

MONOGRAFÍA OPIÁCEOS

adicciones

Vol. 17, suplemento 2

2005

ISSN 0214-4840

2005 Vol. 17, Suplemento 2- Pag. 1-340

MONOGRAFÍA OPIÁCEOS

adicciones



Subvencionado por:

Delegación del Gobierno para
el Plan Nacional sobre Drogas



**EDITORES: JUAN JOSÉ FERNÁNDEZ MIRANDA Y
MARTA TORRENS MELICH**

Director de Adicciones: Amador Calafat**Editores asociados:** Elisardo Becoña y Julio Bobes**Comité editorial**

Francisco Alonso Fernández.
Catedrático de Psiquiatría (emérito), Madrid
Emilio Ambrosio Flores.
Universidad Nacional de Educación a Distancia, Madrid
Peter Anderson.
Public Health Consultant, Nijmegen, Países Bajos
Tom Babor.
Connecticut University, Farmington, Connecticut, Estados Unidos
Jean Bergeret.
Catedrático de Psicología (emérito), Lyon, Francia
Mats Berglund.
Lund University, Malmö, Suecia
Colin Brewer.
The Stapleford Centre, Londres, Reino Unido
Teresa Brugul.
Agència de Salut Pública de Barcelona, Barcelona
Miguel Casas.
Hospital Vall d'Hebron, Barcelona
Cheryl Cherpitel.
National Alcohol Research Center, Berkeley, California, Estados Unidos
Luis de la Fuente.
Instituto de Salud Carlos III, Madrid
Enrique Echeburúa.
Universidad del País Vasco, San Sebastián
Griffith Edwards.
National Addiction Center, Londres, Reino Unido
Maggi Farré.
Instituto Municipal de Investigación Médica, Barcelona

Joanne Fertig.
National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism, Rockville, Maryland, Estados Unidos
Francesc Freixa Santfeliu.
Ex-Presidente de Sociodrogalcohol, Barcelona
Normal Giesbrecht.
Centre for Addiction and Mental Health, Toronto, Canadá
Antoni Gual Solé.
Unitat de Alcoholologia de la Generalitat de Catalunya, Barcelona
William B. Hansen.
Tanglewood Research Inc, Greensboro, North Carolina, Estados Unidos
Nick Heather.
Norumbria University, Newcastle Upon Tyne, Reino Unido
Ronaldo Laranjeira.
Brazilian Society of Addiction, Sao Paulo, Brasil
Carmen Leal Cercós.
Universidad de Valencia, Valencia
Karl Leukefeld.
Multidisciplinary Research Center on Drug and Alcohol Abuse, Lexington, Kentucky, Estados Unidos
Karl Mann.
University of Heidelberg, Heidelberg, Alemania
Una McCann.
Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, Estados Unidos
William R. Miller.
University of New Mexico, Albuquerque, New Mexico, Estados Unidos
Miguel Navarro García.
Universidad Complutense de Madrid, Madrid

Esa Österberg.
National Research and Development Centre for Welfare and Health, Helsinki, Finlandia
Moira Plant.
University of the West of England, Bristol, Reino Unido
José Antonio Ramos.
Universidad Complutense, Madrid
George Ricaurte.
Johns Hopkins University School of Medicine, Baltimore, Maryland, Estados Unidos
Juan Rodés Teixidor.
Hospital Clinic, Barcelona
Fernando Rodríguez de Fonseca.
IMABIS, Hospital Carlos Haya, Málaga
Jesús Rodríguez Marín.
Universidad Miguel Hernández, San Juan, Alicante
Alicia Rodríguez Martos.
Agència de Salut Pública de Barcelona, Barcelona
Stephen Rollnick.
University of Wales, Llanedeyrn, Reino Unido
Miguel Sánchez Turet.
Universidad de Barcelona, Barcelona
Joaquín Santodomingo Carrasco.
Hospital Ramón y Cajal, Madrid
Kaija Seppä.
University of Tampere, Tampere, Finlandia
Marta Torrén.
Hospital de Ntra. Sra. del Mar, Barcelona
Miguel Angel Torres Fernández.
Ex-Presidente de Sociodrogalcohol, Valencia
Alfonso Velasco.
Universidad de Valladolid, Valladolid

Comité de redacción

Miquel Amengual Munar.
Consell de Mallorca, Palma de Mallorca
Jesús Bedate Villar.
Universidad de Valencia, Valencia
Cesáreo Fernández Gómez.
Irefrea, Bilbao
José Ramón Fernández Hermida.
Universidad de Oviedo, Oviedo
Juan José Fernández Miranda.
Servicio de Salud Mental del Principado de Asturias, Gijón
Xavier Ferrer Pérez.
Fundación Salud y Comunidad, Barcelona

José Antonio García del Castillo.
Universidad Miguel Hernández, Alicante
Josep Guardia Cenegrini.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
Montse Juan Jerez.
Irefrea, Palma de Mallorca
M^a Angeles Lorenzo Lago.
Hospital Gil Casares, Santiago de Compostela
Juan José Llopis Llácer.
Unidad de Conductas Adictivas, Castelló
Sonia Moncada.
Plan Nacional sobre Drogas, Madrid

Miquel Monrás Arnau.
Hospital Clinic, Barcelona
Enriqueta Ochoa Mangado.
Hospital Ramón y Cajal, Madrid
Alfonso Palmer Pol.
Universitat Illes Balears, Palma de Mallorca
Francisco Pascual Pastor.
Conselleria de Sanitat, Valencia
César Pereiro.
Plan de Galicia sobre Drogas, A Coruña
Juan Luis Recio.
Universidad Complutense, Madrid
Gabriel Rubio Valladolid.
Centro de Salud Mental de Retiro, Madrid
Pilar A. Sáiz.
Universidad de Oviedo, Oviedo

Roberto Secades.
Universidad de Oviedo, Oviedo
Teresa Salvador Llivina.
Centro de Estudios sobre Promoción de la Salud, Madrid
Antonio Terán Prieto.
Centro Ambulatorio de Atención a Drogodependientes "San Juan de Dios", Palencia
Joan Trujols i Albet.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona
José Ramón Varo.
Servicio Navarro de Salud, Pamplona

EDITA: Sociodrogalcohol • TIRADA: 2.000 ejemplares

PORTADA: Martín Impresores, S.L.

I.S.S.N.: 0214-4840 • SVPF: 89010R • DEP. LEGAL: V-1543-1989

IMPRIEME: MARTIN IMPRESORES, S.L. • Pintor Jover, 1 - 46013 VALENCIA

DIRIGIR CORRESPONDENCIA A:

REDACCION ADICCIONES

C/. Rambla, 15, 2ª, 3ª • 07003 Palma de Mallorca

Tel.: (+34) 971727434 • Fax: (+34) 971213306

E-mail: secretaria@adic.e.telefonica.netwww.socidrogalcohol.org

La revista *Adicciones* publica artículos originales sobre el tratamiento, la prevención, estudios básicos y descriptivos en el campo de las adicciones, como son las drogas ilegales, el alcohol, el tabaco o cualquier otra adicción, 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 ese tema.

Frecuencia. *Adicciones* publica 4 números al año en Marzo, Junio, Septiembre y Diciembre. Puede publicar además números suplementarios y monográficos.

Secciones. *Adicciones* consta de las secciones de editorial, artículos originales, informes breves, artículos de revisión, sección internacional (europea y latinoamericana) y cartas al director.

Idioma. La revista se publica en español, aunque admite artículos en inglés, especialmente en los apartados de editorial e informes breves. Cuando se publica un artículo en inglés aparece al mismo tiempo su traducción en español, o un amplio resumen del mismo en español.

Manuscritos. Los autores deben seguir las normas de publicación de la revista *Adicciones* para la preparación de sus manuscritos y la lista de comprobación del manuscrito antes de ser enviado para su consideración de publicación a la revista. Las mismas aparecen al final del número de forma resumida y en forma completa puede ser consultado en www.socidrogalcohol.org.

Los autores enviarán, junto con los demás documentos exigidos, una copia del artículo mecanografiado a doble espacio, así como una copia en soporte informático (conservando el autor copia del mismo) a las siguientes señas: Director de *Adicciones*. Rambla, nº 15, 2º, 3ª. 07003 Palma de Mallorca. Además del envío por correo postal, y para agilizar el proceso, puede enviar el trabajo por correo electrónico a: secretaria@adic.e.telefonica.net

Guías éticas. *Adicciones* está adherida a las guías éticas de publicación de las revistas de adicciones, el *Acuerdo de Farmington*, acuerdo por el que se regirá el proceso de revisión de los trabajos y al que los autores que envíen sus manuscritos a la revista *Adicciones* tienen que adherirse estrictamente. Este acuerdo ha sido elaborado por la *International Society of Addiction Journal Editors* (ISAJE), de la que la revista *Adicciones* es miembro.

Conflicto de intereses. El autor o autores deben indicar si tienen conflicto de intereses, especialmente referido a la financiación que ha recibido el estudio realizado (directa o indirecta) y si tiene conexiones con la industria del tabaco, alcohol o industria farmacéutica, u otras relaciones que puedan llevar a un conflicto de intereses.

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.

Separatas. Cada autor recibirá un ejemplar del número donde se ha publicado el artículo. También puede encargar aparte separatas del mismo. Se enviará a los autores el artículo publicado en formato pdf.

Suscripciones y números sueltos. Suscripciones y números sueltos. Para suscribirse a la revista se debe rellenar el correspondiente boletín de suscripción, que aparece en la revista o en www.socidrogalcohol.org, y enviárselo a: *Adicciones*. Rambla, nº 15, 2º, 3ª. 07003 Palma de Mallorca. Para solicitar números sueltos deben dirigirse a la misma dirección o al e-mail: secretaria@adic.e.telefonica.net.

Precio de la suscripción. La revista se envía gratuitamente a los socios de *Socidrogalcohol*.

La suscripción individual en España es de 36 euros al año para los cuatro ejemplares, y suplementos que se publiquen, 9 euros para ejemplares sueltos y 13 euros por cada monográfico. La suscripción institucional en España es de 90 euros al año para los cuatro números y otros suplementos que se publiquen.

La suscripción individual para otros países es de 55 euros al año para los cuatro ejemplares y suplementos. La suscripción institucional es de 125 euros al año.

Cambio de dirección. Para informar sobre cambios de dirección de socios deben dirigirse al e-mail: socidrogalcohol@socidrogalcohol.org o al tel.: 93 210 38 54; para cambios de dirección de suscriptores dirigirse a: secretaria@adic.e.telefonica.net, o al tel.: 971 727 434

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

Subvencionado por:

Delegación del Gobierno para
el Plan Nacional sobre Drogas



MONOGRAFÍA OPIÁCEOS

Editores:

**Juan José Fernández Miranda y
Marta Torrens Melich**

Los artículos de este número monográfico han sido aceptados para su publicación después de haber pasado por el proceso de revisión de expertos (revisores).

Indice

INTRODUCCIÓN

Introduction

1. EVOLUCIÓN DE LA DEPENDENCIA DE HEROÍNA Y SU ASISTENCIA EN ESPAÑA
Heroin dependence and health care evolution in Spain
Luis San Molina 9

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS Y NEUROBIOLÓGICOS DE LOS OPIÁCEOS

Pharmacologic and neurobiological aspects

2. FARMACOLOGÍA DE LOS OPIOIDES
Pharmacology of opioid drugs
Yolanda Álvarez y Magí Farré 21
3. NEUROBIOLOGÍA DE LA ADICCIÓN A OPIÁCEOS
Neurobiology of opioid addiction
Olga Valverde y Rafael Maldonado 41
4. GENÉTICA Y DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS
Genetics and opioid dependence
Francina Fonseca, Rocío Martín-Santos y Marta Torrens 57

ASPECTOS CLÍNICOS. CÓMO SON LOS HEROINÓMANOS Y CÓMO LOS EVALUAMOS

Clinical aspects. Who are the heroin users an how to evaluate them

5. INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN DE LA DEPENDENCIA DE HEROÍNA.
Evaluation instruments in heroin dependence
Pilar Alejandra Sáiz Martínez, M^a Paz García-Portilla González, M^a Teresa Bascarán Fernández
M^a Begoña Paredes Ojanguren, Sara Martínez Barrondo, Luis Jiménez Treviño y Julio Bobes García..... 81
6. TRASTORNOS DE PERSONALIDAD Y DEPENDENCIA DE HEROINA:
UNA RELACIÓN POR DETERMINAR
Personality disorders and heroin dependence: a relationship to discover
Juan José Fernández Miranda y Eduardo Gutiérrez Cienfuegos..... 95

7. **COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA Y TRASTORNO POR DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS: DEL DIAGNÓSTICO AL TRATAMIENTO**
Psychiatric comorbidity and opioid dependence disorder: from diagnosis to treatment
 Gerard Mateu, Mònica Astals y Marta Torrens..... 111
8. **COMPLICACIONES SOMÁTICAS. DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA INFECCIÓN POR VIH, VHB, VHC Y TUBERCULOSIS EN EL PACIENTE HEROINÓMANO. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**
Somatic complications. Diagnosis and management of infections by HIV, HBV, HCV and tuberculosis in heroin patient. Drug interactions
 Antonio Terán, Ana Álvarez, Rafael Sánchez y M^a Ángeles Alvaro..... 123
9. **MUERTE POR SOBREDOSIS: DE LA REACCIÓN AGUDA TRAS CONSUMO DE OPIÁCEOS A LA MUERTE ASOCIADA AL POLICONSUMO.**
Fatal Overdose: from opiate acute reaction to polydrug-related death
 César Pereiro Gómez, Ana Bermejo Barrera y Benito López de Abajo..... 151

ASPECTOS TERAPÉUTICOS. REVISIÓN DE LA EVIDENCIA Y NUEVAS PERSPECTIVAS

Therapeutic aspects. Review of evidence and new perspectives

10. **EFFECTIVIDAD DE LOS PROGRAMAS DE MANTENIMIENTO CON METADONA**
Methadone maintenance treatment effectiveness
 Juan José Fernández Miranda..... 167
11. **LA PERSPECTIVA DE LOS USUARIOS SOBRE LOS TRATAMIENTOS DE MANTENIMIENTO CON METADONA: UNA REVISIÓN CENTRADA EN LA SATISFACCIÓN CON EL TRATAMIENTO**
Users' views of methadone maintenance treatment: a review focused on satisfaction with treatment
 Joan Trujols y José Pérez de los Cobos..... 181
12. **SITUACIÓN ACTUAL DE LOS PROGRAMAS DE DESINTOXICACIÓN ¿CUÁNDO Y CÓMO DESINTOXICAR?**
Current situation of the Programs of Detoxification. When and how detoxify?
 José Eduardo Carreño Rendueles, Rafael Campos Cloute y Julio Bobes García..... 205
13. **SITUACIÓN ACTUAL DE LOS PROGRAMAS CON NALTREXONA EN LA DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS. REVISIÓN DE SU EFECTIVIDAD**
Update on naltrexone programmes in the treatment of opioid dependence: a review of their effectiveness
 Enriqueta Ochoa y Agustín Madoz-Gúrpide..... 223

ESTRATEGIAS DE REDUCCIÓN DE DAÑOS

Harm reduction strategies

14. PROGRAMAS DE PRESCRIPCIÓN DE HEROÍNA
Heroin prescription programs
Miguel Maset 235
15. PROGRAMAS DE JERINGUILLAS
Syringe Programs
Manuel Romero Vallecillos, Eugenia Oviedo-Joekes, Joan Carles Mach Cerdà e
Iñaki Markez Alonso 257
16. CONSUMO DE MENOS RIESGO: TÉCNICAS DE INYECCIÓN MÁS SEGURA Y
PREVENCIÓN DE SOBREDOSIS.
Minimum risk consumption: safer injecting techniques and overdose prevention
César Pereiro Gómez 277
17. SALAS DE CONSUMO: ENTRE INNOVACIÓN Y MAL MENOR EN
POLÍTICAS DE DROGAS
Drug consumption facilities: between innovation, and policies of the not-so-bad
Enrique Ilundain. Grup Igia y Iñaki Márkez. Ekimen 287

ASPECTOS PREVENTIVOS

Preventive aspects

18. ¿SE PUEDE PREVENIR EL CONSUMO DE HEROÍNA?
Is it possible to prevent the use of heroin?
Amador Calafat y Elisardo Becoña 299

ASPECTOS JURÍDICOS

Legal aspects

19. LA HEROÍNA EN EL DERECHO PENAL ESPAÑOL
Heroin in the spanish penal code
Sergio Herrero Álvarez 321

Evolución de la dependencia de heroína y su asistencia en España

LUIS SAN MOLINA

Unidad integrada de psiquiatría. H.S. Rafael - H. Univ. Vall d'Hebrón.

Enviar correspondencia a: Dr. Luis San Molina. C/Valencia 127 2º 1º. 08011 Barcelona. Correo -e: 126360@comb.es

RESUMEN

En España la asistencia al fenómeno de la dependencia de heroína ha ido evolucionando desde su inicio en los años ochenta hasta la actualidad. Al inicio de la epidemia la oferta asistencial era escasa y limitada, de difícil acceso y en general poco atractiva para los usuarios potenciales que o entraban en programas libres de drogas o eran rechazados por parte de la mayoría de los programas asistenciales existentes. A medida que los consumidores de heroína sufrían situaciones de riesgo elevado para su salud y para el resto de la población, y sobre todo en relación con la aparición de la epidemia de la infección por el VIH, se fue aceptando la necesidad de un nuevo marco conceptual que considerase el consumo de drogas como un problema multifactorial, con aspectos sanitarios, sociales y de comportamiento fundamentales para conseguir su comprensión. Así, conseguir la abstinencia de drogas (cambio de pautas de conducta) y la reinserción (cambio de pautas sociales) ya no podían ser los únicos objetivos planteables a la hora de establecer una estrategia de intervención en población toxicómana, y se reconocieron objetivos de reducir la morbi-mortalidad o mejorar la calidad de vida del toxicómano sin modificar el hecho de la dependencia. Estos cambios llevaron al desarrollo de los programas de mantenimiento con metadona de alto y bajo umbral, los programas de intercambio de jeringuillas y dispensación de preservativos, y a la adaptación de los diferentes recursos asistenciales (unidades de desintoxicación, comunidades terapéuticas), a las nuevas estrategias terapéuticas.

Palabras clave: *Dependencia de heroína, asistencia sanitaria, evolución, epidemiología, problemas de salud, España.*

ABSTRACT

Since the earliest 80's, the health care supply of heroin dependent subjects has suffered many changes in Spain. At the start of the heroin epidemic in Spain, the health care supply to the drug addicts was rare, limited and difficult, and in general not attractive for the users who were submitted to an all or nothing treatment strategy: either they entered a drug free program or they were condemned to the rejection by most of the existing treatment programs. As drug users represented a high risk condition not only for their own health but also for the general population, a change in the drug addiction treatment policies had to be made. Drug abuse had to be considered a multifactorial disease with health, social and behavioural aspects. Achieving abstinence (changes in behavioural patterns) and social reintegration (more adaptative social patterns) could not be the only objectives. Intermediate objectives, like reducing morbidity (e.g. decreasing the spread of HIV infection) and mortality (e.g. decreasing overdoses) and improving the quality of life of the drug addicts were adequate strategies. Methadone maintenance programs (both abstinence and harm reduction oriented), syringe exchanges and condoms dispensing programs were developed. Also, detoxification inpatient units and residential resources had to be adapted to the new therapeutic strategies.

Key words: *Heroin dependence, health care, evolution, epidemiology, health problems, Spain.*

INTRODUCCION

En 1948, la Organización Mundial de la Salud (OMS) incluyó por primera vez la dependencia de alcohol en la Clasificación Internacional de Enfermedades, y la Asociación Médica Americana (AMA) no aceptó el término Toxicomanía como una categoría diagnóstica hasta 1956. Desde el inicio del fenómeno hasta nuestros días, el patrón de consumo de drogas ha evolucionado como lo demuestran algunos de los estudios epidemiológicos ya clásicos llevados a cabo en nuestro país^{1,2}. Inicialmente, el problema se reducía al consumo de alcohol y derivados del cáñamo en las zonas suburbanas de las grandes ciudades y en algunos grupos marginales o elitistas. Durante la década de los sesenta aumentó de forma considerable el número de consumidores de otras drogas, extendiéndose el fenómeno a las clases medias de la sociedad e incorporándose al consumo sustancias como la heroína, la cocaína, los alucinógenos y otros fármacos psicoactivos. Sin embargo, este fenómeno sólo tenía repercusiones en el ámbito inmediato de los afectados, que se traducían en trastornos de conducta y en consecuencias sociales, pero sin causar alarma en el conjunto de la sociedad que seguía viendo el fenómeno del consumo de drogas como algo ajeno y lejano.

Posteriormente, y bajo la influencia de los medios de comunicación social, el consumo de drogas se asoció a una nueva forma de peligrosidad social y fue entonces cuando se produjo una gran preocupación en el conjunto de la sociedad y por tanto de sus representantes políticos, de los medios de comunicación y de los profesionales sanitarios³. Con este crecimiento del fenómeno se empezaron a detectar nuevos problemas asociados a la toxicomanía en relación con las nuevas sustancias o la vía de administración, que cambian el panorama de la morbi-mortalidad en estos pacientes. Así eran más frecuentes las muertes en drogadictos⁴, los accidentes⁵, los ingresos hospitalarios por patología orgánica asociada⁶, la asistencia en los servicios de urgencias⁷, las complicaciones del embarazo y de los neonatos⁸, en definitiva todas las

posibles complicaciones de esta nueva patología⁹. Esta primera asociación entre seguridad ciudadana y drogadicción y en la que la toxicomanía fue considerada como el problema de una serie de individuos, fue seguida por otra configurada por la aparición del SIDA, manifestada de forma dramática por la epidemia de infección por el VIH entre los adictos a drogas por vía parenteral (ADVP)¹⁰, y otras enfermedades transmisibles como las hepatitis o la tuberculosis¹¹ con lo que se creó un nuevo problema de salud pública en relación con el trastorno por uso de sustancias (TUS) que aún en actualidad sigue representando una elevada carga asistencial¹².

Al evolucionar el patrón de consumo, también evolucionó el marco conceptual de la atención a los pacientes con un TUS. Inicialmente, la toxicomanía se consideró como una desviación de orden social, y posteriormente, como un trastorno del comportamiento. A partir de esta conceptualización se crearon servicios específicos en el área de la salud mental y de los servicios sociales que asumían el tratamiento del problema, frente a la indiferencia, y en muchos casos, el rechazo del resto de la red asistencial general. La oferta asistencial a los drogadictos era escasa y limitada, puesto que los recursos eran escasos y poco variados, de difícil acceso y en general poco atractivos para los usuarios potenciales que se encontraban sometidos a una lógica del todo o nada: o entraban en programas libres de drogas o estaban condenados al rechazo por parte de la mayoría de los programas asistenciales existentes. El único objetivo de esta oferta pasaba por la abstinencia inmediata y absoluta de cualquier droga, en la esperanza de que la corrección del trastorno conductual facilitaría la reconstrucción de un entorno social, familiar y laboral adecuado a las peculiaridades del adicto. La eliminación de la dependencia y la consecución de la abstinencia debería ser definitiva de un nuevo estilo de vida. Sería el objetivo más ambicioso y que implicaría cambios mayores en el toxicómano, y por lo mismo, uno de los más difíciles de obtener en primera instancia.

En la medida en que los consumidores de drogas sufrían situaciones de riesgo elevado para su salud y para el resto de la población, se fue aceptando la evidencia de que no era posible erradicar el fenómeno, por lo que se generó un nuevo marco conceptual que consideraba el consumo de drogas como un problema sometido a múltiples factores y con aspectos sanitarios, sociales y de comportamiento fundamentales para conseguir su comprensión. Puesto que los problemas eran diversos se imponía la determinación de las variables que intervenían y las correlaciones variable/estrategia de actuación que permitieran establecer unos criterios de intervención con una metodología fiable y contrastada. En definitiva, una indicación terapéutica diferencial en el campo de la asistencia en drogodependencias¹³. Conseguir la abstinencia de drogas (cambio de pautas de conducta) y la reinserción (cambio de pautas sociales) ya no podían ser los únicos objetivos planteables a la hora de establecer una estrategia de intervención en población toxicómana, puesto que otras podían tener más consistencia y pragmatismo, como por ejemplo, reducir la morbi-mortalidad o mejorar la calidad de vida del toxicómano sin modificar el hecho de la dependencia, o evitar la difusión de enfermedades a partir de este grupo de riesgo. Por tanto, conseguir mejorar y aumentar la frecuencia de contactos con el sistema sanitario el mayor tiempo posible, disminuir el intervalo de tiempo transcurrido entre el inicio del consumo y la primera demanda asistencial (detección e intervención precoz), evitar embarazos no deseados, prevenir enfermedades transmisibles, etc..., se han convertido en importantes objetivos parciales que se proponen alcanzar los equipos y profesionales que trabajan en estructuras asistenciales para sujetos drogodependientes.

EPIDEMIOLOGIA. INDICADORES DE TRATAMIENTO

A tenor de los datos recogidos por el Observatorio Español sobre Drogas¹³ se

puede extrapolar cual ha sido la evolución del fenómeno en nuestro país. Así en el indicador "admisiones a tratamiento" en los últimos años se ha observado un descenso importante de las admisiones a tratamiento debidas a la heroína como droga principal, mientras que la edad media de los sujetos ha aumentado considerablemente entre 1991 y 2001. Además en la última década se ha producido un cambio radical en la vía predominante de administración con una disminución marcada de la proporción de inyectores actuales entre los tratados por heroína, que ha pasado de un 49,6% en 1996 a un 31,1% en 2001. Otro dato de interés es que la proporción de admitidos a tratamiento para los que se desconoce el estado serológico frente al VIH es aún muy importante (39,2%), siendo más alta entre los tratados por primera vez (57,1%) que entre los previamente tratados (28,1%).

También en el indicador "urgencias hospitalarias por reacción aguda a sustancias psicoactivas" se observa una disminución importante de las menciones de heroína (61,4% en 1996, 40,5% en 2000 y 33,5% en 2001) y un aumento de las menciones de cocaína. En cualquier caso, a partir de 1999 la heroína ha dejado paso a la cocaína como la droga más frecuentemente mencionada en los casos que acuden a los servicios de urgencias generales.

La infección por el VIH y el desarrollo posterior del sida ha sido desde su aparición uno de los principales problemas asociados con el uso de drogas en España. Desde 1981, año en el que comenzó la epidemia, hasta el 31 de diciembre de 2002 se habían diagnosticado en España un total de 65.025 casos de sida, de los que el 64,4% estaban relacionados con la inyección de drogas. Se estima que en 2002 se diagnosticaron en España 2.437 nuevos casos de sida, de los que un 52,1% se atribuyeron a la inyección de drogas. El número anual de nuevos diagnósticos de sida asociados a la inyección (incidencia anual) ha descendido de forma importante entre 1994 y 2001. El descenso 1994-2001 puede atribuirse al conjunto de los avances de la lucha contra el sida y al abandono

no de la inyección como forma mayoritaria de administración de la heroína. Por otra parte, la estabilización actual de la incidencia de sida en niveles todavía elevados parece indicar que el impacto de los nuevos tratamientos antiretrovirales ha tocado techo y se necesita mantener las intervenciones preventivas para evitar nuevas infecciones.

En relación con la mortalidad directamente relacionada con el consumo de drogas en 2001 se recogieron 496 muertes por reacción aguda tras el consumo sustancias psicoactivas. La proporción de fallecidos por reacción aguda a drogas en que se encuentran opioides o sus metabolitos (atribuibles en su gran mayoría al consumo de heroína) ha descendido de forma lenta desde 1983. Igualmente, ha disminuido, aunque de forma más acentuada, la proporción de muertes en que se detectan exclusivamente opioides, pasando de 21,6% en el período 1983-1989 a 9,1% en 1998-2001.

LOS PROBLEMAS DE SALUD EN LOS TOXICÓMANOS

A finales de los años ochenta los programas asistenciales se orientaban a la abstinencia del consumo de drogas y a la reinserción social, con un claro predominio de los programas libres de droga. La progresiva degradación de la población toxicómana con graves complicaciones orgánicas, psiquiátricas y sociales y muy especialmente con la irrupción de la epidemia del VIH/sida obligó a modificar esta filosofía asistencial planteándose nuevos objetivos terapéuticos en los que predominaba el conseguir el acercamiento de los recursos asistenciales a aquellos que no lo solicitaban abriéndose paso una nueva concepción de la asistencia hacia una política de reducción del daño, con lo que se modificaron los objetivos terapéuticos y se establecieron nuevas prioridades.

1. Incrementar el número de pacientes toxicómanos en contacto con los recursos asistenciales.

Lograr que más personas acudan a tratamiento y en una fase temprana son estrategias necesarias a desarrollar. Aunque los conceptos de "más toxicómanos a tratamiento" y "cuanto antes a tratamiento" son, hasta cierto punto, conceptos distintos, es útil plantearlos conjuntamente. El primer concepto se refiere a la posibilidad de aumentar el porcentaje de la población total de sujetos drogodependientes que se inscribe en un tiempo determinado para recibir tratamiento (ya sea en fase temprana de su toxicomanía o de reincidencias). La finalidad en este caso consiste en lograr que en vez, por ejemplo, de que uno de cada diez toxicómanos se ponga en contacto durante un período tiempo determinado con un organismo de ayuda, los servicios de tratamiento lleguen a conseguir que cinco de cada diez individuos busquen tales contactos en el mismo periodo de tiempo. El segundo concepto, afín al primero, se centra de manera más estricta en los esfuerzos por estimular a los consumidores de drogas a que busquen ayuda en una fase más temprana de su toxicomanía. El elemento común de esos dos conceptos es la intención de llevar a tratamiento a toxicómanos que, de lo contrario, no recibirían ayuda en un momento determinado. Tales medidas pueden tener consecuencias potencialmente beneficiosas: se podría reducir el conjunto total de consumidores de drogas; se podría deshabituarse antes a la gente habituada a inyectarse; y la labor de orientación personal podría reducir prácticas peligrosas de inyectarse drogas o el comportamiento sexual peligroso entre los toxicómanos. Aunque no es de por sí evidente que si se logra incluir a un nuevo sector de pacientes éstos vayan a aceptar siempre de hecho la ayuda que se les ofrece. No se trata de formular una observación negativa sino de recordar la complejidad que puede tener el problema y dar prioridad a una serie de medidas experimentales para encarar estas cuestiones¹⁵. Deberán seguir realizándose esfuerzos para mejorar el contacto de los

sujetos toxicómanos, intentando atraer a tratamiento aquellos pacientes reacios a acudir a los centros.

2. Programas de tratamiento con objetivos parciales o de carácter paliativo.

Los programas de reducción de daños ya se han utilizado en otros campos de la salud frente a problemas de difícil solución o erradicación, como pueden ser los accidentes de tráfico, el tabaquismo o el uso de alcohol. Medidas como limitaciones de la velocidad, la inspección técnica de vehículos, el uso obligatorio del casco en motoristas son medidas que pretenden reducir los daños producidos por los accidentes de tráfico; los cigarrillos bajos en nicotina, la acotación de zonas para fumadores, etc..., reducen algunos de los daños producidos por el tabaquismo; limitaciones en la edad, el uso entre automovilistas o en el trabajo limitan los perjuicios que puede ocasionar el uso de alcohol.

En el campo de la adicción la OMS¹⁶ ha propuesto una serie de estrategias alternativas dirigidas a reducir el riesgo de infección por el VIH entre usuarios de drogas por vía parenteral, de forma que además de facilitar información sobre el contagio y la enfermedad, se insiste en facilitar instrucciones sobre la descontaminación del material para inyectarse y también en la facilitación del acceso a jeringuillas y agujas estériles, con ello se facilita el contacto con un buen número de adictos, se obtienen buenos índices de retención, no se incrementa el uso de drogas ni se produce una disminución de la demanda de tratamiento y constituye un buen canal para la información y el asesoramiento sobre el SIDA, la planificación familiar y otros problemas de tipo social o familiar¹⁷.

En España estos programas se iniciaron de forma cautelosa pero actualmente tienen el total soporte de la Administración y de los profesionales.

3. Facilitar los instrumentos profilácticos para prevenir las infecciones más prevalentes entre toxicómanos: programas de intercambio de jeringuillas y dispensación de preservativos.

En nuestro país, en el que se obtienen jeringuillas con facilidad en cualquier oficina de farmacia a un precio asequible, reproducir la polémica que existe en otros lugares^{18,19} sobre la entrega gratuita de este material, podría tener efectos contraproducentes. De todos modos, hay que seguir suministrando material inyectable de un solo uso y folletos explicativos a los adictos a drogas, ya sea directamente, ya sea a través de recursos comunitarios que estén en contacto con ellos (grupos de autoayuda, cooperativas de jóvenes, asociaciones marginales, etc.). En las zonas donde no existen estos recursos, habría que impulsar su creación, debido a que pueden ser un vehículo de información y modificación de algunos hábitos. A pesar de las importantes diferencias culturales y sociales que caracterizan el consumo de drogas entre distintos países, desde hace ya muchos años se han comunicado buenos resultados en este sentido²⁰ que desmienten el supuesto de que los ADVP no son capaces de cambiar su comportamiento adictivo y sexual en relación con problemas de salud, ajenos a la sustancia propiamente dicha. La inclusión en los envases de jeringas y agujas con una leyenda advirtiendo de los peligros de compartir material inyectable, puede ser de utilidad si va acompañada de otros esfuerzos en el mismo sentido.

4. El tratamiento como forma de prevención.

Es difícil establecer una división estricta entre prevención y tratamiento puesto que en muchos aspectos el tratamiento equivale a prevención. Si se consigue convencer a un colectivo de población usuaria de que se someta a tratamiento, comportará el aumento de dicho colectivo y evitará la aparición de

complicaciones. Para todas las enfermedades se reconoce que el tratamiento debe contribuir a mitigar el mal y a mejorar el resultado final, este principio también es aplicable al tratamiento de las drogodependencias. Sin embargo, en este caso hay que puntualizar el término "precoz", puesto que es frecuente que los toxicómanos no pidan ayuda para resolver su problema ni acudan a los servicios hasta que se sienten obligados a hacerlo. En dichas condiciones el tratamiento precoz consiste a menudo en ofrecer ayuda cuando se detecta la existencia del problema y no cuando se solicita. Hay formas de intervención que sirven como mecanismos de detección y rápida remisión de casos, aunque ése no sea precisamente su objetivo, y que se pueden considerar como programas de prevención secundaria. Como modelo de prevención médica el control de las enfermedades infecciosas es un buen ejemplo de acción preventiva en el campo sanitario, sin embargo esas enfermedades no sólo se deben a una infección sino que existen otros factores relacionados con el sujeto y el medio en el cual se desarrolla la enfermedad. Por ejemplo se sabe que la propagación de una enfermedad se puede contener no sólo eliminando el agente infeccioso sino también haciendo al sujeto menos vulnerable o modificando las condiciones ambientales que facilitan la transmisión. Evidentemente esta estrategia exige un profundo conocimiento de la etiología y la patogénesis de la enfermedad, por ello este modelo médico resulta poco útil para prevenir trastornos psicosociales como el uso de drogas, cuyas causas en general no están bien delimitadas²¹.

Para abordar el problema de las drogas (tanto desde el punto de vista clínico como preventivo), es necesario reconocer la importancia de los factores psicosociales. Los estudios realizados en el campo del alcohol son un buen ejemplo de la estrecha relación entre la disponibilidad y el uso, con lo cual es probable que ocurra lo mismo con la mayoría de las drogas. Además para una buena planificación y diseño de programas de prevención es preciso determinar claramente la población

destinataria de forma que se dirija hacia personas muy expuestas por razones genéticas, biológicas, sociales, culturales, laborales o de otro tipo.

5. Adecuar los actuales recursos asistenciales a las demandas asistenciales del futuro: incremento del control y tratamiento de la patología orgánica asociada al consumo, funciones de los Programas de Mantenimiento con Metadona, las Unidades de Desintoxicación, Asistencia Primaria, etc.

La necesidad de atender las patologías orgánicas sólo se podrá cubrir con la incorporación de equipos sanitarios a los centros de tratamiento, las dificultades que ello representa vienen determinadas por las limitaciones de carácter presupuestario y adicionalmente por la ampliación de los objetivos asistenciales a tenor de la nueva tipología de los pacientes que acuden en demanda de asistencia. Los profesionales de este campo estaban habituados a trabajar en un marco donde los objetivos terapéuticos iban encaminados a la abstinencia mientras que ahora deben intervenir en situaciones más límite y en muchas ocasiones con pacientes terminales. Desde 1985 las muertes por SIDA entre toxicómanos por vía parenteral han ido creciendo de forma ininterrumpida y teniendo presente la actual cifra de portadores entre toxicómanos es previsible que en los próximos años seguirán produciéndose estas muertes. Todo ello requerirá que los centros de tratamiento estén capacitados para atender estos pacientes en una situación orgánica grave y a los cuales se les debe ofrecer una mejora en su calidad de vida por el tiempo de vida que les reste.

5.1. Los Programas de Mantenimiento con Metadona (PMM)

Los programas sustitutivos con agonistas opiáceos han demostrado su elevada eficacia y efectividad, siendo en la actualidad el tratamiento más utilizado en pacientes con depen-

dencia de opiáceos en aquellos países donde se encuentran disponibles. El tratamiento de mantenimiento con metadona además se ha consolidado como un instrumento de potencial valor para reducir la prevalencia del VIH a través de varios mecanismos, como son:

- 1) Eliminando o reduciendo la vía intravenosa en la administración de drogas;
- 2) Reduciendo o eliminando los periodos de intoxicación y abstinencia, que pueden conducir a prácticas sexuales poco seguras;
- 3) Fomentando la recuperación psicosocial por lo que se reducen los riesgos de la prostitución y de las prácticas sexuales poco seguras.

Las limitaciones del tratamiento y las dificultades para elaborar una vacuna, hacen que la mayoría de los esfuerzos deban encaminarse a interrumpir la vía de transmisión del virus, desde una persona infectada -no necesariamente enferma- a otra susceptible²². En consecuencia, sobre los tres factores de riesgo - contacto sexual con VIH positivos, utilización (voluntaria o fortuita) de material inyectable contaminado y transfusión de hemoderivados contaminados - se han desarrollado distintas propuestas preventivas: utilización de preservativos en las relaciones sexuales; utilización de material inyectable estéril y de un solo uso y su destrucción una vez utilizado; control de donantes de sangre; etc. Concretamente, en el caso de los ADVP, la recomendación de modificar sus hábitos sexuales y adictivos es especialmente importante^{20,23}. Los profesionales que tienen contacto con ADVP, tanto en centros específicos de tratamiento y reinserción, como en la red asistencial general -servicios sociales de base, servicios de enfermedades infecciosas, centros de salud ...-, deben esforzarse en transmitir que el peligro de contagio por VIH es una amenaza para la salud tan grave como la propia heroína. En aquellas ocasiones en que no se consigue la abstinencia a drogas, hay que insistir en que el adicto utilice material inyectable de un solo uso y lo destruya después de utilizarlo. Si bien la práctica de los denominados "contratos terapéuticos" ha mejorado los indicadores de

eficacia y eficiencia de muchos centros, tiene el inconveniente de dificultar la atención a otros problemas de salud de los drogodependientes y alejar de los servicios asistenciales a personas que lo necesitan.

Debido a que el uso de varias drogas es muy frecuente²⁴ y a que el número de personas que han utilizado heroína en alguna ocasión supera en mucho el número de los que la utilizan periódicamente²⁵, la información sobre la prevención del SIDA no debe reducirse a los ADVP, sino que tiene que llegar a adictos a otras drogas y grupos de riesgo. Como se ha indicado anteriormente, merecen especial atención por su repercusión sobre el conjunto de la población, los/as adictos/as que ejercen la prostitución.

En lo concerniente a nuestro país el uso de metadona ha perdido la carga de conflictividad que aún le quedaba y se contempla como un instrumento terapéutico más. En ese sentido, el desarrollo y aplicación de las directrices que emanan del Plan Nacional sobre Drogas, así como las que se han establecido en las diversas Comunidades Autónomas, permiten considerar la asistencia a los toxicómanos en claro proceso de normalización y, en consecuencia, podemos dar por finalizada una etapa en la que la polémica suscitada en torno al uso de la metadona había primado por encima de otras consideraciones sanitarias.

5.2. Las Unidades de Desintoxicación Hospitalaria (UDH)

La aparición de este nuevo fenómeno socio-sanitario en nuestro país obligó a la adecuación de los recursos existentes en aquellos momentos y la creación de nuevos que pudieran hacer frente a la nueva demanda asistencial. En este contexto se puede situar la creación de las Unidades de Desintoxicación Hospitalarias que desde su concepción original hasta la actualidad han intentado dar una respuesta adecuada a la situación que ha ido generándose a lo largo de estos años.

Desde la creación de las primeras UDH a finales de los setenta y principios de los ochenta ha ido aumentando el número de camas destinadas a este fin. Este crecimiento ha sido uniforme en la mayor parte del Estado. Inicialmente estas Unidades fueron destinadas a pacientes dependientes de la heroína puesto que esta fue la sustancia que generó una mayor demanda de tratamiento en régimen hospitalario. Las UDH son recursos de tipo específico ubicados en hospitales generales enmarcadas tanto en Servicios Independientes, como en Servicios de Psiquiatría o de Medicina Interna. Son Unidades que por término medio disponen de 3 a 8 camas y que se rigen por sistemas de funcionamiento similares, a pesar de que cada cual tiene peculiaridades específicas en función del tipo de profesionales que trabajan y de su dependencia dentro del hospital²⁶.

Es evidente que la creación de las UDH en los hospitales generales han tenido una serie de repercusiones en el abordaje de pacientes toxicómanos en el seno del hospital. Esto conlleva que cuando se produce el ingreso de un paciente drogodependiente se pueda ofertar un tratamiento de desintoxicación conjuntamente con el tratamiento de la patología orgánica que ha motivado el ingreso, con el fin de que se pueda garantizar que el paciente podrá ser desintoxicado y a la vez no realizará ningún consumo durante su estancia que pueda interferir en el correcto tratamiento de su patología orgánica. También la existencia de las UDH ha permitido que gran parte del personal de enfermería hospitalaria haya estado trabajando en las UDH y posteriormente se hayan incorporado a otras Unidades de Hospitalización aportando una buena formación profesional para atender a estos enfermos que con frecuencia pueden resultar más problemáticos si no se conoce en profundidad su tipología. A menudo la vía de acceso al hospital por parte de los pacientes toxicómanos con patología orgánica es a través del Servicio de Urgencias y también a este nivel se han mejorado los criterios de tratamiento y derivación de pacientes a centros de tratamiento o la resolución de situaciones

vitales como la sobredosis o el tratamiento de la patología orgánica asociada.

En cuanto a las perspectivas de futuro de las UDH deben tener en cuenta la dinámica cambiante del fenómeno de la adicción a drogas. Así la situación vivida en los últimos años no es la misma que en la actualidad y también es necesario prever cambios en el futuro inmediato. Por un lado se ha producido una modificación en el perfil de pacientes atendidos, evidenciándose un empeoramiento en el estado orgánico y que se trata en general de una población de larga evolución que ha realizado múltiples intentos de tratamiento sin conseguir la abstinencia y que con frecuencia presenta una alta prevalencia de psicopatología. Desde el punto de vista orgánico también se ha observado un incremento en la seropositividad de la infección por el VIH. También es cada vez más frecuente observar que los pacientes que ingresan en las UDH son policonsumidores de varias drogas, y en general de altas dosis, lo cual es un factor de complejidad adicional a la hora de diseñar el tratamiento farmacológico. Finalmente, la fuerte introducción de cocaína en el mercado nos debe hacer reflexionar sobre una inminente epidemia a nivel asistencial con nuevas complicaciones desde el punto de vista psiquiátrico y de conciencia de enfermedad de la que habitualmente estos pacientes carecen. Además se debe recordar que muchos de los recursos actualmente existentes para el tratamiento de heroinómanos no tienen utilidad en los cocainómanos, como los programas de mantenimiento con agonistas (metadona) o antagonistas (naltrexona) por lo que las UDH deben adaptarse para enfrentarse a esta nueva adicción.

5.3. Promover la participación activa de los recursos sanitarios y sociales de Atención Primaria.

Durante estos años la implicación de la red sanitaria y social puede considerarse como escasa, en muchos casos el diagnóstico de toxicomanía era equivalente a derivación del paciente a un centro específico de tratamien-

to. En general eran pacientes molestos, poco disciplinados y perturbadores de la dinámica asistencial ya de por sí saturada. Sin embargo cada vez está más aceptado que la planificación del tratamiento debe orientarse en general hacia la Atención Primaria. Ello no implica que deban descartarse los servicios especializados ni el estudio de métodos de tratamiento más eficaces. Ahora bien, el acento debe ponerse en un tipo de atención que no caiga en la tradicional dependencia de servicios especializados puesto que la Atención Primaria y la participación de la comunidad constituye un sistema más económico y eficaz. Este nuevo marco conceptual ha favorecido la creación de una gama más amplia y diversificada de recursos asistenciales, tanto ambulatorios como hospitalarios o residenciales, operando en dos sentidos: por un lado posibilitando la integración de los recursos específicos en la red sanitaria y social general, y por otro, estimulando a estas redes inespecíficas, que antes intentaban evitar la atención a los drogadictos, con el fin de que asuman su responsabilidad en la detección e intervención precoz para tratar los problemas asociados al consumo de drogas.

El sistema de atención sanitaria a nivel primario debe actuar en términos generales como un dispositivo que mejore la calidad de vida del paciente o que obtenga mejoras parciales en el consumo, como pueden ser conseguir periodos de abstinencia cada vez más prolongados, la reducción en la dosis total diaria, o mejoras en las condiciones de la autoadministración. En definitiva, debe reducirse la morbilidad y la mortalidad asociada al consumo de drogas²⁷. Este es un objetivo operativo y que puede estar sometido a una correcta evaluación, a pesar de que el objetivo último de la atención a los drogadictos es su reinserción social. Para que ésta pueda llevarse a cabo, será necesario un estado de salud adecuado para poder seguir todo este camino que se pretende recorrer.

Teniendo en cuenta las experiencias llevadas a cabo en otros países respecto a la implicación de la Atención Primaria en la asistencia en los problemas del alcohol²⁸ se

puede extrapolar que esto también es posible en el campo de las toxicomanías, y no sólo a nivel asistencial, puesto que este tipo de intervención comporta también una tarea de carácter preventivo.

CONCLUSIONES

En España la epidemia de la dependencia de heroína ha tenido y tiene graves consecuencias para la salud individual y pública. La elevada prevalencia de infección por el VIH en esta población ha generado un problema de salud pública de primera magnitud que ha obligado a cambios radicales en el diseño de las estrategias de intervención. El avance en el conocimiento de las bases neurobiológicas de la dependencia de sustancias probablemente pueda cambiar en el futuro el abordaje terapéutico que hoy estamos ofreciendo a nuestros pacientes²⁹ y desde los programas orientados a la abstinencia³⁰ puedan aparecer nuevas opciones de tratamiento que pueden ir desde al administración de otros fármacos agonistas opiáceos como la buprenorfina³¹ y la morfina de liberación retardada³² o la prescripción médica de heroína³³ hasta la utilización de vacunas³⁴ en los que se contemple el abordaje más integral posible³⁵.

REFERENCIAS

- 1 Caritas Española: La población española ante las drogas. Revista de estudios sociales y de sociología aplicada. Madrid, 1981; 42: número extraordinario.
- 2 Navarro J. Perfil básico del problema de las toxicomanías en España. Comunidad y Drogas 1986; 1: 9-35.
- 3 Camprubí J. Un nuevo marco conceptual en el tratamiento de la drogadicción. Gaceta Sanitaria 1987; 3 (1): 95-96.
- 4 Memoria 1986. Madrid: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, 1987.

- 5 Jones J, Conde V, Altozano JM, Mayoral JL, Santo-Domingo J, Biga A, Arroyo G, Abad E, Camprubí J, Lorenzo P. Alcohol, Drogas y Accidentes de Tráfico. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo, 1987.
- 6 Grupo de Trabajo para el estudio de infecciones en drogadictos. Estudio multicéntrico de las complicaciones infecciosas en adictos a drogas por vía parenteral en España. Análisis de 11.645 casos (1977-1988). *Enf Infec Microbiol Clin* 1990; 8: 514-519.
- 7 Camí J, de Torres S, San L. Pautas y criterios ante el ingreso de heroínómanos en el hospital general. *Med Clin (Barc)* 1984; 82: 327-331.
- 8 Drogaddicció i Embaraç. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya. Barcelona, 1982.
- 9 McLellan AT, Lewis DC, O'Brien CP, Kleber HD. Drug dependence, a chronic medical illness. *JAMA* 2000; 284: 1689-1695.
- 10 Camprubí J. SIDA: Prevalencia de la infección por VIH en ADVP. Situación actual y posibilidades de actuación. *Comunidad y Drogas* 1986; 2: 9-22.
- 11 Aguilar E, Alverola V, García-Conde J, Guix J. Problemas médicos en adictos a drogas por vía parenteral. Valencia: Generalitat Valenciana, 1987.
- 12 Muga R. La larga sombra del VIH/sida en los hospitales. *Med Clin (Barc)* 2004; 122: 21-23.
- 13 Megías E. Indicación terapéutica en drogodependencias. *Comunidad y Drogas* 1987; 4: 9-27.
- 14 Observatorio Español sobre Drogas. Ministerio del Interior. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Informe nº 6, Madrid, 2004.
- 15 Drummond C, Edwards G, Glanz A, Glass I, Jackson P, Oppenheimer E, Sheehan M, Taylor C, Thom B. Replanteamiento de las políticas en materia de drogas en el contexto del síndrome de inmunodeficiencia adquirida. *Boletín de Estupefacientes* 1987; 39: 29-36.
- 16 WHO. Report of the Meeting on HIV Infection and Drug Injecting Intervention Strategies. Geneva, WHO, 1988.
- 17 Sous-Commission "Drogue" de la Commission Fédérale des Stupéfiants. Remise de seringues et d'aiguilles aux personnes dépendantes de la drogue. *Bulletin de l'Office Fédéral de la Santé Publique (Berna)* 1986; 4: 16-17.
- 18 Des Jarlais DC, Hopkins W. «Free» needles for intravenous drug users at risk for AIDS: current developments in New York city. *N Engl J Med*. 1985;313:1476.
- 19 Des Jarlais DC, Friedman SR, Hopkins W. Risk reduction for the acquired immunodeficiency syndrome among intravenous drug users. *Ann Intern Med*. 1985;103: 755-759.
- 20 Grant M, Gossop M. Prevención del abuso de drogas. Ginebra, OMS, 1991.
- 21 Francis DP, Chin J. The prevention of acquired immunodeficiency syndrome in the United States. *J Am Med Assoc* 1987; 257: 1357-1360.
- 22 Anónimo. AIDS: act now, don't play later. *Br Med J* 1986; 239: 348.
- 23 Adler MW. AIDS and Intravenous Drug Abusers. *Br J Addic* 1986; 81: 307-310.
- 24 Navarro J. Perfil básico del problema de las toxicomanías en España. *Comunidad y Drogas* 1986; 1: 9-36.
- 25 Medrano MJ et al. Mathematical prediction of future trends of AIDS in Spain. Poster 668 presentado en la Conferencia Internacional sobre SIDA. París 1986.
- 26 Bravo MJ, Sánchez J. Unidades de Desintoxicación Hospitalaria (UDH): Características asistenciales y estructurales. Libro de Ponencias. XVIII Jornadas Nacionales de Socidrogalcohol. Barcelona 1990; 175-181.
- 27 División de Estupefacientes. Libro básico sobre medidas para reducir la demanda ilícita de drogas. Nueva York, Naciones Unidas, 1982; 1-11.
- 28 Babor F, Bruce E, Hodgson RS. Alcohol-Related problems in the Primary Health Care Setting: A review of early intervention strategies. *Br J Addiction* 1986; 81: 23-46.
- 29 Camí J, Farré M. Drug addiction. *N Engl J Med* 2003; 349: 975-986.
- 30 Waal H, Kornor H. Abstinence-oriented therapies for opiate addicts. *Curr Opin Psychiatry* 2004; 17: 169-174.
- 31 Uchtenhagen A. Substitution management in opioid dependence. *J Neural Transm Suppl*. 2003; 66:33-60.
- 32 Mitchell TB, White JM, Somogyi AA, Bochner F. Slow-release oral morphine versus methadone: a crossover comparison of patient outcomes and acceptability as maintenance pharmacotherapies for opioid dependence. *Addiction* 2004; 99: 940-945.

- 33 Van den Brink W, Hendriks VM, Blanken P, Koeter MWJ, van Zwieten BJ, van Ree JM. Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: two randomised controlled trials. *Br Med J* 2003; 327: 310.
- 34 Katak KM. Vaccines against drugs of abuse. *Drugs* 2003; 63: 341-352.
- 35 Muga R, Guardiola H, Rey-Joly C. Evaluación de drogadictos con enfermedades asociadas. Aspectos clínicos y terapéuticos de la atención integral. *Med Clin (Barc)* 2004; 122: 624-635.

Farmacología de los opioides

YOLANDA ÁLVAREZ⁽¹⁾, MAGÍ FARRÉ⁽²⁾

(1) Médica residente de Farmacología Clínica. Alumna Doctorado de Farmacología, Unidad de Farmacología, Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM), Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona.

(2) Investigador, profesor titular de Universidad. Unidad de Farmacología, Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM), Hospital del Mar. Universitat Autònoma de Barcelona.

Enviar correspondencia a: Magí Farré. Unidad Farmacología, IMIM. Calle del Doctor Aiguader, 80. 08003 Barcelona. Tel 93-2211009; Fax: 93-2213237; correo-e: mfarre@imim.es

RESUMEN

En los últimos años se ha avanzado en el conocimiento de la farmacología de los opioides. Los opioides endógenos y exógenos se unen a receptores específicos. Existen cuatro tipos de receptores opioides; mu, kappa, delta y nociceptina. Todos ellos pertenecen a la familia de receptores de membrana acoplados a proteína G. Los opioides se clasifican según su afinidad y eficacia en agonistas puros, agonistas-antagonistas, agonistas parciales y antagonistas. Los principales efectos farmacológicos tras la administración de un agonista son sedación, euforia, analgesia, náusea y vómito, miosis, supresión de la tos, depresión respiratoria, rigidez, estreñimiento, enrojecimiento facial y prurito, retención urinaria y la posibilidad de dependencia (tolerancia y abstinencia). La tolerancia y dependencia física parecen deberse a una regulación por incremento de la adenilciclasa y aumento del AMPc. Los opioides además producen efectos duraderos que parecen relacionados con un aumento de la concentración de factores de transcripción como el CREB y Δ FosB y que son relevantes para las recaídas. Se revisan la farmacocinética de los principales opioides, las interacciones farmacológicas y su utilización en terapéutica.

Palabras clave: *opioides endógenos, opioides exógenos, receptores opioides, farmacología.*

INTRODUCCIÓN

El opio es el jugo extraído de las cápsulas de la adormidera (*Papaver somniferum*). Se obtiene por una incisión poco profunda en la cápsula tras lo que aparece el mencionado jugo también llamado

ABSTRACT

Endogenous and exogenous opioid bind to specific receptors. There are four different types of opioid receptors: mu, kappa, delta and nociceptin. All of them are membrane receptors coupled to protein G. Opioid drugs are classified, taking into account its affinity and efficacy for receptors, in four classes: pure agonists, agonist-antagonists, partial agonists and antagonists. The main pharmacological effects induced by agonists are sedation, euphoria, analgesia, nausea and vomiting, miosis, cough suppression, respiratory depression, truncal rigidity, constipation, face flushing and pruritus, urinary retention, and dependence (tolerance, withdrawal). The up-regulation of the AMPc pathway seem responsible for tolerance and withdrawal symptoms. Opioid agonist induce long-lasting neural adaptations that are related to the synthesis of some transcription factors as CREB and Δ FosB, that seem relevant in relapse. Pharmacokinetic, drug interactions and therapeutic indications are reviewed.

Key words: *endogenous opioid, exogenous opioid, opioid receptors, pharmacology.*

látex. De cada cápsula de adormidera pueden recogerse entre 10 a 100 mg de opio. El opio contiene más de 20 alcaloides activos entre los que destacan la morfina (9-17% del total), la codeína (0,5-4%), y la noscapina (2-9%), encontrándose en menores proporciones la papaverina y la tebaina ^{1,2}.

Para que el opio pueda fumarse, que es la forma de administración clásica en los fumadores de opio del siglo pasado, debe cocerse. Generalmente se coloca en agua hirviendo, se pasa por un tamiz para separar las impurezas y se obtiene el opio líquido. Se calienta de nuevo hasta que el agua se evapora y así se obtiene el opio cocido, que es de color marrón, y que ya está listo para fumar. Para extraer la morfina se disuelve el opio seco en agua hirviendo y se añade óxido cálcico, hidróxido cálcico o carbonato cálcico para que precipiten los alcaloides no morfínicos. Se filtra el líquido mediante una tela y el preparado, que es una solución de morfina, se coloca de nuevo en agua caliente a la que se añade cloruro amónico para que precipite la morfina. Se enfría y después se filtra y se deja secar. La morfina base contiene un 50-70% de morfina y además codeína. Después se transforma en clorhidrato de morfina colocando la morfina base en agua caliente, a la que se añade ácido clorhídrico y después se filtra. Entonces se amasa en paquetes similares a ladrillos que pesan 1.6 kilos. Se necesitan 13 kilos de opio y un día de trabajo para obtener cada pieza de clorhidrato de morfina ².

La heroína puede sintetizarse desde la morfina clorhidrato o desde la morfina base. En el caso de utilizar la primera, se le añade anhídrido acético y se calienta. Tras diferentes pasos y filtrados se obtiene la heroína base. Después, puede transformarse en diferentes preparados según su futura utilización. Entre ellos la heroína para fumar (heroína número 3, heroína marrón) y para inyectar (heroína número 4, heroína clorhidrato, heroína blanca). La heroína marrón es menos soluble que la blanca, razón por la que se fuma y, la blanca es más idónea para su administración por vía parenteral ². En España, la aparición del SIDA y la presencia en el mercado de los diferentes tipos de heroína ha modificado las pautas de consumo, así se ha pasado de un uso mayoritario por vía intravenosa, en el pasado, a su uso mayoritario por vía fumada. Geográficamente hay una mayor presencia de heroína blanca en el norte y costa este, mientras que la heroína marrón se encuentra

en mayor medida en las zonas sur y centro de España ^{3,4}.

La pureza de la heroína es variable, entre un 5-35% (27% en las últimas estadísticas del Plan Nacional sobre Drogas). Se vende mezclada (cortada) con lactosa, glucosa o almidón. Muchas veces se adultera con fármacos como la cafeína, paracetamol, estricnina, quinina, procaína o piracetam. La vía de administración más frecuente de la heroína es la fumada (en pipa, cigarrillo) y la inhalada intrapulmonar (*chasing the dragon* o chino), después es la intranasal y menos, la intravenosa. Para su uso intravenoso se disuelve el polvo en un poco de agua y se añaden unas gotas de limón o vinagre para incrementar la solubilidad, se calienta en una cucharilla y, se carga en la jeringa a través de un filtro de un cigarrillo o algodón. La combinación de heroína y cocaína o anfetamina administradas por vía intravenosa se denomina *speedball* ².

Algunos opioides sintéticos se han clasificado como drogas de diseño, ya que fueron sintetizados en laboratorios clandestinos *de novo* para que no estuvieran incluidos en las listas de estupefacientes. Así se pueden eludir las condenas por tráfico de drogas. Entre estos, destacan algunos derivados muy potentes del fentanilo (alfa metilfentanilo o *china white*, 3-metilfentanilo) que se hicieron célebres por provocar sobredosis mortales. La síntesis de un derivado de la petidina, la 1-metil-4-fenilpropionoxipiperidina o MPP, produjo en uno de los pasos el producto 1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina o MPTP. En los heroinómanos que se inyectaron el opioide apareció un cuadro de parkinsonismo irreversible que afectó a centenares de personas. Poco tiempo después, se descubrió que el MPTP se metaboliza por la MAO a 1-metil-4-fenilpiperidinio o MPP+, una sustancia que destruye de forma selectiva la zona compacta de la sustancia negra ⁵.

ASPECTOS HISTÓRICOS DE LOS OPIOIDES

Las propiedades analgésicas y antidiarreas del opio se conocen desde antiguo, estan-

do citadas en papiros egipcios y en escritos sumerios. Fueron los griegos y los romanos los que describieron de forma más detallada como preparar y usar el opio. Durante muchos años se utilizó como medicamento la tintura de opio o láudano. Su empleo con fines hedonísticos se inicia en Europa en el siglo XIX, siendo Thomas de Quincey el gran promotor del uso del opio con su ensayo "Confesiones de un inglés consumidor de opio" publicado en 1821. En 1805 el estudiante de farmacia alemán Friedrich Sertürner aisló la morfina del opio y la denominó *morphium* en recuerdo de Morfeo, el dios griego de los sueños. La importación de opio a la China por los ingleses y portugueses llevó a la aparición de fumaderos de opio. El intento de control por las autoridades imperiales chinas y la prohibición de la importación fueron la causa de la llamada "guerra del opio," que finalizó con el tratado de Nanking en 1842, por el que se limitó el comercio de opio a algunos puertos. Posteriormente, se admitió de forma legal y se crearon una plaga de fumaderos de opio. La invención por Alexander Wood de la jeringa hipodérmica en 1855 hizo posible el inicio de la terapia parenteral. La morfina se utilizó de forma generalizada en la guerra civil norteamericana (1861-1865) y la franco-prusiana (1869-1971). Como consecuencia, se produjo la adicción en muchos soldados, incluso a la dependencia de morfina se la denominó "enfermedad del soldado." En 1874, el químico inglés C.R. Wright hirvió morfina con ácido acético lo que produjo, entre otros derivados, la heroína (diacetilmorfina, diamorfina, acetomorfina). En 1898, Strübe publicó los resultados del uso de heroína en pacientes tuberculosos. En ese mismo año, la compañía alemana Bayer inició la producción y comercialización de la heroína como antitusígeno. En 1920, se prohibió en los USA la importación, producción y venta de heroína, tras demostrarse su elevada capacidad adictiva y poco después lo adoptó la Sociedad de Naciones, con lo que fue prohibida en la mayoría de países. En el Reino Unido esta prohibición no se hizo efectiva y hasta la fecha, puede utilizarse la heroína de forma controlada como analgésico

co y como tratamiento de sustitución en la dependencia de opioides ¹. Recientemente se han realizado ensayos clínicos y programas controlados de la utilización de la heroína en el tratamiento de la dependencia de heroína (Suiza, Holanda, España).

La llamada "epidemia moderna de la heroína" apareció en los Estados Unidos de América durante la intervención norteamericana en la guerra de Vietnam (1963-1973). Por un lado, muchos soldados consumieron esta sustancia en el frente de batalla y, por el otro, se organizaron los grandes canales internacionales de distribución desde el triángulo del oro. Transcurridos unos años llegó a Europa y después a España. Las consecuencias del consumo de heroína fueron ya evidentes en España a finales de los setenta, llegando al máximo en los ochenta. La infección por el virus del SIDA provocó la muerte de un porcentaje muy importante de los heroínómanos iniciales. Se calcula que pueden haber en el mundo unos 9 millones de personas dependientes de heroína. En el 2003, los principales productores de opio ilegal (casi un 90%) fueron Afganistán, Myanmar (Birmania) y Laos. Otros países productores con menor volumen fueron Méjico, Colombia, Tailandia y Pakistán ^{2,6}.

Terminología

Aunque muchas veces se utilizan de forma intercambiable, los términos opioide y opiáceo tienen significados distintos. Así, en el término opioide se incluye a cualquier sustancia endógena o exógena que presenta afinidad por los receptores opioides, es decir, que se une a ellos de forma específica. El término opiáceo se refiere a las sustancias obtenidas del opio. La palabra narcótico proviene del griego *narkos* y significa adormecimiento o torpeza. Aunque se utilizó para denominar a los opiáceos, está más extendido su empleo en el ámbito policial y jurídico para denominar a las drogas de abuso, por lo que no parece adecuado utilizarla ⁷.

RECEPTORES OPIOIDES

En 1973, los grupos de investigación liderados por Snyder (Baltimore), Terenius (Uppsala) y Simon (Nueva York) descubrieron casi simultáneamente la existencia de receptores opioides. Rápidamente se describieron los diferentes tipos. En 1975, Hughes y Kosterlitz (Aberdeen) descubrieron la existencia de los péptidos opioides endógenos⁸. Los opioides endógenos y exógenos se unen de forma específica a los receptores opioides que, se encuentran en el cerebro, especialmente en áreas como la materia gris periacueductal y a lo largo de la médula espinal y, en la periferia,

por ejemplo, en los plexos mientéricos digestivos y articulaciones¹.

Se han aislado cuatro subtipos distintos de receptores opioides en humanos: mu (μ , OP3, MOR), delta (δ , OP1, DOR), kappa (κ , OP2, KOR) y nociceptina (nociceptina/orfanina FQ, OP4, NOR). Debe destacarse que se han definido al menos dos subclases de receptores mu y delta y, tres subclases de receptores kappa. En la actualidad, no se considera al receptor sigma como opioide. Aunque todos ellos presentan una gran similitud estructural, son receptores de membrana acoplados a proteína G, poseen distintos ligandos endógenos y producen algunas acciones similares y otras distintas (ver Tabla 1)^{1,79}.

Tabla 1. Características de los receptores opioides (+/+++ = magnitud de la acción; - = no posee acción)^{1,7}.

Nomenclatura	Mu (μ , OP3, MOR)	Delta (δ , OP1, DOR)	Kappa (κ , OP2, KOR)	Nociceptina (N/OFQ, OP4, NOR)
Sistema efector	Proteína G	Proteína G	Proteína G	Proteína G
Ligando endógeno	β -endorfina, endomorfina	Enkefalinas (met y leu-enkefalina)	Dinorfina A	Nociceptina/orfanina FQ
Precursor	POMC (ACTH, MSH, β -lipotropina)	Proencefalina	Prodinorfina/	Pronociceptina/orfanina FQ
Analgesia:				
Supraespinal	+++	—	-/hiperalgesia	hiperalgesia
Espinal	++	++	+	+
Periférica	++	—	++	
Depr. respiratoria	+++	++	—	
Miosis	++	—	+	
Reduc. motilidad digestiva	++	++	+	
Sedación	++	—	++	
Euforia	+++	—	—	
Disforia	—	—	+++	
Dependencia	+++	—	+	
Agonista	Morfina	Morfina	Pentazocina	Ro 64-6198
Antagonista	Naloxona	Naloxona	Naloxona	
POMC = proopiomelanocortina; ACTH = corticotropina; MSH = melanotropina				

Los opioides pueden actuar como agonistas, agonistas parciales o antagonistas en uno o varios de los receptores opioides. Los opioides exógenos presentan el llamado *dualismo farmacológico*. Este fenómeno consiste en que dos fármacos opioides actuando sobre receptores distintos (mu, kappa) ejercen el

mismo efecto farmacológico, por ejemplo, analgesia. Pero estos mismos fármacos pueden actuar como agonista en un receptor y agonista parcial o antagonista sobre el otro, siendo el resultado de su interacción distinto (ver Tabla 2) ¹⁰⁻¹².

Tabla 2. Acción de distintos fármacos opioides sobre los receptores opioides (Ag = agonista; An = antagonista; AP = agonista parcial; +/+++ = magnitud de la acción; - = acción débil o nula) ^{1,7,11}.

Fármaco/ Receptor	Mu	Delta	Kappa
Morfina	Ag +++	Ag +	Ag +
Petidina	Ag ++	Ag +	Ag +
Metadona	Ag +++	Ag+	-
Fentanilo	Ag +++	Ag +	-
Pentazocina	An+	Ag +	Ag ++
Butorfanol	An+	Ag+	Ag ++
Buprenorfina	AP+++	-	Ag ++
Naloxona	An+++	An+	An++
Naltrexona	An+++	An+	An+++

El sistema opioide endógeno tiene diversas funciones fisiológicas, incluyendo la regulación del dolor (inhibiendo la respuesta al estímulo doloroso), la modulación de las funciones gastrointestinales, endocrinas, autonómicas, el aprendizaje y la memoria. Tiene un papel muy relevante en el circuito cerebral de recompensa y la adicción. Los receptores opioides representan el sustrato neurobiológico común que media las propiedades reforzadoras de la mayoría de las drogas de abuso, así como la dependencia física. Los opioides liberan dopamina en el núcleo accumbens, un fenómeno común de todas las drogas de abuso, principalmente mediante la inhibición de las interneuronas GABA del área tegmental ventral ^{1,7,10}.

El papel de los distintos receptores en los efectos de los opioides se estudió clásicamente mediante fármacos con distinta eficacia sobre los mismos. Más recientemente, la creación de ratones transgénicos (*knockout*) que no expresan uno o varios de los recepto-

res opioides, ha permitido una aproximación más certera. Cabe decir que estos estudios tienen limitaciones, pues se sabe que la supresión de un receptor relevante se acompaña de mecanismos de compensación para mantener las funciones fisiológicas y la vida. Los resultados de estos estudios son, por tanto, valiosos pero no definitivos ^{13,14}.

Investigaciones sobre los efectos de la administración de morfina en ratones *knockout* para el receptor opioide mu muestran que no aparece preferencia de lugar (refuerzo) ni dependencia física. La administración de un antagonista de estos receptores (naltrexona) tampoco es capaz de inducir síndrome de abstinencia en estos animales. En test de dolor experimental, se revela la ausencia del efecto analgésico de la morfina en estos ratones ¹⁵. En ratones *knockout* para el receptor opioide kappa, tanto la analgesia inducida por morfina como la respuesta al test de preferencia de lugar, son similares a los ratones no transgénicos (*wild type*). Sin embargo, el síndrome

de abstinencia es menor en los ratones transgénicos ¹⁶. En el caso de la deficiencia de receptores delta, la morfina produce analgesia y dependencia física. En la Tabla 3 se resumen

el posible papel de los diferentes receptores en la analgesia y las conductas relacionadas con la adicción (síndrome de abstinencia, autoadministración, preferencia de lugar) ¹³.

Tabla 3. Resultado de la administración de morfina en ratones *knockout* para los diferentes receptores opioides en distintos test de analgesia y de fenómenos implicados en la adicción (autoadministración, preferencia de lugar, síndrome de abstinencia) ¹³.

Receptor opioide <i>knockout</i>	Analgesia	Autoadministración	Preferencia de lugar	Síndrome de abstinencia
Receptor mu	No	No	No	No
Receptor delta	Sí	?	?	Sí
Receptor kappa	Sí	?	Sí	Sí (reducción de síntomas)

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS OPIOIDES

Como se ha comentado anteriormente, los receptores opioides están acoplados a proteínas G ($G_{\text{oi/ao}}$). Tras la estimulación de un receptor opioide se produce una inhibición de la actividad de la adenilciclasa, con reducción de la concentración del AMPc y de la actividad de la proteinquinasa dependiente de AMPc o PKA, lo que resulta en una disminución de la fosforilación de proteínas (Figura 1). Se produce además una facilitación del cierre de los canales de calcio en las neuronas presinápticas, por lo que se reduce la liberación de neurotransmisor, así como, la apertura de canales de potasio (GIRK) de las neuronas postsinápticas, lo que provoca una hiperpolarización de la membrana y como consecuencia una reducción de su activación. Por tanto, son receptores que median acciones inhibitorias^{1,7}.

La administración continuada de opioides produce cambios moleculares y de la expresión génica que son los responsables de los fenómenos de tolerancia, dependencia y abstinencia. Estos fenómenos se explican más adelante ¹⁹⁻²².

CLASIFICACIÓN DE LOS FÁRMACOS OPIOIDES

Los opioides exógenos pueden clasificarse según su origen (naturales, semisintéticos y sintéticos), su estructura química y/o su afinidad/eficacia sobre los receptores opioides. Esta última es la más utilizada, por la que los fármacos opioides exógenos se dividen en ^{1,7,11}:

- Agonistas puros: opioides agonistas, fundamentalmente del receptor mu, con elevada eficacia (actividad intrínseca). Pertenecen a este grupo la morfina, la heroína, la petidina, la metadona, el fentanilo y sus derivados.
- Agonistas-antagonistas mixtos: actúan como agonistas en un receptor (kappa) y como agonistas parciales o incluso antagonistas en otro (mu). Cuando se administran junto a un agonista mu puro pueden antagonizar sus efectos y pueden reducir o suprimir su efecto analgésico. En sujetos dependientes de opioides agonistas (heroína) provocan síndrome de abstinencia. Son la pentazocina, el butorfanol o la nalorfina.

–Agonistas parciales: actúan sobre receptores mu con eficacia inferior a la de los agonistas puros. Son analgésicos cuando se administran solos, pero antagonizan los efectos de un agonista puro. El fármaco más característico es la buprenorfina.

–Antagonistas puros: poseen afinidad por los receptores pero no presentan eficacia. Impiden o revierten la acción de los agonistas y carecen de efectos analgésicos. Son la naloxona y naltrexona.

En la Tabla 2 se resumen las características de la acción receptorial de algunos de los opioides más utilizados en clínica ^{1,7,11}. La salvinorina A, uno de los principios activos de la planta alucinógena *Salvia Divinorum* es un agonista de los receptores kappa.

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS AGONISTAS PUROS

El fármaco prototipo es la morfina. Los efectos pueden dividirse en centrales y periféricos. Algunos de ellos disminuyen tras la administración repetida (tolerancia). La administración continuada puede producir adicción (dependencia de opioides) que, cursa con dependencia física y síndrome de abstinencia, tolerancia, deseo irrefrenable de consumo a pesar del daño, así como el abandono de actividades personales, familiares y sociales diferentes de las relacionadas con la obtención y consumo de la sustancia ²².

Efectos centrales

Sedación. En general, los agonistas puros producen sedación, que se expresará más o menos dependiendo del estado del paciente (grado de dolor e insomnio). A dosis mayores, producen estupor, sueño profundo y coma. Empeoran, por tanto, el rendimiento psicomotor. Si se administran dosis muy elevadas puede aparecer convulsiones. En otras especies (gatos, caballos, vacas y cerdos) provocan paradójicamente excitación ^{1,7,11}.

Euforia. Producen euforia, placer y sensación de bienestar, con reducción de la ansiedad. Este efecto es muy intenso por vía intravenosa (*rush*) y, menos por vía fumada o inhalada. Es la base de su abuso, aunque muchas veces no se observa en las primeras administraciones ya que aparecen náuseas y vómitos. En la abstinencia, sin embargo, aparece disforia, inquietud y malestar general. Los agonistas-antagonistas producen disforia a dosis altas ^{1,7,10,11}.

Analgesia. El dolor posee componentes sensoriales y afectivos (emocionales). Los opioides reducen ambos componentes. La analgesia es la propiedad terapéutica más importante de los opioides, siendo dosis dependiente. Alivian o suprimen dolores de gran intensidad (agudos o crónicos) y de cualquier localización. Sin embargo, no son útiles en los dolores por desafrentización (ciertas neuralgias). La analgesia se debe a la acción sobre receptores mu que controlan los sistemas aferente y eferente nociceptivos. Sobre el sistema aferente, que vehiculiza la información nociceptiva, reducen la actividad ascendente espinal. Sobre el sistema eferente o descendente, que controla o regula la transmisión de la información nociceptiva en la médula espinal desde centros corticales, mesencéfalo y bulbo, activan el sistema neuronal inhibitor (sistema *off* del bulbo) e inhiben un sistema excitador (sistema *on* del bulbo), ambos de proyección descendente. Ello se expresa como una acción inhibitora descendente en las astas posteriores de la médula. También poseen acciones sobre el sistema límbico y cortical, atenuando la percepción del tono desagradable o angustioso del dolor. Más recientemente, se ha descrito la acción sobre terminaciones nerviosas periféricas (nociceptores), tras su administración local en lugares en los que existe un componente inflamatorio, como por ejemplo, en articulaciones ^{1,7,12}.

Depresión respiratoria. Deprimen la actividad del centro respiratorio bulboprotuberancial. Reducen la sensibilidad al CO₂ y a la hipoxia. Disminuyen el volumen minuto respiratorio, afectando sobre todo la frecuencia más que la amplitud. Se observa, por tanto,

una reducción del número de respiraciones por minuto, que puede llegar a la apnea. Como consecuencia, puede aparecer acidosis respiratoria. Este efecto es dosis dependiente y parece relacionado con la acción sobre el receptor μ . Puede ser clínicamente relevante en sujetos con patología respiratoria crónica ^{1,7,11}.

Supresión de la tos. Suprimen el reflejo de la tos, posiblemente al afectar al conjunto de neuronas respiratorias que integran y dirigen los movimientos convulsivos de la tos. No se conoce con exactitud el mecanismo, pero las acciones antitusivas no se correlacionan con las analgésicas o con la depresión respiratoria. De hecho, uno de los antitusivos más utilizados, el dextrometorfano, está casi exento de acciones opioides. La codeína reduce la tos a dosis menores que las analgésicas. La supresión de la tos puede producir un acúmulo de las secreciones bronquiales ^{1,7,11}.

Miosis. La contricción pupilar es un efecto típico de casi todos los opioides. Esta miosis se debe a su acción desinhibidora sobre el núcleo de Edinger-Westphal del oculomotor. Se puede bloquear por antagonistas opioides y por antimuscarínicos como la atropina. La miosis no presenta tolerancia y por ello, es útil para predecir el uso reciente de opioides y la intoxicación aguda. En casos de hipoxia grave, la miosis se convierte en midriasis parálitica. La petidina por su acción antimuscarínica no produce miosis ^{1,7,11}.

Náuseas y vómitos. Por activación de la zona quimiorreceptora del área postrema. Se observan más frecuentemente tras las primeras administraciones. En los heroínómanos, los vómitos no son interpretados como un efecto negativo ^{1,7,11}.

Acciones neuroendocrinas. Por su acción sobre el hipotálamo y la hipófisis, estimulan la secreción de ACTH, la hormona del crecimiento, la β -MSH y la hormona antidiurética, e inhiben la secreción de la TSH y las gonadotropinas (LH y FSH) ^{1,7,11}.

Otros efectos centrales. Pueden provocar hipotermia de origen hipotalámico e hipertonia muscular y rigidez ^{1,7}.

Efectos periféricos

Gastrointestinales. Los agonistas opioides provocan un aumento del tono miógeno en el tracto gastrointestinal, incluidos los esfínteres y, una inhibición de la actividad neurógena con reducción de la motilidad. Como consecuencia, se retrasa el vaciamiento gástrico, disminuye el peristaltismo intestinal y se contraen los esfínteres. Clínicamente se manifiesta con la aparición de constipación y, un aumento de la presión en las vías biliares con hipertonía del esfínter de Oddi, disminuyendo la secreción biliar y pancreática. Estas acciones tienen un componente central y otro periférico e implican fundamentalmente a los receptores μ ^{1,7,11}.

Cardiovasculares. Pueden provocar hipotensión por acción sobre el centro vasomotor, así como por vasodilatación arterial y venosa, con reducción de la postcarga y precarga. Puede contribuir a este efecto la liberación de histamina. También puede aparecer bradicardia de origen vagal. Debido al aumento de la pCO_2 , se produce vasodilatación cerebral con elevación de la tensión intracraneal. La petidina, por su acción antimuscarínica, puede provocar taquicardia ^{1,7,11}.

Liberación de histamina. Se produce en zonas de la cara y parte superior del tronco. Como consecuencia, aparece sensación de calor, enrojecimiento facial y prurito. La liberación de histamina puede producir cierto grado de broncoconstricción ^{1,7,11}.

Renales y urinarios. Incrementan el tono del músculo detrusor de la vejiga con sensación de urgencia miccional y, aumentan el tono del esfínter, por lo que dificultan la micción (retención urinaria). Reducen el flujo renal y poseen un efecto antidiurético ^{1,7,11}.

Otros. Reducen el tono uterino y por ello, alargan el trabajo del parto. Los opioides administrados de forma crónica son inmunosupresores.

Tolerancia farmacológica

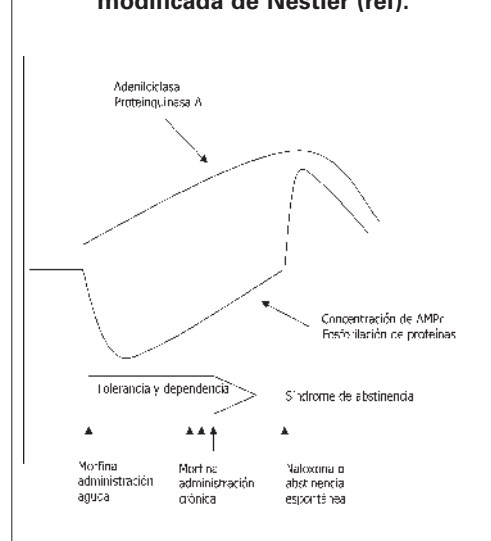
Se manifiesta por una disminución en la intensidad de la respuesta o por el acortamiento

to en la duración de la acción, lo que obliga a aumentar la dosis o a su administración a intervalos menores. En general, se desarrolla con relativa rapidez para las acciones depresoras, como analgesia, depresión respiratoria, euforia, sedación e hipotensión y mucho menos, para la miosis y la acción gastrointestinal. Existe tolerancia cruzada entre los opioides que activan un mismo receptor, lo que facilita sus intercambios, especialmente en el tratamiento de la dependencia ⁷. La tolerancia que presentan los pacientes heroínómanos a los opioides es muy importante. Como ejemplo, en los ensayos clínicos en que se ha utilizado heroína intravenosa para el tratamiento de mantenimiento de la dependencia, los pacientes se inyectaron alrededor de 500 mg al día, repartidos en dos o tres ocasiones. En comparación, para el tratamiento del dolor en personas no adictas, la dosis recomendada de heroína sería de 4-5 mg cada 6 horas.

La base molecular de la tolerancia es de tipo farmacodinámico. Una de las teorías más reconocidas es la de la regulación por incremento del AMPc (*up-regulation*) ^{13,17}. Como se ha comentado, de forma aguda, los opioides disminuyen la concentración del AMPc y la actividad de la PKA. Tras la administración repetida, la actividad de la adenilciclase y de la PKA se incrementan progresivamente (*up-regulation*) y, como consecuencia, van aumentando poco a poco las concentraciones de AMPc. Así, se necesitan cada vez dosis mayores de opioides para mantener la disminución de AMPc (tolerancia). Cuando deja de darse el opioide o se administra un antagonista como la naloxona, se produce un aumento de rebote del AMPc. Este gran incremento del AMPc aumenta la excitabilidad de las neuronas y es la base molecular de los signos y síntomas de la abstinencia (ver Figura 1). Este fenómeno se ha demostrado en el locus coeruleus, el núcleo accumbens, el área tegmental ventral y la sustancia gris periacueductal. Parece ser que, el causante de la regulación por incremento del sistema del AMPc es el aumento de la producción de un factor de transcripción llamado CREB (proteína que se une a elementos de respuesta a AMPc). Además, el CREB

aumenta la síntesis de dinorfina, sustancia que activa los receptores kappa en las neuronas del área tegmental ventral, que produce una disminución de la liberación de dopamina en el núcleo accumbens. Esta reducción contribuye al estado emocional negativo (disforia y anhedonia) característico de la abstinencia ^{13,18}. La ventaja de esta teoría es que relaciona los fenómenos de tolerancia y abstinencia.

Figura 1. Regulación de las vías del AMPc tras la administración aguda y crónica de opioides. Tras las dosis repetidas se produce una regulación por incremento (*up-regulation*). Figura modificada de Nestler (ref).



Otra teoría de la tolerancia postula que, la administración repetida de opioides produce una desensibilización de los receptores debido a su fosforilación por quinasas (quinasa del receptor de proteína G o GRK) y su unión a la β -arrestina, que pueden internalizarlo, con lo que disminuye la densidad de receptores en la membrana. La mayoría de agonistas provocan estas acciones rápidamente, mientras que, la morfina produce una internalización menor y más lenta. Por ello, no se conoce de forma exacta cuál es la base molecular de la tolerancia a la morfina ¹⁹.

Síndrome de abstinencia. Dependencia

La administración repetida de opioides puede producir dependencia, que consiste en una falta de control frente a la sustancia, su uso compulsivo, una conducta de búsqueda de la droga y la presencia de problemas médicos y sociales. La suspensión brusca del

opioide desencadena un síndrome de abstinencia (dependencia física, ver Tabla 4). La abstinencia se parece a un estado gripal, con bostezos, midriasis, rinorrea, dolor muscular, sudación, piloerección, náuseas y vómitos, diarrea, fiebre, insomnio. Se sufre inquietud y ansiedad. Además, se presenta un deseo muy intenso de consumir la droga (dependencia psíquica o *craving*).

Tabla 4. Criterios diagnósticos de la abstinencia de opiáceos del DSM-IV-TR (F11.3).

- A. Alguna de las siguientes posibilidades:
 - (1) interrupción (o disminución) de un consumo abundante y prolongado (varias semanas o más) de opiáceos
 - (2) administración de un antagonista opiáceo después de un período de consumo de opiáceos
- B. Tres o más de los siguientes signos y síntomas, que aparecen de pocos minutos a varios días después del Criterio A.
 - (1) humor disfórico
 - (2) náuseas o vómitos
 - (3) dolores musculares
 - (4) lagrimeo o rinorrea
 - (5) dilatación pupilar, piloerección o sudación
 - (6) diarrea
 - (7) bostezos
 - (8) fiebre
 - (9) insomnio
- C. Los síntomas del Criterio B provocan malestar clínicamente significativo o deterioro de la actividad social, laboral, o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
- D. Los síntomas no se deben a enfermedad médica ni se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental.

La sintomatología parece relacionada con una hiperactividad noradrenérgica de rebote en el locus coeruleus. Puede atenuarse o desaparecer con la administración a corto plazo de agonistas de los receptores α_2 , como la clonidina o con la administración de agonistas opioides (p.ej., metadona) ^{1,722}. Para los agonistas de semivida de eliminación corta aparece rápidamente con un máximo a las 24–72 horas y se resuelve espontáneamente en algo más de una semana (Tabla 5). Con los agonistas más duraderos, como por la metadona o buprenorfina, la abstinencia es menos intensa y aparece más retrasada. La administración de un antagonista a sujetos depen-

dientes produce la aparición de un síndrome de abstinencia agudo muy intenso.

A nivel terapéutico, la dependencia es muy rara en pacientes no adictos (cuatro casos en 11882 pacientes tratados con opioides). Es más frecuente en exadictos, por lo que deben controlarse de cerca para que no recaigan. En los pacientes con cáncer, tratados con morfina a dosis elevadas, aparece una tolerancia limitada y un síndrome de abstinencia al cesar el consumo, pero no se observa una dependencia definitiva ya que no aparecen los componentes psicológicos y conductuales que definen la adicción ^{1,712}.

Tabla 5. Curso temporal de los síntomas de la abstinencia a la heroína. Muchos de los síntomas persisten y se agravan hasta la fase de máxima expresión (24-36h).

Grado I Aparecen 4-8 h.	Grado II Aparecen 8-12 h.	Grado III Aparecen 12-24 h.	Grado IV Aparecen 24-36 h.
Deseo intenso de droga (<i>craving</i>) Ansiedad Inquietud Irritabilidad Bostezos Sudación Lagrimeo Rinorrea Insomnio	Síntomas de grado I con mayor intensidad, más: Midriasis Piloerección Temblores Sensación de frío/calor Mialgias Artralgias Anorexia	Síntomas de grado I con mayor intensidad, más: Hipertensión Taquicardia Hipertermia Inquietud Náuseas Insomnio	Síntomas de grado I con mayor intensidad, más: Facies febril Vómitos Diarrea Pérdida de peso Eyaculación espontánea Orgasmo espontáneo

El mecanismo molecular de la abstinencia se ha explicado en parte en el apartado de tolerancia. La regulación por incremento del sistema del AMPc y del CREB hace que al faltar el opioide se dispare la síntesis de AMPc y se aumente la excitabilidad neuronal, especialmente en las neuronas noradrenérgicas del locus coeruleus, lo que ocasiona la clínica del síndrome de abstinencia (Figura 1). Del mismo modo, se incrementa la síntesis de hormona liberadora de la corticotropina (CRF), que parece también implicado en el estrés asociado a la abstinencia y los síntomas negativos^{13,17}.

Los opioides y otras drogas parece que producen cambios neuronales duraderos que facilitan la recaída en la adicción, incluso transcurridos muchos años, durante los cuales el paciente no ha consumido drogas, y por tanto, podría considerarse curado de su trastorno por dependencia de sustancias. Se ha sugerido, que durante el consumo repetido de opiodes se produce un aumento de la síntesis de otro factor de transcripción llamado deltaFosB (Δ FosB), que a diferencia de otros factores permanece activado durante periodos prolongados. Tras el uso crónico, se acumularían cantidades muy importantes de Δ FosB, que incluso podrían permanecer durante años^{20,21}. El Δ FosB incrementa, entre otros, la producción de receptores NMDA

del glutamato, implicados en los fenómenos de potenciación a largo plazo, la memoria y el aprendizaje. Estos cambios producirían un estado de vulnerabilidad adquirida, y parecen los responsables del *craving* (deseo irresistible de consumir la droga), que aparece tras la desintoxicación y también en las recaídas. En el último caso, un nuevo consumo de la sustancia facilitaría la recaída en la adicción (*priming*)^{13,17,20}.

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS AGONISTAS-ANTAGONISTAS

El prototipo es la pentazocina. Son opioides que tienen una elevada eficacia sobre los receptores kappa, pero escasa o nula sobre los mu, en los que actúan como agonistas parciales o antagonistas. Por ello, ejercen menor depresión respiratoria y menos efectos sobre la motilidad gastrointestinal, pero presentan un techo analgésico que limita su eficacia terapéutica. La activación kappa produce disforia con sensación de cansancio, somnolencia, desorientación, embriaguez, mareo y vértigo, nerviosismo y ansiedad. Cuando se administran a dosis algo mayores pueden aparecer pseudoalucinaciones (efectos psicotomiméticos). Son capaces de inducir un síndrome de abstinencia en enfermos que reciban crónica-

mente agonistas mu puros, al actuar como antagonistas. Aunque la posibilidad de crear dependencia es menor, también existen casos de adicción ^{1,711}.

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS AGONISTAS PARCIALES

El fármaco más característico es la buprenorfina, que es 25 veces más potente que la morfina. Sus acciones son predominantemente de carácter mu, aunque también muestra afinidad por receptores kappa. Se une de forma intensa y duradera a los receptores mu, por este motivo su acción es más prolongada. La naloxona no antagoniza totalmente sus efectos. Provoca menos depresión respiratoria. Puede crear dependencia, aunque su abstinencia es menos intensa y aparece de forma más retrasada ^{1,711}.

EFFECTOS FARMACOLÓGICOS DE LOS ANTAGONISTAS PUROS

Los fármacos más conocidos son la naloxona y la naltrexona. Son antagonistas de los tres tipos de receptores. Bloquean tanto la acción de los opiodes endógenos como los exógenos. Revierten los efectos de los agonistas y de los agonistas-antagonistas.

La naloxona se usa en caso de intoxicación o sobredosis. En pacientes tratados con dosis altas de opioides, la reversión aguda de las acciones depresoras puede ocasionar una crisis hipertensiva, con taquicardia e incluso fibrilación ventricular y edema agudo de pulmón. Se recomienda, por tanto, administrar al inicio dosis bajas y vigilar la respuesta cardiovascular. En individuos sanos, dosis elevadas producen efectos farmacológicos, que incluyen alteraciones endocrinas (hipercortisolemia), sudoración, bostezos, ansiedad y confusión. La naltrexona se utiliza para bloquear los efectos de los opioides tras la desintoxicación y en el tratamiento del alcoholismo ^{1,711}.

FARMACOCINÉTICA

En la tabla 6, se resumen las propiedades farmacocinéticas de los principales analgésicos opioides ^{1,7}. Existen preparados para uso parenteral (intravenoso, subcutáneo, intramuscular) de muchos de ellos. La mayoría de opioides se absorben bien en la mucosa bucal (buprenorfina, fentanilo) y la piel (buprenorfina, fentanilo). También existen preparados transnasales de butorfanol. La heroína se administra por vía parenteral (fundamentalmente intravenosa, pero también subcutánea e intramuscular), intrapulmonar fumada o inhalada ("chino") e intranasal (esnifada).

Tabla 6. Propiedades farmacocinéticas de los principales opioides utilizados en clínica ^{1,711}.

Fármaco	Biodisponibilidad oral (%)	t _{1/2} (horas)	UPP (%)	Duración (horas)	Dosis equianalgésicas a 10 mg morfina i.m.	
					im	po
Morfina	25	2-3	35	3-6	10	30-60
Heroína	25	0.1	35	3-6	5	20
Codeína	50	2-4	7	4	130	75
Metadona	90	15-40	80	4-6	10	20
Dextropropoxifeno	60	6-12	78	4-6	—	130
Petidina	50	3-5	70	2-4	100	300
Fentanilo	90 (td)	2-7	83	1	0.2	—
Tramadol	68	6	4	4-6	100	100
Buprenorfina	50 (sl)/90 (td)	3-5	96	6-8	0.3	0.8 (sl)
Pentazocina	40	4-5	65	3-4	60	150

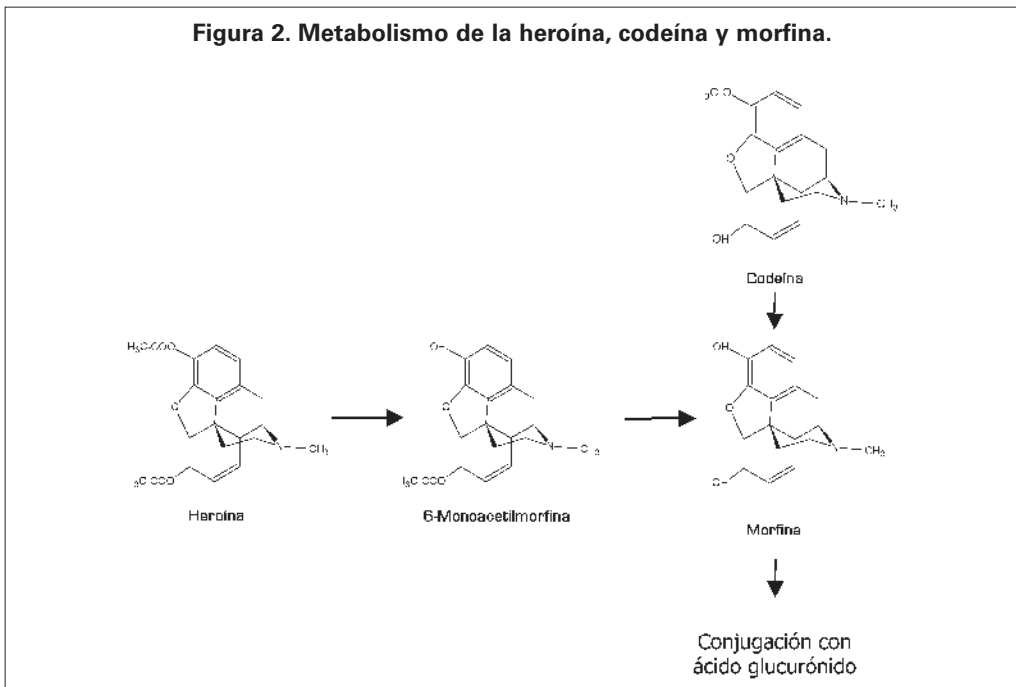
t_{1/2} = tiempo de semivida de eliminación; UPP = unión a proteínas plasmáticas; po = vía oral; im = vía intramuscular; sl = vía sublingual; td = vía transdérmica

Por vía oral, la mayoría presenta una baja biodisponibilidad (<50%) debido a metabolismo de primer paso hepático. Tras su absorción, se distribuyen rápidamente en el organismo, variando su volumen de distribución entre 1.5 y 4.7 L/kg. El mecanismo principal de inactivación es el metabolismo hepático que, suele consistir en una oxidación microsomal y la conjugación con ácido glucurónico. La desmetilación mediante el sistema enzimático del citocromo P450 2D6, el citocromo (CYP2D6) es relevante en el metabolismo de la codeína, el tramadol y el dextrometorfano. Se excretan fundamentalmente por la orina (por lo que las dosis deben ser menores en los pacientes con insuficiencia renal porque se acumula) y también por la bilis, experimentando circulación enterohepática. La presencia de morfina en orina a concentraciones superiores a 300 ng/ml se considera positiva e indicativa del consumo reciente de heroína o morfina. Tras la administración de un opiode, la orina puede presentar concentraciones por encima del umbral de positividad durante unos 3-4 días ^{1,7}.

Su semivida de eliminación es generalmente corta, excepto para la buprenorfina y metadona. En el caso de la morfina, se prolongan sus efectos con la administración de preparados de liberación sostenida o retardada. Lo mismo ocurre en el caso de parches de liberación retardada de fentanilo ^{1,7}.

La morfina se transforma en dos glucurónidos, uno mayoritario que es la morfina 3-glucurónido (M3G) y un 10% en morfina 6-glucurónido (M6G) (Figura 1). La M6G tiene una semivida de eliminación más prolongada que la morfina (4 horas frente a 2 horas) y posee una acción analgésica mayor que la de la morfina. Por ello, contribuye de manera sustancial al efecto farmacológico y su toxicidad. Se ha sugerido que la M3G podría antagonizar los efectos analgésicos. En los estudios de dosis únicas, se ha establecido un índice de potencia entre la morfina parenteral y oral de 1:6 (10 mg: 60 mg), mientras que tras dosis múltiples de morfina oral, el índice de potencia se reduce a 1:2 o 1:3 (10 mg: 30 mg). Posiblemente, esto se debe a la mayor producción de M6G tras dosis repetidas (Tabla 4) ^{1,7,23}.

Figura 2. Metabolismo de la heroína, codeína y morfina.



La heroína (diacetylmorfina, diamorfina) se transforma mediante desacetilación por esterasas plasmáticas y la carboxilesterasa hepática en 6-monoacetilmorfina (6-MAM) y después en morfina (Figura 2)²⁴. Parece ser que los efectos de la heroína se deben a la 6-MAM y la morfina. La heroína y la 6-MAM tienen una mayor liposolubilidad que la morfina, por lo que si se administra la heroína por vía parenteral puede llegar antes al cerebro y alcanzar allí mayores concentraciones de morfina^{1,7}. Las semividas de eliminación de la heroína y de la 6-MAM son de 3-5 min. y 3-12 min., respectivamente. Cuando la heroína se administra por vía intravenosa las concentraciones máximas de heroína, 6-MAM y morfina se observan a los 1 min., 1 min. y 1-5 min., respectivamente²⁵⁻²⁸. Si la heroína se administra por vía fumada las concentraciones máximas de heroína, 6-MAM y morfina se observan a los 1-2 min., 2 min. y 1-7 min., respectivamente^{29,30}. Cuando la heroína se administra por vía intranasal, las concentraciones máximas de heroína, 6-MAM y morfina se observan a los 5 min., 5 min. y 12 min., respectivamente. En caso de administrar la heroína por vía oral, no se detectan concentraciones plasmáticas de heroína ni de 6-MAM, y sólo se observan niveles de morfina y sus metabolitos^{27,28}. La biodisponibilidad de la heroína, medida por las concentraciones de morfina, es del 80% por vía intranasal, cuando es fumada del 89%, en caso de inhalación de un chino (*chasing the dragon*) del 45%³¹, y por vía oral del 20-50%. La heroína ilegal contiene residuos de otros opioides, entre ellos la acetilcodeína, que no se encuentran en el caso de la heroína de calidad farmacéutica (la que se emplea en terapéutica). La presencia de acetilcodeína en orina permite diferenciar el consumo de heroína legal de la ilegal³².

La codeína (3-metoximorfina) se transforma a morfina después de ser desmetilada por el citocromo CYP2D6, lo que justifica la mayor parte de su actividad farmacológica (Figura 2). Es preciso mencionar que hasta un 10% de la población caucásica presenta una deficiencia de esta enzima (polimorfismo genético), por

lo que estos sujetos (metabolizadores lentos) tendrán menos efectos farmacológicos y menor eficacia terapéutica^{1,33}.

La petidina (meperidina) se metaboliza a norpetidina que también es activa. Presenta efectos tóxicos neurológicos y cardíacos tras administración repetida por acumulación del metabolito. También tiene propiedades anti-muscarínicas^{1,7}.

El fentanilo y derivados (sufentanilo, remifentanilo) se caracterizan por su gran potencia (de 50-150 veces más que la morfina) y baja cardiotoxicidad, al ser muy liposolubles y penetrar rápidamente en el SNC. Son fármacos de elección para anestesia y en las unidades de vigilancia intensiva. Entre sus derivados puede destacarse el remifentanilo que se hidroliza en el plasma con una semivida de eliminación muy rápida (5 minutos)^{1,7,34}.

La metadona es ligeramente más potente que la morfina. Además de activar receptores opioides, antagoniza el receptor NMDA del glutamato. En tratamiento crónico, se fija ampliamente a los tejidos donde se acumula como reservorio y desde donde se redistribuye al plasma. La metadona se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4 a su metabolito más importante, la 2-etileno-1,5-dimetil-3-3-difenilpirrolidina o EDDP y, minoritariamente, por los citocromos CYP2D6 y CYP1A2. La metadona se presenta como mezcla racémica (R-metadona, S-metadona), pero la actividad farmacológica parece residir en el R-enantiómero, l-metadona. Su prolongada semivida de eliminación permite su administración una vez al día^{1,7,34,35}.

La buprenorfina se metaboliza por el citocromo CYP3A4 hepático en norbuprenorfina. Dada su baja biodisponibilidad oral, se administra por vía parenteral, sublingual y en forma de parches transdérmicos. Su elevada unión al receptor y semivida de eliminación prolongada permiten, en el tratamiento de mantenimiento de la dependencia de opioides, su uso sublingual cada dos días (tres veces por semana)^{1,7}.

El dextropropoxifeno es un enantiómero óptico de la metadona con menor actividad

que ésta y menor potencia que la codeína. Se metaboliza a norpropoxifeno, que tiene una semivida de eliminación más larga y puede acumularse provocando toxicidad neurológica (temblor, convulsiones)^{1,7}.

El tramadol (análogo de la codeína) es un opioide débil que posiblemente actúa por mecanismos no opioides (inhibe la recaptación de serotonina y noradrenalina a nivel espinal). Se transforma por el citocromo CYP2D6 en un metabolito activo (O-desmetiltramadol o M1) que posee acción opioide. De nuevo, los polimorfismos de esta enzima modificarán las concentraciones del metabolito activo y los efectos farmacológicos y terapéuticos. El tramadol se presenta como racémico, el enantiómero (+) se une al receptor opioide y e inhibe la recaptación de serotonina, mientras que el enantiómero (-) inhibe la recaptación de noradrenalina y estimula los receptores α 2-adrenérgicos^{1,7,36}.

El dextrometorfanano no parece tener acción opioide. Por sí mismo, es inactivo, pero se metaboliza por el citocromo CYP2D6 a dextrometorfanano que es un antagonista de los receptores NMDA del glutamato. Los polimorfismos de este isoenzima, ya explicados para la codeína, serán aplicables a esta sustancia. Así, los metabolizadores lentos no presentarán respuesta antitusiva^{1,7}.

La tilidina se transforma por metabolismo hepático en un metabolito activo, la nortilidina, por lo que presenta mayor acción opioide por vía oral que parenteral. La loperamida atraviesa poco la barrera hematoencefálica y, por ello, no ejerce acciones centrales a las dosis habituales. Se emplea como antidiarreico^{1,7}.

EFFECTOS INDESEABLES E INTOXICACIÓN

Los principales efectos indeseables están relacionados con sus efectos farmacológicos y son, por tanto, dependientes de la dosis. Para alguno de ellos, especialmente los sedantes, se desarrolla tolerancia tras la administración repetida (depresión respiratoria,

euforia, sedación, hipotensión, analgesia). No parece existir tolerancia para la miosis y la constipación^{1,7}.

Las reacciones adversas más frecuentes tras el uso agudo de un agonista mu son náuseas y vómitos (20-60%), somnolencia, sensación de mareo e inestabilidad y confusión. Tras su uso repetido efecto indeseable más frecuente es el estreñimiento. Además, pueden causar depresión respiratoria, retención urinaria, sequedad de boca, diaforesis, prurito, hipertonia muscular, mioclonias y euforia. La depresión respiratoria es el efecto más preocupante, especialmente en ancianos y pacientes con problemas respiratorios crónicos. También, puede darse hipotensión postural. El abuso, la tolerancia, la abstinencia y la dependencia deben considerarse como efectos indeseables^{1,7}. La administración de agonistas parciales e incluso de agonistas-antagonistas puede provocar dependencia.

La petidina, además de lo anterior, provoca reacciones neurológicas (como desorientación, temblor, delirio, alucinaciones y crisis convulsivas) y cardíacas (arritmias ventriculares). También puede producir efectos anticolinérgicos (sequedad de boca y visión borrosa).

La metadona a dosis elevadas y el l-alfa-acetilmadol (LAMM) pueden incrementar el intervalo QTc y producir arritmias ventriculares (*Torsades de pointes*)^{1,7}.

El tramadol puede provocar náuseas, vómitos, sedación, confusión, mareo, sequedad de boca, irritabilidad, hipotensión ortostática con taquicardia y molestias gastrointestinales. También puede causar dependencia, aunque con menos frecuencia que un agonista puro^{1,7,36}.

Como se ha comentado anteriormente, los agonistas-antagonistas producen reacciones disfóricas, somnolencia, desorientación, sensación de embriaguez, mareo e inestabilidad, nerviosismo y ansiedad. A dosis mayores o en sujetos susceptibles, provocan cuadros pseudoalucinatorios. Inducen menor depresión respiratoria y espasmo del esfínter de Oddi^{1,7}.

La naloxona y la naltrexona, cuando se administran en pacientes que reciben opioides agonistas, pueden producir un síndrome de abstinencia agudo e intenso. La naloxona puede producir hipertensión arterial, taquicardia y edema agudo de pulmón. La naltrexona incrementa las transaminasas sin una lesión hepática definida ^{1,7}.

La intoxicación o sobredosificación por opioides produce un cuadro típico de estupor o coma acompañado de depresión respiratoria y miosis intensa o puntiforme (tríada clásica). En la Tabla 7 se muestran los criterios diagnósticos de intoxicación por opiáceos del

DSM-IV-TR. El tratamiento de la intoxicación aguda se realiza con naloxona por vía parenteral que, es el antídoto y fármaco de elección. La intoxicación puede deberse a una sobredosis real o a la alteración de los fenómenos de tolerancia conductual (administración fuera del ambiente habitual o de forma distinta). Debe recordarse que, la mayoría de heroínómanos son policonsumidores, siendo lo más frecuente encontrar varias sustancias en la sangre y orina de los intoxicados. Además, debe tenerse en cuenta la posibilidad de que aparezcan efectos provocados por los adyuvantes ^{1,7}.

Tabla 7. Criterios diagnósticos de intoxicación por opiáceos del DSM-IV-TR (F11.0).

- A. Consumo reciente de un opiáceo.
- B. Cambios psicológicos o comportamentales desadaptativos clínicamente significativos (p. ej., euforia inicial seguida de apatía, disforia, agitación o inhibición psicomotoras, alteración de la capacidad de juicio, o deterioro social o laboral) que aparecen durante o poco tiempo después del consumo de opiáceos.
- C. Miosis (o midriasis por anoxia en la intoxicación grave) y uno (o más) de los siguientes signos, que aparecen durante o poco tiempo después del consumo de opiáceos:
 - (1) somnolencia o coma
 - (2) lenguaje farfullante
 - (3) deterioro de la atención o de la memoria
- D. Los síntomas no se deben a una enfermedad médica ni se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental.

La administración por vía intravenosa de heroína se realiza generalmente en condiciones poco higiénicas y, por ello, es un vehículo de transmisión de enfermedades infecciosas graves como la hepatitis C y B o el SIDA. Durante los últimos veinte años, la principal causa de mortalidad de los heroínómanos ha sido el SIDA. También, pueden aparecer endocarditis, sepsis y abscesos ^{1,7}.

Los opioides agonistas deben administrarse con precaución en ancianos, en caso de insuficiencia renal y hepática (disminuye la eliminación, aumentan las concentraciones) o patología pulmonar crónica asociada, así como si traumatismo craneal o embarazo (riesgo de producir dependencia en el recién nacido) ^{1,7,10}.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Las acciones sedantes de los opioides se potencian con la administración de otros sedantes centrales (benzodiazepinas, hipnóticos, antipsicóticos, IMAO, antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos o alcohol, entre otros). Su efecto analgésico puede potenciarse con la administración de anfetamina, antidepresivos tricíclicos y algunos antagonistas del calcio.

Los opioides pueden reducir la velocidad de absorción de otros fármacos por sus acciones digestivas. Los IMAO incrementan la toxicidad de la petidina (hipotensión, rigidez, hipertermia, coma) y del tramadol, por lo que debe evitarse su uso conjunto. Los fármacos

que inhiben o inducen el metabolismo del citocromo CYP3A4 pueden modificar la farmacocinética y los efectos de la metadona. Así, las concentraciones de metadona pueden incrementarse si se administra conjuntamente con inhibidores metabólicos como los macrólidos (eritromicina), antifúngicos (ketoconazol, fluconazol), benzodiazepinas (diazepam, midazolam) ciprofloxacino o zumo de pomelo. Las concentraciones de metadona pueden reducirse (causando síntomas de abstinencia) si se administra conjuntamente con inductores metabólicos como rifampicina, rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, antiretrovirales (ritonavir, lopinavir-ritonavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapina) o hipérico (hierba de San Juan). Además, fármacos como la amitriptilina, por inhibición o competición por el citocromo CYP2D6, la fluoxetina y fluvoxamina, por inhibición de los citocromos CYP3A4 y CYP2D6 y, la meclobemida, por inhibición del CYP1A2, pueden aumentar sus concentraciones plasmáticas. Se deberá, por tanto, controlar la respuesta terapéutica del paciente para determinar si se deben disminuir o aumentar las dosis de metadona.

En el caso de la buprenorfina, que también se metaboliza por el citocromo CYP3A4, si se administran sustratos o inhibidores de esta isoenzima, deberán tomarse las precauciones descritas anteriormente. El tramadol puede interactuar con sustratos e inhibidores del CYP2D6, entre los que destacan quinina, fluoxetina, paroxetina y amitriptilina, ya que todos ellos disminuyen la formación del metabolito M1^{1,7,36,37}.

En algunos países, existen comercializadas diferentes combinaciones a dosis fijas de opioides con otros fármacos. Destacan la codeína o el dextrometorfano en preparados para el tratamiento sintomático del resfriado y la gripe. Para el tratamiento del dolor leve-moderado, se asocian la codeína, el tramadol o el dextropropoxifeno con paracetamol, ácido acetilsalicílico o ibuprofeno. La buprenorfina y la pentazocina se asocian a la naloxona en formulaciones para uso sublingual u oral para reducir su utilización abusiva. Por estas vías de administración la naloxona no se ab-

sorbe y por ello no interfiere en los efectos opioides, pero si el preparado se utiliza por vía intravenosa, puede producir síndrome de abstinencia. La morfina se encuentra asociada al dextrometorfano ya que parece que se potencia el efecto opioide y se reduce la tolerancia¹.

FARMACOGENÉTICA Y OPIOIDES

En otro capítulo de esta monografía se trata específicamente la relevancia de la genética molecular en el abuso y dependencia de opioides. Aquí, sólo queremos destacar que los cambios polimórficos de enzimas metabólicas (CYP2D6) tienen gran relevancia en la farmacocinética y los efectos de algunos opioides. Entre las variaciones genéticas que afectan a los receptores opioides, el polimorfismo de nucleótido único (SNP, *single nucleotide polymorphism*) que afecta al receptor mu en posición 118 (A118G, sustitución de adenina por guanina), parece ser uno de los más relevantes clínicamente. Los portadores de esta mutación precisan dosis más elevadas de opioides para obtener analgesia^{33,38}.

UTILIZACIÓN CLÍNICA DE LOS OPIOIDES

Las principales indicaciones terapéuticas de los opiodes se encuentran enumeradas en la Tabla 8. Para cada cuadro clínico deberá seleccionarse el fármaco más eficaz y la vía de administración más pertinente^{1,7,10}.

Las vías parenterales se utilizan en cuadros agudos graves, especialmente en el dolor de intensidad severa. Las vías intramuscular y subcutánea son adecuadas en la mayoría de estos casos. La vía intravenosa se reserva para emergencias o para la instauración de bombas de infusión o de bombas de analgesia controlada por el paciente. En el tratamiento del dolor neoplásico y en unidades de cuidados paliativos, se emplean bombas de infusión subcutánea. La vía oral

es de elección en el caso de dolor agudo leve-moderado (codeína, tramadol) o cuando el tratamiento debe prolongarse (dolor severo neoplásico utilizando morfina oral). La vía bucal, sublingual y transdérmica se emplean

fundamentalmente para el tratamiento del dolor crónico. Además, la vía sublingual se utiliza en el tratamiento de mantenimiento de la dependencia.^{1,7,39,40}

Tabla 8. Principales indicaciones terapéuticas de los opioides.

Agonistas

- Dolor agudo y crónico
- Tos
- Diarrea
- Edema agudo de pulmón
- Disnea de enfermos terminales
- Analgesia durante anestesia
- Desintoxicación opioides
- Prevención recaídas opioides (programas mantenimiento con agonistas)

Agonistas parciales

- Dolor agudo y crónico
- Desintoxicación opioides
- Prevención recaídas opioides (programas mantenimiento con agonistas parciales)

Antagonistas

- Intoxicación aguda opioides
- Prevención recaídas opioides (programas mantenimiento con antagonistas)
- Tratamiento alcoholismo

La morfina es el fármaco de elección en el tratamiento del dolor agudo y crónico de intensidad severa. Además, se utiliza en el edema agudo de pulmón, en el infarto agudo de miocardio y en la disnea grave de los pacientes terminales para aliviar el esfuerzo respiratorio. La petidina es más tóxica y sólo se recomienda administrar unas pocas dosis. La pentazocina está prácticamente en desuso por su efecto techo y sus propiedades psicomiméticas. En algunos países, la heroína se emplea para el tratamiento del dolor y para la prevención de las recaídas (programas de mantenimiento con agonistas). La codeína se utiliza por vía oral como analgésico, antitusígeno y antidiarreico. El fentanilo y derivados se utilizan en anestesia y para el tratamiento del dolor. La metadona se utiliza como analgésico y sobre todo, para la desintoxicación y la prevención de las recaídas (programas

de mantenimiento con agonistas). La buprenorfina, a dosis altas, se utiliza en las desintoxicaciones y la prevención de las recaídas (programas de mantenimiento con agonistas) mientras que, a dosis bajas se utiliza como analgésico. El dextropropoxifeno se emplea para el tratamiento del dolor y la desintoxicación. El tramadol se emplea como analgésico. La loperamida se emplea en las diarreas. El dextrometorfano se utiliza como antitusígeno. La naloxona, en las intoxicaciones por opioides y para comprobar la eficacia de la desintoxicación. La naltrexona se emplea en la prevención de las recaídas (programas de mantenimiento con antagonistas) y también, en el alcoholismo^{1,7,10,39,40}.

El racecadotril (acetorfan) es un inhibidor de las encefalinasa intestinales responsables de la degradación de péptidos opioides endógenos y como consecuencia, aumentan

sus concentraciones. Es un profármaco lipofílico, que se hidroliza rápidamente al metabolito activo, el tiorfan. Se utiliza, en algunos países, en el tratamiento de la diarrea aguda. Produce una reducción de la hipersecreción de agua y metabolitos hacia el lumen intestinal. No afecta la motilidad ni actúa sobre el SNC ⁴¹.

REFERENCIAS

- 1 Gutstein HB, Akil H. Opioid Analgesics. En: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors. Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001. p. 569-619.
- 2 Drug Enforcement Administration. Opium and heroin cultivation in Southeast Asia [manuscrito electrónico]. Recuperado el 23 de diciembre de 2003 de www.usdoj.gov/dea/pubs/intel/20026/20026.html.
- 3 de la Fuente L, Saavedra P, Barrio G, Royuela L, Vicente J. Temporal and geographic variations in the characteristics of heroin seized in Spain and their relation with the route of administration. Spanish Group for the Study of the Purity of Seized Drugs. Drug Alcohol Depend 1996;40:185-94.
- 4 de la Fuente L, Barrio G, Bravo MJ, Royuela L. Heroin smoking by "chasing the dragon": its evolution in Spain. Addiction 1998;93:444-6.
- 5 Camí J. Drogas de diseño: ¿Un nuevo reto?. En: Laporte JR, ed. Avances en Terapéutica 16. Barcelona: Eds. Científico Técnicas Masson-Salvat; 1992. p. 211-223.
- 6 United Nations. Office of drug and crime. 2004 World Drug Report. Vienna: United Nations Publications; 2004.
- 7 Flórez J. Fármacos analgésicos opioides. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. Farmacología humana. 4ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 461-478.
- 8 Snyder SH, Pasternak GW. Historical review: Opioid receptors. Trends Pharmacol Sci 2003;24:198-205.
- 9 Waldhoer M, Bartlett SE, Whistler JL. Opioid receptors. Annu Rev Biochem 2004;73:953-90.
- 10 Schumacher MA, Basbaum AI, Way WL. Opioid analgesics and antagonists. En: Katzung BG, editor. Basic and Clinical Pharmacology. 9th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2004. p. 497-516.
- 11 Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK editores. Farmacología. 5ª ed. Madrid: Elsevier; 2004. p. 562-583.
- 12 Flórez J, Faura CC. Farmacología de los analgésicos opioides. En: Aliaga L, Baños JE, de Barutell C, Molet J, Rodríguez de la Serna, editores. Tratamiento del dolor. Teoría y práctica. 2ª ed. Barcelona: Publicaciones Permanyer; 2002. p. 85-109.
- 13 Camí J, Farre M. Drug addiction. N Engl J Med 2003;349:975-86.
- 14 Kieffer BL. Opioid receptors: from genes to mice. J Pain 2000;1 Suppl 3:45-50.
- 15 Matthes HW, Maldonado R, Simonin F, Valverde O, Slowe S, Kitchen I, Befort K, Dierich A, Le Meur M, Dolle P, Tzavara E, Hanoune J, Roques BP, Kieffer BL. Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the mu-opioid-receptor gene. Nature 1996;383:819-23.
- 16 Simonin F, Valverde O, Smadja C, Slowe S, Kitchen I, Dierich A, Le Meur M, Roques BP, Maldonado R, Kieffer BL. Disruption of the kappa-opioid receptor gene in mice enhances sensitivity to chemical visceral pain, impairs pharmacological actions of the selective kappa-agonist U-50,488H and attenuates morphine withdrawal. EMBO J 1998;17:886-97.
- 17 Nestler EJ. Historical review: Molecular and cellular mechanisms of opiate and cocaine addiction. Trends Pharmacol Sci 2004;25:210-8.
- 18 Nestler EJ. Molecular mechanisms of drug addiction. Neuropharmacology 2004;47 Suppl 1:24-32.
- 19 Bailey CP, Connor M. Opioids: cellular mechanisms of tolerance and physical dependence. Curr Opin Pharmacol 2005;5:1-9.
- 20 McClung CA, Ulery PG, Perrotti LI, Zachariou V, Berton O, Nestler EJ. DeltaFosB: a molecular switch for long-term adaptation in the brain. Brain Res Mol Brain Res 2004;132:146-54.
- 21 McClung CA, Nestler EJ. Regulation of gene expression and cocaine reward by CREB and DeltaFosB. Nat Neurosci 2003;6:1208-15.

- 22 Gerrits MA, Lesscher HB, van Ree JM. Drug dependence and the endogenous opioid system. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13:424-34.
- 23 Gourlay GK. Sustained relief of chronic pain. Pharmacokinetics of sustained release morphine. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:173-90.
- 24 Bencharit S, Morton CL, Xue Y, Potter PM, Redinbo MR. Structural basis of heroin and cocaine metabolism by a promiscuous human drug-processing enzyme. *Nat Struct Biol* 2003; 10:349-56. Erratum in: *Nat Struct Biol* 2003; 10:577.
- 25 Jenkins AJ, Keenan RM, Henningfield JE, Cone EJ. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of smoked heroin. *J Anal Toxicol* 1994; 18: 317-30.
- 26 Rentsch KM, Kullak-Ublick GA, Reichel C, Meier PJ, Fattinger K. Arterial and venous pharmacokinetics of intravenous heroin in subjects who are addicted to narcotics. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70:237-46.
- 27 Gyr E, Brenneisen R, Bourquin D, Lehmann T, Vonlanthen D, Hug I. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of intravenously, orally and rectally administered diacetylmorphine in opioid dependents, a two-patient pilot study within a heroin-assisted treatment program. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2000; 38:486-91.
- 28 Girardin F, Rentsch KM, Schwab MA, Maggiorini M, Pauli-Magnus C, Kullak-Ublick GA, Meier PJ, Fattinger K. Pharmacokinetics of high doses of intramuscular and oral heroin in narcotic addicts. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74:341-52.
- 29 Cone EJ, Holicky BA, Grant TM, Darwin WD, Goldberger BA. Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal "snorted" heroin. *J Anal Toxicol* 1993; 17:327-37.
- 30 Kendall JM, Latter VS. Intranasal diamorphine as an alternative to intramuscular morphine: pharmacokinetic and pharmacodynamic aspects. *Clin Pharmacokinet* 2003; 42:501-13.
- 31 Hendriks VM, van den Brink W, Blanken P, Bosman IJ, van Ree JM. Heroin self-administration by means of 'chasing the dragon': pharmacodynamics and bioavailability of inhaled heroin. *Eur Neuropsychopharmacol* 2001; 11:241-52.
- 32 Brenneisen R, Hasler F, Wursch D. Acetylcodeine as a urinary marker to differentiate the use of street heroin and pharmaceutical heroin. *J Anal Toxicol* 2002; 26:561-6.
- 33 Lotsch J, Skarke C, Liefhold J, Geisslinger G. Genetic predictors of the clinical response to opioid analgesics : clinical utility and future perspectives. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43:983-1013.
- 34 Grond S, Radbruch L, Lehmann KA. Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids: focus on transdermal fentanyl. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38:59-89.
- 35 Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41:1153-93.
- 36 Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. *Clin Pharmacokinet* 2004; 43: 879-923.
- 37 Ferrari A, Coccia CP, Bertolini A, Sternieri E. Methadone--metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacol Res* 2004; 50: 551-9.
- 38 Klepstad P, Rakvag TT, Kaasa S, Holthe M, Dale O, Borchgrevink PC, Baar C, Vikan T, Krokan HE, Skorpen F. The 118 A > G polymorphism in the human micro-opioid receptor gene may increase morphine requirements in patients with pain caused by malignant disease. *Acta Anaesthesiol Scand* 2004; 48:1232-9.
- 39 Nicholson B. Responsible prescribing of opioids for the management of chronic pain. *Drugs* 2003;63:17-32.
- 40 Skaer TL. Practice guidelines for transdermal opioids in malignant pain. *Drugs* 2004; 64: 2629-38.
- 41 Matheson AJ, Noble S. Racecadotril. *Drugs* 2000; 59:829-35.

Neurobiología de la adicción a opiáceos.

OLGA VALVERDE; RAFAEL MALDONADO.

Enviar correspondencia a: Rafael Maldonado. Laboratori de Neurofarmacologia, Facultat de Ciències de la Salut i de la Vida, Universitat Pompeu Fabra, C/Dr Aiguader 80, 08003 Barcelona, España. Telephone: 93-542-2845. Fax: 93-542-2802. Email: rafael.maldonado@upf.edu

RESUMEN

Los opiáceos poseen una gran capacidad adictiva y su administración incontrolada produce una serie de cambios adaptativos a nivel celular y molecular en diversos sistemas neuroquímicos que origina la aparición de un cuadro de dependencia. Los fenómenos adictivos inducidos por los opioides y otras drogas de abuso están relacionados tanto con los efectos reforzantes de estas drogas como con la necesidad que se genera en el adicto para paliar las consecuencias negativas de la ausencia de las mismas. Estudios bioquímicos, farmacológicos, electrofisiológicos y moleculares han identificado diversos sistemas neuroquímicos que constituyen un sustrato común para los efectos reforzantes inducidos por diferentes drogas de abuso incluidos los opioides. Este sustrato integra al sistema mesolímbico y en particular a dos sistemas neuroquímicos, el dopaminérgico y el opioide. El sistema dopaminérgico mesolímbico junto con los circuitos cerebrales que controlan las respuestas al estrés representan el principal sustrato neurobiológico para las manifestaciones motivacionales de la abstinencia de opioides. Finalmente, los opiáceos inducen algunas modificaciones persistentes a nivel de determinados factores de transcripción que podrían participar en la mayor vulnerabilidad para la recaída incluso después de un periodo prolongado de ausencia de consumo de droga.

Palabras clave: *Opioide, morfina, heroína, sistema mesolímbico, dopamina, noradrenalina, CRF, Δ FosB*

ABSTRACT

Opiate drugs are highly addictive substances. Opiates produce acute and long-term adaptive changes at cellular and molecular level in the central nervous system that are responsible for the addictive disorder. Reinforcing effects of opiates (euphoria, well being) are involved in the initiation of the opiate use, while negative effects (dysphoria during the abstinence) are responsible for the maintenance of the addictive behaviour. Biochemical, pharmacological, electrophysiological and molecular studies have identified several neurochemical pathways within the mesolimbic system as a common neurobiological substrate for the reinforcing effects of all the drugs of abuse, including opiates. The mesolimbic dopaminergic system and the neural pathways involved in the physiological responses to stress mediate the motivational negative effects associated to opiate withdrawal. Finally, opiates produce long-term adaptive changes at the level of several transcription factors that could participate in the increased vulnerability to relapse in the addictive behaviour observed even after long periods of drug abstinence..

Key words: *Opioid, morphine, heroin, mesolimbic system, dopamine, norepinephrine, CRF, Δ FosB.*

Los opiáceos son compuestos que poseen propiedades farmacológicas de un alto interés terapéutico y han sido ampliamente utilizados en clínica sobre todo por sus efectos analgésicos. Sin embargo, estas sustancias tienen una gran capacidad adictiva y su administración incontrolada produce una serie de modificaciones en el organismo que origina la aparición de un cuadro de dependencia. Estos procesos se desarrollan como consecuencia de los cambios adaptativos a nivel celular y molecular que se producen en diversos sistemas neuroquímicos a nivel del sistema nervioso central en respuesta a la presencia repetida de la droga, y que persisten durante un largo período de tiempo incluso después que la administración del opioide es interrumpida.

PRINCIPALES COMPUESTOS OPIÁCEOS

Se denominan sustancias opiáceas todos aquellos compuestos extraídos del opio así como sus derivados semisintéticos. No obstante, actualmente se prefiere utilizar el término opioide que englobaría a todas aquellas sustancias naturales, semisintéticas o sintéticas con propiedades farmacológicas próximas a la morfina. La morfina fue aislada a partir de extractos de opio a principios del siglo XIX y en los años sucesivos se describieron multitud de otros alcaloides obtenidos a partir de dichos extractos. La estructura química de todas estas sustancias ha sido identificada y actualmente se conocen 20 alcaloides distintos extraídos del opio, entre ellos la codeína, la narcotina, la tebaína, la papaverina, la noscapina, la gnoscopina o la xantalina (Goodman-Gilman, Rall, Nies, Taylor, 1996). Además de estos alcaloides naturales, un gran número de compuestos de carácter opiáceo ha sido obtenido por modificación química de dichas sustancias (opiáceos semisintéticos) o por desarrollo de nuevas moléculas (opioides sintéticos). Con el objetivo de mejorar la acción analgésica de la morfina y disminuir su capacidad de inducir abuso se realizó a finales del siglo XIX

la síntesis del primer derivado semisintético de la morfina, la heroína. Poco después de su descubrimiento, la heroína fue retirada de la farmacopea debido a su toxicidad y sobre todo a la elevada capacidad para provocar fenómenos de dependencia. Muchos otros derivados semisintéticos han sido sintetizados tras modificaciones relativamente simples de la molécula de morfina. A pesar de la gran cantidad de compuestos de naturaleza opiáceo que han sido sintetizados, no ha sido aún posible obtener fármacos que presenten un grado menor de efectos indeseables conservando las principales propiedades terapéuticas. Así pues, la morfina sigue siendo en la actualidad uno de los opiáceos más utilizados en aquellos casos en los que se pretende obtener una respuesta analgésica de gran intensidad.

MECANISMO DE ACCIÓN DE LOS OPIÁCEOS

Los opiáceos producen sus acciones biológicas gracias a la fijación de una manera reversible y selectiva a unos receptores de membrana que se encuentran localizados predominantemente en el sistema nervioso. La existencia de estos sitios específicos de fijación para los opiáceos en el sistema nervioso de los mamíferos fue realizada en el año 1973, momento en el que pudieron ser identificados como los responsables de las acciones farmacológicas inducidas por estas sustancias (Pert y Snyder, 1973; Simon, Hiller y Edelman, 1973; Terenius, 1973). La gran variedad de respuestas farmacológicas producidas por la administración de opiáceos condujo a postular la hipótesis de la existencia de una multiplicidad de receptores específicos, incluso antes de que estos fueran descubiertos (Martin y Eades, 1967). La existencia de diferentes tipos de receptores opioides fue demostrada por primera vez en un modelo de perro espinal (Gilbert y Martin, 1976; Martin et al., 1976). Estudios farmacológicos y bioquímicos posteriores sugirieron la existencia de cinco tipos diferentes de receptores opioides:

mu, delta, kappa, sigma y épsilon (Bloom y Kupfer, 1995). Actualmente se reconoce la existencia de tres tipos mayores de receptores opioides que corresponden a los receptores mu, delta y kappa, y cuyas características moleculares, bioquímicas y farmacológicas se encuentran bien definidas (Goodman-Gilman et al., 1996). El significado de los receptores épsilon es puesta en duda por ciertos autores, y los conocimientos que de ellos se tiene son restringidos. Con respecto a los receptores sigma, en la actualidad no se considera que pertenezcan al grupo de los receptores opioides (Hill, 1997), ya que poseen características funcionales completamente diferentes a los tres receptores opioides clásicos (Shearman y Herz, 1982). A pesar del largo período de tiempo transcurrido desde el descubrimiento de los receptores opioides, el clonaje de dichos receptores tuvo lugar tan solo la década pasada. El receptor opioide delta fue el primero en ser clonado mediante el empleo de técnicas basadas en la amplificación selectiva del ADN genómico (Kieffer, Befort, Gaveriaux-Ruff y Hirth, 1992; Evans, Keith, Morrison H, Magendzo y Edwards, 1992). El receptor opioide mu fue clonado un año más tarde basándose en la posible analogía de secuencia con la del receptor delta (Chen, Mestek, Liu, Hurley y Yu, 1993; Thompson, Mansour, Akil y Watson, 1993). Ese mismo año también se realizó por el mismo procedimiento el clonaje del receptor opioide kappa (Meng, Xie, Thompson, Mansour, Watson y Akil, 1993; Yasuda, Raynor, Kong, Breder, Reisene y Bell, 1993).

En el año 1975, dos años más tarde del descubrimiento de los receptores opioides, fueron identificados en el cerebro dos pentapéptidos que poseían propiedades morfomiméticas y que se identificaron como los agentes endógenos responsables de la activación de dichos receptores. Estos péptidos se diferenciaban tan sólo en el aminoácido situado en el extremo amino-terminal. Así, el que poseía la metionina como último aminoácido de su cadena recibió el nombre de met-enkefalina, y leu-enkefalina al que contenía leucina en el mismo lugar (Hughes,

Smith y Kosterlitz, 1975). Poco después de este descubrimiento, la familia de los péptidos opioides endógenos se enriqueció rápidamente con nuevos péptidos que contenían la secuencia de la met- o de la leu-enkefalina en su fracción amino-terminal (Patey y Rossier, 1986). Actualmente se conocen tres precursores que dan lugar a tres familias diferentes de péptidos opioides: la proopiomelanocortina (Nakanaski, Inoue, Kita, Nakamura, Chang, Cohen et al., 1979), la proenkefalina A o proenkefalina (Comb, Seeburg, Adelman, Eiden y Herbert, 1982; Noda, Furutani, Takahashi, Toyosato, Hirose, Inayama et al., 1982), y la proenkefalina B o prodinorfina (Kakidani, Furutani, Takahashi, Noda, Morimoto, Hirose et al., 1982). El principal péptido opioide derivado de la proopiomelanocortina es la beta-endorfina, que tiene una buena afinidad por los receptores opioides mu y su distribución anatómica está restringida a ciertas estructuras neuronales (Khachaturian, Lewis, Schäfer y Watson, 1985). Los principales derivados de la proenkefalina A son las enkefalinas, met- y leu-enkefalina, las cuales están presentes en la mayor parte de las estructuras del sistema nervioso central y activan preferencialmente los receptores opioides delta (Rossier, Vargo, Minick, Ling, Bloom y Guillemin, 1977). Los derivados de la prodinorfina son principalmente las dinorfinas y neoendorfinas, ambos grupos de péptidos con afinidades preferenciales por los receptores opioides kappa, y la leu-enkefalina (afinidad preferencial por los receptores opioides delta). Los derivados de este precursor se encuentran también ampliamente distribuidos dentro del sistema nervioso central (Khachaturian et al., 1985). A diferencia de las monoaminas y aminoácidos, cuya inactivación en la transmisión sináptica se realiza en su mayor parte por un mecanismo de recaptación, los péptidos opioides son inactivados por degradación enzimática a través de dos peptidasas que los transforman en fragmentos inactivos: la endopeptidasa neutra (enkefalinas) y la aminopeptidasa N (Roques, Noble, Daugé, Fournié-Zaluski y Beaumont, 1993). Un nuevo grupo de péptidos opioides con una gran afinidad y selectividad por los receptores opioides mu, las endomorfina

(endomorfin-1 y endomorfin-2), fue descrito en el año 1997 (Zadina, Hackler, Ge y Kastin, 1997). Sin embargo, la ausencia en el genoma humano de la secuencia correspondiente a dichos péptidos pone claramente en duda su posible existencia como moléculas endógenas.

La activación de los diferentes receptores opioides ya sea por agonistas exógenos o endógenos produce por lo general efectos de tipo inhibitorio sobre la transmisión sináptica. Aunque la localización de dichos receptores es variable, se encuentran principalmente ubicados en terminales de fibras presinápticas y su activación resulta en una disminución en la liberación de neurotransmisores. Los tres subtipos de receptores opioides poseen siete hélices transmembranarias y se encuentran acoplados a proteínas G que van a controlar el grado de fosforilación de nucleótidos de guanina. A través de una modificación en la estructura de estas proteínas G se producirá una inhibición en la actividad del enzima adenilato ciclasa y ello da lugar a una disminución en los niveles intracelulares de AMPc. Dicha disminución de AMPc precipita una cascada de acontecimientos intracelulares, incluida la disminución de la actividad de un segundo enzima, la proteína quinasa A. Esta quinasa se encarga de la fosforilación de toda una serie de proteínas entre ellas ciertos factores de transcripción como CREB (cyclicAMP-responsive element-binding protein). Los factores de transcripción son los encargados de controlar la respuesta genómica de la célula y de esta manera los opiáceos van a ser capaces de intervenir sobre dicha respuesta. Otros sistemas de señalización intracelular tales como la vía de la fosfolipasa C y de las MAP kinasas también se encuentran implicados en las acciones intracelulares de los opiáceos (Goodman-Gilman et al., 1996).

EL PROCESO ADICTIVO Y SU EVALUACIÓN EXPERIMENTAL

El proceso adictivo es un trastorno crónico y recidivante que lleva a un comportamiento de búsqueda compulsiva de la droga, pérdida del control del autoconsumo a pesar de los efectos perjudiciales del mismo y fenómenos de recidiva incluso tras largos periodos de abstinencia (Deroche-Gamonet, Belin y Piazza, 2004; Vanderschuren y Everitt, 2004). Esta situación conduce al individuo a una progresiva desestructuración de todas las actividades sociales y ocupacionales (Camí y Farré, 2003).

Los diferentes procesos que participan en los fenómenos adictivos son complejos tanto desde un punto de vista neurobiológico como comportamental y dan lugar a toda una serie de manifestaciones que incluyen fenómenos tales como la tolerancia, dependencia física, sensibilización y búsqueda compulsiva o "craving." Los fenómenos de tolerancia y la dependencia física corresponden a adaptaciones desarrolladas en respuesta a una exposición prolongada a determinadas drogas, pero no están directamente relacionadas con las propiedades adictivas que presenta la droga de abuso en cuestión. Existen distintos modelos que permiten evaluar la tolerancia y la dependencia física en el animal de experimentación. La cuantificación de las manifestaciones somáticas del síndrome de abstinencia que aparece tras la interrupción de la administración repetida de una droga permite determinar la severidad de la dependencia física. Dicho síndrome de abstinencia físico aparece tan solo con determinadas drogas de abuso, como los opioides entre otras, y es un proceso diferente de las manifestaciones motivacionales negativas que aparecen tras la abstinencia a cualquier droga de abuso. La tolerancia puede determinarse por la evaluación de la disminución de los efectos farmacológicos de una droga tras su administración repetida (Jaffe, 1990). Una característica común de las diferentes drogas de abuso es su capacidad para inducir un comportamiento de búsqueda compulsiva o

“craving”, en el que predomina la expectación del adicto hacia los efectos motivacionales positivos que presenta la droga. Durante la administración repetida de la droga puede observarse el fenómeno de sensibilización a determinadas acciones farmacológicas que se manifiestan principalmente en el animal de experimentación por un incremento progresivo de los efectos hiperlocomotores de la droga. La sensibilización se observa sobre todo utilizando un protocolo de administración intermitente de la droga y ha sido interpretada como una manifestación del incremento progresivo del estado de expectativa a los efectos producidos por la droga que ocurre tras su administración repetida en humanos y que se denomina con el término “wanting” (Robinson y Berridge, 1993).

Diversos modelos comportamentales son utilizados para evaluar los efectos reforzantes de las drogas de abuso. Dicho efecto reforzante puede ser determinado de forma indirecta observando la capacidad de la droga para modular la recompensa inducida por otros estímulos (técnicas de autoestimulación eléctrica intracraneal), o investigando la capacidad de la droga para permitir que se realicen asociaciones entre las respuestas reforzantes de dicha droga y estímulos ambientales inicialmente neutros (preferencia de plaza condicionada). Sin embargo, los efectos reforzantes de una droga también pueden ser evaluados de manera directa mediante la utilización de paradigmas operantes de autoadministración (Schulteis y Koob, 1996). El uso de todos estos modelos experimentales en el animal ha permitido un avance importante en la comprensión de los mecanismos neurobiológicos implicados en los fenómenos de adicción a opiáceos.

PROCESOS IMPLICADOS EN EL INICIO Y MANTENIMIENTO DE LA ADICCIÓN

Una de las teorías más aceptadas en la actualidad para explicar el proceso de inicio y mantenimiento de la adicción a drogas de

abuso es la teoría de la espiral de desregulación del sistema de recompensa cerebral (Koob y Le Moal, 1997; Koob, Ahmed, Boutrel, Chen, Kenny, Markou, et al., 2004). Según esta teoría, el fenómeno adictivo se inicia con las primeras exposiciones a la droga e implica el comienzo de un proceso adaptativo que el organismo desarrolla para contrarrestar los efectos de la misma sobre todo a nivel del sistema nervioso central. El organismo siempre intenta mantener un equilibrio homeostático en todos sus sistemas, incluido el sistema de recompensa cerebral. La administración de una droga de abuso y la aparición de sus efectos reforzantes desequilibra dicha homeostasis, lo que origina el desarrollo de una respuesta adaptativa que se opone al efecto inicial de la droga. Debido a esta reacción adaptativa, los circuitos cerebrales implicados en el refuerzo no vuelven al nivel fisiológico que mantenían antes de la exposición a la droga (Koob, Stinus, Le Moal y Bloom, 1989; Koob y Le Moal, 1997). El proceso adaptativo de oposición al efecto hedónico de la droga se desarrolla lentamente, pero se intensifica de forma progresiva hasta enmascarar el efecto reforzante agudo de la droga (Solomon y Corbit, 1974). Estos cambios adaptativos van creciendo con el consumo repetido de la droga produciendo un estado que consolida el continuo consumo de la misma. Se produce así una exacerbación progresiva de esta situación patológica (Koob y LeMoal, 2001; Koob et al., 2004).

El análisis de esta teoría muestra que los fenómenos adictivos están relacionados tanto con los efectos positivos de las drogas como con la necesidad que se genera en el adicto para paliar las consecuencias negativas de la ausencia de la misma. Los efectos reforzantes de las drogas de abuso parecen ser responsables del inicio y establecimiento del fenómeno adictivo. Por otra parte, los efectos negativos relacionados con la abstinencia de la droga resultan cruciales para el mantenimiento del proceso adictivo y la tendencia a la recaída tras periodos prolongados de abstinencia (Koob y LeMoal, 1997).

Los estudios recientes han permitido un notable avance en el conocimiento del sustrato biológico responsable de los efectos reforzantes y aversivos de las drogas de abuso, proporcionando una información importante sobre la existencia de múltiples mecanismos neuroquímicos, moleculares y neuroanatómicos comunes a la adicción de distintos tipos de drogas incluidos los opiáceos.

SUSTRATO NEUROBIOLÓGICO DE LA DEPENDENCIA FÍSICA DE OPIOIDES

Una primera hipótesis para explicar el desarrollo de la dependencia opiácea sugirió la existencia de una disminución en el número y/o afinidad de los receptores opioides en respuesta a la presencia continua del fármaco. Este fenómeno fue observado tras la administración de agonistas opioides en cultivos celulares que poseen dichos receptores (Law, Hom y Loh, 1982; Law, Hom y Loh, 1984) pero raramente ha podido ser replicado en los estudios realizados *in vivo* (Chang, Eckel y Blanchard, 1982; Law et al., 1984; Puttfarcken y Cox, 1989; Zadina, Kastin y Kersh, 1992). Una segunda hipótesis para explicar la implicación del sistema opioide endógeno estaba basada en los efectos de la administración crónica de opiáceos sobre la biosíntesis de péptidos opioides. Según esta teoría durante el desarrollo de la tolerancia y la dependencia opiácea se generarían ciertos fragmentos peptídicos a partir de los propios precursores de los péptidos opioides endógenos que poseerían propiedades opuestas a los opioides. Estos fragmentos peptídicos disminuirían las respuestas farmacológicas de los opiáceos y participarían en la expresión de la dependencia (Bronstein, Przewlocki y Akil, 1990; Hammonds, Nicholas y Li, 1984; Nicolas, Hammonds y Li, 1984). No obstante, los cambios producidos a nivel del propio receptor opioide o de la síntesis y degradación de los péptidos opioides endógenos no parecen tener una relevancia importante en los procesos de dependencia. En efecto, los fenómenos adaptativos que se producen en

el sistema opioide endógeno durante el desarrollo de la dependencia opiácea tienen lugar de una manera predominante a nivel de los sistemas de segundo mensajero acoplados al receptor opioide, incluyendo entre otros las proteínas G y diversos enzimas transmembranaarios e intracelulares (Nestler, 1992). Como hemos citado anteriormente, la activación de los receptores opioides produce a través de su interacción con una proteína G la inhibición del enzima adenilato ciclasa, responsable de catalizar la síntesis de AMPc. El efecto inhibitorio crónico producido por la presencia continuada del opiáceo induce una hipertrofia compensatoria que afecta a la mayor parte de estos mensajeros intracelulares ligados a la cadena del AMPc (Collier, 1980; Nestler, 1992). Diversos estudios han mostrado que estos cambios en los sistemas de mensajeros son en parte responsables de la aparición de los fenómenos de tolerancia y dependencia opiácea.

Las primeras observaciones acerca de una activación del sistema AMPc durante la abstinencia opiácea fueron realizadas a partir de estudios sobre cultivos de células híbridas de neuroblastoma/glioma NG 108-15 (Sharma, Klee y Nirenberg, 1975). Un incremento en los niveles de AMPc (Collier y Francis, 1975), así como en la actividad proteína quinasa (Clark, Jovic y Ornellas, 1972) también fue inicialmente observada en el cerebro durante la abstinencia a opiáceos. Estudios posteriores han evaluado las estructuras cerebrales que se encuentran específicamente implicadas en estos cambios adaptativos. La dependencia opiácea produce una hipertrofia del sistema ligado al AMPc principalmente a nivel del locus coeruleus donde se observan modificaciones compensatorias en las proteínas G (Nestler, Erdos, Terwilliger, Duman y Tallman, 1989) y en las actividades adenilato ciclasa y proteína quinasa A (Nestler y Tallman, 1988). Algunas de estas modificaciones también pudieron ser observadas en otras estructuras, como el núcleo accumbens (Terwilliger, Beitner-Johnson, Sevarino, Crain y Nestler, 1991) y el estriado (Matthes, Maldonado, Simonin, Valverde, Slowe, Kitchen et al., 1996). En el locus coeruleus, también se encontraron

modificaciones compensatorias a nivel de diferentes proteínas que resultan fosforiladas por las proteínas kinasas, incluyendo proteínas citoplasmáticas, proteínas del citoesqueleto que controlan la talla y la forma de las neuronas, y factores de transcripción que regulan la expresión genómica de la célula (Nestler, 1992). Los cambios producidos a nivel de estos factores de transcripción resultan de gran importancia para la expresión de la dependencia opiácea (Maldonado, Blendy, Tzavara, Gass, Roques, Hanoune et al., 1996a).

Sin embargo, este conjunto de fenómenos adaptativos que se producen a nivel del propio sistema opioide endógeno no es suficiente para explicar completamente el desarrollo de la dependencia. Así, la participación de numerosos sistemas neuroquímicos diferentes del sistema opioide ha sido propuesta para explicar la regulación heteróloga de los procesos de dependencia a opiáceos. En este sentido, diversos cambios han sido descritos durante el desarrollo de esta dependencia sobre todo a nivel de los sistemas dopaminérgico, noradrenérgico, serotoninérgico, colinérgico, GABAérgico y peptidérgicos. No obstante, este conjunto de mecanismos homólogos y heterólogos no funciona de una manera independiente sino que se integra en unos sistemas neuronales comunes para dar lugar a una respuesta única de todo el organismo. Una estructura cerebral que puede servir como buen modelo para explicar la integración de estos mecanismos homólogos y heterólogos es el locus coeruleus. Este núcleo es el principal origen de las fibras noradrenérgicas en el cerebro y posee una alta densidad tanto de receptores opioides como de receptores adrenérgicos (Moore y Bloom, 1979). El locus coeruleus parece ser además la principal estructura implicada en la expresión de la dependencia física a los opiáceos (Aghajanian, 1978; Maldonado, Stinus, Gold y Koob, 1992; Maldonado y Koob, 1993), y presenta una gran hiperactividad neuronal durante la abstinencia que está directamente relacionada con las manifestaciones físicas de dicho síndrome (Rasmussen, Beitner-Johnson,

Krystal, Aghajanian y Nestler, 1990). Esta activación del locus coeruleus durante la abstinencia opiácea es debida a la combinación de diversos mecanismos. Por una parte, existen fenómenos intrínsecos en el propio locus coeruleus representados por los cambios adaptativos que se producen durante la administración crónica de opiáceos en el conjunto de mensajeros dependientes del AMPc (Nestler, 1992). Así, el incremento de las actividades adenilato ciclasa y proteína kinasa que se produce durante la dependencia opiácea contribuye directamente al aumento de la excitabilidad eléctrica de las neuronas del locus coeruleus en el momento de la abstinencia (Rasmussen et al., 1990). Sin embargo, existen también factores extrínsecos a esta estructura que participan en su activación. En efecto, el núcleo paragigantocelularis proyecta fibras glutamatérgicas de carácter excitatorio al locus coeruleus (Ennis y Aston-Jones, 1988). Durante la abstinencia se observa un incremento en la liberación de neurotransmisores excitatorios procedentes de dicho núcleo paragigantocelularis (Akaoka y Aston-Jones, 1991; Rasmussen y Aghajanian, 1989). Este aumento en la actividad de las aferencias excitatorias se acompaña de un incremento en la sensibilidad de las neuronas del locus coeruleus a dichos transmisores como consecuencia de los cambios intrínsecos ocurridos en esta estructura. La unión de ambos mecanismos es responsable de la hiperactividad noradrenérgica observada durante la abstinencia (Maldonado, Stinus, y Koob, 1996b; Maldonado, 1997a). Sin embargo estudios más recientes sugieren que la transmisión noradrenérgica procedente del locus coeruleus no parece jugar un papel esencial para la expresión de la abstinencia opiácea, ya que la lesión de las neuronas noradrenergicas del locus coeruleus no previene la expresión de la dependencia de morfina en ratas. Además, la clonidina fue capaz de atenuar la severidad de la abstinencia morfinica en estos animales, lo que sugiere que este antagonista bloquea la abstinencia actuando sobre los adrenoreceptores postsinápticos alfa2 (Caille, Espejo, Reneric, Cadot, Koob y Stinus, 1999).

SUSTRATO NEUROBIOLÓGICO DE LOS EFECTOS REFORZANTES DE LOS OPIOIDES

Estudios bioquímicos, farmacológicos, electrofisiológicos y moleculares han identificado diversos sistemas neuroquímicos que representan un sustrato común para los efectos reforzantes inducido por diferentes drogas de abuso incluidos los opioides (Girault y Greengard, 2004; Koob, 1992; Koob y LeMoal, 2001; Wise, 2004). Este sustrato integra al sistema mesolímbico y en particular a dos sistemas neuroquímicos, el dopaminérgico y el opioide. El primer componente neuroanatómico del sistema dopaminérgico mesolímbico es el área tegmental ventral que contiene los cuerpos celulares de neuronas dopaminérgicas, que proyectan sus terminales a diversas áreas del sistema límbico (núcleo accumbens, tubérculo olfatorio, amígdala, cortex límbico) (Koob y LeMoal, 2001). Las vías dopaminérgicas centrales ejercen un control importante sobre diversas funciones cerebrales tales como la motivación, la actividad motora, la memoria y la cognición (Wise, 2004). El segundo sistema neuroquímico, el sistema opioide endógeno, participa no sólo en los efectos reforzantes inducidos por los opiáceos sino también en el refuerzo inducido por otras drogas tales como el etanol (Gianoulakis, 2004; Roberts, Heyser, McDonald, Kieffer, Matthes, Koob et al., 2000), los cannabinoides (Ghozland, Matthes, Simonin, Filliol, Kieffer y Maldonado, 2002; Valverde, Maldonado, Valjent, Zimmer y Zimmer, 2000) y la nicotina (Berrendero, Kieffer y Maldonado, 2002; Berrendero, Mendizábal, Robledo, Galeote, Bilkei-Gorzo, Zimmer et al., 2005). A pesar de que tanto el sistema dopaminérgico como el opioide ejercen un control esencial sobre los mecanismos de refuerzo, otros sistemas de neurotransmisión interaccionan también con estos circuitos de recompensa, como es el caso del GABA, glutamato, serotonina y cannabinoides, entre otros (Koob, 1992; Nestler, 2002; Wise, 2004).

Las proyecciones dopaminérgicas que parten del cerebro medio modulan la actividad del cerebro anterior y las áreas corticales. Entre este conjunto de estructuras existentes que presentan una especial relevancia en los fenómenos adictivos, el complejo mesolímbico-accumbens-amígdala, incluyendo la llamada amígdala extendida y la corteza del núcleo accumbens (Koob, 1992; Koob, 1999), y el circuito cortico-estriato-pálido-talámico, en particular el cortex frontal y cingular (Koob y Le Moal, 2001; Wise, 2004). El primer conjunto de estructuras está implicado en las manifestaciones de los efectos reforzantes. Así, tanto los refuerzos naturales como los opioides y otras drogas de abuso incrementan la tasa de descarga de las neuronas dopaminérgicas mesolímbicas (Camí y Farré, 2003; Nestler, 2002). Estudios realizados utilizando la técnica de microdiálisis revelan que tal activación neuronal está acompañada por un incremento de la liberación de dopamina en las áreas de proyección de las neuronas dopaminérgicas, principalmente en la corteza del núcleo accumbens. Esta liberación de dopamina ha sido relacionada con la euforia y los efectos reforzantes inducidos por los estímulos naturales y por las drogas. Al contrario de lo que ocurre con los estímulos naturales, el efecto de una droga, como los opioides, sobre la liberación de dopamina no está influenciada por la habituación y cada vez que la droga es consumida es capaz de estimular la liberación de dopamina en los circuitos de recompensa (Di Chiara, 1999).

La conducta de búsqueda de la droga está bajo el control de la amígdala extendida e implica proyecciones corticales hacia el core del núcleo accumbens que está relacionado con el circuito estriato-palido (Everitt, Parkinson, Olmstead, Arroyo, Robledo y Robbins, 1999; Koob y LeMoal, 2001). El circuito cortico-estriato-pálido-talámico está estrechamente relacionado con aspectos cognitivos y con las conductas compulsivas y repetitivas. Técnicas de neuroimagen han permitido relacionar este circuito con la fase de búsqueda compulsiva de la droga o "craving" (Volkow y Fowler, 2000; Volkow, Fowler, Wang

y Swanson, 2004). Los opioides y el resto de las drogas de abuso interactúan con estos circuitos cerebrales usando para ello diferentes mecanismos. La acción facilitadora ejercida por los opioides sobre la actividad del circuito dopaminérgico mesolímbico se produce mediante la disminución de la actividad de las neuronas GABAérgicas, las cuales ejercen una inhibición sobre las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral.

Diversos estudios han descrito que los opioides son capaces de producir efectos reforzantes por dos mecanismos distintos, uno dependiente de la liberación de dopamina como se ha descrito en el párrafo anterior, y otro independiente de la dopamina (Pettit, Ettenberg, Bloom y Koob, 1984; Shippenberg, Herz, Spanagel, Bals-Kubik y Stein, 1992; Spyraiki, Fibiger y Phillips, 1983). Así, los roedores son capaces de autoadministrarse opiáceos incluso tras la lesión de las vías dopaminérgicas. En este sentido, ratas entrenadas a autoadministrarse heroína y que habían sufrido lesiones con 6-hidroxi-dopamina en el núcleo accumbens no mostraron cambios en la pauta de auto-administración ni modificaciones en la preferencia espacial inducida por morfina (Gerrits, Lesscher y van Ree, 2002). Sin embargo, la preferencia espacial inducida por morfina resultó suprimida en ratones knockout deficientes en los receptores dopaminérgicos D2 (Maldonado, Saiardi, Valverde, Samad, Roques y Borrelli, 1997b).

En cuanto al subtipo de receptor opioide implicado, cabe destacar que los efectos reforzantes de los opioides están mediados por la estimulación de los receptores opioides μ . En este sentido, los efectos reforzantes de la morfina evaluados en el modelo del condicionamiento espacial fueron suprimidos en los ratones knockout deficientes en el receptor opioide μ (Matthes et al., 1996). Sin embargo, la estimulación de los receptores kappa opioide disminuye la liberación de dopamina en el núcleo accumbens y provoca la aparición de efectos aversivos (De Vries y Shippenberg, 2002).

SUSTRATO NEUROBIOLÓGICO DE LAS MANIFESTACIONES AVERSIVAS DEL SÍNDROME DE ABSTINENCIA DE OPIOIDES

El síndrome de abstinencia de opioides se manifiesta con síntomas físicos a los que se asocian síntomas subjetivos negativos, como son la disforia, depresión, irritabilidad, ansiedad y una desregulación de los sistemas de recompensa cerebrales. Dichos cambios motivacionales asociados al síndrome de abstinencia aparecen también tras el consumo de otras drogas de abuso y son de gran importancia para el mantenimiento del fenómeno adictivo. El sustrato biológico de estos cambios motivacionales es común para los opiodes y para otras drogas de abuso, y participan los mismos sistemas neuroquímicos implicados en la regulación de los fenómenos de refuerzo (Koob y LeMoal., 2001). Así, durante la abstinencia de opioides y de otras drogas de abuso se observa una marcada disminución de la actividad eléctrica de las neuronas dopaminérgicas en el sistema mesolímbico (Diana, Pistis, Carboni, Gessa y Rossetti, 1993; Diana, Melis y Gessa, 1998). En la misma línea, estudios de microdiálisis realizados en el animal de experimentación muestran un importante descenso en los niveles de dopamina en el núcleo accumbens durante el síndrome de abstinencia de opiodes (Acquas, Carboni y Di Chiara, 1991; Acquas y Di Chiara, 1992; Rossetti, Hmaidan y Gessa, 1992). Esta disminución de la actividad dopaminérgica parece estar en relación con las consecuencias aversivas/disfóricas de la abstinencia.

Los circuitos cerebrales que controlan las respuestas al estrés también participan en las manifestaciones motivacionales de la abstinencia de opioides. Así, el síndrome de abstinencia opioide se relaciona con una elevación importante en los niveles extracelulares del factor liberador de corticotropina (CRF) en áreas del sistema mesolímbico y especialmente en la amígdala (Cummings, Elde, Ells y Lindall, 1983; Heinrichs, Menzaghi, Schulteis, Koob GF y Stinus, 1995; Koob, 1996) Esta alteración de la función del CRF límbico

parece mediar los síntomas relacionados con el estrés que acompañan al síndrome de abstinencia. Además, durante la abstinencia opioide, el CRF está también incrementado en el eje hipotálamo-hipofisario, dando lugar a una alteración del eje que persiste incluso tras el síndrome de abstinencia agudo (Kreek, Ragunath, Plevy, Hamer, Schneider y Hartman, 1984). Cambios similares de los niveles extracelulares de CRF han sido descritos durante la abstinencia a otras drogas de abuso como en el caso de los cannabinoides (Rodríguez de Fonseca, Carrera, Navarro, Koob y Weiss et al., 1997), el etanol (Koob, 1999) y los psicoestimulantes (Richter y Weiss, 1999).

MODIFICACIONES ADAPTATIVAS PERSISTENTES PRODUCIDAS POR LOS OPIOIDES

Los opioides al igual que otras drogas de abuso producen cambios adaptativos a largo plazo en el cerebro que no solo contribuyen a la consolidación del proceso adictivo sino que parecen participar en la mayor vulnerabilidad para la recaída después de un periodo prolongado de abstinencia. Estos cambios han comenzado a ser identificados en los últimos años y se conocen toda una serie de modificaciones neurobiológicas persistentes que pueden ser inducidas por la administración de opioides. Una primera hipótesis para explicar estos cambios a largo plazo está basada en los cambios moleculares que se observan de una manera similar tanto en los procesos de aprendizaje como durante el desarrollo de los fenómenos adictivos (Ungless, Whistler, Malenka y Bonci, 2001). En realidad, ambos tipos de procesos están modulados por los mismos mecanismos neuroquímicos y comparten sistemas de señalización intracelular. En este sentido, la activación del factor de transcripción CREB ha sido relacionado con los procesos de memoria y aprendizaje (Bourtchuladze, Frenguelli, Blendy, Cioffi, Schutz y Silva, 1994) y con la dependencia de opioides (Maldonado et al., 1996a; Nestler, 2004; Valverde, Mantamadiotis, Torrecilla,

Ugedo, Pineda, Bleckmann et al., 2004). A pesar de estos mecanismos neuroquímicos comunes, diferentes regiones cerebrales están implicadas en ambos tipos de procesos. En este sentido el hipocampo es una estructura crucial para el desarrollo del aprendizaje mientras que el sistema mesolímbico representa el principal sustrato anatómico para el desarrollo de los fenómenos de refuerzo asociado al consumo de drogas. Sin embargo, existe una convergencia sustancial entre los circuitos neuronales implicados en uno y otro procesos. En este sentido, la actividad del sistema mesolímbico permite reforzar las memorias codificadas en el hipocampo, en particular aquellas que tienen un contenido emocional (Nestler, 2001; 2004).

Por otra parte, la administración repetida de opioides y de otras drogas de abuso produce cambios en la expresión génica de las neuronas, lo que representa un posible mecanismo para explicar las alteraciones comportamentales persistentes durante largo tiempo incluso tras el cese del consumo de la droga (Hyman y Nestler, 1996). Los factores de transcripción que se unen a elementos reguladores en las zonas promotoras de determinados genes juegan un papel fundamental en los cambios adaptativos a largo plazo. Así, la administración aguda o crónica de opioides y otras drogas de abuso modifica algunas de las proteínas que pertenecen al grupo del factor de transcripción "activador-proteína 1" (AP-1), que controla la expresión de diversos genes, entre ellos los pertenecientes a la familia de Fos (Karin, Liu y Zandi, 1997). La administración aguda de estas drogas produce una inducción rápida y transitoria de c-Fos y de otros miembros de la familia Fos en determinadas estructuras cerebrales como el núcleo accumbens y el estriado. Sin embargo, la exposición repetida a estas drogas también induce la expresión de isoformas tales como Δ fosB. Esta isoforma Δ fos B se acumula en el núcleo accumbens y el estriado sólo tras la administración crónica de la droga pero no tras la administración aguda (Hope, Nye, Kelz, Self, Iadarola, Nakabeppu et al., 1994;

Moratalla, Elibol, Vallejo y Graybiel, 1996; Nye, Hope, Kelz, Iadarola y Nestler, 1995). Al contrario que otras proteínas de la familia Fos, la isoforma Δ fos B es muy estable y una vez inducida, su expresión permanece detectable en el cerebro durante meses, incluso en ausencia de una nueva administración de la droga (Kelz y Nestler, 2000). La inducción a corto plazo de Δ fosB parece disminuir los efectos reforzantes de las drogas, mientras que la estimulación a largo plazo los incrementaría. En este sentido, la acumulación de Δ fosB durante la exposición crónica a drogas de abuso podría ser responsable de una modificación progresiva y persistente de los efectos de estas drogas, y que podría explicar la mayor vulnerabilidad de los sujetos adictos para reinstaurar el consumo incluso tras largos periodos de abstinencia (McClung y Nestler, 2003). Por otra parte, se ha demostrado que el incremento en la expresión de Δ fos B inducido en el núcleo accumbens por la administración crónica de drogas se produce de una manera más importante en ratas periaolescentes que en ratas adultas, destacando con ello la importancia de los cambios plásticos que las drogas de abuso son capaces de producir en el cerebro inmaduro (Ehrlich, Sommer, Canas y Unterwald, 2002). Algunos estímulos aplicados de forma crónica también provocan la inducción de Δ fosB (Kelz y Nestler, 1996). En este sentido, la exposición crónica a un estrés de tipo crónico induce una expresión importante de Δ fosB en estructuras tales como el cortex frontal, el núcleo accumbens y la amígdala basolateral (Perrotti, Hadeishi, Ulery, Barrot, Monteggia, Duman et al., 2004), todas ellas estructuras relacionada con los fenómenos adictivos. Un estudio reciente ha permitido identificar mediante técnicas de análisis de "microarray" los diferentes genes que se ven regulados tras la sobreexpresión de Δ fosB inducida en el núcleo accumbens por la administración repetida de drogas (McClung y Nestler, 2003). Dichos genes podrían representar en un futuro dianas potenciales para el diseño de nuevos fármacos para el tratamiento de los procesos adictivos. Por todo ello, el estudio del factor Δ fosB se convierte en un atractivo

candidato que parece representar un marcador molecular que refleja los cambios adaptativos a largo plazo inducidos en el cerebro tras la administración repetida de una droga de abuso, como los opioides, y que podría participar en los procesos de recaída en el consumo tras largos periodos de abstinencia.

CONCLUSIONES

Los estudios recientes han permitido un notable avance en el conocimiento del sustrato biológico responsable de los efectos reforzantes y aversivos de las drogas de abuso, proporcionando una información importante sobre la existencia de múltiples mecanismos neuroquímicos, moleculares y neuroanatómicos comunes a la adicción a distintos tipos de drogas incluidos los opiáceos. La dependencia física de opioides se origina como consecuencia de una serie de cambios adaptativos que se producen tanto a nivel del propio sistema opioide endógeno como sobre otros sistemas neuroquímicos diferentes, entre los que podríamos destacar al sistema noradrenérgico, que regulan de una manera heteróloga estos procesos de dependencia física. Por otra parte, el sistema mesolímbico ha sido identificado como el sustrato neurobiológico común para los efectos reforzantes inducido por todas las drogas de abuso incluidos los opioides. Dos sistemas de neurotransmisión, el dopaminérgico y el opioide, juegan un papel predominante en estos circuitos para mediar los efectos reforzantes de los opioides. El sistema dopaminérgico mesolímbico junto con los circuitos cerebrales que controlan las respuestas al estrés también participa en las manifestaciones motivacionales negativas de la abstinencia de opioides. Finalmente, los opioides al igual que otras drogas de abuso producen cambios adaptativos a largo plazo en el cerebro que no solo contribuyen a la consolidación del proceso adictivo sino que parecen participar en la mayor vulnerabilidad para la recaída después de un periodo prolongado de abstinencia. Estos cambios incluyen modificaciones en la expresión génica de las

neuronas, entre las que se pueden destacar las modificaciones descritas a nivel del gen Δ fosB que podrían explicar las alteraciones comportamentales persistentes producidas por el consumo de opioides.

REFERENCIAS

- Acquas, E., Carboni, E. y Di Chiara, G. (1991). Profound depression of mesolimbic dopamine release after morphine withdrawal in dependent rats. *Eur J Pharmacol*, 193, 133-134.
- Acquas, E. y Di Chiara, G. (1992). Depression of mesolimbic dopamine transmission and sensitization to morphine during opiate abstinence. *J Neurochem*, 58, 1620-1625.
- Aghajanian, G.K. (1978). Tolerance of locus coeruleus neurons to morphine and suppression of withdrawal response by clonidine. *Nature*, 276, 186-188.
- Akaoka, A. y Aston-Jones, G. (1991). Opiate withdrawal-induced hyperactivity of locus coeruleus neurons is substantially mediated by augmented excitatory amino acid input. *J Neurosci*, 11, 3830-3839.
- Berrendero, F., Kieffer, B.L. y Maldonado, R. (2002). Attenuation of nicotine-induced antinociception, rewarding effects, and dependence in mu-opioid receptor knock-out mice. *J Neurosci*, 22, 10935-10940.
- Berrendero, F., Mendizábal, V., Robledo, P., Galeote, L., Bilkei-Gorzo, A., Zimmer, A., et al. (en prensa). Maldonado R. Nicotine-induced antinociception, rewarding effects, and physical dependence are decreased in mice lacking the preproenkephalin gene. *J Neurosci*.
- Bloom, F.E. y Kupfer, D.J. (1995). *Psychopharmacology: the fourth generation of progress*. New York: Raven Press.
- Bourtchuladze, R., Frenguelli, B., Blendy, J., Cioffi, D., Schutz, G. y Silva, A.J. (1994). Deficient long-term memory in mice with a targeted mutation of the cAMP-responsive element-binding protein. *Cell*, 79, 59-68.
- Bronstein, D.M., Przewlocki, R. y Akil, H. (1990). Effects of morphine treatment on pro-opiomelanocortin systems in rat brain. *Brain Res*, 519, 102-111.
- Caille, S., Espejo, E.F., Reneric, J.P., Cador, M., Koob, G.F. y Stinus, L. (1999). Total neurochemical lesion of noradrenergic neurons of the locus ceruleus does not alter either naloxone-precipitated or spontaneous opiate withdrawal nor does it influence ability of clonidine to reverse opiate withdrawal. *J Pharmacol Exp Ther*, 290, 881-892.
- Camí, J., Farré, M. (2003). Drug addiction. *N Engl J Med*, 349, 975-986.
- Chang, K.J., Eckel, R.W. y Blanchard, S.G. (1982). Opioid peptides induced reduction of enkephalin receptors in cultured neuroblastoma cells. *Nature*, 296, 446-448.
- Chen, Y., Mestek, A., Liu, J., Hurley, J.A. y Yu, L. (1993). Molecular cloning and functional expression of a mu-opioid receptor from rat brain. *Mol Pharmacol*, 44, 8-12.
- Clark, A.G., Jovic, R. y Ornellas, M.R. (1972). Brain microsomal protein kinase in the chronically morphinized rat. *Biochem Pharmacol*, 21, 1989-1990.
- Collier, H.O.J. y Francis, D.L. (1975). Morphine abstinence is associated with increased brain cyclic AMP. *Nature*, 255, 159-162.
- Collier, H.O.J. (1980). Cellular site of opiate dependence. *Nature*, 283, 625-630.
- Comb, M., Seeburg, P.H., Adelman, J., Eiden, L. y Herbert, E. (1982). Primary structure of the human Met- and Leu-enkephalin precursor and its mRNA. *Nature*, 295, 663-666.
- Cummings, S., Elde, R., Ells, J. y Lindall, A. (1983). Corticotropin releasing factor immunoreactivity is widely distributed within the central nervous system of the rat: An immunohistochemical study. *J Neurosci*, 3, 1355-1368.
- De Vries, T.J. y Shippenberg, T.S. (2002). Neural systems underlying opiate addiction. *J Neurosci*, 22, 3321-3325.
- Deroche-Gamonet, V., Belin, D. y Piazza, P.V. (2004). Evidence for addiction-like behavior in the rat. *Science*, 305, 1014-1017.
- Di Chiara, G. (1999). Drug addiction as dopamine-dependent associative learning disorder. *Eur J Pharmacol*, 375, 13-30.
- Diana, M., Pistis, M., Carboni, S., Gessa, G.L. y Rossetti, Z.L. (1993). Profound decrement of mesolimbic dopaminergic neuronal activity during ethanol withdrawal syndrome in rats: electrophysiological and biochemical evidence. *Proc Natl Acad Sci USA*, 90, 7966-7969.

- Diana, M., Melis, M. y Gessa G.L. (1998). Increase in meso-prefrontal dopaminergic activity after stimulation of CB1 receptors by cannabinoids. *Eur J Neurosci*, 10, 2825-2830.
- Ehrlich, M.E., Sommer, J., Canas, E. y Unterwald, E.M. (2002). Periadolescent mice show enhanced DeltaFosB upregulation in response to cocaine and amphetamine. *J Neurosci*, 22, 9155-9159.
- Ennis, M. y Aston-Jones, G. (1988). Activation of locus coeruleus from nucleus paragigantocellularis: a new excitatory amino acid pathway in brain. *J Neurosci*, 8, 3644-3657.
- Evans, C.J., Keith, D.E., Morrison, H., Magendzo, K. y Edwards, R.H. (1992). Cloning of a delta receptor by functional expression. *Science*, 258, 1952-1955.
- Everitt, B.J., Parkinson, J.A., Olmstead, M.C., Arroyo, M., Robledo, P. y Robbins, T.W. (1999). Associative processes in addiction and reward: the role of amygdala-ventral striatal subsystems. *Ann NY Acad Sci*, 7, 412-438.
- Gerrits, M.A., Lesscher, H.B. y van Ree, J.M. (2003). Drug dependence and the endogenous opioid system. *Eur Neuropsychopharmacol*, 13, 424-434.
- Ghozland, S., Matthes, H.W., Simonin, F., Filliol, D., Kieffer, B.L. y Maldonado, R. (2002). Motivational effects of cannabinoids are mediated by mu-opioid and kappa-opioid receptors. *J Neurosci*, 22, 1146-1154.
- Gianoulakis, C. (2004). Endogenous opioids and addiction to alcohol and other drugs of abuse. *Curr Top Med Chem*, 4, 39-50.
- Gilbert, P.E. y Martin, W.R. (1976). The effects of morphine- and nalorphine-like drugs in the nondependent, morphine-dependent and cyclazocine-dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther*, 198, 66-82.
- Girault, J.A. y Greengard, P. (2004). The neurobiology of dopamine signaling. *Arch Neurol*, 61, 641-644.
- Goodman-Gilman, A., Rall, T.W., Nies, A.S. y Taylor, P. (Eds.) (1996). *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. Atlanta: Mc Graw Hill Interamericana Press.
- Hammonds, R.G., Nicholas, P. y Li, C.H. (1984). Beta-endorphin (1-27) is an antagonist of beta-endorphin analgesia. *Proc Natl Acad Sci USA*, 81, 1389-1393.
- Heinrichs, S.C., Menzaghi, F., Schulteis, G., Koob, G.F. y Stinus, L. (1995). Suppression of corticotropin-releasing factor in the amygdala attenuates aversive consequences of morphine withdrawal. *Behav Pharmacol*, 6, 74-80.
- Hill, R.G. (1997). Pharmacological considerations in the use of opioids in the management of pain associates with nonterminal disease states. *Pain Rev*, 1, 47-61.
- Hope, B.T., Nye, H.E., Kelz, M.B., Self, D.W., Iadarola, M.J., Nakabeppu, Y., et al. (1994). Induction of a long-lasting AP-1 complex composed of altered Fos-like proteins in brain by chronic cocaine and other chronic treatments. *Neuron*, 13, 1235-1244.
- Hughes, J., Smith, T.W. y Kosterlitz, H.W. (1975). Identification of two related pentapeptides from the brain with potent opiate agonist activity. *Nature*, 258, 577-579.
- Hyman, S.E. y Nestler, E.J. (1996). Initiation and adaptation: a paradigm for understanding psychotropic drug action. *Am J Psychiat*, 153, 151-162.
- Jaffe, J.H. (1990). Trivializing dependence. *Br J Addict*, 85, 1425-1427.
- Kakidani, H., Furutani, Y., Takahashi, H., Noda, M., Morimoto, Y., Hirose, T. et al. (1982). Cloning and sequence analysis of cDNA for porcine beta-neo-endorphin/dynorphin precursor. *Nature*, 298, 245-249.
- Karin, M., Liu, Z. y Zandi, E. (1997). AP-1 function and regulation. *Curr Opin Cell Biol*, 9, 240-246.
- Kelz, M.B. y Nestler, E.J. (2000). DeltaFosB: a molecular switch underlying long-term neural plasticity. *Curr Opin Neurol*, 13, 715-720.
- Khachaturian, H., Lewis, M.E., Schäfer, M.K.H. y Watson, S.J. (1985). Anatomy of the CNS opioid systems. *Trends Neurosci*, 8, 111-119.
- Kieffer, B.L., Befort, K., Gaveriaux-Ruff, C. y Hirth, C.G. (1992). The delta-opioid receptor. Isolation of a cDNA by expression, cloning and pharmacological characterization. *Proc Natl Acad Sci USA*, 89, 12048-12052.
- Koob, G.F., Stinus, L., Le Moal, M. y Bloom, F.E. (1989). Opponent process theory of motivation: neurobiological evidence from studies of opiate dependence. *Neurosci Biobehav Rev*, 13, 135-40.
- Koob, G.F. (1992). Drugs of abuse: anatomy, pharmacology and function of reward pathways. *Trends Pharmacol Sci*, 13, 177-184.

- Koob, G.F. (1996). Drug addiction: the yin and yang of hedonic homeostasis. *Neuron*, 16, 893-896.
- Koob, G.F. y Le Moal, M. (1997). Drug abuse: hedonic homeostatic dysregulation. *Science*, 278, 52-58.
- Koob, G.F. (1999). Stress, corticotropin-releasing factor, and drug addiction. *Ann N Y Acad Sci*, 897, 27-45.
- Koob, G.F. y LeMoal, M. (2001). Drug addiction, dysregulation of reward, and allostasis. *Neuropsychopharmacology*, 24, 97-129.
- Koob, G.F., Ahmed, S.H., Boutrel, B., Chen, S.A., Kenny, P.J., Markou, A., et al. (2004). Neurobiological mechanisms in the transition from drug use to drug dependence. *Neurosci Biobehav Rev*, 27:739-49.
- Kreek, M.J., Ragunath, J., Plevy, S., Hamer, D., Schneider, B. y Hartman, N. (1984). ACTH, cortisol and beta-endorphin response to metyrapone testing during chronic methadone maintenance treatment in humans. *Neuropeptides*, 5, 277-278.
- Law, P.Y., Hom, D.S. y Loh, H.H. (1982). Loss of opiate receptor activity in neuroblastoma x glioma NG 108-15 hybrid cells after chronic opiate treatment : a multiple-step process. *Mol Pharmacol*, 22, 1-4.
- Law, P.Y., Hom, D.S. y Loh, H.H. (1984). Down-regulation of opiate receptor in neuroblastoma x glioma NG 10815 hybrid cells. *J Biol Chem*, 259, 4096-4104.
- Maldonado, R., Stinus, L., Gold, L. y Koob, G.F. (1992). Role of different brain structures in the expression of the physical morphine withdrawal syndrome. *J Pharmacol Exp Ther*, 261, 669-677.
- Maldonado, R. y Koob, G.F. (1993). Modification in the development of morphine dependence in rats by electrolytic lesion of the locus coeruleus. *Brain Res*, 605, 128-138.
- Maldonado, R., Blendy, J.A., Tzavara, E., Gass, P., Roques, B.P., Hanoune, J., et al. (1996a). A mutation in the CREB gene strongly reduces the withdrawal syndrome in morphine dependent mice. *Science*, 273, 657-659.
- Maldonado, R., Stinus, L. y Koob, G.F. (1996b). Mechanisms of opiate withdrawal. En: *Neuroscience Intelligence Unit*. (pp. 1-204) Heidelberg, Germany: R.G. Landes Company, Springer Verlag.
- Maldonado, R. (1997a). Participation of noradrenergic pathways in the expression of opiate withdrawal : Biochemical and pharmacological evidences. *Neurosci Biobehav Rev*, 21, 91-104.
- Maldonado, R., Saiardi, A., Valverde, O., Samad, T.A., Roques, B.P. y Borrelli, E. (1997b). Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D₂ receptors. *Nature*, 388, 586-589.
- Martin, W.R. y Eades, C.G. (1967). Pharmacological studies of spinal cord adrenergic and cholinergic mechanisms and their relation to physical dependence on morphine. *Psychopharmacologia*, 11, 195-223.
- Martin, W.R., Eades, C.G., Thomson, J.A., Huppler, R.E. y Guilbert, P.E. (1976). The effects of morphine- and nalorphine-like drugs in the nondependent and morphine-dependent chronic spinal dog. *J Pharmacol Exp Ther*, 197, 517-532.
- Matthes, H.W.D., Maldonado, R., Simonin, F., Valverde, O., Slowe, S., Kitchen, I., et al. (1996). Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the μ -opioid-receptor gene. *Nature*, 383, 819-823.
- McClung, C.A. y Nestler, E.J. (2003). Regulation of gene expression and cocaine reward by CREB and deltaFosB. *Nat Neurosci*, 6, 1208-1215.
- Meng, F., Xie, G.X., Thompson, R.C., Mansour, A., Watson, S.J. y Akil, H. (1993). Cloning and pharmacological characterization of a rat kappa opioid receptor. *Proc Natl Acad Sci USA*, 90, 9954-9958.
- Moore, R.Y. y Bloom, F.E. (1979). Central catecholamine neurons system: Anatomy and physiology of the norepinephrine and epinephrine system. *Ann Rev Neurosci*, 2, 1113-1168.
- Moratalla, R., Elibol, B., Vallejo, M. y Graybiel, A.M. (1996). Network-level changes in expression of inducible Fos-Jun proteins in the striatum during chronic cocaine treatment and withdrawal. *Neuron*, 17, 147-156.
- Nakanishi, S., Inoue, A., Kita, T., Nakamura, M., Chang, A.C.Y., Cohen, S.N., et al. (1979). Nucleotide sequence of cloned cDNA for bovine corticotropin-beta-lipotropin precursor. *Nature*, 278, 423-427.
- Nestler, E.J. y Tallman, J.F. (1988). Chronic morphine treatment increases cyclic AMP-dependent

- protein kinase in the rat locus coeruleus. *Mol Pharmacol*, 33, 127-132.
- Nestler, E.J., Erdos, J.J., Terwilliger, R., Duman, R.S. y Tallman, J.F. (1989). Regulation of G-proteins by chronic morphine in the rat locus coeruleus. *Brain Res*, 476, 230-239.
- Nestler, E.J. (1992). Molecular mechanisms of drug addiction. *J Neurosci*, 12, 2439-2450.
- Nestler, E.J. (2001). Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction. *Nat Rev Neurosci*, 2, 119-128.
- Nestler, E.J. (2002). Common molecular and cellular substrates of addiction and memory. *Neurobiol Learn Mem*, 78, 637-647.
- Nestler, E.J. (2004). Molecular mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology*, 1, 24-32.
- Nicolas, P., Hammonds, R.G. y Li, C.H. (1984). Beta-endorphin analgesia is inhibited by synthetic analogs of beta-endorphin. *Proc Natl Acad Sci USA*, 81, 3074-3077.
- Noda, M., Furutani, Y., Takahashi, H., Toyosato, M., Hirose, T., Inayama, S., et al. (1982). Cloning and sequence analysis of cDNA for bovine adrenal preproenkephalin. *Nature*, 295, 202-206.
- Nye H.E., Hope, B.T., Kelz, M.B., Iadarola, M. y Nestler, E.J. (1995). Pharmacological studies of the regulation of chronic Fos-related antigen induction by cocaine in the striatum and nucleus accumbens. *J Pharmacol Exp Ther*, 275, 1671-1680.
- Patey, G. y Rossier, J. (1986). Découverte, anatomie et biosynthèse des différentes familles de peptides opioïdes endogènes. *Ann Endocrinol*, 47, 71-87.
- Perrotti, L.I., Hadeishi, Y., Ulery, P.G., Barrot, M., Monteggia, L., Duman, R.S., et al. (2004). Induction of deltaFosB in reward-related brain structures after chronic stress. *Neuroscience*, 24, 10594-10602.
- Pert, C.B. y Snyder, S.H. (1973). Opiate receptor: demonstration in nervous tissue. *Science*, 179, 1011-1014.
- Petit, H.O., Ettenberg, A., Bloom, F.E. y Koob, G.F. (1984). Destruction of dopamine in the nucleus accumbens selectively attenuates cocaine but not heroin self-administration in rats. *Psychopharmacology*, 84, 167-173.
- Puttfarcken, P.S. y Cox, B.M. (1989). Morphine-induced desensitization and down-regulation at mu-receptor in 7315C pituitary tumor cells. *Life Sci*, 45, 1937-1942.
- Rasmussen, K. y Aghajanian, G.K. (1989). Withdrawal-induced activation of locus coeruleus neurons in opiate-dependent rats: attenuation by lesions of the nucleus paragigantocellularis. *Brain Res*, 505, 346-350.
- Rasmussen, K., Beitner-Johnson, D.B., Krystal, J.H., Aghajanian, G.K. y Nestler, E.J. (1990). Opiate withdrawal and the locus coeruleus: behavioral, electrophysiological, and biochemical correlates. *J Neurosci*, 10, 2308-2317.
- Richter, R.M. y Weiss, F. (1999). In vivo CRF release in rat amygdala is increased during cocaine withdrawal in self-administering rats. *Synapse*, 32, 254-261.
- Roberts, A.J., Heyser, C.J., McDonald, J.S., Kieffer, B.L., Matthes, H.W.D., Koob, G.F., et al. (2000). Mu opioid receptor knockout mice do not self-administer alcohol. *J Pharmacol Exp Ther*, 293, 1002-1008.
- Robinson, T.E. y Berridge, K.C. (1993). The neural basis of drug craving: An incentive-sensitization theory of addiction. *Brain Res Rev*, 18, 247-291.
- Rodriguez de Fonseca, F., Carrera, M.R.A., Navarro, M., Koob, G.F. y Weiss, F. (1997). Activation of corticotropin-releasing factor in the limbic system during cannabinoid withdrawal. *Science*, 276, 2050-2054.
- Roques, B.P., Noble, F., Daugé, V., Fournié-Zaluski, M.C. y Beaumont, A. (1993). Neutral endopeptidase 24.11: Structure, inhibition, and experimental and clinical pharmacology. *Pharmacol Rev*, 45, 7-146.
- Rossetti, Z.L., Hmaidan, Y. y Gessa, G.L. (1992). Marked inhibition of mesolimbic dopamine release: a common feature of ethanol, morphine, cocaine and amphetamine abstinence in rats. *Eur J Pharmacol*, 221, 227-234.
- Rossier, J., Vargo, T.M., Minick, S., Ling, N., Bloom, F.E. y Guillemin, R. (1977). Regional dissociation of beta-endorphin and enkephalin contents in rat brain and pituitary. *Proc Natl Acad Sci USA*, 74, 5162-5165.
- Schulteis, G. y Koob, G.F. (1996). Reinforcement processes in opiate addiction: a homeostatic model. *Neurochem Res*, 21, 1437-1454.
- Sharma, S.K., Klee, W.A. y Nirenberg, M. (1975). Dual regulation of adenylate cyclase accounts for narcotic dependence and tolerance. *Proc Natl Acad Sci USA*, 72, 3092-3096.

- Shearman, G.T. y Herz, A. (1982). Non-opioid psychotomimetic-like discriminative stimulus properties of N-allylnormetazocine (SKF 10,047) in the rat. *Eur J Pharmacol*, 82, 167-172.
- Shippenberg, T.S., Herz, A., Spanagel, R., Bals-Kubik, R. y Stein, C. (1992). Conditioning of opioid reinforcement: Neuroanatomical and neurochemical substrates. *Ann NY Acad Sci*, 654, 347-356.
- Simon, E.J., Hiller, J.M. y Edelman, I. (1973). Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic [³H]etorphine to rat-brain homogenate. *Proc Natl Acad Sci USA*, 70, 1947-1949.
- Solomon, R.L. y Corbit, J.D. (1974). An opponent-process theory of motivation. I. Temporal dynamics of affect. *Psychol Rev*, 81, 119-145.
- Spyraki, C., Fibiger, H.C. y Phillips, A.G. (1983). Attenuation of heroin reward in rats by disruption of the mesolimbic dopamine system. *Psychopharmacology*, 79, 278-283.
- Terenius, L. (1973). Stereospecific interaction between narcotic analgesics and a synaptic plasma membrane fraction of rat cerebral cortex. *Acta Pharmacol Toxicol*, 32, 317-320.
- Tewilliger, R.Z., Beitner-Johnson, D., Sevarino, K.A., Crain, S.M. y Nestler, E.J. (1991). A general role for adaptations in G proteins and the cyclic AMP system in mediating the chronic actions of morphine and cocaine on neuronal function. *Brain Res*, 548, 100-110.
- Thompson, R.C., Mansour, A., Akil, H. y Watson, S.J. (1993). Cloning and pharmacological characterization of a rat mu opioid receptor. *Neuron*, 11, 903-913.
- Ungless, M.A., Whistler, J.L., Malenka, R.C. y Bonci, A. (2001). Single cocaine exposure in vivo induces long-term potentiation in dopamine neurons. *Nature*, 411, 583-587.
- Valverde, O., Maldonado, R., Valjent, E., Zimmer, A.M. y Zimmer, A. (2000). Cannabinoid withdrawal syndrome is reduced in preproenkephalin knock-out mice. *J Neurosci*, 20, 9284-9289.
- Valverde, O., Mantamadiotis, T., Torrecilla, M., Ugedo, L., Pineda, J., Bleckmann, S., et al. (2004). Modulation of anxiety-like behavior and morphine dependence in CREB-deficient mice. *Neuropsychopharmacology*, 29, 1122-1133.
- Vanderschuren, L.J. y Everitt, B.J. (2004). Drug seeking becomes compulsive after prolonged cocaine self-administration. *Science*, 305, 1017-1019.
- Volkow, N.D. y Fowler, J.S. (2000). Addiction, a disease of compulsion and drive: Involvement of the orbitofrontal cortex. *Cerebral Cortex*, 10, 318-325.
- Volkow, N.D., Fowler, J.S., Wang, G.J. y Swanson, J.M. (2004). Dopamine in drug abuse and addiction: results from imaging studies and treatment implications. *Mol Psychiat*, 9, 557-569.
- Wise, R.A. (2004). Dopamine learning and motivation. *Nat Rev Neurosci*, 5, 483-494.
- Yasuda, K., Raynor, K., Kong, H., Breder, C.D., Reisene, T. y Bell, G.I. (1993). Cloning and functional comparison of kappa and delta opioid receptors from mouse brain. *Proc Natl Acad Sci USA*, 90, 6736-6740.
- Zadina, J.E., Kastin, A.J. y Kersh, D. (1992). TYR-MIF and hemorphin can act as opiate agonist as well as antagonist in the guinea pig ileum. *Life Sci*, 51, 869-885.
- Zadina, J.E., Hackler, L., Ge, L.J. y Kastin, A.J. (1997). A potent and selective endogenous agonist for the mu-opiate receptor. *Nature*, 386, 499-502.

Genética y dependencia de opiáceos.

FRANCINA FONSECA, ROCÍO MARTÍN-SANTOS, MARTA TORRENS.

Sección de Toxicomanías, Servicio de Psiquiatría y Toxicomanías, Hospital del Mar-IAPs. .

Enviar correspondencia a: Dra. Marta Torrens, Sección de Toxicomanías, Servicio de Psiquiatría y Toxicomanías, Hospital del Mar-IAPs, Passeig Marítim 25-29, 08003 Barcelona. Teléfono: +34-93-2483175, fax +34-93-2483445 e-mail: mtorrens@imas.imim.es

RESUMEN

El trastorno por dependencia de opiáceos es una patología compleja en cuya aparición y desarrollo están implicados factores genéticos comunes al consumo de otras sustancias, factores genéticos específicos, factores ambientales y los efectos del propio tóxico sobre el sistema nervioso central. La contribución de cada una de los distintos factores varía dependiendo de las diversas etapas del trastorno adictivo. Pese a que los estudios con modelos animales presentan evidencias de la implicación de varios genes en la adicción a opiáceos, hay escasos datos que hayan relacionado dichos genes con la adicción a opiáceos en humanos.

Se presenta una revisión de los estudios de asociación publicados que evalúan la relación entre el trastorno por dependencia de opiáceos y la presencia de determinados polimorfismos en genes de receptores del sistema opioide endógeno, de receptores dopaminérgicos implicados en el circuito de la recompensa y otros genes relacionados con el metabolismo de los opiáceos.

Se observa una ausencia de resultados concluyentes debido tanto por el escaso número de estudios realizados que hayan reproducido resultados previos, como las propias limitaciones asociadas al estudio de las enfermedades complejas y también a la heterogeneidad genética de los sujetos estudiados. Las investigaciones futuras deberán utilizar fenotipos mejor definidos, estudiar los genes que intervienen en las variaciones de endofenotipos y tener en cuenta la interacción genes-ambiente.

Palabras clave: *Opiáceo, adicción, genética, gen candidato, polimorfismo.*

ABSTRACT

Opioid dependence is a complex disorder, not caused by a single gene, but also related to genetic common factors shared with other substances, specific genetic factors, environmental factors and the effects of the substance in the central nervous system. The different contribution of each factor depends on the stage of the addictive disorder. Murine models present some candidate genes, but these results have not been definitively replicated in human association studies. A review of the studies published evaluating the possible association between opioide dependence disorder and specific polymorphisms in opioide receptor genes, reward system dopamine receptor genes and other genes related to opioide metabolism is presented.

The main conclusion is the lack of definitive results that could be related to the few number of replication studies of previous ones, the limitations associated to the study of complex diseases and, genetic heterogeneity. Future research use well defined phenotypes, study of candidate genes implicated in endophenotypes variations and tacking account the relevance of the interactions gene-environment.

Key words: *Opiate, addiction, genetic, candidate gene, polymorphism.*

INTRODUCCIÓN

El trastorno por dependencia de opiáceos, al igual que las demás drogodependencias, es un fenómeno complejo en cuya etiopatogenia intervienen factores ambientales (disponibilidad de la sustancia de abuso), propiedades de la sustancia (características farmacodinámicas y farmacocinéticas) e individuales (características propias del sujeto que consume la sustancia) (Torrens y Martín-Santos, 2000). En los últimos años, los avances provenientes del campo de la genética han permitido profundizar en el conocimiento de las características del individuo que pueden aumentar su vulnerabilidad para desarrollar una drogodependencia. Se ha observado que algunos factores genéticos son específicos de la sustancia (por ej.: diferencias individuales en los efectos euforizantes) mientras que otros son más generales (por ej.: rasgos de personalidad como la búsqueda de novedades, que pueden influir en la transición entre la exposición a la droga y el desarrollo de dependencia). Incluso la influencia de los mismos factores puede ser modificada por el origen étnico de la población estudiada, la presencia de comorbilidad psiquiátrica o diferencias a nivel metabólico entre los individuos susceptibles (Faraone, Tsuang y Tsuang, 1999).

EPIDEMIOLOGÍA GENÉTICA DEL TRASTORNO DE ABUSO/DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS

Los estudios de familias muestran una agregación familiar en el consumo de opiáceos de hasta 10 veces superior (Maddux y Desmond, 1989; Merikangas, Stolar, Stevens, Goulet, Preisig, Fenton et al., 1998). Esta agregación familiar se asocia en algunos estudios con mayor gravedad del trastorno de dependencia y con mayor frecuencia de policonsumo (Pickens, Preston, Miles, Gupman, Johnson y Newling, 2001). Los estudios de adopción confirman una mayor presencia de

trastornos adictivos en los hijos de padres biológicos con consumo de alcohol y otras sustancias de abuso adoptados por familias no consumidoras. Estos estudios postulan tres posibles vías de transmisión, por una lado, los antecedentes de alcoholismo u otra drogadicción en ausencia de trastorno de personalidad antisocial concomitante en la familia biológica del probando, antecedentes de trastorno de personalidad antisocial en la familia biológica y por último la presencia de factores ambientales (divorcio padres, presencia de trastornos psiquiátricos) en la familia adoptiva (Cadoret, Troughton, O’Gorman y Heywood, 1986; Cadoret, Yates, Troughton, Woodworth y Stewart, 1995; Grove, Eckert, Heston, Bouchard Jr., Segal y Lykken, 1990).

Diferentes investigaciones en gemelos (Kendler, Jacobson, Prescott y Neale, 2003; Tsuang, Lyons, Meyer, Doyle, Eisen, Goldberg et al., 1998) han tratado de discernir si la vulnerabilidad genética para el consumo de sustancias es general para cualquier droga, es decir si el hecho de sufrir un trastorno por dependencia de una sustancia es un factor de riesgo para consumir drogas de cualquier otra clase, o bien se trata de una vulnerabilidad específica para cada sustancia. Tsuang et al. (1998), en un registro de los veteranos del Vietnam estudiaron en 3.372 pares de gemelos varones, mediante una entrevista diagnóstica semiestructurada, el abuso de diferentes sustancias en un mismo individuo, así como el consumo concomitante de diferentes drogas. Los investigadores concluyeron que se podía distinguir una vulnerabilidad compartida por todas las sustancias de abuso y una vulnerabilidad propia de cada sustancia de abuso. La vulnerabilidad compartida o común estaría influenciada por factores genéticos (43%), y factores ambientales (31%). La vulnerabilidad propia de cada sustancia de abuso (26%) tenía influencias genéticas específicas. En el caso del trastorno por abuso/dependencia de opiáceos éste mostraba un nivel de vulnerabilidad específica (50%) mayor y un nivel de vulnerabilidad genética compartida (30%) menor que el resto de sustancias de abuso (Tsuang et al., 1998). En la tabla 1 se puede

ver los datos de los registros de gemelos de población general más importantes hasta el momento, el de veteranos del Vietnam (hombres) y el registro de gemelos de Virginia (ambos sexos) (Kendler, Karkowski, Corey, Prescott y Neale, 1999; Kendler, Karkowski, Neale y Prescott 2000; Kendler et al., 2003; Tsuang et al., 1998), así como el registro de gemelos en población de pacientes dependientes de opiáceos en tratamiento (Van den Bree, Johnson, Neale y Pickensal., 1998).

GENÉTICA MOLECULAR DE LOS TRASTORNOS POR ABUSO/DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS

Durante los últimos años se han publicado un considerable número de artículos de genética molecular sobre el abuso/dependencia

de opiáceos, realizados tanto en humanos como en modelos animales. En genética humana los dos principales abordajes para el estudio de la localización y la influencia de los diferentes polimorfismos son los estudios de asociación y los estudios de ligamiento. Los análisis de ligamiento son difíciles de realizar en humanos por la dificultad en encontrar familias con múltiples miembros afectados. En la tabla 2 se resumen la comparación entre los estudios de asociación y ligamiento en humanos.

A nivel experimental los modelos animales constituyen herramientas útiles para el estudio de enfermedades genéticas en humanos, puesto que permiten la manipulación del genoma, controlar la expresión de los genes del animal y modificar el ambiente en el que crecen. De este modo se han llevado a cabo numerosos estudios mediante modelos de ratones transgénicos y la utilización de diver-

Tabla 1. Estudios de gemelos en el trastorno por abuso/dependencia de opiáceos

Autor	Registro	Diagnóstico	Nivel de concordancia		Componentes varianza			
			MZ	DZ	H2	C2	N2	M2
Tsuang et al., 1998,	Veteranos del Vietnam	DSM-III-R (abuso/dependencia opiáceos) N=3371 parejas de gemelos sexo masculino	0.67	0.29	0.43	—	0.31	0.27
Kendler et al., 1999 Kendler et al., 2000	Registro de gemelos de Virginia (población general) DSM	DSM	0.55	0.33	0.52	—	0.48	—
		N=1198 parejas de gemelos sexo masculino						
		- Abuso opiáceos	—	—	—	—	—	
		- Dependencia opiáceos	—	—	—	—	—	
N=1934 parejas de gemelos sexo femenino	- Abuso opiáceos	0.33	0	—	—	—	—	
		0.50	0	—	—	—		
		—	—	—	—	—		
Van den Bree et al., 1998	Pacientes en tratamiento (Minnesota, USA)	DSM-II-R (abuso/dependencia opiáceos)	0.87	0.65	0.57	0.30	0.13	
		N=188 parejas de gemelos ambos sexos						
		-Gemelos sexo masculino	0.34	0.95	0	0.60	0.40	

MZ= monozigotos; DZ: dizigotos

H2=heredabilidad; C2=componente ambiental compartido; N2=componente ambiental específico; M2= componente genético común

Tabla 2 . Comparación entre los estudios de asociación y los de ligamiento

Estudios de asociación	Estudios de ligamiento
Es la asociación entre una variante genética específica y un rasgo	Estudia la asociación entre dos loci cercanos físicamente
Casos y controles Familias con controles internos	Estudios de familias
Estudia polimorfismos por variación de un solo nucleótido (SNPs)	Busca alelos compartidos por los miembros afectados de las familias No tiene que ser necesariamente el mismo alelo que se ha encontrado asociado en otra familia
Solo en distancias muy pequeñas: 1 cM	Solo en distancias grandes: > 10cM
Detecta sólo genes con efectos pequeños: OR <2 o < 1% de la varianza	Capaz de detectar genes con efectos grandes: RR >2 o > 10% varianza
Mayor facilidad para estudiar casos	Mayor dificultad para estudiar familias
Posibles factores de confusión: edad, sexo, etnia	Problemas por análisis con múltiples métodos, o utilización de múltiples fenotipos o modelos

Los paradigmas conductuales (preferencia de droga, tolerancia, refuerzo o abstinencia), lo que ha permitido identificar sistemas de neurotransmisión que intervienen en la adicción (Lichtermand, Franke, Maier y Rao, 2000) (Tabla 3). Existen evidencias de que los efectos reforzadores de los opiáceos están mediados a través del receptor opioide μ produciendo un aumento de la actividad de las vías mesolímbicas dopaminérgicas en el cerebro medio (Matthes, Maldonado, Simonin, Valverde, Slove, Kitchen et al., 1996). Estas neuronas tienen proyecciones hacia el córtex prefrontal y el estriado, donde se produce la liberación de dopamina a nivel del núcleo accumbens. Sin embargo, en humanos, sólo un pequeño número de genes han demostrado poseer algún polimorfismo que implique una alteración funcional y hay escasos estudios de asociación que hayan observado relación de estos genes con el consumo de opiáceos (Lichtermand et al., 2000; Kreek, Nielsen, y LaForge, 2004). La mayoría de los estudios realizados hasta la fecha se centran en genes codificadores de receptores opiáceos, de las vías dopaminérgicas de la recompensa y una pequeña parte de ellos evalúan los efectos de genes de enzimas implicados en el metabolismo de los opiáceos. Las alteraciones genéticas pueden afectar el nivel o

la regulación de la transcripción, la estabilidad del mRNA, el "splicing", la síntesis proteica o bien la estabilidad y funcionamiento de la proteína (Kreek et al., 2004).

ESTUDIOS EN ANIMALES

Los modelos murinos en opiáceos han permitido observar la aparición de cambios en el sistema nervioso central desde la administración de la primera dosis de opiáceo. Así, a pesar de que la dependencia física se asocia más comúnmente con el consumo crónico, en experimentos en ratones se ha demostrado que pueden aparecer síntomas de abstinencia tras una única administración (Kest, Palmese, Hopkins, Adler, Juni y Mogil, 2002). Estos autores diseñaron un estudio para clarificar los diferentes sustratos fisiológicos de la clínica de abstinencia aguda (tras la administración de naloxona después de una única dosis de morfina) y crónica. Observaron diferencias según el tipo de cepa y que la magnitud de la respuesta estaba relacionada con el paradigma de administración (agudo o crónico). Algunas cepas de ratones eran refractarias a la sintomatología de abstinencia. También describieron una fuerte correla-

ción genética entre la dependencia aguda y crónica a la morfina. Los genes implicados en los dos rasgos (dependencia aguda y crónica) serían los mismos sugiriendo un sustrato fisiológico común. Los resultados también demostraban que la dependencia física a la morfina comienza y puede ser precedida tras la primera administración.

Gen del receptor opioide $M\mu$ (MOR), delta (DOR) y kappa (KOR)

El receptor opioide μ es el mediador principal del efecto reforzador de los opiáceos lo que hace que el gen del receptor $m\mu$ constituya un buen gen candidato para ser estudiado. Se ha observado que el locus del gen MOR en el ratón (en el cromosoma 10) contribuye al menos en un 50% en la varianza genética

Tabla 3 . Estudios en modelos de ratones transgénicos en adicción a opiáceos

Autor	Gen candidato	Resultados
Matthes et al., 1996	Gen MOR	Reducción en la preferencia del lugar condicionado, disminución de autoadministración morfina
Maldonado et al., 1997	Gen DRD2	Reducción en la preferencia de lugar condicionado
Uhl et al., 1999	Gen MOR	Diferentes alelos contribuyen a diferentes respuestas nociceptivas a las endorfinas
Dockstader et al., 2001	DRD2	Reducción en la preferencia de lugar condicionado
Gant et al., 2001	5 SNPs silentes gen DOR	No evidencia de asociación entre la aparición de tolerancia a la morfina y los SNPs analizados
Nakagawa et al., 2001	Gen GLT-1	Cambios en la expresión de RNAm del GLT-1 en ratas con dependencia a la morfina.
Ozawa et al., 2001	Gen GLT-1	Inhibición del síndrome de dependencia física con un activador del transportador glutamatérgico
Nitsche et al., 2002	Gen DOR, ppENK, NMDA	En ratones KO no se desarrolla tolerancia a los efectos analgésicos de la morfina pero sí aparece abstinencia
Elmer et al., 2002	Gen DRD2	Menor respuesta a los efectos reforzadores mediante test de la auto-administración
Berrendero et al., 2003	Gen del Receptor CB1	Reducción de la gravedad del síndrome de abstinencia de opiáceos en animales KO
Manzanedo et al., 2004	Gen del Receptor CB1	En ratones KO contrarresta los efectos de la abstinencia provocada por naloxona en animales KO para el receptor A_{2B} de la adenosina
Ozawa et al., 2004	Gen GLT-1	Inhibición de los signos de abstinencia con la hiperexpresión del gen GLT-1

KO: animales Knock-out

para la preferencia a morfina (Kozak, Fillie, Adamson, Chen y Yu, 1994). Ratones “*knock-out*” para el gen MOR presentan una reducción de la preferencia del lugar condicionado y una disminución en la autoadministración de morfina, además de una falta de respuesta analgésica a esta sustancia (Matthes et al., 1996). Otros genes candidatos de interés son los genes de los receptores opiáceos δ

(DOR) y κ (KOR). Estudios sobre los mecanismos de tolerancia y dependencia física muestran como ratones “*knockout*” para los receptores DOR, ppENK (proencefalina) y NMDA no desarrollan tolerancia a los efectos analgésicos de la morfina, aunque sí presentan sintomatología de abstinencia cuando se administran antagonistas opiáceos (Nitsche, Schuller, King, Zengh, Pasternak y Pintar,

2002), confirmando la existencia de diferentes vías genéticas mediando los procesos de tolerancia y abstinencia. Sin embargo, algunos autores no han encontrado asociación entre el desarrollo de tolerancia a la morfina y la presencia de determinados polimorfismos de genes de los receptores opioides (Gant, Riba y Lee, 2001). Mediante el análisis de locus de carácter cuantitativo (QTL) Uhl, Sora y Wang (1999) demostraron que los diferentes alelos del gen del receptor μ contribuyen a las diferentes respuestas antinociceptivas de las endorfinas, así como a las diferencias en el tratamiento con opiáceos.

Gen del receptor dopaminérgico D2

En animales también se han estudiado genes relacionados con el circuito mesolímbico de la recompensa, específicamente los genes relacionados con los receptores dopaminérgicos. En ratones "knockout" para el gen del receptor D2 (DRD2) se ha demostrado una falta de efecto de recompensa en el test de la preferencia de lugar (Dockstader, Rubinstein, Grandy, Low y van der Kooy, 2001; Maldonado, Saiardi, Valverde, Samad, Roques y Borrelli, 1997). Los ratones sin este gen presentaban menor respuesta a los efectos reforzadores mediante el test de la autoadministración en comparación a los animales no modificados genéticamente ("wild-type") y los heterocigotos (Elmer, Pieper, Rubinstein, Low, Grandy y Wise, 2002).

Otros genes candidatos (sistemas glutamatergico y cannabinoide endógeno)

Otros sistemas de neurotransmisión estudiados en el trastorno por abuso/dependencia de opiáceos y que están despertando un considerable interés son el sistema glutamatergico y el sistema cannabinoide endógeno. Se han demostrado cambios en la expresión de RNAm del transportador glutamatergico glial (GLT-1) en algunas regiones cerebrales de ratas con dependencia de morfina y abstinencia inducida por naloxona (Nakagawa, Ozawa, Shige, Yamamoto, Minami y Satoh, 2001). Se ha descrito la inhibición del síndrome de dependencia física con un activador del trans-

portador glutamatergico (Ozawa, Nakagawa, Shige, Minami y Satoh, 2001) y la inhibición de varios signos somáticos de abstinencia inducida por naloxona con la hiperexpresión de GLT-1 después de transferir el gen al locus coeruleus de ratones dependientes de morfina con adenovirus recombinantes (Ozawa, Nakagawa, Sekiya, Minami y Satoh, 2004).

El sistema cannabinoide endógeno es un sistema neuromodulador, implicado en el control de las emociones, mediante la estimulación de los receptores CB1. El receptor CB1 está implicado no sólo en el desarrollo de la dependencia de cánnabis, sino también presenta interacciones de tipo bidireccional con el sistema opioide; la gravedad de la abstinencia de opiáceos se reduce en ratones "knockout" para el receptor CB1 y su ausencia en ratones genéticamente modificados puede contrarrestar los efectos de la abstinencia provocada por naloxona en animales "knockout" para el receptor A_{2a} de la adenosina (Berrendero, Castañé, Ledent, Parmentier y Maldonado, 2003; Manzanedo, Aguilar, Rodríguez-Arias, Navarro y Minarro, 2004).

ESTUDIOS EN HUMANOS

GENES DEL SISTEMA OPIOIDE

Como se ha visto en los estudios en animales, el sistema opioide endógeno está implicado de forma importante en la adicción a opiáceos, así como en el abuso/dependencia de otras sustancias como el alcohol y la cocaína (Kreek, 1996; Town, Abdullah, Crawford, Schinka, Ordorica, Francis et al., 1999). Algunos estudios en humanos han descrito la asociación con determinados alelos de estos genes de receptores opioides, sin embargo, estos hallazgos no han sido reproducidos.

Gen del receptor opioide Mu (OPRM1)

El receptor opioide μ pertenece a la familia de receptores acoplados a la proteína G y su estructura consta de 7 dominios transmembrana. La heroína consumida se transforma

en monoacetil morfina por deacetilación y posteriormente a morfina, ambos potentes agonistas de los receptores μ . Al mismo tiempo, es el principal receptor para opioides endógenos como la β -endorfina. Cuando se activa el receptor μ aparecen los síntomas reforzadores como la euforia, que contribuyen al desarrollo de la dependencia. El gen que codifica para el receptor μ se encuentra en el cromosoma 6 -6q24-q25- (Wang, Johnson, Persico, Hawkins, Griffin y Uhl, 1994).

Se han identificado múltiples polimorfismos del gen OPRM1, varios de ellos localizados en

la región codificante del gen, provocando una alteración en la estructura final del receptor. Los diferentes alelos del gen OPRM1 se han estudiado en varias poblaciones intentando demostrar la relación con el trastorno por dependencia de sustancias (principalmente con el alcohol), con resultados hasta el momento contradictorios (Bergen, Kokoszka, Peterson, Logn, Virkkunen, Linnoila et al., 1997; Rommelspacher, Smolka, Schmidt, Samochowiec y Hoehe, 2001; Town et al., 1999). Los datos de los principales estudios en pacientes con trastorno por dependencia de opiáceos se resumen en la tabla 4.

Tabla 4. Descripción de los principales estudios de asociación del gen del receptor opioide μ (OPRM1).

Polimorfismo	Autor	Casos/controles (n)	Etnia	Resultados
Secuencia CA repetida	Kranzler et al., 1998	22*/84 11*/34	Caucásica Afroamericana	Ninguna frecuencia alélica presentó diferencias significativas entre pacientes con dependencia de opiáceos y sujetos controles
	Bond et al., 1998	113/39	Afroamericana Caucásica Hispana	La población hispana no consumidora de opiáceos presentaba mayor proporción del alelo G ($\chi^2=8.22$; $P=0.0041$)
A118G	Gelernter et al., 1999	403/116	Caucásica Afroamericana Hispana	No se hallaron diferencias significativas en la frecuencia alélica de los diferentes polimorfismos entre sujetos dependientes y controles sanos.
	Franke et al., 2001a	287/365	Germánica-caucásica	No se hallan diferencias significativas en la frecuencia de los diferentes genotipos (A/A, A/G, G/G) entre pacientes y controles $\chi^2=0.437$; $P=0.804$)
	Franke et al., 2001b	111*	Germánica-caucásica	No se halló un patrón de transmisión diferencial de padres a hijos afectos de trastorno por dependencia de opiáceos ($P=0.564$)
	Szeto et al., 2001	200/97	China	Mayor frecuencia del genotipo GG y del alelo G en sujetos dependientes de opiáceos, en comparación con controles (39.5% vs. 29.4%; $\chi^2=5.792$; $P=0.016$).
	Schinka et al., 2002	179*/297	Caucásica	La frecuencia del genotipo AA era más frecuente en consumidores que en controles, principalmente en los dependientes de alcohol+nicotina+otras drogas (84.9% vs. 74.1%; $\chi^2=7.69$; $P=0.006$) así como del alelo A (92.5% vs. 86.4%; $\chi^2=8.25$; $P=0.004$)
	Shi et al., 2002	145/48	China	No diferencias significativas en ambos grupos
	Tan et al., 2003	87/404	India Malaya China	La población dependiente de heroína india presentaba mayor frecuencia del genotipo AA comparado con los controles ($\chi^2=7.278$; $P=0.006$)

	Fonseca et al., 2004	11/27**	Caucásica	Los sujetos con buena respuesta al tratamiento portadores de la variante A118G mostraban puntuaciones más bajas, aunque no estadísticamente significativas, en las puntuaciones de la escala "auto-trascendencia" que los sujetos sin la alteración genética (29.3±5.1, IC95% [18.9-39.7] vs. 40.1±2.4, IC95% CI[35.3-44.8])
C17T	Berretini et al., 1997	29/22 26/29	Caucásica Afroamericana	El grupo con dependencia de opiáceos presentaba una mayor frecuencia de la variante alélica C17T (significación marginal; P=0.05) comparado con los controles.
	Bond et al., 1998	113/39	Afroamericana Caucásica Hispana	El grupo consumidor de tóxicos presentaba con mayor frecuencia la variante, sin significación estadística ($\chi^2=3.70$; P=0.054)
	Gelernter et al., 1999	403/116	Caucásica Afroamericana Hispana	No se hallaron diferencias significativas en la frecuencia alélica de los diferentes polimorfismos entre sujetos dependientes y controles sanos.
	Tan et al., 2003	87/404	India Malaya China	Se describe el polimorfismo únicamente en tres sujetos de toda la muestra
C1031G	Szeto et al., 2001	200/97	China	Mayor frecuencia del alelo G en pacientes respecto controles (15.5% vs. 8.3%; $\chi^2=4.739$; P=0.014), sin hallar diferencias significativas a nivel de genotipo.
A118G + C1031G				La variante AG o GG del SNP A118G sumada a la variante CG o GG del SNP C1031G se asociaba de forma significativa con el diagnóstico de trastorno por dependencia de opiáceos (OR=3.396; P=0.001).
C1031G	Tan et al., 2003	87/404	India Malaya China	No existen diferencias significativas en ninguna de las poblaciones estudiadas entre pacientes y controles
IVS2	Shi et al., 2002	232/160	China	Consumo de mayor cantidad de heroína en los heterocigotos para el polimorfismo ($\mu=3.45$, P<0.01)
Haplotipo : A118G + IVS2+ G691C	Li et al., 2000	282/258	China	No se hallaron diferencias significativas en la frecuencia alélica (P=0.16; P=0.21), ni en el genotipo (P=0.32; P=0.09) ni en el haplotipo (P=0.24) entre dependientes de heroína y controles sanos
Haplotipo : -T1793A, -1699Tins, -A1320G, -C11T, +C17T	Hoehe et al. 2000	158/51	Afroamericana	El haplotipo -1793T/A, -1699Tins, -1320A/G, -11C/T, +17C/T se asociaba con el consumo de varias sustancias en afroamericanos: [OR:9.85 (CI95%; 1.4-81.3).
		50/49	Caucásica	No se hallaron diferencias en el grupo caucásico.
Haplotipo: -T1793A, -1699Tins, -A1320G, +C17T, A118G	Crowley et al. 2003	89/96	Afroamericana	El análisis de haplotipos no detectó ninguna combinación de SNPs asociada con el fenotipo
		124/100	Caucásica	
Haplotipo : (-C2044A, -T1793A, -1699insT, -T1469C, -A1320G, -C111T, +C17T, +A118G	Luo et al., 2003	318/179	Caucásica	En los americanos caucásicos, la presencia de alelo -2044A y los haplotipos que incluían el alelo era más frecuente en el grupo de sujetos con dependencia de alcohol+opiáceos (P=0.005)
		124/55	Afroamericana	

a Estudio caso/control · b Estudio familiar

* Submuestra de pacientes con trastorno por dependencia de opiáceos

± Pacientes con trastorno por dependencia del alcohol con o sin otros diagnósticos de dependencia a otros tóxicos.

**Pacientes portadores de la variante genética A118G vs. no portadores con buena respuesta al tratamiento de mantenimiento con metadona

Secuencia CA repetida

Uno de los primeros estudios analizó una secuencia repetida de dos bases (CA) polimórfica del gen; se estudiaron las distintas frecuencias alélicas en sujetos caucásicos y afroamericanos con dependencia de alcohol y otras sustancias, como los opiáceos. Ninguno de los polimorfismos analizados variaba en frecuencia entre el grupo de pacientes y el grupo de sujetos control (Kranzler, Gelernter y O'Malley, 1998).

Polimorfismo A118G

El SNP más comunmente estudiado es la sustitución A118G en el exón 1. Este raro polimorfismo implica la sustitución de adenina por guanina en la posición 118 de la secuencia de ADN y se traduce por la presencia de ácido aspártico en lugar de asparagina en la posición 40 del terminal amino del receptor (Asp40). Este cambio de aminoácido suprime un potencial lugar de glicosilación en la región N terminal del receptor. La presencia de heterocigosis a este nivel (A/G) varía la afinidad del receptor para la β -endorfina, incrementándola de forma importante así como la potencia de la acción de esta sustancia, que se triplica (Bond, LaForge, Tian, Melia, Zhang, Borg et al., 1998). Los sujetos que expresan la variante proteica Asp40 presentan una mayor respuesta de cortisol al bloqueo del receptor por naloxona y un menor efecto agonista de la morfina-6-glucoronida (Hernandez-Avila, Wand, Luo, Gelernter y Kranzler, 2003). La frecuencia de este alelo varía según las poblaciones analizadas: desde un 2% en afroamericanos, pasando por un 8-14% en grupos caucásicos y un 30-49% en grupos asiáticos (Bond et al., 1998; Gelernter, Kranzler y Cubells, 1999; Szeto, Tang, Lee y Stadlin, 2001). En el año 1998 (Bond et al.) se publicó un estudio de asociación en el cual no se hallaron diferencias significativas en la frecuencia alélica para el polimorfismo A118G entre pacientes con dependencia de opiáceos y sujetos controles en general. Aunque tras controlar los resultados por el factor de confusión etnia, se hallaron diferencias significativas en la población hispánica, con una mayor

frecuencia del alelo G en los sujetos controles (no consumidores de opiáceos). En estos sujetos, la presencia de esta variante actuaba como factor de protección frente al consumo de opiáceos. No obstante los autores del estudio señalaban el supuesto grado de heterogeneidad del grupo hispano y el escaso tamaño de la muestra (n= 67). Franke, Wang, Nöthen, Knapp, Neidt, Albrecht et al., (2001) estudiaron también el efecto de la presencia del polimorfismo en población caucásica heroinómana con alcoholismo concomitante. El diseño del estudio es mixto, por un lado, realiza un estudio tipo caso/control y, dada la gran heterogeneidad del polimorfismo en diferentes poblaciones, realiza un estudio con controles de la misma familia que los probandos. Los resultados del estudio de asociación no muestran diferencias significativas en la frecuencia de los diferentes genotipos (A/A, A/G y G/G) entre pacientes y controles sanos. En el estudio de asociación familiar, tampoco se detectó una transmisión preferencial de alelos de padres a los hijos afectados. El estudio descartó la asociación de características clínicas de la enfermedad adictiva (por ej.: presencia de comorbilidad o gravedad de la enfermedad) con los genotipos.

Algunos autores han estudiado la presencia del polimorfismo A118G asociado a otros polimorfismos del gen OPRM1. Szeto et al. (2001) compararon 200 sujetos con trastorno por dependencia de opiáceos (sin otra patología adictiva concomitante) con 97 controles sanos, todos de origen chino. Estudiaron la frecuencia del SNP A118G y hallaron una mayor frecuencia del genotipo GG y del alelo G en sujetos dependientes de opiáceos, en comparación a los sujetos sanos (39.5% vs. 29.4%). Además analizaron la frecuencia del polimorfismo C1031G en el intrón 2; y en este caso hallaron una mayor frecuencia del alelo G en pacientes respecto controles (15.5% vs. 8.3%), sin hallar diferencias significativas a nivel de genotipo. El análisis de interacción mostró que la variante AG o GG del A118G sumada a la variante CG o GG del SNP C1031G era la que se asociaba de forma significativa con el diagnóstico de trastorno por depen-

dencia de opiáceos (RO=3.396). Los resultados de este estudio indican exactamente lo contrario que en otros estudios. Esto puede ser debido a que se trata de una población muy seleccionada (sujetos cuyos familiares de primer grado fueran de raza china Han) y al tamaño muestral. En otro estudio en sujetos caucásicos, se analizó el consumo detallado de diferentes sustancias para definir mejor el fenotipo clínico (alcohólicos con consumo de otras sustancias de abuso), y su relación con el SNP A118G. Los resultados mostraron un incremento de la frecuencia del genotipo AA en el grupo de consumidores versus controles sanos principalmente en los dependientes de alcohol+nicotina+otras drogas (84.9% vs. 74.1%) así como del alelo A (92.5% vs. 86.4%). Aunque estos resultados mostraron una asociación entre la presencia del polimorfismo y el consumo de tóxicos, la aplicación al consumo de opiáceos debe hacerse con cautela puesto que la muestra de consumidores de opiáceos era muy pequeña (Schinka, Town, Abdullah, Crawford, Ordorica, Francis et al., 2002). Shi, Hui, Xu, Wang, Huang, Huang et al., (2002) estudiaron los efectos de la presencia del polimorfismo A118G y IVS2+G31A (polimorfismo situado en la región no codificante del gen) en población china. Si bien el primer polimorfismo no se relacionó de forma significativa con el consumo de heroína; en cambio la presencia de homocigosis para el polimorfismo IVS2+G31A predecía un mayor consumo de heroína y los sujetos portadores de G118 y homocigotos para IVS2 + G31A presentaban un mayor tendencia al policonsumo.

Otro estudio (Tan, Tan, Karupathivan y Yap, 2003) realizado en población asiática (India, Malaya y China), observó diferencias en la frecuencia alélica y genotípica entre las tres poblaciones. Al analizar las diferencias entre pacientes y controles según las poblaciones, se describió una asociación del polimorfismo A118G en población India, tanto para la frecuencia alélica como para el genotipo con una OR= 2.707, IC95%=1,3 - 5,8), siendo más frecuente el genotipo AA en relación a los que contienen G, a diferencia de otros

estudios, realizados en población de origen similar. Estos resultados podrían deberse a estratificación racial de la muestra y el escaso tamaño de ésta.

Finalmente, en una muestra de sujetos con trastorno por dependencia de opiáceos españoles, evaluados según la respuesta terapéutica al tratamiento de mantenimiento con metadona y estudiados los rasgos de la personalidad con el inventario de personalidad de Cloninger -TCI- (Cloninger, Svrakic y Przybeck, 1993), se describieron puntuaciones cercanas a la significación estadística ($p=0.55$) en pacientes portadores de la variante A118G (36.5+3, 95%IC[30.3-42.6] vs. 43.2+1.8, 95%IC[39.8-46.9]). El análisis de regresión logística para las variables "respuesta" y la escala "auto-trascendencia" era significativa cuando la variante OPRM1 A118G era introducida en el modelo (0.049). Los sujetos con buena respuesta al tratamiento y portadores de la variante A118G mostraban puntuaciones más bajas, aunque no estadísticamente significativas, en la escala "auto-trascendencia" que los sujetos sin la alteración genética (29.3+5.1, IC95%[18.9-39.7] vs. 40.1+2.4, IC95% CI[35.3-44.8]); (Fonseca, de Cid R, Gratacós, Farré, de la Torre, Martín-Santos et al., 2004).

Polimorfismo C17T

La segunda alteración más común del gen del receptor opioide μ (OPRM1) es la sustitución de citosina por timidina en la posición 17 (C17T). Esta sustitución provoca un cambio en la estructura primaria de la proteína resultante, con una alanina en posición 6 sustituida por una valina. Las frecuencias de este polimorfismo varían desde menos del 2% en población caucásica hasta más del 20% en afroamericanos (Berrettini, Hoehe, Ferraro, DeMaria y Gottheil, 1997; Bond et al., 1998; Gelernter et al., 1999; Hoehe, Köpke, Wendel, Rohde, Flachmeier, Kidd et al., 2000). En ninguno de los artículos revisados ha sido posible demostrar una relación de este polimorfismo con el trastorno por dependencia de opiáceos. O bien no se ha detectado en la población estudiada (Li, Liu, Zhu, Zhao, Hu,

Sham y Collier, 2000a) o bien se ha detectado en frecuencias demasiado bajas como para poder realizar un estudio de asociación (Tan et al., 2003) o el grado de significación ha sido marginal (Berritini et al., 1997; Bond et al., 1998; Gelernter et al., 1999).

Polimorfismo S268P

Un tercer SNP identificado, S268P, que implica una variación en la función del receptor codifica una sustitución de serina por prolina en la posición 268 de la secuencia de aminoácidos. Esta variante provoca la desaparición de un lugar de fosforilación proteín-kinasa II Ca²⁺/calmodulina dependiente en el tercer dominio intracelular. Esta variante implica una reducción importante de la señal del receptor "in vitro" (Befort, Filliol, Décaillot, Gavériaux-Ruff, Hoehe y Kieffer, 2001; Koch, Krosnac, Averbek, Mayer, Schröder, Raulf, et al, 2000) lo cual sugiere una pérdida importante de función del receptor "in vivo". No se han hallado estudios que evalúen la implicación de este polimorfismo en el trastorno por dependencia de opiáceos en humanos.

Análisis de haplotipos

Otra aproximación al estudio de asociación es el análisis de haplotipos (la combinación de alelos heredados por el mismo padre, probablemente en el mismo cromosoma), es decir, analizar si una combinación de determinados polimorfismos puede modificar el riesgo para padecer un trastorno por dependencia de sustancias. En un estudio sobre los diferentes haplotipos del receptor opioide μ , se identificó el haplotipo (-T1793A, -1699Tins, -A1320AG, -C11T, +C17T) asociado al consumo de sustancias (opiáceos o cocaína, o ambos con o sin dependencia del alcohol) en una cohorte de americanos de origen afroamericano, pero no en americanos de origen caucásico (Hoehe et al., 2000). Li et al., (2000a) estudiaron la presencia de cuatro polimorfismos en población china con trastorno por dependencia de heroína, de los cuatro, sólo dos son variantes polimórficas en la población estudiada (A118G y IVS2+G691C). Estos investigadores

no hallaron diferencias significativas al estudiar la frecuencia de los alelos, ni de los genotipos, ni de los haplotipos entre pacientes y controles. Los resultados no se modificaron al estratificar por género, vía de administración ni edad de inicio. Posteriormente, otro estudio analizando la posible relación del haplotipo (-T1793A, -1699Tins, -A1320G, +C17T, A118G) en una muestra con trastorno por dependencia de opiáceos de origen afroamericano y caucásicos americanos y controles de similar grupos étnicos no detectó ninguna combinación de estos SNPs asociada con el fenotipo (Crowley, Oslin, Patkar, Gottheil E, DeMaria, O'Brien et al., 2003).

Luo, Kranzler, Zhao y Gelernter (2003) realizaron un estudio analizando diversas variantes del gen OPRM1 en sujetos afroamericanos y americanos caucásicos con diagnóstico de trastorno por dependencia del alcohol, cocaína, opiáceos o bien una combinación de estos diagnósticos. Se estudiaron ocho diferentes polimorfismos (-C2044A, -T1793A, -1699Tins, -T1469C, -A1320G, -C111T, +C17T y +A118G). Únicamente en la población americano-caucásica se hallaron diferencias significativas en cuanto frecuencia de haplotipos, entre controles y sujetos con trastorno por dependencia de opiáceos y alcohol: la frecuencia del alelo -2044A y los haplotipos que incluían esta variante eran más frecuentes en pacientes que en controles.

En conclusión, los datos sobre la implicación del receptor μ en el trastorno por dependencia de opiáceos no se ha demostrado de forma concluyente; el tamaño muestral, la etnia de los sujetos y la especificidad del diagnóstico de los pacientes pueden ser variables que interfieran en los resultados.

Gen del receptor opioide Delta (OPRD1)

El gen del receptor opioide δ está situado en el cromosoma 1p34 (Befort, Mattei, Roedel y Kieffer, 1994). Consta de tres exones. Se han identificado dos polimorfismos de la secuencia codificante, una sustitución silente de timina por citosina en el codón 307, base 921 (C921T) y una transversión no sín-

nima en el exón 1 (G80T) que implica el cambio de fenilalanina por cisteína en la secuencia de aminoácidos (Gelernter y Kranzler, 2000). Este segundo polimorfismo se distribuye de forma muy heterogénea entre las distintas poblaciones en las que ha sido estudiado: europea-americana (9%), afroamericana (3%), ashkenzi (9%), etíope (2%), beduina (7%) y japonesa (0%). Las principales características de los distintos estudios de asociación se hallan descritos en la tabla 5. Como en el caso anterior los resultados de los estudios son contradictorios.

En el primer estudio, Mayer, Rochlitz, Rauch, Rommelspacher, Hasse, Schmidt et al. (1997), con un diseño caso/control de pacientes con abuso de heroína de origen germánico, hallaron diferencias significativas entre los consumidores de heroína y los controles al comparar las frecuencias del SNP C921T; los sujetos homocigotos CC presentaban un mayor riesgo de trastorno por dependencia de opiáceos (OR=4.4, IC95%=1,8-10,8) que los controles. Dos años más tarde no se pudieron reproducir los resultados en un estudio caso/control en 323 pacientes con

Tabla 5. Descripción de los principales estudios de asociación del gen del receptor opioide delta (OPRD1)

Polimorfismo	Autor	Casos/controles (n)	Etnia	Resultados
T921C	Mayer et al., 1997	103/115	Germánica	El alelo C aparecía con mayor frecuencia en el grupo de pacientes (53.4% vs 39.1%; $\chi^2=8.90$; $P<0.01$). El genotipo CC aparecía con mayor frecuencia en el grupo de pacientes (26.2% vs 9.6%; $\chi^2=11.85$; $P<0.01$)
	Franke et al., 1999a	323/173	Germánica	No se demuestra asociación ($P=0.30$)
	Franke et al., 1999 ^b	90	Germánica	No se demuestra asociación ($P=0.68$)
	Xu et al., 2002	450/304	China	No se demuestra asociación ($P=0.15$)
G80T	Xu et al., 2002	450/304	China	La población analizada no presentaba el polimorfismo

a. Estudio caso/control · b. Estudio familiar, tríos de progenitores y descendencia

trastorno por dependencia de la heroína y 262 pacientes con trastorno por dependencia del alcohol y en un estudio de asociación familiar con 90 sujetos (Franke, Nothen, Wang, Neidt, Knapp, Lichtermann et al., 1999). Finalmente, Xu, Liu, Nagarajan, Gu y Goldman (2002) realizaron un estudio caso/control en población china comparando ambos SNPs sin encontrar diferencias significativas en las frecuencias del SNP C921T ni en las frecuencias de los alelos entre los consumidores de heroína y los controles. El polimorfismo G80T no pudo ser estudiado, puesto que dicha población no lo presentaba.

Dado que los resultados del estudio de Mayer no han sido reproducidos en dos estudios de asociación con muestras más amplias ni por un estudio de asociación familiar, la

implicación de estos polimorfismos en el trastorno por dependencia de opiáceos está pendiente de ser confirmada.

GENES DEL SISTEMA DOPAMINÉRGICO

Basándose en la relación entre las proyecciones mesolímbicas-mesocorticales con el sistema de la recompensa, se han estudiado diversos genes de receptores de la dopamina como genes candidatos e implicados en la adicción a opiáceos y otras sustancias. Se han identificado varios polimorfismos en genes del sistema dopaminérgico. Los estudios genéticos de asociación muestran resultados

variables, con algunos estudios a favor y otros que no reproducen los resultados.

Gen del receptor dopaminérgico D2 (DRD2)

El gen del receptor dopaminérgico D2 (DRD2) se localiza en el cromosoma 11 (11q22-23) y se compone de ocho exones. El primer estudio sobre el gen DRD2 se realizó en población con trastorno por dependencia del alcohol (Blum, Noble, Sheridan, Montgomery, Ritchie, Jagadeeswaran et al., 1990) describiéndose un incremento significativo en la frecuencia del alelo *TaqI* A1. Este alelo corresponde a un fragmento de restricción localizado a 10kb de la región 3' del gen. Pese a que el alelo D₂A1 se encuentra fuera de la

región codificante del gen, se halla en desequilibrio de ligamiento (DL) con una variante del gen DRD2 que confiere una baja densidad de receptor (Noble, Blum, Ritchie, Montgomery y Sheridan, 1991). El gen del DRD2 no sólo se ha implicado en trastornos por abuso de sustancias, sino también en otras patologías con elevada comorbilidad con el consumo de tóxicos como el trastorno por déficit de atención con hiperactividad, el síndrome de Gille de la Tourette, el autismo y el trastorno por estrés post-traumático (Comings, Comings, Muhleman, Dietz, Shahbahrami, Tast et al., 1991). Las principales características de los estudios realizados en pacientes con trastorno por dependencia de sustancias y en especial de opiáceos se describen en la tabla 6.

Tabla 6. Descripción de los principales estudios de asociación del gen del receptor dopaminérgico D2 (DRD2).

Polimorfismo	Autor	Casos/controles (n)	Etnia	Resultados
TaqI A1	Smith et al., 1992	23/256	Blanca	Incremento de la presencia del alelo A1 i B1 en sujetos con dependencia de sustancias (p<0.01 y p<0.05)
	Comings et al., 1994	200/763	Varones de raza blanca, no hispanos	Mayor frecuencia del alelo A1 en sujetos con trastorno por dependencia de múltiples sustancias (P=0.0003) y conductas agresivas (P=0.011)
	Persico et al., 1996	40*/119	Caucásica	No se halla asociación entre la presencia de ningún alelo en pacientes con preferencia de consumo de opiáceos ($\chi^2=0.01$; P=0.471)
	Lawford et al., 2000	95/50	Caucásica	Mayor frecuencia del alelo A1 en sujetos con trastorno por dependencia de opiáceos vs. controles (19.0% vs. 4.6%; P=0.009). Mayor frecuencia del alelo A1 en sujetos con mala evolución en el tratamiento de mantenimiento con metadona, respecto a los respondedores (42.1% vs. 9.3%; P=0.00002). Consumo de mayores cantidades de heroína en los portadores del alelo (P=0.003)
-141ΔC Ser311Cys TaqI	Li et al., 2002	121/194 344*/104*	China	No se hallan diferencias significativas entre pacientes con dependencia de la heroína y controles para ninguno de los polimorfismos, salvo en -141ΔC. En la segunda muestra no se confirman los resultados, salvo para aquellos pacientes con consumo por vía intranasal (P<0.05)
Diferentes haplotipo	Xu et al., 2004	486/313 471/192	China Germánica	En población china, un haplotipo de 25.8 kb actuaría como factor favorecedor de la toxicomanía En población germánica, otros dos haplotipos actuarían como protectores

DL: Desequilibrio de ligamiento · ± Muestra de pacientes con consumo de varios tóxicos ·

* Submuestra de pacientes con dependencia de opiáceos · a En esta muestra sólo se analiza el polimorfismo -141ΔC

Existen estudios realizados en muestras de pacientes consumidores de sustancias de abuso en general, no específicamente opiáceos, como el presentado por Comings, Muhleman, Ahn, Gysin y Flanagan (1994) y Smith, O'Hara, Persico, Gorelick, Newlin, Vlahov et al. (1992). En el segundo de ellos se compara la prevalencia de la variante TaqI A1 en 200 pacientes hospitalizados en un unidad de desintoxicación. Los autores hallan relación entre la presencia del alelo y el abuso/dependencia de sustancias (sin especificar la sustancia de abuso) y algunos comportamientos agresivos, en comparación con controles sanos. En otro trabajo en pacientes con dependencia de sustancias (Persico, Bird, Gabbay y Uhl, 1996) no se hallaron diferencias entre la presencia del polimorfismo en 40 sujetos con preferencia de consumo de opiáceos y sujetos control. Con posterioridad se realizaron varios estudios en pacientes dependientes de heroína. Lawford, Young, Noble, Sargent, Rowell, Shadforth et al. (2000) estudiaron la prevalencia del alelo *TaqIA1*, en 95 pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona de origen caucásico. Observaron que la prevalencia del alelo *TaqIA1*, era mayor en los pacientes comparado con controles sanos sin diagnósticos previos ni actuales de trastorno por dependencia de sustancias, incluido alcoholismo, y sin antecedentes familiares de toxicomanía 19.0% vs. 4.6%). Además observaron una mayor proporción del alelo en aquellos pacientes con mala evolución, ya sea por abandono del programa durante el primer año o bien por consumo de tóxicos.

En población china con trastorno por dependencia de opiáceos, se ha estudiado la frecuencia de tres polimorfismos (-141ΔC, Ser311Cys y TaqI), encontrándose sólo asociación con el polimorfismo -141ΔC (Li, Liu, Zhao, Hu, Ball, Loh et al., 2002). Recientemente se ha intentado una evaluación de diferentes haplotipos en dos tipos de población (china y germánica). En la población china se ha hallado un haplotipo específico asociado con el consumo de heroína; en cambio, en población germánica se describe otro haplotipo relacionado con una menor probabilidad de sufrir la

enfermedad (Xu, Lichterman, Lipsky, Franke, Liu, Hu et al., 2004).

Gen del receptor dopaminérgico D3 (DRD3)

El receptor dopaminérgico D3 se expresa de forma selectiva en las neuronas mesolímbico-mesocorticales. La estimulación de los receptores incrementa las propiedades reforzadoras de la cocaína en estudios en animales, la sensibilización conductual por cocaína, opiáceos y psicoestimulantes viene acompañada por un incremento de la expresión del gen DRD3 y en estudios postmortem, tras intoxicaciones por cocaína, se ha observado un incremento de los productos de transcripción del gen (Duaux, Gorwood, Griffon, Bourdel, Sautel, Sokoloff et al., 1998). En la tabla 7 se describen las principales características de los distintos estudios de asociación del gen *DRD3*.

En un estudio realizado en 54 pacientes europeos con diagnóstico de trastorno por dependencia de opiáceos (criterios DSM-III-R) comparados con 70 controles sanos se observaron puntuaciones más altas de la escala Zuckerman de búsqueda de sensaciones; pacientes y controles fueron genotipados para el polimorfismo Bal I. Este polimorfismo implica el cambio de serina por cisteína en la posición 9 de la región amino terminal del receptor. Pese a no hallarse diferencias en las frecuencias alélicas entre pacientes y controles, los pacientes con una puntuación elevada en la escala de búsqueda de sensaciones presentaban un genotipo significativamente diferente que los controles, detectándose una mayor proporción de sujetos homocigotos (genotipo serina/serina o cisteína/cisteína) para ambos alelos en pacientes con puntuaciones elevadas respecto los pacientes con puntuaciones bajas o controles. Para explicar el exceso de homocigotos para ambos alelos los autores hipotetizan una alteración de la función de la proteína cuando se hallan dos idénticas, o bien la disminución de receptores lo que llevaría a una disregulación de esta vía (Duaux et al., 1998). Estos resultados no se han reproducido en tres estudios posterior-

Tabla 7. Descripción de los principales estudios de asociación del gen del receptor dopaminérgico D3 (DRD3).

Polimorfismo	Autor	Casos/ controles (n)	Etnia	Resultados
Ser9Gly	Duaux et al., 1998	54/70	Europea (Francia)	Mayor proporción de homocigotos entre sujetos con trastorno por dependencia de opiáceos y puntuaciones altas en búsqueda de sensaciones respecto controles ($\chi^2=4.48$; $P=0.034$) y sujetos con baja puntuación en búsqueda de sensaciones ($\chi^2=6.53$; $P=0.038$)
	Kotler et al., 1999	193/134	Israelí	No se demuestra asociación
	Vandenbergh et al., 2000	184/122	Caucásica	No se hallan diferencias significativas entre la presencia de los diferentes alelos ($\chi^2=1.1$; $P=0.29$) ni entre los diferentes genotipos ($\chi^2=1.2$; $P=0.55$)
	Li et al., 2002	121/194	China	No se hallaron diferencias significativas en la frecuencia de los alelos ($\chi^2=0.01$; $P=0.92$) ni en el genotipo ($\chi^2=0.01$; $P=0.99$)

res, con población de origen israelí (Kotler, Cohen, Kremer, Mel, Horowitz, Ohel et al., 1999), caucásica (Vandenbergh, Rodriguez, Hivert, Schiller, Villareal, Pugh et al., 2000) ni china (Li et al., 2002).

Gen del receptor dopaminérgico D4 (DRD4)

El gen del receptor dopaminérgico DRD4 contiene un polimorfismo tipo repetición intrónica en tandem (VNTR) en el exón 3 con alelos que contienen hasta 10 repeticiones. Este polimorfismo implica una secuencia de aminoácidos repetitiva en el tercer dominio citoplasmático del receptor (Van Tol, Wu, Guan, Ohara, Bunzow, Civelli et al., 1992); la presencia de mayor o menor número de repeticiones y la longitud de la proteína implica diferencias fisiológicas a nivel de la capacidad de unión del ligando con el receptor in vitro. (Asghari, Sanyal, Buchwaldt, Paterson, Jovanovic y Van Tol, 1995). Se han realizado estudios buscando algún tipo de asociación entre este polimorfismo del gen DRD4 y rasgos de personalidad relacionados con el consumo de sustancias. Uno de estos rasgos es la "búsqueda de novedad." Cloninger propuso que variaciones individuales en este rasgo estaban mediadas por variabilidad genética

en la transmisión dopaminérgica (Cloninger et al., 1993). Los individuos con elevadas puntuaciones en esta subescala se caracterizan por una elevada impulsividad, tendencia a la exploración, a la excitabilidad y a la extravagancia, mientras que aquellos con puntuaciones más bajas que la media son más reflexivos, tienen tendencia a la rigidez y a la frugalidad. En un estudio realizado en nuestro país en pacientes con trastorno por dependencia de sustancias se ha demostrado la presencia de puntuaciones elevadas de este rasgo en estos pacientes (Gutiérrez, Sangorrin, Martín-Santos, Torres y Torrens, 2002). Varios estudios de asociación han hallado mayor presencia de alelos con elevado número de repeticiones (más de cinco, habitualmente) en el exón III del gen en sujetos con puntuaciones elevadas en la escala de "búsqueda de novedad" del TCI (Benjamin, Li, Patterson, Greenberg, Murphy y Hamer, 1996; Ebstein, Novick, Umansky, Priel, Osher, Blaine et al., 1996; Okuyama, Ishiguro, Nankai, Shibuya, Watanabe y Arinami, 2000).

Al analizar los diferentes estudios de asociación y familiares realizados en pacientes con trastorno por dependencia de opiáceos en relación al diferente número de repeticiones del gen, no se encuentran resultados concluyentes. Las principales características

Tabla 8. Descripción de los principales estudios de asociación del gen del receptor dopaminérgico D4 (DRD4).

Polimorfismo	Autor	Casos/ controles (n)	Etnia	Resultados
Exón III, VNTR	Kotler et al., 1997	141/110	Israelí	Mayor proporción de sujetos dependientes de opiáceos presentaban el alelo con 7 repeticiones en comparación con el grupo control (29.1% vs 11.8%; $\chi^2=10.9$; $P=0.00096$)
	Li et al., 1997	121/154	China	Mayor proporción de alelos "largos" (5-7 repeticiones) en el grupo de pacientes ($P=0.023$; $OR= 2.30$ (IC95% 1.07-4.93)
	Franke et al., 2000 ^a	285/197	Germánica	No asociación entre la presencia del alelo 7 y el diagnóstico de trastorno por dependencia de opiáceos ($P=0.19$)
	Franke et al., 2000 ^b	111	Germánica	No se detectó una transmisión preferencial del alelo 7 entre padres afectados de trastorno por dependencia de opiáceos y su descendencia con el mismo diagnóstico
	Vandenbergh et al., 2000	184/122	Caucásica	La forma más larga del gen DRD4 se halló más frecuentemente en individuos varones con mayor cantidad/frecuencia de consumo de tóxicos ($\chi^2=5.7$; $P=0.017$; $OR=1.89$ (IC 95% 1.1-3.2)
Exón III, VNTR Exón I, 12-pb dup Exón I, 13-pb del Exón III, Glic194	Gelernter et al., 1997	55*/144	Caucásica Afroamericana	No se encontró relación para ninguno de los 4 polimorfismos estudiados

a Estudio de asociación

b Estudio familiar de asociación

* Subgrupo de pacientes con trastorno por dependencia de opiáceos

de estos estudios se hallan resumidas en la tabla 8.

Tres estudios han observado que los pacientes con dependencia de sustancias presentan alelos "largos" en el exón III: uno en población israelí (Kotler, Cohen, Segman, Gritsenko, Nemanov, Lerer et al., 1997) en el cual se comparan 141 dependientes de opiáceos y 110 controles; otro en población china (Li, Xu, Deng, Cai, Liu, Liu et al., 1997) donde se describe una mayor proporción de sujetos con trastorno por dependencia de opiáceos con alelos "largos" (entre cinco y siete repeticiones); y por último en una muestra de 184 sujetos americanos de origen caucásico se halló una mayor proporción del alelo "largo" en la submuestra de varones (Vandenbergh et al., 2000). No obstante hay otros dos estudios que no corroboran estos resultados. En el primero, en población de origen caucásico y afroamericano, no se

encontró diferencias significativas con éste ni con otros tres polimorfismos del mismo gen (Gelernter, Kranzler H, Coccaro, Siever, New y Mulgrew, 1997); en el segundo, en población alemana, no se observó la asociación con el alelo "largo" ni en el estudio caso/control ni en el estudio familiar (Franke, Nöthen, Wang, Knapp, Lichtermann, Neidt et al., 2000).

GENES IMPLICADOS EN EL METABOLISMO

Gen del citocromo P450 CYP2D6

El enzima CYP2D6 del citocromo P450 es importante para el metabolismo de diversos fármacos. El enzima cataboliza la biotransformación, a través de la O-demetilación, de opiáceos como la codeína y la metadona. La velocidad en la metabolización viene determinada por el número de genes funcionales; un

10% de los europeos caucásicos son “metabolizadores lentos” y no presentan ningún gen funcional, estos sujetos, presentan una menor respuesta a los efectos analgésicos que los conocidos como “metabolizadores rápidos” que disponen de uno o dos genes funcionantes. Algunos individuos son “metabolizadores ultrarápidos” con tres o más genes funcionantes y presentan mayor sensibilidad a los efectos de la droga (Eap, Broly, Mino, Hämmig, Déglon, Uehlinger et al., 2001). Un estudio de asociación sugiere que los sujetos con el fenotipo “metabolizador lento” pueden estar protegidos de la dependencia de opiáceos orales (codeína, principalmente), puesto que no podrían obtener metabolitos de mayor actividad; aunque el estudio presenta un efecto de una magnitud importante (OR=7.2; IC95% = 0.4-124.1; p=0.05), el intervalo de confianza incluye el 1 (Tyndale, Droll y Sellers, 1997). Este hecho tendría implicaciones en

el tratamiento. Estudios adicionales sugieren que la inhibición del CYP2D6 podría disminuir la probabilidad de dependencia de la codeína (Kathiramalainathan, Kaplan, Romach, Busto, Li, Sawe et al., 2000). Sin embargo, un ensayo doble-ciego, randomizado, no ha confirmado la eficacia de los inhibidores CYP2D6 en el tratamiento de la dependencia de codeína (Fernandes, Kilicarslan, Kaplan, Tyndale, Sellers y Romach, 2002). Las diferencias en la velocidad de metabolización también tienen implicaciones a nivel del tratamiento de mantenimiento con metadona en los sujetos con dependencia de opiáceos. Se ha observado una tendencia a tener mejor respuesta terapéutica en los pacientes “metabolizadores lentos” que en los “metabolizadores ultrarápidos” (Eap et al., 2001). Las principales características de estos estudios se recogen en la tabla 9.

Tabla 9. Descripción de los principales estudios de asociación de genes implicados en el metabolismo

Polimorfismo	Autor	Casos/ controles (n)	Etnia	Resultados
Delección del gen CYP2D6	Tyndale et al., 1997	83/276	Caucásica	Efecto protector en la delección homocigota (P=0.05, OR 7.2, IC95% 0.4-124).
MAO A: Número de repeticiones de la región promotora	Gerra et al., 2004	95/104	Europea (Italia)	Mayor frecuencia del alelo con tres repeticiones en individuos con conducta agresiva y TPA, comparado con sujetos adictos, sin TPA (34.6% vs 15.4%; P<0.03) y controles (18.9%; p<0.05). No se hallaron diferencias significativas entre el grupo completo de consumidores de opiáceos y controles. El alelo con 4 repeticiones era más frecuente en sujetos con trastorno por dependencia de heroína no agresivos y sin diagnóstico de TPA (76.9% vs 55.8%; p<0.02)

TPA: Trastorno de la Personalidad Antisocial

Gen de la monoamino oxidasa A (MAO-A)

La enzima monoaminoxidasa tipo A (MAOA) está implicada en el metabolismo de diferentes aminas biológicas como la dopamina, la norepinefrina y la serotonina. Estudios sobre mutaciones en el gen codificante de esta enzima relacionan estos con enfermedades psiquiátricas y rasgos conductuales.

Gerra, Garofano, Bosari, Pellegrini, Zaimovic, Moi et al. (2004a), en un estudio caso/control en 104 heroinomanos y 95 voluntarios sanos, han analizado la región promotora del gen de la MAO-A evaluando la variabilidad de la longitud de una secuencia polimórfica repetida y su contribución en el fenotipo clínico “comportamiento agresivo” y trastorno por

dependencia de la heroína. La frecuencia del alelo con tres repeticiones, es decir con "menor actividad enzimática", era significativamente mayor en los individuos con conducta agresiva y trastorno antisocial de la personalidad, comparado con los sujetos adictos sin trastorno antisocial de la personalidad concomitante (34.6% vs 15.4%) y controles (18.9%). No se hallaron diferencias significativas entre el grupo completo de consumidores de opiáceos y controles. En cambio, el alelo con cuatro repeticiones, o sea con "mayor actividad enzimática", era más frecuente en los pacientes heroínómanos no agresivos y sin diagnóstico de trastorno antisocial de la personalidad (76.9% vs 55.8%).

OTROS GENES CANDIDATOS

Por último, comentar que se han estudiado otros genes candidatos relacionados con otros receptores y proteínas transportadoras del SNC. Las principales características de

estos estudios se hallan resumidas en la tabla 10.

Genes del sistema serotoninérgico

Hay dos polimorfismos descritos en el gen del transportador de la serotonina. En una muestra de sujetos de procedencia china se halló una asociación entre el alelo 10 (10 repeticiones de una secuencia de 16-17 pares de bases) de un número variable de repeticiones en tándem (VNTR) (Tan, Yeo, Ho, Tay y Tan, 1999); sin embargo estos resultados no fueron confirmados en otra muestra de mayor tamaño (Li et al., 2002). Pese a que el polimorfismo se halla en una región no codificante del gen, estas variaciones podrían tener influencia en la transcripción.

Otra variante interesante es una delección en la región promotora del gen del transportador de la serotonina (SERT), sin embargo no se ha demostrado su asociación en el trastorno por dependencia de opiáceos en muestras israelíes ni chinas (Kotler et al., 1999; Li et al., 2002). Tampoco se ha hallado relación en un estudio sobre dos polimorfismos

Tabla 10. Descripción de los principales estudios de asociación de genes del sistema serotoninérgico, GABAérgico, cannabinoide, MAO y citocromo

Gen/ Polimorfismo	Autor	Casos/ controles (n)	Etnia	Resultados
SLC6A3	Tan et al., 1999	63/72	China	El alelo 10 se relaciona con el consumo de opiáceos (P=0.005, OR 3.5 (IC95% 1.4-8.6))
5-HTT	Kotler et al., 1999	286/217	Israelí	No se demuestra asociación
SERT: VNTR intrón II	Li et al., 2002	121/194	China	No se demuestra asociación
SERT: Inserción/ delección en región promotora	Li et al., 2002	121/194	China	No se demuestra asociación
5HT2 : G1438A	Li et al., 2002	121/194	China	No se demuestra asociación
5HT2 : T102C	Li et al., 2002	121/194	China	No se demuestra asociación
GABRG2	Li et al., 2002	121/194	China	No se demuestra asociación
CNR1: Repetición del tripleto AAT	Comings et al., 1997	29/114	Caucásica	No se demuestra asociación
	Li et al., 2000b	375/198	China	No se demuestra asociación entre el consumo de heroína y ninguno de los alelos ($\chi^2=2.23$; P=0.47)

con cambio de un par de bases del gen del receptor de la serotonina 2A (Li et al., 2002). Gerra, Garofano, Santoro, Bosari, Pellegrini, Zaimovic, Moi et al., (2004b) en un estudio caso/control con 101 heroinómanos y 101 controles sanos, todos ellos varones caucásicos, han descrito una asociación entre el genotipo de "baja actividad" del gen transportador de la serotonina y un mayor riesgo de dependencia a la heroína especialmente en aquellos sujetos con puntuaciones elevadas en escalas de agresividad e impulsividad.

Gen del receptor GABA

La subunidad $\gamma 2$ del receptor GABA contiene un SNP que no ha demostrado asociación con la dependencia de opiáceos (Li et al., 2002).

Genes de receptores cannabinoides

Los estudios con animales "knockout" sugieren una relación del receptor cannabinoide con el uso de sustancias (Berrendero et al., 2003). Comings, Muhleman, Gade, Johnson, Verde, Saucier et al. (1997) encontraron una asociación entre un polimorfismo con repetición de tripletes de este gen y el consumo de varias drogas por vía endovenosa, pero no con la dependencia de opiáceos exclusivamente. Otro estudio no detectó asociación entre un polimorfismo del gen del receptor cannabinoide, consistente en el diferente número de repeticiones de una secuencia AAT y el consumo de heroína en población china (Li, Liu, Zhu, Zhao, Ball, Sham y Collier, 2000b), pese a estratificar la muestra por género y ruta de administración de la heroína.

CONCLUSIONES

La principal conclusión una vez revisados los diferentes estudios es la gran variabilidad en los resultados y la escasez de estudios concluyentes. Las adicciones son enfermedades con múltiples etapas, empezando por una

exposición inicial a la sustancia, uso repetido intermitente con incremento de la sensibilidad tras cada administración (sensibilización), abuso regular resultando en el fenómeno de la tolerancia, aparición de sintomatología de dependencia con búsqueda compulsiva del tóxico y elevado deseo de consumo ("craving") y finalmente ciclos repetidos de abstinencia y recaída. Cada uno de estos estadios implica procesos fisiopatológicos diferentes, con bases genéticas diferentes, lo cual dificulta su identificación. Por esta razón, cabe esperar que la genética de las adicciones sea compleja, y que en ellas intervengan el efecto de la interacción de diferentes genes y factores ambientales en los diferentes estadios del desarrollo de la dependencia, en este caso de los opiáceos.

La ausencia de resultados concluyentes hasta el momento viene dado en primer lugar por el escaso número de estudios realizados que hayan reproducido resultados previos, muchos de los cuales con poco poder estadístico por problemas en la definición de los fenotipos, área ya de por sí difícil en el campo de la psiquiatría y que en los trastornos de adicción se incrementa por las dificultades intrínsecas comentadas; así como por las propias limitaciones asociadas al estudio de las enfermedades complejas como son: penetrancia incompleta, la herencia poligénica o epistática, en la que la combinación de múltiples alelos con un pequeño efecto individual en el fenotipo complejo y comunes en la población general participan en la predisposición genética de la enfermedad; la existencia de fenocopias; la heterogeneidad genética, en la que existen diferentes subgrupos genéticos entre los pacientes estudiados, cada uno de ellos caracterizado por variantes en diferentes genes de susceptibilidad o diferentes alelos en el mismo locus o la ya comentada heterogeneidad clínica.

No obstante, al igual que está ocurriendo con otras áreas de la psiquiatría, las estrategias de futuro pasan por la utilización de fenotipos mejor definidos, en general los fenotipos más graves (abuso/dependencia) tienen mayor grado de heredabilidad que

el simple consumo; o quizás buscar los genes que intervienen en las variaciones de endofenotipos (por ej.: alt.memoria/atención; deplección de catecolaminas), un fenómeno más elemental que investigar una entidad nosológica; por otro lado, los escasos resultados positivos han venido del estudio de la interacción entre polimorfismos; sin olvidar que la interacción genes-ambiente en los últimos años ha sido una de las estrategias más exitosas en otras patologías.

AGRADECIMIENTOS:

Financiado por Maraton-TV3 (10810), por la Red de Trastornos Adictivos: Fondo de Investigaciones Sanitarias (G03/005) y por la Red de Genotipación y Psiquiatría Genética: Fondo de Investigaciones Sanitarias (G03/184).

REFERENCIAS

Asghari, V., Sanyal, S., Buchwaldt, S., Paterson, A., Jovanovic, V. y Van Tol, H.H. (1995). Modulation of intracellular cyclic AMP levels by different human dopamine D4 receptor variants. *J Neurochem*, 65, 1157-1165.

Befort, K., Mattei, M.G., Roedel, N. y Kieffer, B. (1994). Chromosomal localization of the delta opioid receptor gene to human 1p34.3-p36.1 and mouse 4D bands by in situ hybridization. *Genomics*, 20, 143-145.

Befort, K., Filliol, D., Décaillot, F.M., Gavériaux-Ruff, C., Hoehe, M.R. y Kieffer, B.L. (2001). A Single Nucleotide Polymorphic Mutation in the Human μ -Opioid Receptor Severely Impairs Receptor Signaling. *J Biol Chem*, 276, 3130-3137.

Benjamin, J., Li, L., Patterson, C., Greenberg, B.D., Murphy, D.L. y Hamer, D.H. (1996). Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of Novelty Seeking. *Nature Genet*, 12, 81-84.

Bergen, A.W., Kokoszka, J., Peterson, R., Logn, J.C., Virkkunen, M., Linnoila, M. et al. (1997). μ opioid receptor gene variants: lack of association with alcohol dependence. *Mol Psych*, 2, 490-494.

Berrendero, F., Castañé, A., Ledent, C., Parmentier, M. y Maldonado, R. (2003). Increase of morphine withdrawal in mice lacking A_{2a} receptors and no changes in CB1/ A_{2a} double "knockout" mice. *Eur J Neurosci*, 17, 315-324.

Berrettini, W.H., Hoehe, M.R., Ferraro, T.N., DeMaria, P.A. y Gottheil, E. (1997) Human mu opioid receptor gene polymorphisms and vulnerability to substance abuse. *Addict Biol*, 2, 303-308.

Bond, C., LaForge, K.S., Tian, M., Melia, D., Zhang, S., Borg, L., et al. (1998). Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters β -endorphin binding activity: Possible implications for opiate addiction. *Proc Natl Acad Sci USA*, 95, 9608-9613.

Blum, K., Noble, E.P., Sheridan, P.J., Montgomery, A., Ritchie, T., Jagadeeswaran, P. et al. (1990). Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *JAMA*, 266, 2055-2059.

Cadoret, R.J., Troughton, E., O'Gorman, T.W. y Heywood, E. (1986). An Adoption Study of Genetic and Environmental Factors in Drug Abuse. *Arch Gen Psychiatry*, 43, 1131-1136.

Cadoret, R.J., Yates, W.R., Troughton, E., Woodworth, G. y Stewart, M.A. (1995). Adoption Study Demonstrating Two Genetic Pathways to Drug Abuse. *Arch Gen Psychiatry*, 52, 42-52.

Cloninger, C.R., Svrakic, D.M. y Przybeck, T.R. (1993). A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry*, 50, 975-990.

Comings, D.E., Comings, B.C., Muhleman, D., Dietz, G., Shahbahrani, B., Tast, D. et al. (1991). The dopamine D_2 receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA*, 266, 1793-1800.

Comings, D.E., Muhleman, D., Ahn, C., Gysin, R. y Flanagan, S.D. (1994). The dopamine D_2 receptor gene: a genetic risk factor in substance abuse. *Drug Alcohol Dep*, 34, 175-180.

Comings, D.E., Muhleman, D., Gade, R., Johnson, P., Verde, R., Saucier, G. et al. (1997). Cannabinoid receptor gene (CNR1): association with i.v. drug use. *Mol. Psychiatry*, 2, 161-168.

Crowley, J.J., Oslin, D.W., Patkar, A.A., Gottheil, E., DeMaria, P.A., O'Brien, C.P. et al. (2003). A genetic association study of the mu opioid receptor and severe opioid dependence. *Psych Genet*, 13, 169-173.

- Dockstader, C.L., Rubinstein, M., Grandy, D.K., Low, M.J. y van der Kooy, D. (2001). The D2 receptor is critical in mediating opiate motivation only in opiate-dependent and withdrawn mice. *Eur J Neurosci*, 13, 995-1001.
- Duaux, E., Gorwood, P., Griffon, N., Bourdel, M.-C., Sautel, F., Sokoloff, P., et al. (1998). Homozygosity at the dopamine D₃ receptor gene is associated with opiate dependence. *Mol Psych*, 3, 333-336.
- Eap, C.B., Broly, F., Mino, A., Hämmig, R., Déglon, J., Uehlinger, C., et al. (2001). Cytochrome P450 2D6 Genotype and Methadone Steady-State Concentrations. *J Clin Psychopharmacol*, 21, 229-234.
- Ebstein, R.P., Novick, O., Umansky, R., Priel, B., Osher, Y., Blaine, D., et al. (1996) Dopamine D4 receptor (DRD4) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. *Nature Genet*, 12, 78-80.
- Elmer, G.I., Pieper, J.O., Rubinstein, M., Low, M.J., Grandy, D.K. y Wise, R.A. (2002). Failure of Intravenous Morphine to Serve as an Effective Instrumental Reinforcer in Dopamine D2 Receptor Knock-Out Mice. *J Neurosci*, 22; RC224 (1-6).
- Faraone, S.V., Tsuang, M.T., Tsuang, D.W. (Eds.) (1999). *Genetics of mental disorders. A Guide for Students, Clinicians and Researchers*. New York: The Guilford Press.
- Fernandes, L.C., Kilicarslan, T., Kaplan, H.L., Tyndale, R.F., Sellers, E.M. y Romach, M.K. (2002). Treatment of codeine dependence with inhibitors of cytochrome P4502D6. *J Clin Psychopharmacol*, 22, 326-329.
- Fonseca, F., de Cid, R., Gratacós, M., Farré, M., de la Torre, R., Martín-Santos, R., et al. (2004, noviembre). Personality traits and pharmacogenomics in opioid addicts non-responders to methadone maintenance treatment: preliminary results. Póster presentado en el 6th EUROPAD European Conference, Paris (libro de resúmenes, pp: 24-25).
- Franke, P., Nothen, M.M., Wang, T., Neidt, H., Knapp, M., Lichtermann, D., et al. (1999). Human delta-opioid receptor gene and susceptibility to heroin and alcohol dependence. *Am J Med Genet*. 88, 462-464.
- Franke, P., Nöthen, M.M., Wang, T., Knapp, M., Lichtermann, D., Neidt, H. et al. (2000). DRD4 exon III VNTR polymorphism-susceptibility factor for heroin dependence? Results of a case-control and a family-based association approach. *Mol Psychiatr*, 5, 101-104.
- Franke, P., Wang, T., Nöthen, M., Knapp, M., Neidt, H., Albrecht, S. et al. (2001). Nonreplication of Association Between μ -Opioid-Receptor Gene (OPRM1) A₁₁₈G Polymorphism and Substance Dependence. *Am J Med Genet*, 105, 114-119.
- Gant, T.M., Riba, P. y Lee, N.M. (2001). Morphine tolerance in mice is independent of polymorphisms in opioid receptor sequences. *Brain Res Bull*, 55, 59-63.
- Gelernter, J., Kranzler, H., Coccaro, E., Siever, L., New, A. y Mulgrew, C.L. (1997). D4 Dopamine-Receptor (DRD4) Alleles and Novelty Seeking in Substance-Dependent, Personality-Disorder, and Control Subjects. *Am J Hum Genet*, 61, 1144-1152.
- Gelernter, J., Krazler, H. y Cubells, J. (1999). Genetics of two μ opioid receptor gene (OPRM1) exon I polymorphisms: population studies, and allele frequencies in alcohol- and drug-dependent subjects. *Mol Psych*, 4, 476-483.
- Gelernter, J. y Kranzler, H.R. (2000). Variant detection at the δ opioid receptor (OPDR1) locus and population genetics of a novel variant affecting protein sequence. *Hum Genet*, 107, 86-88.
- Gerra, G., Garofano, L., Bosari, S., Pellegrini, C., Zaimovic, A., Moi G., et al. (2004a). Analysis of monoamine oxidase A (MAO-A) promoter polymorphism in male heroin-dependent subjects : behavioral and personality correlates. *J Neural Transm*, 111, 611-621.
- Gerra, G., Garofano, L.G., Santoro, G., Bosari, S., Pellegrini, C., Zaimovic, A., Moi, G., et al. (2004b). Association between low-activity serotonin transporter genotype and heroin-dependent subjects : behavioral and personality correlates. *Am J Med Genetics* 2004; 1268;37-42.
- Grove, W.M., Eckert, E.D., Heston, L., Bouchard Jr., T.J., Segal, N. y Lykken, D.T. (1990) Heritability of Substance Abuse and Antisocial Behavior: A Study of Monozygotic Twins Reared Apart. *Biol Psychiatry*, 27, 1293-1304.
- Gutierrez, F., Sangorrin, J., Martín-Santos, R., Torres, X. y Torrens, M. (2002). Measuring the core features of personality disorders in substance abusers using the Temperament and Character Inventory (TCI). *J Personal Disord*, 16, 344-59.

- Hernandez-Avila, C.A., Wand, G., Luo, X., Gelernter, J. y Kranzler, H.R. (2003). Association Between the Cortisol Response to Opioid Blockade and the Asn40Asp Polymorphism at the μ -Opioid Receptor Locus (OPRM1). *Am J Med Genet (Neuropsychiatric Genetics)*, 118B, 60-65.
- Hoehle, M.R., Köpke, K., Wendel, B., Rohde, K., Flachmeier, C., Kidd, K.K. et al. (2000). Sequence variability and candidate gene analysis in complex disease: association of μ opioid receptor gene variation with substance dependence. *Hum Mol Genet*, 9, 2895-2908.
- Kathiramalainathan, K., Kaplan, H.L., Romach, M.K., Busto, U.E., Li, N.Y., Sawe, J. et al. (2000). Inhibition of cytochrome P450 2D6 modifies codeine abuse liability. *J Clin Psychopharmacol*, 20, 435-444.
- Kendler, K.S., Karkowski, L.M., Corey, L.A., Prescott, C.A. y Neale, M.C. (1999) Genetic and environmental risk factors in the aetiology of illicit drug initiation and subsequent misuse in women. *Br J Psychiatry*, 175, 351-356.
- Kendler, K.S., Karkowski, L.M., Neale, M.C. y Prescott, C.A. (2000). Illicit psychoactive substance use, heavy use, abuse, and dependence in a US population-based sample of male twins. *Arch Gen Psychiatry*, 57, 261-269.
- Kendler, K. S., Jacobson, K. C., Prescott, C. A. y Neale, M. C. (2003) Specificity of Genetic and Environmental Risk Factors for Use and Abuse/Dependence of Cannabis, Cocaine, Hallucinogens, Sedatives, Stimulants, and Opiates in Male Twins. *Am J Psych*, 160, 687-695.
- Kest, B., Palmese, C.A., Hopkins, E., Adler, M., Juni, A. y Mogil, J. S. (2002). Naloxone-precipitated withdrawal jumping in 11 inbred mouse strains: Evidence for common genetic mechanisms in acute and chronic morphine physical dependence. *Neurosci*, 115, 463-469.
- Koch, T., Krosnac, T., Averbek, M., Mayer, P., Schröder, H., Raulf, E. et al. (2000). Allelic Variation of the Human μ -Opioid Receptor Affects Both Desensitization and G Protein Coupling. *Mol Pharmacol*, 58;328-334.
- Kotler, M., Cohen, H., Segman, R., Gritsenko, I., Nemanov, L., Lerer, B., et al. (1997). Excess dopamine D4 receptor (D4DR) exon III seven repeat allele in opioid-dependent subjects. *Mol Psychiatry*, 2, 251-254.
- Kotler, M., Cohen, H., Kremer, I., Mel, H., Horowitz, R., Ohel, N., et al. (1999). No association between the serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) and the dopamine D3 receptor (*Bal* I D3DR) polymorphisms and heroin addiction. *Mol Psychiatry*, 4, 313-314.
- Kozak, C.A., Fillie, J., Adamson, M.C., Chen, Y. y Yu L. (1994). Murine chromosomal location of the mu and kappa opioid receptor genes. *Genomics*, 21, 659-661.
- Kranzler, H.R., Gelernter, J. y O'Malley, S. (1998). Association of Alcohol or Other Drug Dependence with Alleles of the μ Opioid Receptor Gene (OPRM1). *Alc Clin Exp Res*, 22, 1359-1362.
- Kreek, M.J. (1996). Opiates, opioids and addiction. *Mol Psychiatry*, 1: 232-254.
- Kreek, M.J., Nielsen, D.A., y LaForge, K.S. (2004). Genes Associated With Addiction, Alcoholism, Opiate, and Cocaine Addiction. *Neuromol Med*, 5, 85-108.
- Lawford, B.R., Young, R.McD., Noble, E.P., Sargent, J., Rowell, J., Shadforth, S.S., et al. (2000). The D2 Dopamine Receptor A1 Allele and Opioid Dependence: Association with Heroin Use and Response to Methadone Treatment. *Am J Med Genet*, 96; 592-598.
- Li, T., Xu, K., Deng, H., Cai, G., Liu, J., Liu, X., et al. (1997). Association analysis of the dopamine D4 gene exon III VNTR and heroin abuse in Chinese subjects. *Mol Psychiatry*, 2, 413-416.
- Li, T., Liu, X., Zhu, Z.H., Zhao, J., Hu, X., Sham, P.C. y Collier, D.A. (2000a). Association analysis of polymorphisms in the μ opioid gene and heroin abuse in Chinese subjects. *Addict Biol*, 5, 181-186.
- Li, T., Liu, X., Zhu, Z.H., Zhao, J., Ball, D.M., Sham, P.C. y Collier, D.A. (2000b). No association between (AAT)_n repeats in the cannabinoid receptor gene (CNR1) and heroin abuse in a Chinese population. *Mol Psychiatry*, 5, 128-130.
- Li, T., Liu, X., Zhao, J., Hu, X., Ball, D.M., Loh, E-W., et al. (2002). Allelic Association Analysis of the Dopamine D2, D3, 5-HT2A, and GABA_A2 Receptors and Serotonin Transporter Genes with Heroin Abuse in Chinese Subjects. *Am J Med Genet*, 114, 329-335.
- Lichtermann, D., Franke, P., Maier, W. y Rao, M.L. (2000). Pharmacogenomics and addiction to opiates. *Eur J Pharmacol*, 410, 269-279.

- Luo, X., Kranzler, H.R., Zhao, H. y Gelernter, J. (2003). Haplotypes at the OPRM1 Locus Are Associated With Susceptibility to Substance Dependence in European-Americans. *Am J Med Genet*, 120B, 97-108.
- Maddux, J.F. y Desmond, D.P. (1989) Family and Environment in the Choice of Opioid Dependence or Alcoholism. *Am J Drug Alcohol Abuse*, 15, 117-134.
- Maldonado, R., Saiardi, A., Valverde, O., Samad, T.A., Roques, B.P. y Borrelli, E. (1997). Absence of opiate rewarding effects in mice lacking dopamine D2 receptors. *Nature*, 388, 586-589.
- Manzanedo, C., Aguilar, M.A., Rodriguez-Arias, M., Navarro, M. y Minarro, J. (2004). Cannabinoid agonist-induced sensitisation to morphine place preference in mice. *Neuroreport*, 15, 1373-1377.
- Matthes, H.W.D., Maldonado, R., Simonin, F., Valverde, O., Slove, S., Kitchen, I., et al. (1996). Loss of morphine-induced analgesia, reward effect and withdrawal symptoms in mice lacking the μ opioid receptor gene. *Nature*, 383, 819-823.
- Mayer, P., Rochlitz, H., Rauch, E., Rommelspacher, H., Hasse, H.E., Schmidt, S., et al. (1997). Association between a delta opioid receptor gene polymorphism and heroin dependence in man. *Neuroreport*, 8, 2547-2550.
- Merikangas, K.R., Stolar, M., Stevens, D.E., Goulet, J., Preisig, M.A., Fenton, B., et al. (1998). Familial Transmission of Substance Use Disorders. *Arch Gen Psych*, 55, 973-979.
- Nakagawa, T., Ozawa, T., Shige, K., Yamamoto, R., Minami, M. y Satoh, M. (2001) Inhibition of morphine tolerance and dependence by MS-153, a glutamate transporter activator. *Eur J Pharmacol*, 419, 39-45.
- Nitsche, J.F., Schuller, A.G.P., King, M.A., Zengh, M., Pasternak, G.W. y Pintar, J.E. (2002). Genetic Dissociation of Opiate Tolerance and Physical Dependence in δ -Opioid Receptor-1 and Preproenkephalin Knock-Out Mice. *J Neurosci*, 22, 10906-10913.
- Noble, E.P., Blum, K., Ritchie, T., Montgomery, A. y Sheridan, P.J. (1991), Allelic association of the D2 dopamine receptor gene with receptor-binding characteristics of alcoholism. *Arc Gen Psychiatry*, 48, 648-654.
- Okuyama, Y., Ishiguro, H., Nankai, M., Shibuya, H., Watanabe, A. y Arinami, T. (2000). Identification of a polymorphism in the promoter region of DRD4 associated with the human novelty seeking personality trait. *Mol Psychiatry*, 5, 64-69.
- Ozawa, T., Nakagawa, T., Shige, K., Minami, M. y Satoh, M. (2001) Changes in the expression of glial glutamate transporters in the rat brain accompanied with morphine dependence and naloxone-precipitated withdrawal. *Brain Res*, 905, 254-258.
- Ozawa, T., Nakagawa, T., Sekiya, Y., Minami, M. y Satoh, M. (2004) Effect of gene transfer of GLT-1, a glutamate transporter, into the locus coeruleus by recombinant adenoviruses on morphine physical dependence in rats. *Eur J Neurosci*, 19, 221-226.
- Persico, A.M., Bird, G., Gabbay, F.H. y Uhl, G.R. (1996). D2 Dopamine Receptor Gene *TaqI A1* and B1 Restriction Fragment Length Polymorphisms: Enhanced Frequencies in Psychoestimulant-Preferring Polysubstance Abusers. *Biol Psychiatry*, 40, 776-784.
- Pickens, R. W., Preston, K. L., Miles, D. R., Gupman, A. E., Johnson, E. O. y Newling, D. B. (2001). Family history influence on drug abuse severity and treatment outcome. *Drug Alcohol Dep*, 61, 261-270.
- Rommelspacher, H., Smolka, M., Schmidt, L.G., Samochowiec, J. y Hoehe, M.R. (2001). Genetic analysis of the μ -opioid receptor in alcohol-dependent individuals. *Alcohol*, 24, 129-135.
- Schinka, J.A., Town, T., Abdullah, L., Crawford, F.C., Ordorica, P.I., Francis, E., et al. (2002). A functional polymorphism within the μ -opioid receptor gene and risk for abuse of alcohol and other substances. *Mol Psychiatr*, 7, 224-228.
- Shi, J., Hui, L., Xu, Y., Wang, F., Huang, F., Huang, W., et al. (2002). Sequence Variation in the μ -opioid Receptor Gene (OPRM1) Associated with Human Addiction to Heroin. *Hum Mutat*, 19, 459-460.
- Smith, S.S., O'Hara, B.F., Persico, A.M., Gorelick, D.A., Newlin, D.B., Vlahov, D., et al. (1992). Genetic vulnerability to drug abuse. The D2 dopamine receptor *TaqI B1* restriction fragment length polymorphism appears more frequently in polysubstance abusers. *Arch Gen Psychiatry*, 49, 723-727.
- Szeto, C.Y.K., Tang, N.L.S., Lee, D.T.S. y Stadlin, A. (2001). Association between mu opioid

- receptor gene polymorphisms and Chinese heroin addicts. *Neuroreport*, 12, 1103-1106.
- Tan, E.C., Yeo, B.K., Ho, B.K., Tay, A.H. y Tan, C.H. (1999). Evidence for an association between heroin dependence and a VNTR polymorphism at the serotonin transporter locus. *Mol Psychiatry*, 4, 215-217.
- Tan, E.C., Tan, C.H., Karupathivan, U. y Yap, E.P.H. (2003). Mu opioid receptor gene polymorphisms and heroin dependence in Asian populations. *Neurorep*, 14, 569-572.
- Torrens, M. y Martín-Santos, R. (2000). Underlying mechanisms-why do people abuse alcohol and drugs. *Current Opinion*, 13, 285-289.
- Town, T., Abdullah, L., Crawford, F., Schinka, J., Ordorica, P.I., Francis, E., et al. (1999). Association of a Functional μ -Opioid Receptor Allele (+118A) With Alcohol Dependency. *Am J Med Genet*, 88, 458-461.
- Tsuang, M.T., Lyons, M.J., Meyer, J.M., Doyle, T., Eisen, S.A., Goldberg, J., et al. (1998). Co-occurrence of Abuse of Different Drugs in Men. *Arch Gen Psych*, 55, 967-972.
- Tyndale, R.F., Droll, K.P. y Sellers, E.M. (1997). Genetically deficient CYP2D6 metabolism provides protection against oral opiate dependence. *Pharmacogenetics*, 7, 375-379.
- Uhl, G.R., Sora, I. y Wang, Z. (1999). The μ opiate receptor as a candidate gene for pain: Polymorphisms, variations in expression, nociception, and opiate responses. *Proc Natl Acad Sci USA*, 96, 7752-7755.
- Van den Bree, M.B., Johnson, E.O., Neale, M.C. y Pickens, R.W. (1998). Genetic and environmental influences on drug use and abuse/dependence in male and female twins. *Drug Alcohol Depend*, 52, 231-241.
- Van Tol, H.H., Wu, C.M., Guan, H.C., Ohara, K., Bunzow, J.R., Civelli, O., et al. (1992). Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature*, 358,149-152.
- Vandenbergh, D.J., Rodriguez, L.A., Hivert, E., Schiller, J.H., Villareal, G., Pugh, E.W., et al. (2000). Long Forms of the Dopamine Receptor (DRD4) Gene VNTR Are More Prevalent in Substance Abusers: No Interaction With Functional Alleles of the Catechol-O-Methyltransferase (COMT) Gene. *Am J Med Genet*, 96, 678-683.
- Wang, J.B., Johnson, P.S., Persico, A.M., Hawkins, A.L., Griffin, C.A. y Uhl, G.R. (1994). Human μ opiate receptor. cDNA and genomic clones, pharmacologic characterization and chromosomal assignment. *FEBS Letters* 338, 217-222.
- Xu, K., Liu, X., Nagarajan, S., Gu, X. y Goldman, D. (2002). Relationship of the Delta-Opioid Receptor Gene to Heroin Abuse in a Large Chinese Case/Control Sample. *Am J Med Gen*, 110, 45-50.
- Xu, K., Lichtenman, D., Lipsky, R.H., Franke, P., Liu, X., Hu, Y., et al. (2004) Association of Specific Haplotypes of D2 Dopamine Receptor Gene With Vulnerability to Heroin Dependence in 2 Distinct Populations. *Arch Gen Psychiatry*, 61, 597-606.

Instrumentos de evaluación de la dependencia de heroína

**PILAR ALEJANDRA SÁIZ MARTÍNEZ ⁽¹⁾, M^a PAZ GARCÍA-PORTILLA GONZÁLEZ ⁽¹⁾,
M^a TERESA BASCARÁN FERNÁNDEZ ⁽²⁾, M^a BEGOÑA PAREDES OJANGUREN ⁽²⁾,
SARA MARTÍNEZ BARRONDO ⁽³⁾, LUIS JIMÉNEZ TREVIÑO ⁽³⁾, JULIO BOBES GARCÍA ⁽⁴⁾**

1. Profesor Titular de Psicología Médica

2. Doctorando Area Psiquiatría

3. Especialista en Psiquiatría. Servicios de Salud del Principado de Asturias

4. Catedrático de Psiquiatría.

Lugar de Trabajo: Area de Psiquiatría. Facultad de Medicina. Universidad de Oviedo

Enviar correspondencia a: Julio Bobes García. Area de Psiquiatría. Facultad de Medicina. Julián Clavería 6 – 3º. 33006 Oviedo (Asturias)
Tfno/FAX: +34 985 10 3553. E-mail: bobes@uniovi.es

RESUMEN

En el momento actual no existen pruebas específicas para el diagnóstico de la dependencia de heroína, de modo que una correcta anamnesis y la exploración clínica adecuada constituyen el pilar básico del mismo. No obstante existen una serie de instrumentos que abordan aspectos relevantes de esta patología, tales como la gravedad de la dependencia y la gravedad del síndrome de abstinencia, que pueden resultar de gran ayuda, al clínico, a la hora de establecer estrategias terapéuticas.

La elevada prevalencia de comorbilidad psiquiátrica (sobre todo trastornos de la personalidad) detectada en estos pacientes hace necesario un abordaje comprensivo de los mismos, siendo recomendable una evaluación detallada para descartar éstas u otras patologías psiquiátricas. Recordar, por último, que la dependencia de heroína se acompaña de gran discapacidad, siendo conveniente la valoración de su impacto.

En líneas generales, se recomienda la utilización de instrumentos que cuenten con propiedades psicométricas reconocidas y que hayan sido adaptados y validados en castellano.

Palabras clave: *dependencia de heroína, evaluación, comorbilidad.*

ABSTRACT

No specific tests currently exist for the diagnosis of heroin dependence. Thus, diagnosis has to be based on an anamnesis and complete clinical examination. However, several questionnaires which embrace relevant aspects of this pathology exist. Assessment of the severity of addiction and the withdrawal syndrome can be a great help for the clinician at the time of establishing therapeutic approaches.

The high prevalence of psychiatric comorbidity (personality disorders above all) detected in these patients makes necessary a comprehensive approach, and a careful evaluation is recommended to rule out these or other psychiatric disorders. Finally, as heroin dependence brings considerable disability, the evaluation of the impact of it is highly necessary.

The employment of instruments with well known psychometric properties, and which have been validated and adapted for use in Spain, is recommended.

Key words: *heroin dependence, evaluation, comorbidity.*

INTRODUCCIÓN

Existen diversos instrumentos que han demostrado utilidad en la evaluación del paciente dependiente de opiáceos. No obstante, cabe reseñar que ninguno de ellos puede sustituir a una adecuada anamnesis y exploración clínica a la hora de realizar el diagnóstico de dependencia, pero pueden complementarlas o bien ser utilizados con finalidades diversas, dependiendo de los objetivos establecidos (epidemiológicos, de clasificación o clínicos).

1. ENTREVISTAS DIAGNÓSTICAS GENERALES Y/O DE SCREENING

Se trata de entrevistas estructuradas o semiestructuradas de exploración psiquiátrica que también incluyen ítems específicos de evaluación de adicciones, incluido el alcoholismo. Dentro de los instrumentos existentes que se han considerado idóneos, nos hemos decantado o por los más usuales en la práctica clínica, o por los que han alcanzado mayor carácter universal. Así para la evaluación del eje I (CIE 10) hemos considerado de más interés clínico las siguientes entrevistas de ayuda diagnóstica. Estos instrumentos han de ser utilizados por personal especializado y entrenado previamente.

1. A. Composite International Diagnostic Interview (CIDI)

El CIDI es una entrevista comprehensiva, altamente estructurada, diseñada como herramienta de ayuda diagnóstica de las principales categorías incluidas en las clasificaciones CIE-10 y DSM-III-R.

La versión más reciente del CIDI, la Core Version 1.1¹, que está disponible en nuestro idioma, incluye 15 secciones entre las que se encuentra trastornos relacionados con el consumo de alcohol y trastornos relacionados con el consumo de sustancias psicoactivas².

Por otra parte existe una versión reducida, el CIDI substance abuse module (CIDI-SAM)³, diseñada para realizar diagnóstico de abuso o dependencia, según criterios DSM-III-R o CIE-10, de las siguientes sustancias: alcohol, tabaco, cannabinoides, cocaína, estimulantes, barbitúricos, sedantes, hipnóticos, alucinógenos, fenciclidina, inhalantes y opiodes². Por otra parte, evalúa los síntomas típicos de abstinencia de cada sustancia y las consecuencias físicas, sociales y psicológicas de su uso, amén de preguntar por la cantidad y frecuencia de uso de cada droga, con el fin de determinar la severidad del síndrome de dependencia².

Esta versión puede ser utilizada de modo aislado como complemento del CIDI y, su fiabilidad es excelente⁴. No obstante, hay que señalar que no existe versión en nuestro idioma de este módulo.

1. B. Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry (SCAN)

El sistema SCAN⁵ tiene como objetivo medir y clasificar la psicopatología y la conducta asociada a los principales trastornos psiquiátricos. Para ello, se sirve, entre otros, del Present State Examination, décima revisión (PSE-10)⁶, instrumento que permite realizar diagnósticos mediante un programa de ordenador (CATEGO-5), de acuerdo con el DSM-IV y la CIE-10.

El sistema SCAN incorpora la ventaja de ser un sistema de diagnóstico estandarizado y computarizado, lo que se traduce en un aumento de la fiabilidad diagnóstica.

El PSE-10 consiste en una entrevista clínica estructurada, de carácter internacional y de conocidas características psicométricas. Respecto a este último aspecto, Bowling⁷, basándose en una exhaustiva revisión que comprende desde el año 1967 al 1991, señala que su fiabilidad y validez son excelentes excepto en la sección correspondiente a ansiedad.

La evaluación del consumo de bebidas alcohólicas se realiza en la sección 11 del SCAN, mientras que la sección 12 es la dedicada a la evaluación de sustancias psicoactivas diferentes del alcohol, incluido el tabaco.

1. C. Structured Clinical Interview for DSM-IV, Axis I Disorders (SCID-I)

La SCID-I⁸ es una entrevista semiestructurada que permite hacer diagnósticos del eje I de acuerdo con los criterios diagnósticos del DSM-IV.

La versión del médico de la SCID-I consta de 6 módulos (A a F) que hacen referencia a distintos trastornos. El módulo E se ocupa específicamente de los trastornos relacionados con el consumo de alcohol (ítems E1 a E16) y otras sustancias (ítems E17 a E32).

1. D. Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI)

La MINI⁹ es un instrumento diseñado como herramienta de ayuda para realizar diagnósticos de acuerdo a los sistemas DSM o CIE

tanto en la práctica clínica cotidiana como en el campo de la investigación.

En realidad, más que un instrumento debe de considerarse una familia de instrumentos diseñados para satisfacer las necesidades de los distintos usuarios y ámbitos de aplicación (atención primaria, atención psiquiátrica especializada, investigación)¹⁰.

La versión actual, MINI 4.6, explora de forma estandarizada los criterios necesarios para realizar diagnósticos de acuerdo al DSM-IV o a la CIE-10. Se trata de una entrevista diagnóstica altamente estructurada, relativamente breve y de fácil utilización, que está disponible en distintos idiomas, entre ellos el castellano¹¹.

La entrevista está dividida en 14 secciones diagnósticas, entre las que se encuentra una sección correspondiente al consumo excesivo de alcohol (sección L) y otra correspondiente a trastornos asociados al consumo de drogas (sección M). Al inicio de cada sección existe un pequeño apartado de screening que permite, en caso de no cumplir los criterios, pasar a la sección diagnóstica siguiente.

Tabla 1: Entrevistas diagnósticas generales

Instrumento	Autor, año	Adaptación española	Tipo entrevista
CIDI Composite International Diagnostic Interview	OMS, 1993		Estructurada
CIDI-SAM Composite International Diagnostic Interview – Substance Abuse Module	Robins et al, 1990		Estructurada
SCAN Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry	Wing, 1992	Vázquez-Barquero (1993)	Semiestructurada
SCID-I Structured Clinical Interview for DSM-IV, Axis I Disorders	First et al, 1997		Semiestructurada
MINI Mini-International Neuropsychiatric Interview	Sheehan et al, 1992	Ferrando et al, 1997	Semiestructurado

2. ESCALAS DE GRAVEDAD CLÍNICA DE LA ADICCIÓN (DIAGNÓSTICAS)

La evaluación de la gravedad de la dependencia se puede realizar desde un punto de vista clínico, a partir de la presencia o no de los síntomas descritos y de las repercusiones que estos síntomas tienen en la vida de la persona. No obstante, existen una serie de instrumentos diseñados para tal fin que puede resultar de gran utilidad.

2. A. Addiction Severity Index (ASI)

El ASI es una entrevista semiestructurada creada en el año 1980 por un equipo de la Universidad de Pensilvania¹² y fue diseñado expresamente para ser utilizado en pacientes drogodependientes (incluidos los alcohólicos). El instrumento fue desarrollado especialmente para conseguir información relevante para la evaluación clínica inicial del paciente drogodependiente y planificar de ese modo su tratamiento y / o tomar decisiones de derivación, así como con fines de investigación¹³.

La evaluación de la gravedad del problema del paciente se realiza en base a las siguientes áreas: estado médico general, situación laboral y financiera, consumo de alcohol, consumo de drogas, problemas legales, familia y relaciones sociales y estado psicológico.

En cada una de las áreas se hacen preguntas objetivas que miden el número, la extensión y la duración de los síntomas problema a lo largo de la vida del paciente y en los últimos 30 días. Además el paciente aporta información subjetiva sobre los últimos 30 días, relativa a la severidad e importancia de los problemas de cada área en un escala de 5 puntos (0-4).

Se obtienen dos medidas de los datos recogidos en cada área: la puntuación de severidad (una valoración de la gravedad del problema dada por el entrevistador, con un rango de 0 -no problema- a 9 -problema extremo- puntos) y la puntuación compuesta (se obtiene matemáticamente y consiste en interrelaciones de grupos de ítems dentro de cada área, esta puntuación ofrece una evalua-

ción empírica del cambio del paciente y de la eficacia del tratamiento -14-).

En el contexto del ASI se define severidad como la necesidad de tratamiento en el caso de que éste no exista o como la implementación de tratamiento adicional.

Se trata de un instrumento muy potente, válido y fiable¹⁵, si bien el tiempo de administración (45 a 60 minutos) limita su uso. Este instrumento ha sido traducido para su uso en nuestro país¹⁶.

2. B. European Addiction Severity Index (EuropASI)

El EuropASI¹⁷, es la versión europea de la quinta versión americana del ASI¹⁸, su desarrollo fue auspiciado por la Dirección General 12 (COST-A6) de la Comunidad Económica Europea que desde el año 1993 ha venido estimulando y promoviendo el desarrollo de un instrumento de evaluación multidimensional estandarizado que pueda ser aplicado en los diferentes países europeos, permitiendo así la comparación de datos entre los mismos¹⁹. Cabe señalar que en la actualidad existen versiones del EuropASI en casi todos los países europeos, incluido España²⁰.

Al igual que el ASI se trata de una entrevista semiestructurada y estandarizada que proporciona información sobre aspectos de la vida del paciente que han podido contribuir a su síndrome de abuso de sustancias. Por otra parte, su estructura y tiempo de aplicación es similar al del ASI¹⁹.

Desde un punto de vista clínico, la información obtenida a través del EuropASI es de utilidad para: describir las necesidades de los pacientes al inicio del tratamiento, asignar a los pacientes a las estrategias terapéuticas adecuadas y evaluar los resultados de las intervenciones¹⁷.

Para poder evaluar los resultados de las intervenciones, parece lógica la necesidad de readministrar el instrumento a los pacientes una vez que se haya intervenido sobre ellos. Con tal fin, el EuropASI establece una serie de instrucciones específicas para las entrevistas de seguimiento¹⁹.

2.C. Opiate Treatment Index (OTI)

Se trata de una entrevista semiestructurada desarrollada por Darke et al²¹ cuya utilidad fundamental es la evaluación de los resultados del tratamiento de la adicción, permitiendo valorar el progreso individual del estado de los pacientes dentro de un determinado programa, así como comparar los resultados entre distintos programas²². El OTI tiene una estructura multidimensional con escalas que miden seis dominios independientes: consumo de drogas, conductas de riesgo de contagio del VIH, funcionamiento social, deterioro legal, salud general y ajuste psicológico.

Las escalas siguen un modelo dimensional de puntuación. Cada una de ellas proporciona una medida de la gravedad o del grado de deterioro en el área de funcionamiento correspondiente. En todas ellas, una mayor puntuación supone una mayor disfunción. El período de evaluación retrospectivo es de un mes para todas las escalas, excepto para la de "funcionamiento social", que es de 6 meses. Todas ellas son administradas salvo la de "ajuste psicológico" que es cumplimentada por el propio paciente. El tiempo de administración de la entrevista es de aproximadamente 20-30 minutos²². Esta entrevista ha sido validada en nuestro país por González-Sáiz et al²³.

2. D. Drug Taking Evaluation Scale (DTES)

La DTES es un instrumento heteroaplicado desarrollado por Holsten y Waal²⁴ con el fin de medir actitudes derivadas del consumo de drogas. Está compuesto por cuatro subescalas (consumo de drogas, funcionamiento social, relaciones familiares y sociales y estado mental), intentando de esta forma abarcar la multidimensionalidad de la conducta adictiva.

La medida de cada dimensión se realiza a través de una escala gradativa de 1 a 9, en la que cada grado representa y se ilustra con un cuadro clínico. Además todos los grados de la escala están definidos por una palabra clave. Cada dimensión está clínicamente descrita entre la polaridad de estar completamente

libre de enfermedad hasta el máximo grado del trastorno definido por la escala. Los tres primeros grados están considerados como área de normalidad, los tres siguientes como área sintomática, mientras que los tres últimos como enfermedad. La puntuación total es la suma de las puntuaciones obtenidas en cada subescala²⁵.

La DTES ha sido utilizada para caracterizar a poblaciones toxicómanas en estudios de seguimiento y en investigaciones para valorar la eficacia de un tratamiento de deshabituación²⁴. Esta escala ha sido validada en nuestro país por Vilalta²⁵.

2. E. Severity of Dependence Scale (SDS)

La SDS es una escala autoadministrada desarrollada por Gossop et al²⁶ para la medida del grado de dependencia de diferentes tipos de sustancias. Consta de cinco preguntas con respuestas tipo likert (cuatro grados), obteniéndose una puntuación total que consiste en la suma de las puntuaciones de cada ítem. Esta escala ha sido traducida y validada para su uso en nuestro país²⁷.

El concepto de dependencia que evalúa esta escala no se ajusta a los criterios establecidos por los sistemas de clasificación diagnóstica como el DSM-IV o el CIE-10. El SDS evalúa un constructo teórico que, en palabras de los autores, "hace referencia a los componentes psicológicos de la dependencia", tales como el "deterioro del control sobre el consumo de drogas y la preocupación y la ansiedad por consumirla"²⁷.

2. F. Leeds Dependence Questionnaire (LDQ)

El LDQ es una escala breve autoadministrada desarrollada por Raistrick et al²⁸, cuyo objetivo es la medida del grado de dependencia de diferentes tipos de sustancias. Consta de 10 preguntas con respuestas tipo likert de cuatro grados (0 = nunca, 1 = a veces, 2 = a menudo, 3 = casi siempre). El concepto de dependencia que evalúa esta escala no se ajusta a los criterios establecidos por los sistemas de clasificación diagnóstica DSM-IV

o CIE-10, sino que para los autores del LDQ la dependencia sería un fenómeno puramente psicológico, mientras que la tolerancia y el síndrome de abstinencia estarían considerados como consecuencias del consumo regular.

Esta escala ha sido recientemente validada en nuestro idioma por González-Sáiz y Salvador-Carulla²⁹.

2.G. Maudsley Addiction Profile (MAP)

El MAP es una entrevista clínica semiestructurada desarrollada por Marsden et al³⁰, diseñada para ser utilizada como instrumento de monitorización y seguimiento de los resultados de los tratamientos en las toxicomanías, que consta de 64 ítems, en su versión española, que pueden ser administrados en un tiempo aproximado de 15-20 minutos. El MAP recoge información autoadministrada acerca de los problemas que experimentan los usuarios de alcohol o drogas en cuatro áreas del funcionamiento vital: uso de sustancias, conductas de riesgo para la salud, problemas de salud físicos o psicológicos, contexto vital y funcionamiento social (problemas sociales y familiares y conducta delictiva). El

objeto básico del MAP es recoger información estandarizada sobre aspectos básicos de la conducta y problemática del paciente, durante las diferentes fases del tratamiento (admisión, tratamiento, finalización y seguimiento). El MAP ha sido diseñado explícitamente como instrumento de monitorización de resultados y cada ítem está diseñado para ser repetido a lo largo del tiempo para evaluar el cambio. Existe una adaptación española de este instrumento realizada por Fernández y Torres³¹.

3. DIAGNÓSTICO DE COMORBILIDAD (PATOLOGÍA DUAL)

Los estudios de comorbilidad psiquiátrica en pacientes diagnosticados de trastorno por consumo de sustancias ponen de manifiesto que casi las tres cuartas partes de esos pacientes cumplen criterios de al menos un trastorno psiquiátrico distinto del uso-abuso de sustancias, siendo los más prevalentes los trastornos afectivos y de la personalidad. Por tanto, un abordaje comprehensivo de

Tabla 2: Escalas de gravedad clínica de la adicción

Instrumento	Autor, año	Adaptación española	Drogas
ASI Addiction Severity Index	McLellan et al, 1980	Guerra, 1992	Alcohol / Drogas
EuropASI European Addiction Severity Index	Kokkevi y Hartgers, 1995	Bobes et al, 1996	Alcohol / Drogas
OTI Opiate Treatment Index	Darke et al, 1992	González-Sáiz et al, 1997	Opiáceos
DTES Drug Taking Evaluation Scale	Holsten y Waal, 1980	Vilalta, 1987	Alcohol / Drogas
SDS Severity of Dependence Scale	Gossop et al, 1995	González-Sáiz y Salvador-Carulla, 1998	Drogas
LDQ Leeds Dependence Questionnaire	Raistrick et al, 1994	González-Sáiz y Salvador-Carulla, 1999	Alcohol Drogas
MAP Maudsley Addiction Profile	Marsden et al, 1996	Fernández y Torres, 2002	Alcohol / Drogas

estos pacientes debe de incluir siempre una evaluación detallada de los mismos tratando de descartar la presencia concomitante de éstas u otras patologías psiquiátricas (para revisión³²⁻³⁴).

3. A. Instrumentos de intensidad o gravedad psicopatológica (Eje I)

En líneas generales, recomendamos que el clínico utilice aquellas escalas de evaluación psiquiátrica que cuenten con propiedades psicométricas reconocidas y que hayan sido adaptadas y validadas en nuestro país.

Amén de las entrevistas diagnósticas generales comentadas al comienzo de este apartado existen una serie de escalas específicas que podrían ser de gran utilidad a la hora de descartar patología del eje I. Así, en el caso de los trastornos afectivos cabe señalar la Hamilton Depression Scale (HAM-D)³⁵, la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS)³⁶, el Beck Depression Inventory (BDI)³⁷, la Zung Self-Rating Depresión Scale (Zung-SDS)³⁸ o la Bech-Rafaelsen Melancholia Scale (MES)³⁹. Los trastornos de ansiedad podrían ser evaluados mediante la utilización de la Hamilton Anxiety Scale (HAS)⁴⁰ o el State Trait Anxiety Inventory de Spielberger (STAI)⁴¹. En el caso de los trastornos esquizofrénicos las escalas más utilizadas usualmente son la Positive and Negative Syndrom Scale (PANSS)⁴², las Scales for the Assessment of Positive and Negative Symptoms (SAPS, SANS)⁴³⁻⁴⁴ y la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS)⁴⁵. De igual modo, se puede descartar la presencia de trastornos mentales orgánicos mediante la utilización de baterías neuropsicológicas que van desde las más sencillas como el Mini Examen Cognoscitivo (MEC)⁴⁶ hasta las más complejas como las baterías de Luria-Nebraska⁴⁷, Halstead-Reitan⁴⁸ y el test de Barcelona⁴⁹. De igual modo, el Wechler Adult Intelligence Scale (WAIS) ha sido frecuentemente empleado para evaluar el deterioro cognitivo en función del decalaje existente entre la puntuación verbal y la manipulativa. Otros tests como es el caso del Wisconsin Card Sorting Test (WCST) podría

ser utilizado en la evaluación de las funciones frontales o ejecutivas.

3. B. Instrumentos de evaluación de personalidad (Eje II)

En el caso de los trastornos de la personalidad existen numerosos instrumentos que pueden resultar adecuados a la hora de identificar o descartar presencia de un trastorno específico, no obstante vamos a hacer especial hincapié en tres de ellos que nos parecen especialmente útiles.

3. B. 1. International Personality Disorder Examination (IPDE)

La IPDE⁵⁰ es una entrevista semiestructurada cuyo propósito es identificar rasgos y conductas relevantes para la evaluación de los criterios diagnósticos de los distintos trastornos de la personalidad según criterios DSM-IV y/o CIE-10. Este instrumento cuenta con una versión española⁵¹, oficialmente presentada en nuestro país en enero de 1997.

Se trata de un instrumento heteroevaluado que ha de ser utilizado por un entrevistador experto y previamente entrenado en su manejo. Si bien las versiones para DSM-IV y CIE-10 no son exactamente idénticas, la estructura es común en ambas, de modo que los diferentes criterios descriptivos del trastorno son evaluados mediante una serie de cuestiones que hacen referencia a seis áreas de la vida del paciente: trabajo, Yo, relaciones interpersonales, afectos, prueba de realidad y control de impulsos.

El IPDE cuenta con un breve Cuestionario de Evaluación IPDE autoaplicado, de screening, en el que mediante preguntas de respuesta dicotómica (verdadero - falso) el paciente describe su conducta habitual durante los últimos 5 años. Este breve cuestionario de screening proporciona al entrevistador una rápida información acerca de qué trastorno(s) de la personalidad es probable que esté(n) presente(s) y, a continuación la administración del módulo completo del IPDE

permitiría confirmar o descartar el diagnóstico de *screening*.

Si el tiempo de administración sobrepasa la hora u hora y media es conveniente fraccionar la entrevista en dos o más sesiones.

3. B. 2. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Disorders (SCID-II)

La SCID-II⁵² es una entrevista semiestructurada de ayuda diagnóstica para la evaluación de los 10 trastornos de personalidad contemplados en el eje II del DSM-IV, así como de los dos trastornos incluidos en el apéndice B de dicho manual.

Se trata de un instrumento heteroevaluado que ha de ser administrado por un entrevistador experto y entrenado en su manejo, siendo el juicio del médico el que, en base a la información obtenida, determina si el criterio se cumple o no.

En cada criterio se empieza con una pregunta amplia dirigida a saber si está presente o no, y después se le pide confirmación con ejemplos, o con razones que justifiquen esos comportamientos.

Cada uno de los criterios puede estar ausente o ser falso (1), estar por debajo del umbral (2) o ser positivo o por encima del umbral (3). Si al menos tres de los criterios puntúan 3, se considera que el trastorno de la personalidad está presente.

En la actualidad se dispone de una versión española validada por Gómez Beneyto, que se encuentra en trámites de publicación incluyendo las propiedades psicométricas.

3.B.3. Cuestionario Salamanca de Trastornos de la Personalidad

Recientemente desarrollado en nuestro país por Pérez Urdaniz et al⁵³, como herramienta de despistaje de 11 trastornos de la personalidad (según nomenclatura DSM-IV-TR: paranoide, esquizoide, esquizotípico, histriónico, antisocial, narcisista y dependiente; según nomenclatura CIE-10: trastorno de inestabilidad emocional subtipo impulsivo,

trastorno de inestabilidad emocional subtipo límite, anancástico y ansioso). Cada trastorno es evaluado por medio de 2 preguntas con cuatro posibilidades de respuesta (falso= 0 puntos, verdadero a veces= 1 punto, verdadero con frecuencia= 2 puntos, verdadero siempre= 3 puntos). El punto de corte establecido para cada trastorno es de 2/3. Dicho instrumento está disponible en la siguiente dirección: <http://www.seetp.com/>.

4. INSTRUMENTOS DE VALORACIÓN DE IMPACTO

El consumo de heroína genera, en líneas generales, importante estigma social y se acompaña de gran discapacidad, por lo que consideramos conveniente su evaluación.

4. A. Discapacidad

4. A.1. WHO Psychiatric Disability Assessment Schedule – II (WHO-DAS-II)

La WHO-DAS-II es un instrumento autoadministrado y sencillo desarrollado por la Organización Mundial de la Salud –OMS⁵⁴ para la valoración clínica de las limitaciones que presentan los enfermos psiquiátricos graves. Consta de 36 ítems y proporciona un perfil del funcionamiento del paciente a través de 6 dominios (comprensión y comunicación con el mundo que le rodea, capacidad para manejarse en el entorno, cuidado personal, relación con otras personas, actividades de la vida diaria y participación en la sociedad), así como, una puntuación general de discapacidad.

4. B. Percepción subjetiva de salud

4. B.1. The MOS Short-Form Healthy-Survey (SF-36)

Se trata de un instrumento autoadministrado desarrollado por Ware y Sherbourne⁵⁵ con el fin de evaluar el nivel de calidad de vida relacionada con la salud y, se basa, conceptualmente, en un modelo bidimensional de

salud: física y mental. Consta de 36 ítems que se agrupan en 8 escalas (funcionamiento físico, rol físico, dolor, salud general, vitalidad, funcionamiento social, rol emocional y salud mental). Las 8 escalas se agrupan a su vez en dos medidas sumarias: salud física y salud mental.

4. B.2. World Health Organization Quality of Life Instrument (WHOQOL-100)

Es un instrumento autoadministrado diseñado por la OMS⁵⁶ para la evaluación de la calidad de vida. Este instrumento determina la percepción de los individuos de su situación en la vida dentro del contexto cultural y del sistema de valores en el que viven, y en relación a sus objetivos, expectativas e intereses. Esta medida se realiza basándose en la percepción del sujeto y en su valoración sobre diversos aspectos de su vida.

El WHOQOL-100 está estructurado de forma jerárquica y cuenta con una evaluación global de la calidad de vida en 6 dominios (físico, psicológico, nivel de independencia, relaciones sociales, entorno y espiritualidad). La OMS ha desarrollado una versión abreviada, el WHOQOL-BREF formado por 26 ítems. Esta versión sólo proporciona información sobre 4 de las 6 dimensiones del WHOQOL-100 (física, psicológica, relaciones sociales y entorno).

5. VALORACIÓN DEL SÍNDROME DE ABSTINENCIA A OPIÁCEOS

Existen diversos cuestionarios útiles para la valoración del síndrome de abstinencia a opiáceos (tabla 3). Todas ellas tienen una construcción similar y valoran una serie mayor o menor de signos y síntomas propios del síndrome de abstinencia, en un rango variable de gravedad. En general, valoran los síntomas físicos sobre los psicológicos, si bien incluyen alguno de ellos⁵⁷. No obstante, es preciso señalar que la monitorización del síndrome de abstinencia debería ser realizada desde una perspectiva clínica (objetiva de los signos y subjetiva de los síntomas) y las escalas de valoración constituirían un instrumento de guía terapéutica y de monitorización del progreso de los síntomas.

5.1. Opiate Withdrawal Scale (OWS)

La OWS es una entrevista semiestructurada que consta de 32 ítems, mediante los cuales, de modo heteroaplicado, se evalúan diferentes signos y síntomas relacionados con la abstinencia a opiáceos⁵⁸. Cada signo/síntoma se evalúa mediante una escala de intensidad de 4 puntos (ausente, 0; leve, 1; moderado, 2; grave, 3). Proporciona una puntuación total que se obtiene sumando las puntuaciones en los 32 signos y síntomas explorados. No existen puntos de corte establecidos: a mayor

Tabla 3: Síndrome de abstinencia a opiáceos

Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV
<p>Aparece a las 8 horas</p> <ul style="list-style-type: none"> • Bostezos • Lagrimeo • Sudación • Rinorrea • Ansiedad 	<p>Aparece a las 12 horas. Incluye síntomas de grado I incrementados en intensidad más:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Midriasis • Piloerección • Espasmos musculares • Flases frío/calor • Artralgias • Anorexia 	<p>Aparece entre 18-24 horas. Incluye síntomas de grado II incrementados en intensidad más:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión • Taquicardia • Hipertermia • Inquietud • Náuseas 	<p>Aparece entre 24-36 horas. Incluye síntomas de grado III incrementados en intensidad más:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Facies febril • Vómitos • Diarreas • Eyacuación espontánea • Insomnio • Orgasmo

Modificado de Jiménez-Lerma et al⁵⁷

puntuación, mayor gravedad del síndrome de abstinencia. No existe una validación española de este instrumento.

5.2. Short Opiate Withdrawal Scale (SOWS)

Se trata de una entrevista semiestructurada que consta de 10 ítems, que de modo heteroaplicado, evalúan diferentes signos y síntomas relacionados con la abstinencia a opiáceos⁵⁹. En realidad, es una escala derivada de la OWS que elimina los ítems redundantes y difíciles de entender, así como aquellos que presentan una baja correlación con la puntuación total de la escala. Cada signo/síntoma se evalúa mediante una escala de intensidad de 4 puntos (ausente, 0; leve, 1; moderado, 2; grave, 3). Proporciona una puntuación total que se obtiene sumando las puntuaciones en los 10 signos y síntomas explorados. No existen puntos de corte establecidos: a mayor puntuación, mayor gravedad del síndrome de abstinencia. No existe validación española de este instrumento.

5.3. Opioid Withdrawal Syndrome Observation Chart (OWSOC)

Es una escala desarrollada en Australia⁶⁰, que consta de 9 ítems correspondientes a signos objetivos, 4 correspondientes a signos subjetivos y otros 2 correspondientes a medicación. De cada signo evaluado se

describe su ausencia (0 puntos) o su presencia (1 punto). Por otra parte, se recoge un apartado de observaciones (tensión arterial, pulso, temperatura axilar, respiración y tamaño pupilar).

5.4. Escala de Gold para valoración del síndrome de abstinencia a opiáceos

Se trata de una escala heteroaplicada que consta de 22 ítems con los que se evalúan aspectos propios de este estado de un modo objetivo⁶¹. En dicha escala se recogen aspectos tales como el deseo de droga, nivel de ansiedad, bostezos, sudación, lagrimeo, rino-rrhea, midriasis, piloerección, temblores, escalofríos, dolores óseos musculares, insomnio, hipertensión, aumento de la temperatura, disminución de la profundidad respiratoria, intranquilidad, agitación, taquicardia, náuseas, vómitos, diarrea y eyaculación espontánea. Los ítems se puntúan del siguiente modo: cero, ausente; uno, leve; dos, moderado y tres, intenso.

5.5. Detoxification Fear Survey Schedule (DFSS-14)

Desarrollado por Milby et al⁶², se trata de un autoinforme capaz de discriminar a aquellos pacientes adictos que presentan un temor desmesurado a la desintoxicación de aquellos que no lo presentan. Existe una versión posterior denominada DFSS-27⁶³.

Tabla 4: Escalas de valoración del síndrome de abstinencia a opiáceos

Instrumento	Autor, año	Nº ítems	Tipo entrevista
OWS Opiate Withdrawal Scale	Bradley et al, 1987	32	Semiestructurada
SOWS Short Opiate Withdrawal Scale	Gossop, 1990	10	Semiestructurada
OWSOC Opioid Withdrawal Syndrome Observation Chart	Wistaria Centre, 1993	15	Semiestructurada
Escala de Gold para Valoración del Síndrome de Abstinencia a Opiáceos	Gold et al, 1984	22	Semiestructurada

6. OTROS INSTRUMENTOS

6.1. Drug Taking Confidence Questionnaire-Heroína (DTCQ-H)

Se trata de un instrumento autoadministrado diseñado por Annis y Martín⁶⁴, que consta de 50 preguntas tipo likert. El DTCQ fue diseñado para evaluar la autoeficacia o confianza en uno mismo para resistir al deseo de consumir drogas en una serie de situaciones particulares "de riesgo" tanto de modo basal, como a lo largo del proceso terapéutico⁶⁵.

Se evalúa autoeficacia para resistir el consumo ante ocho situaciones de riesgo descritas por Marlatt y Gordon⁶⁶⁻⁶⁷. En el DTCQ-H, se obtienen ocho puntuaciones correspondientes a ocho subescalas, cinco de las cuales hacen referencia a estados interpersonales y otras tres a situaciones interpersonales. En la situaciones relativas a estados interpersonales, el consumo de heroína implica una respuesta a una situación de naturaleza física o psicológica: emociones desagradables (10 ítems), malestar físico (5 ítems), emociones agradables (5 ítems), probando el control personal (5 ítems) y tentaciones y urgencias de consumo (5 ítems). En las subescalas relativas a situaciones interpersonales se evalúan situaciones de riesgo para el consumo de heroína en las cuales están implicadas influencias de otras personas: conflicto con otros (10 ítems), presión social hacia el consumo (5 ítems) y momentos agradables con otros (5 ítems). Las puntuaciones en esas ocho subescalas constituyen un perfil de confianza para cada paciente. Existe una validación española de este instrumento realizada por Llorente⁶⁸.

CONCLUSIONES

No existen pruebas específicas para el diagnóstico de la dependencia de heroína, de modo que una correcta anamnesis y la exploración clínica adecuada constituyen el pilar básico del mismo.

Desde un punto de vista clínico, pueden ser de gran utilidad para la elección de la estrategia terapéutica más adecuada, la utilización de instrumentos que evalúan la gravedad de la dependencia la gravedad del síndrome de abstinencia.

Un abordaje comprensivo del paciente con dependencia de heroína debe incluir siempre una evaluación detallada del mismo tratando de descartar otras patologías psiquiátricas.

En líneas generales, se recomienda que el clínico utilice en la evaluación de sus pacientes aquellas escalas que cuenten con propiedades psicométricas reconocidas y que hayan sido adaptadas y validadas en castellano.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. The composite international diagnostic interview, core version 1.1. Washington, DC: APA, 1993.
2. Janca A, Üstün TB, Sartorius N. New versions of World Health Organization instruments for the assessment of mental disorders. *Acta Psychiatr Scand* 1994; 90: 73-83.
3. Robins LN, Cottler LB, Babor T. CIDI substance abuse module. St Louis, MO: Washington University School of Medicine. Department of Psychiatry, 1990.
4. Cottler LB, Robins LN, Helzer JE. The reliability of CIDI-SAM: a comprehensive substance abuse interview. *Br J Addict* 1989; 84: 801-814.
5. Wing JK. SCAN: Schedules for clinical assessment in neuropsychiatry. Geneva: WHO; 1992.
6. Wing JK. Measuring and classifying clinical disorders: learning from the PSE. En: Bebbington PE, editor. *Social psychiatry: theory, methodology and practice*. London: Transaction Publishers; 1991.
7. Bowling A. *Measuring disease*. Buckingham: Open University Press; 1995.
8. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW. *User's guide for the Structured Clinical Diagnostic Interview for DSM-IV Axis I*

- Disorders (SCID-I). Washington, DC: American Psychiatric Press; 1997.
9. Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (MINI): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998; 59 (Suppl 20): 22-23, 34-57.
 10. Bobes J, González MP, Sáiz PA, Bousoño M, Iglesias C, Bascarán MT et al. La MINI (Mini International Neuropsychiatric Interview): una familia de entrevistas de ayuda diagnóstica en Psiquiatría y Atención Primaria. En: Gutiérrez M, Ezcurra J, González A, Pichot P, editores. *Psiquiatría y otras especialidades médicas*. Madrid: Grupo Aula Médica; 1998. p. 401-419.
 11. Ferrando L, Bobes J, Gibert J, Lecrubier Y. Mini International Neuropsychiatric Interview. En: Bobes J, Bousoño M, González MP, editores. *Manejo de los trastornos mentales y del comportamiento en Atención Primaria*. 2ª ed. Oviedo: Gofer; 1997.
 12. McLellan AT, Luborsky L, O'Brien CP, Woody GE. An improved evaluation instrument for substance abuse patients: the Addiction Severity Index. *J Nerv Ment Dis* 1980; 168: 26-33.
 13. McLellan AT, Luborsky, Woody GE, Druley KA, O'Brien CP. Predicting response to alcohol and drug abuse treatments: role of psychiatric severity. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 620-625.
 14. McLellan AT, Woody GE, Luborsky L, O'Brien CP, Druley KA. Is treatment for substance abuse affective? *JAMA* 1982; 247: 1423-1427.
 15. Kosten TR, Rounsaville BJ, Kleber HD. Concurrent validity of the Addiction Severity Index. *J Nerv Ment Dis* 1985; 171: 606-610.
 16. Guerra D. Addiction Severity Index (ASI): un índice de severidad de la adicción. En: Casas M, editor. *Trastornos psíquicos en las toxicomanías*. Barcelona: Ediciones en Neurociencias; 1992. p. 59-90.
 17. Kokkevi A, Hartgers C. EuropASI: european adaptation of a multidimensional assessment instrument for drug and alcohol dependence. *Eur Addict Res* 1995; 1: 208-210.
 18. McLellan AT, Luborsky L, Cacciola J, Griffith JE. New data from the Addiction Severity Index: reliability and validity in three centres. *J Nerv Ment Dis* 1985; 173: 412-423.
 19. González MP, Sáiz PA, Bousoño M, Bobes J. Evaluación de la gravedad de la conducta alcohólica. *Psiquiatría Biológica* 1998; 5 (Supl 1): 40-43.
 20. Bobes J, González MP, Sáiz PA, Bousoño M. Índice europeo de la severidad de la adicción: EuropASI. Versión española. *Actas de la IV Reunión Interregional de Psiquiatría*, 1996; 201-218.
 21. Darke S, Hall W, Wodak A, Heather N, Ward J. Development and validation of a multidimensional instrument for assessing outcome of treatment among opiate users: the Opiate Treatment Index. *Br J Addict* 1992; 87: 733-742.
 22. González Sáiz F, Salvador Carulla L, Martínez Delgado JM, López Cárdenas A, Ruz Franzi I. Estudio de validez y fiabilidad de la versión española de la entrevista clínica Opiate Treatment Index (OTI). En: Iraurgi Castillo I, González Sáiz F, editores. *Instrumentos de evaluación en drogodependencias*. Barcelona: Aula Médica; 2002. p. 309-359.
 23. González Sáiz FM, Salvador Carulla L, Martínez Delgado JM, López Cárdenas A, Ruz Franzi I, Guerra Díaz D. Indicador del tratamiento de la adicción a opiáceos. Cádiz: Servicio de Publicaciones de la Universidad de Cádiz; 1997.
 24. Holsten F, Waal H. The DTES -Drug Taking Evaluation Scale for the evaluation of drug taking behaviour. *Acta Psychiat Scand* 1980; 61: 275-305.
 25. Vilalta J. DTES: Una escala para evaluar los trastornos por uso de alcohol. *Anales de Psiquiatría* 1987; 3: 129-134.
 26. Gossop M, Darke S, Griffiths P, Hando J, Powis B, Hall W, et al. The Severity of Dependence Scale (SDS): psychometric properties of the SDS in English and Australian samples of heroin, cocaine and amphetamines users. *Addiction* 1995; 90: 607-614.
 27. González-Sáiz F, Salvador-Carulla L. Estudio de fiabilidad y validez de la versión española de la escala Severity of Dependence Scale (SDS). *Adicciones* 1998; 10: 223-232.
 28. Raistrick D, Bradshaw J, Tober G, Weiner J, Allison J, Healey C. Development of the Leeds Dependence Questionnaire (LDQ): a questionnaire to measure alcohol and opiate dependence in the context of a treatment

- evaluation package. *Addiction* 1994; 89: 563-572.
29. González-Sáiz F, Salvador-Carulla L. Análisis de la fiabilidad y validez de la versión española de la escala Leeds Dependence Questionnaire (LDQ) en una muestra de pacientes con dependencia de opiáceos. *Revista Española de Drogodependencias* 1999; 24: 45-60.
 30. Marsden J, Gossop M, Stewart D, Best D, Farrel M, Lehmann P et al. The Maudsley Addiction Profile (MAP): a brief instrument for assessing treatment outcome. *Addiction* 1998; 93: 1857-1867.
 31. Fernández Gómez C, Torres Hernández MA. Evaluación de los resultados del tratamiento: El Maudsley Addiction Profile (MAP). En: Iraurgi Castillo I, González Sáiz F, editores. *Instrumentos de evaluación en drogodependencias*. Barcelona: Aula Médica; 2002. p. 387-402.
 32. Bulbena A, Berrios GE, Fernández de Larrinoa P. *Medición clínica en psiquiatría y psicología*. Barcelona: Masson, SA; 2000.
 33. Iraurgi Castillo I, González Sáiz F. *Instrumentos de evaluación en drogodependencias*. Barcelona: Aula Médica; 2002.
 34. Bobes J, González MP, Sáiz PA, Bascarán MT, Bousoño M. *Instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica*. 3ª edición. Barcelona: Psiquiatría Editores, SL; 2004.
 35. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
 36. Montgomery SA, Asberg MA. A new depression scale designed to be sensitive to change. *Br J Psychiatry* 1979; 134: 382-389.
 37. Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbaugh J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiat* 1961; 4: 561-571.
 38. Zung WWK. A self-rating depression scale. *Arch Gen Psychiat* 1965; 12: 63-70.
 39. Bech P, Rafaelsen OJ. The use of rating scales exemplified by a comparison of the Hamilton and the Bech-Rafaelsen Melancholia Scale. *Acta Psychiatr Scand* 1980; 62 (Suppl 285): 128-131.
 40. Hamilton M. The assessment of anxiety states by rating. *Brit J Med Psychol* 1959; 32: 50-55.
 41. Spielberger CD, Gorsuch RL, Lushene RE. *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*. Palo Alto: Consulting Psychological Press; 1970.
 42. Kay SR, Fiszbein A, Opler LA. The Positive and Negative Syndrome Scale (PANSS) for Schizophrenia. *Schizophr Bull* 1987; 13: 261-276.
 43. Andreasen NC. *The Scale for the Assessment of Positive Symptoms (SAPS)*. Iowa City: University of Iowa; 1984.
 44. Andreasen NC. *The Scale for the Assessment of Negative Symptoms (SANS)*. Iowa City: University of Iowa; 1984.
 45. Overall JE, Gorham DR. *Brief Psychiatric Rating Scale*. *Psychol Rep* 1962; 10: 799-812.
 46. Lobo A, Ezquerro J, Gómez FB, Sala JM, Seva A. El Mini Exámen Cognoscitivo. Un test sencillo y práctico para detectar alteraciones intelectuales en los pacientes médicos. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1979; 7: 189-202.
 47. Golden CJ. *An standardized version of Luria's neuropsychological tests*. New York: Wiley-Interscience; 1981.
 48. Reitan RM, Davison LA. *Clinical neuropsychology: current status and application*. New York: John Wiley and Sons; 1974.
 49. Peña-Casanova J. Programa integrado de exploración neuropsicológica. "Test Barcelona". Barcelona: Toray-Masson; 1990.
 50. Loranger AW, Sartorius N, Andreoli A, Berger P, Buchheim P, Channabasavanna SM, et al. The International Personality Disorder Examination. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 215-224.
 51. López-Ibor Aliño JJ, Pérez Urdaniz A, Rubio Larrosa V. *IPDE. International Personality Disorder examination*. Madrid: Meditor, 1996.
 52. First MB, Gibbon M, Spitzer RL, Williams JBW, Benjamin LS. *User's guide for the Structured Clinical Diagnostic Interview for DSM-IV Axis II Disorders (SCID-II)*. Washington, DC: American Psychiatric Press; 1997.
 53. Pérez Urdaniz A, Rubio Larrosa V, Gómez Gazol E. *Cuestionario Salamanca de trastornos de la personalidad*. <http://www.seetp.com/>.
 54. World Health Organization. *WHO Psychiatric Disability Assessment Schedule II (WHO/DAS II)*. Geneva: WHO; 2001.
 55. Ware JE, Sherbourne CD. The MOS 36-item Short-Form Health-Survey (SF-36): I. Conceptual framework and item selection. *Med Care* 1992; 30: 473-483.

56. World Health Organization. Measuring quality of life. The development of the World Health Organization Quality of Life Instrument (WHOQOL-100). Geneva: WHO; 1993.
57. Jiménez-Lerma JM, Ariño J, Iraurgi I, Landabaso M, Ramírez MJ, Herrera A et al. Instrumentos e indicadores para la evaluación de los procesos de desintoxicación/abstinencia supervisada a sustancias. En: Iraurgi Castillo I, González Sáiz F, editores. Instrumentos de evaluación en drogodependencias. Barcelona: Aula Médica; 2002. p. 149-185.
58. Bradley BP, Gossop M, Phillips GT, Legarda JJ. The development of an opiate withdrawal scale (OWS). *Br J Addict* 1987; 82: 1139-1142.
59. Gossop M. The development of a short opiate withdrawal scale (SOWS). *Addict Behav* 1990; 15: 487-490.
60. Wistaria Centre Cumberland Hospital. Opioid withdrawal síndrome observation chart. Sydney: Cumberland Hospital; 1993.
61. Gold MS, Dackis CA, Washton AM. The sequential use of clonidine and naltrexone in the treatment of opiate addicts. *Adv Alcohol Subst Abuse* 1984; 3: 19-39.
62. Milby JB, Gurwitch RH, Hohmann AA, Wiebe DJ, Ling W, McLellan AT et al. Assessing pathological detoxification fear among methadone maintenance patients: the DFSS. *J Clin Psychol* 1987; 43: 528-538.
63. Gentile MA, Milby JB. Methadone maintenance detoxification fear: a study of its components. *J Clin Psychol* 1992; 48: 797-807.
64. Annis HM, Martin G. Drug-taking confidence questionnaire. Toronto: Addiction Research Foundation; 1985.
65. Llorente del Pozo JM, Fernández Gómez C, Vallejo Pareja MA. Validación del cuestionario de confianza ante situaciones de riesgo de consumo de drogas-heroína (DTCQ-H) en población española. En: Iraurgi Castillo I, González Sáiz F, editores. Instrumentos de evaluación en drogodependencias. Barcelona: Aula Médica; 2002. p. 435-479.
66. Marlatt GA, Gordon JR. Determinants of relapse. En: Davidson PO, Davidson SM, editores. Behavioral medicine: changing health life styles. New York: Brunnel-Mazel; 1980.
67. Marlatt GA, Gordon JR. Relapse prevention. Maintenance strategies in the treatment of addictive behaviors. New York: Guilford Press; 1985.
68. Llorente JM. Validación del DTCQ-H en población española. Tesis doctoral no publicada. Madrid: Universidad Nacional de Educación a Distancia; 1997.

Trastornos de personalidad y dependencia de heroína: una relación por determinar

JUAN JOSÉ FERNÁNDEZ MIRANDA⁽¹⁾, EDUARDO GUTIÉRREZ CIENFUEGOS⁽²⁾.

(1) Unidad de Tratamiento de Toxicomanías. Servicio de Psiquiatría y Salud Mental. Area III.
Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA)

(2) Unidad de Tratamiento de Toxicomanías. Servicio de Psiquiatría y Salud Mental. Area V.
Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA)

Enviar correspondencia a: Juan José Fernández Miranda. Unidad de Tratamiento de Toxicomanías. C/ Llano Ponte 49 bajo
33400-Avilés (Asturias). Tfno: 985510620. Fax: 985542992. e-mail: miranvilla@telefonica.net

RESUMEN

El interés por los trastornos de personalidad (TP) en el campo de las adicciones radica en su importancia epidemiológica, su papel etiológico y su influencia en el pronóstico y tratamiento de la drogodependencia. Numerosos estudios muestran que los TP son comunes entre los adictos, aunque en muchos se solapan conductas derivadas de la propia dependencia con las descriptivas de determinados TP, lo que dificulta su diagnóstico. Esto último es más evidente en el caso de la dependencia por opioides, donde el TP disocial es el más notificado, seguido del de inestabilidad emocional. En cualquier caso, la mayoría de los heroínomanos diagnosticados de TP presentan más de uno.

Se han propuesto al menos tres vías causales para la adicción en las que los factores de personalidad son etiológicamente importantes. En cuanto a su influencia en la evolución de la dependencia y en el pronóstico de los tratamientos, en general parecen ensombrecerlos, con más abandonos de tratamiento y mayor y más problemático consumo de drogas. Pero parece que pueden beneficiarse en igual medida que los adictos sin TP de los apoyos terapéuticos. De hecho, la mejora de la efectividad de los tratamientos de la dependencia de heroína pasará por una mayor detección y abordaje de los TP.

En el presente artículo se revisan todos estos aspectos. Además, se describen los hallazgos en pacientes en PMMs en Asturias respecto a TP y su relación con la gravedad de la adicción y los resultados del tratamiento

Palabras clave: adicción, heroína, trastornos de personalidad, etiología, epidemiología, evaluación, pronóstico.

ABSTRACT

There is a strong interest in the field of drug abuse about personality disorders (PD), due to their epidemiological importance, etiological role, influence on drug dependence prognosis and treatment possibilities. A large number of studies have shown that PD are very common among drug abusers, although in most of them it is not clear if some behaviour is related with PD or with drug dependence itself, what difficulties its diagnosis. This is even more relevant is heroin addicts, among which antisocial is the most reported PD, and borderline is the second one. Anyway, most of the heroin addicts with PD show more than one.

Three causes for addiction in which personality factors are etiologicaly important have been proposed. About their influence in prognosis of the dependence and its treatment, it has been shown that worsens both in general terms, with higher rates of treatment discharge, drug consumption and related problems. However, therapeutic interventions with patients with PD seem to be as effective as with no PD. Moreover, drug abuse treatment effectiveness would be improving by giving greater attention to the detection and care to personality disorders.

All these issues are reviewed in this paper. Moreover, findings of Asturian researches on PD, severity of addiction and methadone maintenance treatment outcomes are shown.

Key words: addiction, heroin, personality disorders, aetiology, treatment, epidemiology, evaluation, prognosis..

LOS TRASTORNOS DE PERSONALIDAD Y LA ADICCIÓN: ETIOPATOGENIA

El énfasis relativo en la importancia de la personalidad y sus trastornos en la patogénesis y el curso de la adicción ha variado considerablemente: en el modelo basado en los síntomas, que dominó durante la primera mitad del siglo XX, la adicción se consideraba síntoma de un trastorno subyacente de la personalidad, mientras que el modelo de enfermedad biológico no reconocía la personalidad en la etiología de la adicción. La nosología psiquiátrica adoptó la primera perspectiva e incluyó la adicción como una variación de la “perturbación sociopática de la personalidad” o “de los TP y otros trastornos mentales no psicóticos.” Este enfoque se desechó en gran parte en la década de los 70, porque una multitud de estudios no consiguió identificar un tipo único de “personalidad predictiva”.

Las formulaciones actuales de la etiología de la adicción (Cloninger, Sigvardsson, Bohman, 1988; Verheul, 2001) se describen mejor como modelos de diátesis-estrés bioconductuales, considerando que el comienzo y el curso de la adicción derivan de una interacción recíproca continua entre las vulnerabilidades biológicas y psicológicas, y los recursos del sujeto y sus circunstancias psicosociales. Los datos disponibles que avalan el papel de los trastornos de la personalidad en la etiología de los trastornos por uso de sustancias derivan de estudios que muestran la elevada comorbilidad relativa entre ambos trastornos (Brooner, King, Kidorf, Schmidt y Bigelow, 1997; Rounsaville, Kranzier, Bail, Tennen, Poling y Triffeman, 1998), y que los factores de la personalidad y los trastornos psicopatológicos predicen el comienzo posterior del uso de sustancias y las patologías adictivas (Cloninger et al., 1988; Conrod, Pihl y Vassileva, 1998). En conjunto, estos estudios indican consistentemente que los TP son un factor de riesgo potencial importante que, sin embargo, no es exclusivo ni esencial en todos los casos.

En una revisión reciente (Verheul, 2001), ha propuesto que es posible distinguir al menos tres vías causales o evolutivas diferentes para el desarrollo de la adicción en las que los factores de la personalidad son probablemente un factor etiológico importante. Estas vías se definieron como la vía de la desinhibición del comportamiento (Cloninger et al., 1988), la vía de la reducción del estrés (Conrod et al., 1998; Merikangas, Stevens, Fenton, Stolar, O'Mallei, Woods, et al. 1998) y la vía de la sensibilidad a la recompensa (Cloninger et al., 1988; Conrod et al., 1998). Estas tres vías explican probablemente la mayor parte de la comorbilidad observada entre los TP y los trastornos por uso de sustancias. La vía de la desinhibición del comportamiento podría explicar la comorbilidad del trastorno antisocial de la personalidad y, en cierta medida, el trastorno límite de la personalidad. La vía de la reducción del estrés podría explicar la comorbilidad de los TP por evitación, por dependencia, esquizotípico y límite. La vía de la sensibilidad a la recompensa podría explicar la comorbilidad de los TP histriónico y narcisista. De las tres vías comentadas, la vía de la desinhibición del comportamiento es la mejor documentada (Cloninger et al., 1988).

Es probable que las tres vías se diferencien en cuanto a su pertinencia a través de sustancias psicoactivas diferentes. Por ejemplo, mientras que la cocaína y otros psicoestimulantes podrían ser más acordes con la vía de la sensibilidad a la recompensa, la vía de la reducción del estrés posiblemente es adecuada para explicar sólo los trastornos por uso de depresores del sistema nervioso central (alcohol, benzodiacepinas y heroína).

En la actualidad es posible concluir que existe una clara asociación epidemiológica entre abuso de sustancias y TP, sin que se puedan hacer deducciones acerca de la causalidad. En este sentido, el consumo de sustancias puede servir como automedicación para ciertos rasgos de la personalidad, atenuando los impulsos agresivos, la disforia, rabia y depresión, de forma que los TP se asocian más con la dependencia de sustancias que otros diagnósticos psiquiátricos (Siever

y Davis, 1991). Esta asociación se sustenta, tanto en los estudios realizados en poblaciones de toxicómanos como en muestras de sujetos diagnosticados de TP.

No obstante, los datos aportados deben ser vistos con prudencia debido a lo difícil del tema estudiado, ya que a las dificultades del estudio de la personalidad, debemos sumar las de la propia toxicomanía y las derivadas de la compleja relación entre ambas. Entre otros, los problemas existentes son: la edad de inicio de la toxicomanía, las características de las poblaciones de las que normalmente se extraen las muestras estudiadas, los instrumentos y criterios diagnósticos, y el solapamiento existente entre las conductas generadas por la toxicomanía y aquellas presentadas por los sujetos con TP sin adicción, (Noorlander, 1985; Brooner, Greenfield y Schmidt, 1993; Ordóñez, Bobes y Rodríguez, 1993; Raskin y Miller, 1993; Fernández Miranda, 2002).

En efecto, los TP son un grupo diagnóstico en el que se está tratando de precisar criterios para un diagnóstico más homogéneo. Aún hoy existen aspectos como: la adecuación de los criterios de definición, el número de los TP, el agrupamiento de éstos, el modo de clasificación (categorial vs. dimensional), que se mantienen en cuestión.

Sin embargo, el estudio de poblaciones adictas en seguimientos a largo plazo, que permitiría diferenciar entre verdaderos TP y solapamientos con las conductas derivadas de la dependencia activa, es escaso, por lo que la mayor parte de los investigadores arrojan poca luz sobre la relación entre ambos trastornos, al confundir conductas típicas del estilo de vida adictivo y las propias de un TP (Fernández Miranda, 2002).

Además de la asociación epidemiológica, es un hecho que la comorbilidad entre consumo de sustancias y TP tiene implicaciones claras en la clínica. Así, la existencia de trastorno de la personalidad se asocia a una mayor implicación con drogas no habituales y da lugar a pautas peculiares en el uso de alcohol. Los adictos con trastornos de la personalidad también se encuentran menos

satisfechos con su vida, se muestran más impulsivos, más aislados y con más tendencia a la depresión (Bobes, Bousoño y González, 1990; Rousar, Brooner, Reiger y Bigelow, 1994; González García, 1995). Y se ha evidenciado que la respuesta al tratamiento de los pacientes con TP primarios, es decir, aquellos cuyo trastorno no es debido a la toxicomanía, es peor (McLellan, 1986; Gerstley, Alterman y McLellan, 1990; Nace, Davis y Gaspari, 1991; Ravndal y Vaglum, 1991 a y b).

Por último, la existencia de TP también va a influir en el pronóstico, tanto por la diferente actitud como por la posibilidad de aparición de complicaciones en el curso de la adicción y la respuesta a éstas. Como ejemplo, se puede decir que la existencia de una personalidad antisocial aumenta la probabilidad de contraer la infección por el VIH en adictos a drogas por vía parenteral (Brooner et al., 1993; Fernández, González, Sáiz, Gutiérrez, Bobes, 1999) e influye en la capacidad de afrontamiento del problema, con más frecuencia de disforia y respuestas inadecuadas en los que presentan TP (Perkins, Davidson y Leserman, 1993).

EPIDEMIOLOGÍA DE LOS TP EN ADICTOS A DROGAS.

Existen diversas dificultades para delimitar claramente la comorbilidad de los trastornos mentales y por abuso de sustancias. Entre ellos se encuentran:

- La falta de claridad en la definición de ambos tipos de diagnósticos: el solapamiento y la indefinición son habituales.
- Ambos tipos de trastornos pueden ser conceptualizados desde una perspectiva de continuum, y esta graduación queda en manos del clínico.
- Es habitual que se presente el policonsumo de sustancias y también es habitual poder hacer varios diagnósticos de TP en un mismo individuo.

- Mecanismos defensivos comunes como la negación y la proyección. Por medio de la utilización de dichos mecanismos de defensa el paciente mantiene su perfil conductual desadaptativo.
- Ambos trastornos suelen iniciarse en la adolescencia, son crónicos y precisan tratamiento a largo plazo.
- La afectación acaba extendiéndose a todas las dimensiones de la persona, tanto aspectos personales y familiares, como laborales, legales, médicos, etc.
- Otro problema radica en si los diagnósticos observados son previos, coexistentes o secundarios (Ochoa y Arias, 2002).

Aún teniendo en cuenta lo anterior, numerosos estudios han mostrado que los TP, particularmente los de tipo antisocial, límite, por evitación y paranoide son muy prevalentes entre los individuos con trastornos por uso de sustancias (Brooner et al., 1997; Kokkevi y Stefanis, 1995; Rounsaville et al., 1998). Las estimaciones de la prevalencia global de TP son del 10-15% en los sujetos normales, del 45-80% en los pacientes psiquiátricos y del 35-73% en los adictos tratados (Verheul, 2001). Las diferentes tasas de prevalencia encontradas en los estudios se explican en parte por características de muestreo, el entorno de tratamiento y la sustancia primaria de abuso (Brooner et al., 1997; Verheul, 2001). Otra fuente importante de variación se deriva de los criterios diagnósticos específicos empleados.

En concreto, la prevalencia de TP en dependientes de opiáceos oscilan entre un 35% (Bronner et al., 1997) hasta el 65% (Khantzian y Treece, 1985), con criterios diagnósticos operativos y entrevistas estructuradas. Las discrepancias producidas en las cifras de prevalencia son debidas principalmente a las dificultades metodológicas ya comentadas. Arias, Ochoa y López-Ibor, (1996) diagnostican un TP en el 47.5% de la muestra con el SCID-II y criterios DSM-III-R, cifras similares a las referidas por otros autores con igual metodología (Nace et al., 1991; San, Pomarol y Peri, 1991).

Khantzian et al., (1985) presentan una prevalencia del 65%, Koeningsberg, Kaplan, Gilmore y Cooper (1985) un 61%, Kosten y Rounsaville (1986) un 68%, Nace et al. (1991) un 57%, Cervera, Valderrama, Bolinches (1997) que encuentran una prevalencia del 53.8%, Skodol, Oldham y Gallaher (1999) un 60%, Haro, Bolinches y De Vicente (2001) que encuentran un 58.1%, Pérez Urdaniz (2003) con cifras entre un 50 y 60%, Fernández, González, Sáiz, Gutiérrez y Bobes (2001b) un 51.3% y Barron, Mateos y Martínez (2003) con un 60%. Sin embargo, discrepan con otros, como en el caso de Ruiz, Casete, Carrera, López, Marcos y Mariño (1996) que encuentra un 36%, San et al. (1991) un 49%, Brooner et al. (1993) un 37%, Brooner et al. (1997) un 35%, San Narciso, Carreño, Pérez y Alvarez (1998) un 43%, y Haro, Cervera, Ballester, Martínez y Castellano (1998) un 45.3%. DeJong, Van Den Brink y Hartevelde (1993) en su revisión, encuentran tasas de prevalencia de TP en toxicómanos a tratamiento que oscilan entre el 25% y el 61% en dos trabajos que utilizaban el juicio clínico como criterio diagnóstico y del 56% al 100% en los que utilizaban instrumentos estructurados para la recogida de datos y criterios diagnósticos de la American Psychiatric Association. Datos de prevalencia algo superiores (69,3%) presentan Kokkevi et al. (1995) en Europa.

Kosten y Rounsaville (1986) presentan una prevalencia del 68% de trastornos en su muestra, semejante a la hallada en nuestro país por Gutiérrez, Sáiz, González, Fernández y Bobes (1998). Mientras, García y Ezquiaga (1992) encuentran un 36%. También Sánchez, Tomás y Climent (1999), utilizando como instrumento diagnóstico el SCID-II, hallan elevadas frecuencias de trastornos de la personalidad en los adictos a opiáceos. En general, se encuentran elevadas tasas de trastornos de la personalidad en dependientes de opiáceos, siendo éstas más altas en aquellos que realizaban tratamientos de mantenimiento con metadona que en los que seguían tratamiento de mantenimiento con naltrexona (San Narciso et al., 1998).

La mayoría de los pacientes diagnosticados de éste tipo de patología presentan más de un TP, aunque no coinciden en el número de trastornos. Así, para Cervera et al. (1997) el 45% presentan un trastorno, el 26.5% dos y el 28.6% más de dos. DeJong et al. (1993) encuentran dos TP en el 80% de los pacientes. Brooner et al. (1993) encuentran un 39% de TP antisocial con más de un TP. Girolamo y Reich (1996) y Sánchez et al. (1999) también refieren este hecho en su estudio, al igual que Pérez Urdániz (2003). San Narciso et al. (1998) obtienen un 11.43% de pacientes con dos TP, el 5.71% presentaban tres, el 2.86% presentaban cuatro y el 1.43% tenían cinco. Para Cervera et al. (1997), el 44,9% presentan un TP, el 26,5% dos y el 28,6% más de dos., y Fernández et al. (2001) muestran que el 33% del total de pacientes tenía uno, el 10,5% dos y el 7,5% tres.

García y Ezquiaga (1992) obtienen unas prevalencias específicas de 28,7% de trastorno de la personalidad antisocial, 2,1% de histriónico y 4,2% de otras. Fernández et al. (2001), en una población estabilizada en tratamiento con metadona durante seis años, muestran mas frecuentes al TP antisocial (25,6%) y al límite (12,8%). San Narciso et al. (1998) encuentran una prevalencia en dependientes en tratamiento con naltrexona, un 14% para los TP disociales y un 17% para el TP impulsivo. Arias et al. (1996) encuentran que los más frecuentes fueron los TP por evitación (11.2%), dependiente (10%), límite (11.2%), antisocial (10%) y no especificado (12.5%). A diferencia de todos los trabajos expuestos, Haro et al., con el IPDE (1998), aunque presentan prevalencias de TP similares, señalan que el TP más frecuente en su población es el no especificado (15.6%), seguido del antisocial (13.3%) y el límite (11.7%).

Raskin et al. (1993) encuentran un 80% de pacientes con trastorno antisocial y Cervera et al. (1997) encuentran porcentajes también más elevados de trastorno antisocial (53.1%) y de trastorno límite (32.65%), mientras Ruiz et al. (1996) y Verheul (2001) los encuentran

menores (22% de trastorno antisocial y 16.6% de límite). Rounsaville, Weissman, Cléber y Wilber, (1982) encuentra una prevalencia de un 26.5%. Brooner et al. (1997) presentan resultados algo menores a los obtenidos en este trabajo, con un 25.1% de trastornos antisociales y un 5% de TP límite. Abbott, Séller y Walker (1994) encuentra resultados similares (40% agrupando trastornos de la personalidad antisocial y límite), al igual que Khantzian et al. (1985), Strain, Bronner y Bigelow (1991) y Pérez Urdániz (2003). Los TP más frecuentemente encontrados por Gutiérrez (2004) son el antisocial (30%) y el límite (24.67%). En contraposición, Kokkevi y Hartgers (1995) presentan unos resultados más elevados de trastorno antisocial de la personalidad (69.3%), aunque se debe tener en cuenta que la muestra fue seleccionada de pacientes varones ingresados en prisión, al igual que Woody, McLellan, Luborsky y O'Brian, (1985) con un 45% según criterios DSM, aunque un 19% con criterios RDC, Dinwiddle, Reich y Cloninger (1992) con un 68% en usuarios por VIV, Gill, Nolimal y Crowley (1992) con un 42% en una muestra exclusiva de PMM y Limbeek, Wouters, y Kaplan (1992) con un 59%. Bricolo, Gomma, Bertani y Serpelloni, (2002) llegan a señalar hasta un 69.6% de TP antisocial y un 76.8% de TP borderline.

Esta claro que el trastorno de la personalidad más vinculado con las drogodependencias es el antisocial. En el estudio ECA, el trastorno antisocial de la personalidad se relacionó con el trastorno por uso de alcohol (Nestadt, Romanoski, Samuels, Folstein y McHugh, 1992). La prevalencia de trastorno antisocial de la personalidad en dependientes de diversas sustancias oscila entre el 3% (Nace et al., 1991) y el 68% (Dinwiddlle et al., 1992). Para dependientes de opiáceos se han referido cifras de un 15% de trastorno antisocial de la personalidad con criterios RDC y entrevista por medio del SADS en adictos en psicoterapia (Woody, McLellan, Luborsky, O'Brian, Blaine, Fox, et al., 1984), en programas de mantenimiento con metadona de un

23 a un 25% por medio del SCID (Bronner et al., 1993; Bronner et al., 1997), un 42% con el uso del DIS (Gill et al., 1992) hasta un 59% con este último instrumento (Limbeek et al., 1992). La mayoría de estudios centran esa prevalencia para dependientes de opiáceos entre el 25 y el 50% con entrevistas estructuradas y criterios diagnósticos tipo DSM o RDC (Rounsaville et al., 1982; Khantzian et al., 1985; Woody et al., 1985; Strain et al., 1991; Gill et al., 1992; Bronner et al., 1993).

No obstante, son muy variables los porcentajes encontrados. Así, Raskin et al. (1993) encuentran un 80% de TP antisocial en adictos a opiáceos. Brooner et al. (1997) presentan prevalencias bastante menores, con un 25,1% de TP antisociales. Abbott et al. (1994) encuentran un 40%. En contraposición, Kokkevi y Stefanis (1995) presentan unos resultados más elevados de (69,3%), aunque la muestra fue seleccionada en prisión, y todos eran varones.

Por otra parte, y en sentido contrario, los estudios coinciden en señalar que es frecuente la dependencia de sustancias en ciertos TP, generalmente en el trastorno antisocial y en el trastorno límite de la personalidad. Así, en enfermos mentales crónicos la presencia de un TP del cluster B del DSM se asocia con una mayor prevalencia de dependencia de sustancias que aquellos con trastornos de los cluster A y C (Reich y Thompson, 1987; Fabrega, Ulrich, Pilkonis y Mezzich, 1991; Toner, Gillies, y Prendergast, 1992). Para Arranz, Bellido y Bosque (1993), estudiando una muestra de pacientes diagnosticados de TP que presentaban una tasa de abuso de sustancias del 33,3%, el TP antisocial y límite son los más prevalentes. En muestras de sujetos con trastorno límite de la personalidad se han referido prevalencias muy dispares, desde un 11% (Baxter, Edell, Gerner, Fairbanks y Gwirtsman, 1984) hasta un 67% de trastornos por uso de sustancias, superiores a las cifras de población general y con predominio de las dependencias de alcohol y sedantes (Dulit, Fyrer, Haas, Sullivan y Frances, 1990).

LOS TP Y EL CONSUMO ESPECÍFICO DE SUSTANCIAS

Parece que los TP del grupo B y A están más asociados a los trastornos por uso de opiáceos que los del grupo C. Muy probablemente, la relación de la desinhibición del comportamiento lleva a un trastorno adictivo más temprano, deficiente socialización, fracaso escolar y relaciones con iguales (Bolinches, De Vicente, Castellano, Pérez. Haro, Martínez y Cervera, 2002). Verheul (2001) asocia esta vía en lo biológico, a un déficit en los sistemas serotoninérgicos.

En la misma línea ha habido autores que han estudiado la asociación entre las características de personalidad y el consumo de drogas "específico", encontrando una alta tasa de trastornos de personalidad antisocial en adictos a opiáceos (Rounsaville et al., 1982; Khantzian y Treece, 1985; Abbott et al., 1994), y de trastorno de la personalidad narcisista, histriónico, borderline o antisocial en el caso de adictos a la cocaína (Weiss y Mirim, 1984).

El trastorno paranoide tiende a utilizar drogas del tipo de alcohol, cocaína y anfetaminas porque estas sustancias implementan la sensación de necesidad de control del entorno, y le permiten sentirse más poderoso en un mundo hostil. El trastorno esquizoide tiende a utilizar drogas de tipo psicodélico que faciliten sus vivencias de tipo fantasioso. Son susceptibles de presentar crisis de tipo psicótico tras el uso de estas sustancias. El trastorno esquizotípico de personalidad tiende a utilizar cannabis y alcohol. El trastorno de personalidad antisocial tiende a sentirse atraído por todas las sustancias de abuso. El uso de drogas en este tipo de paciente es vivido como algo natural y congruente con su percepción de la vida y solamente les plantea problemas en la medida que el medio externo cuestiona su uso y las consecuencias del mismo. El trastorno límite de la personalidad es probablemente el que con mayor frecuencia desarrolle una adicción. Puede utilizar cualquier tipo de sustancia, presentando episodios de consumos compulsivos que pueden alternarse con

otro tipo de conductas compulsivas (Ochoa y Arias, 2002).

El trastorno histriónico valora la utilización del alcohol u otras drogas en la medida que su uso tiene un efecto de realce de su imagen social. El trastorno evitativo suele sentirse atraído por las sustancias que reducen la vulnerabilidad interpersonal o que mejoran sus dificultades sociales. Así pueden utilizar los depresores del SNC ya que disminuyen su ansiedad o los estimulantes que disminuyen su sensación de vulnerabilidad. El trastorno dependiente de la personalidad puede utilizar el alcohol y otras sustancias para escapar de sus problemas de manera pasiva. Sin embargo estos pacientes el uso de sustancias esta más condicionado con sus relaciones de dependencia que por una vulnerabilidad real a la adicción. El trastorno anancástico de la personalidad puede consumir si encuentra disminución en su tensión crónica por medio del alcohol u otras sustancias, fundamentalmente las medicaciones prescritas para sus síntomas de ansiedad (Ochoa y Arias, 2002).

EL CURSO DE LA DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS Y LOS TP COMÓRBIDOS.

El estudio de la asociación entre TP y toxicomanías ha venido siendo un aspecto de interés en la investigación tanto por el posible papel etiológico del trastorno de la personalidad como del adictivo, y por las implicaciones pronósticas y terapéuticas de la asociación. Una importante controversia en curso se refiere a si su diagnóstico en adictos es un artefacto que refleja estados pasajeros secundarios a los problemas adictivos o son TP "verdaderos" con comienzo temprano y un curso duradero independiente de los síntomas de la drogodependencia (Verheul, 2001).

Sin embargo, varios hallazgos recientes han refutado los potenciales artefactos en los diagnósticos de TP. Se ha comunicado que su tasa de prevalencia es similar entre las personas con un diagnóstico actual de trastorno por uso de sustancias comparado con personas

con igual diagnóstico anterior (Skodol et al., 1999). En una muestra de 273 personas con abuso de sustancias mixto se ha encontrado que la remisión del trastorno por uso de sustancias no se asocia significativamente con la del trastorno de la personalidad, lo que indica que las dos alteraciones siguen un curso independiente (Verheul, 2001). Por tanto, estos hallazgos contradicen la hipótesis (Nace et al., 1991) de que el uso crónico y grave de sustancias puede llevar a manifestaciones de TP que sean independientes de los trastornos psicopatológicos previos y que sea probable que disminuyan después de la interrupción de los comportamientos adictivos.

No obstante, esto no excluye por completo la posibilidad de que algunos síntomas (como la ideación paranoide, la desconfianza, el comportamiento excéntrico, las ideas de referencia, la explotación interpersonal, la manipulación y la pasividad) en algunos sujetos con abuso de sustancias estén moldeados y mantenidos por las propiedades de refuerzo y condicionamiento de las sustancias psicoactivas (Verheul, 2001).

Para otros autores, el solapamiento existente entre las conductas generadas por la toxicomanía y aquellas presentadas por los sujetos con TP sin adicción, como engaño, actos criminales, falta de responsabilidad, egocentrismo, exageración en la expresión de las emociones, falta de emotividad real y cambios rápidos de estado emocional pueden ser, tanto la expresión de un TP previo como consecuencia o epifenómeno de la propia toxicomanía (Ordóñez et al., 1993; Raskin y Miller, 1993). Sin embargo, el estudio de poblaciones adictas en seguimientos prolongados, que permitiría discernir entre verdaderos TP y solapamientos con las conductas derivadas de la dependencia activa, es escaso, por lo que bastantes investigaciones arrojan poca luz sobre la relación entre ambos trastornos, al confundir conductas típicas del estilo de vida del adicto y las propias de un TP (Fernández Miranda, 2002).

A partir de todo lo anterior, se puede concluir que las tasas de prevalencia de los TP en las personas con abuso de sustancias, tanto

en los pacientes como en los no pacientes, son unas cuatro veces más altas que en los sujetos normales, y que no es probable que los diagnósticos de TP en las personas con abuso de sustancias se expliquen por artefactos relacionados con la sustancia. Así, los trastornos por uso de sustancias coinciden con los TP en tasas que superan con mucho las predichas por el azar solo, lo que sugiere que la adicción y la personalidad están relacionadas causalmente en los individuos comórbidos.

Además de la asociación epidemiológica, la comorbilidad entre consumo de sustancias y TP tiene implicaciones pronósticas claras. Así, la existencia de TP se asocia a una mayor implicación con drogas no habituales y da lugar a pautas peculiares en el uso de alcohol. Los adictos con TP también se encuentran menos satisfechos con su vida, se muestran más impulsivos, más aislados y con más tendencia a la depresión (Fernández, González, Sáiz, Gutiérrez y Bobes, 2001a; Rousar et al., 1994). Los pacientes heroínómanos con TP en programas de metadona suelen presentar una mayor prevalencia de infección por el VIH y los virus de la hepatitis B y C. También son los que menor número de tratamientos han realizado y los que presentan menor incidencia de familiares con historia de patología psiquiátrica (Gutiérrez et al., 1998). Sin embargo, no presentan mayores complicaciones legales que el resto de los pacientes, hecho que sí ocurre en los pacientes con TP límite, lo que lleva a pensar a Barcia, Ruiz, Oñate, Seiquer y Ramos (1991), Kokkevi y Stefanis (1995) y otros, que es la toxicomanía, por sí misma, la que genera tales complicaciones.

Sin embargo, las prevalencias de TP halladas en poblaciones de drogodependientes en tratamiento, tan llamativamente diferentes, son cuestionables al realizarse la evaluación de los TP generalmente en momentos iniciales de los tratamientos de la dependencia, solapándose en muchos casos conductas derivadas de la propia adicción con las descriptivas de determinados TP. En este sentido, el estudio de Fernández et al. (2001a), al

hacerse tras seis años continuados de tratamiento, puede obviar tales dificultades.

En los diversos trabajos realizados sobre el pronóstico de los dependientes a opiáceos, es casi una constante que la presencia de trastornos de la personalidad aumenta el riesgo de otras patologías como el alcoholismo (Rounsaville et al., 1982) o de politoxicomanías (Pascual, 1994; Fernández et al., 1999). Se ha sugerido que el tipo de trastorno de la personalidad influye en la respuesta al tratamiento con metadona. Los sujetos esquizoides, esquizotípicos y paranoides requieren dosis mayores, mientras que los dependientes y pasivo-agresivos pueden necesitar dosis más bajas. Algunos autores consideran más relevante para el pronóstico la presencia de ciertos rasgos de personalidad que de trastornos de la personalidad específicos. Ravndal y Vaglum (1991) señalaron que los rasgos histriónicos favorecieron y los rasgos esquizoides y esquizotípicos dificultaron la finalización de un programa de Comunidad Terapéutica. Así, ciertas características de personalidad pueden influir en la mejor evolución en uno u otro tipo de programa terapéutico. El padecer trastornos de ansiedad, depresivos o de la personalidad, en pacientes que se encuentran en tratamiento con metadona, influye negativamente en su evolución (Fernández et al., 2001b).

Varios autores han propuesto que los TP comórbidos predicen una respuesta al tratamiento o una evolución más pobre, incluidos los problemas en la relación terapéutica o la alianza de trabajo, la resistencia al cambio, el incumplimiento y el abandono prematuro del tratamiento (Strand y Benjamin, 1997; Fernández, 2002). Para Sánchez et al. (1999), McLellan (1986), Gerstley et al. (1990) y Ravndal y Vaglum (1991 a y b), la existencia de una personalidad antisocial aumenta la probabilidad de contraer la infección por el VIH en adictos a drogas por vía parenteral (Brooner et al., 1997) e influye en la capacidad de afrontamiento del problema, con más frecuencia de disforia y respuestas inadecuadas en los que presentan trastorno de la personalidad (Perkins et al., 1993).

Aunque estas propuestas de que los trastornos de personalidad comórbidos predicen una respuesta al tratamiento o una evolución malas, incluidos los problemas en la relación terapéutica o la alianza de trabajo, la resistencia al cambio, el incumplimiento y el abandono prematuro del tratamiento (Strand et al., 1997), muy probablemente se basaban en la intuición clínica y en estudios de la década de 1980 que mostraban que la comorbilidad de TP, particularmente el trastorno antisocial de la personalidad, se relacionaba con una mala respuesta al tratamiento de abuso de sustancias. Sin embargo, esos estudios no controlaban el funcionamiento antes del tratamiento, por lo que los datos son cuestionables (Verheul, 2001).

Varios trabajos (McLellan, 1986; Krausz, Verthein y Degkwitz, 1999; Fernández et al., 2001b) han mostrado que los TP, aunque se asocian con la gravedad del problema antes y después del tratamiento, no son un predictor decisivo de la cantidad de mejoría, lo que indica que las personas con abuso de sustancias y TP se benefician del tratamiento tanto al menos como las personas sin comorbilidad (Cacciola, Alterman, Rutherford, McKay y Snider, 1996; Alterman, Rutherford, Cacciola, McKay y Boardman, 1998). Incluso algunas investigaciones han mostrado que la comorbilidad con TP no se asocia con el abandono prematuro o un tiempo menor en el programa, ni con menos motivación para el cambio (Kokkevi y Stefanis, 1995; Cacciola et al., 1996; Marlowe, Kirby, Festinger, Husband y Platt, 1997; Alterman et al., 1998; Verheul, 2001).

Aunque los adictos a opiáceos que cumplen criterios IPDE de TP presentan mayor gravedad de su adicción, gravedad que se manifiesta por puntuaciones más elevadas en algunas áreas del EuropASI (San Narciso et al., 1998; Fernández et al., 2001b), mejoran en los estudios de seguimiento en los problemas derivados del consumo de alcohol y de otras sustancias. Permanecer en un programa de tratamiento de la dependencia de sustancias lleva a que los pacientes mejoren de los problemas derivados del consumo, independien-

temente de la modalidad terapéutica que se les ofrezca (Gutiérrez, 2004).

Por otro lado, otros estudios han mostrado que los TP predicen un período más breve hasta la recaída después del alta (Verheul, 2001). Así, mientras que los estudios anteriormente citados indican que las personas con TP se benefician del tratamiento tanto como los que no tienen esa comorbilidad, otros (Fisher, Elias y Ritz, 1998) indican que la "cantidad igual de mejoría" no significa un riesgo similar de recaída. Una posible explicación es que los pacientes sin trastorno de la personalidad mejoran hasta un nivel de gravedad que ya no pone al individuo en riesgo de recaída, mientras que los pacientes con trastorno de la personalidad todavía corren riesgo de recaída a pesar de su mejoría. Parece también que la motivación para el cambio no está relacionada con el trastorno de la personalidad, aunque el TP es un fuerte predictor de la recaída entre los individuos menos motivados pero no entre los más motivados, al igual que para el tiempo en tratamiento (Gerstley et al., 1990).

En el área legal, son el TP antisocial y el límite los que mayor necesidad de intervención precisan (Gutiérrez, 2004). Algunos autores consideran el grado de antisocialidad como un factor de primer orden en lo que respecta a la comorbilidad entre el TP antisocial y el trastorno por uso de sustancias, por lo cual se debería calibrar muy bien hasta que punto el uso de sustancias "obliga" a una conducta antisocial, que puede reducirse o desaparecer tras la abstinencia (Fernández et al., 2001b; Raine y Sanmartin, 2000; Kay, 2002; Gunderson y Gabbard, 2002; Gutiérrez, 2004). El área sociofamiliar es la que más mejora, hecho relacionado probablemente, con una mayor valoración del sujeto por parte de sus familiares una vez que éste ha abandonado el consumo (Gutiérrez, 2004).

En el área médica, la presencia de TP no influye en la gravedad de la dependencia, pero padecer un TP puede hacer que no valoren, en su justa medida, las complicaciones y gravedad de las patologías médicas que en su mayor parte padecen los pacientes con dependencia a los opiáceos. En esta área

no se obtienen diferencias entre programas de tratamiento (Gutiérrez, 2004). En el área psicológica, los pacientes con TP presentan mayor gravedad, lógico si se considera que la presencia de este tipo de patología lleva a los pacientes a un mayor sufrimiento. En concreto, son los TP paranoide y por evitación los que presentan mayor necesidad de tratamiento.

En resumen, aunque las personas con abuso de sustancias y TP pueden beneficiarse del tratamiento igual que las personas sin trastornos comórbidos, el perfil de personalidad del paciente tiene un fuerte efecto en el curso de la adicción después del alta, mediado en parte por su influencia sobre ciertos aspectos del proceso de tratamiento, como la motivación para el cambio (Verheul, 2001).

ESTUDIOS EN ASTURIAS DE TP EN HEROINÓMANOS Y SU RELACIÓN CON LA GRAVEDAD DE LA ADICCIÓN Y LOS RESULTADOS DEL TRATAMIENTO.

El objetivo de varios estudios en el Principado de Asturias, realizados por el mismo equipo de investigadores (Fernández et al., 2001; Gutiérrez, 2004) ha sido conocer la prevalencia de los trastornos mentales y del comportamiento en una población de heroinómanos a tratamiento con metadona, su relación con la gravedad de la adicción y su influencia en los resultados del tratamiento

de la dependencia. El tratamiento con metadona se escogió porque es el más frecuente, con diferencia, entre los adictos a opioides en Asturias, y porque se espera encontrar entre sus pacientes mayor prevalencia de TPs, y por tanto la importancia de estos sea mayor su evolución.

Para ello, se siguieron dos poblaciones de 150 y 132 dependientes de opioides en los PMM de las Unidades de Tratamiento de Toxicomanías de Mieres y Avilés respectivamente. Al comienzo, a los dos y a los seis años de tratamiento se les administró el European Addiction Severity Index (EuropASI) y el International Personality Disorder Examination (IPDE). Se realizaron también serologías VIH, VIB y VHB y controles de orina (heroína, cocaína y benzodiazepinas).

1) Línea base

El perfil del usuario de los PMMs correspondía a un varón de entre 25 y 30 años, soltero, que convivía con su familia de origen, en la que no era difícil que hubiese más afectados. La cualificación profesional era exigua y el nivel de instrucción bajo. La mayoría no trabajaba de forma estable. Casi la mitad de los estudiados había estado en prisión. Más de la mitad tenían VHC y casi un tercio eran VIH+. La vía de consumo intravenosa fue la más frecuente. Las puntuaciones más elevadas en el EuropASI (Tabla 1) se dieron en las áreas de drogas, empleo, sociofamiliar y psicológica. Con el IPDE, la presencia de TP se

Tabla 1: Evolución del EuropASI

AREAS EUROPASI	BASAL X (DE)	SEG. 2 a X (DE)	SEG. 6 a X (DE)
MEDICA	1.99 (1.85)	2.95 (2.38) *	3.21 (1.91)
EMPLEO/SOPORTES	4.73 (2.37)	3.79 (2.35) *	3.92 (2.13)
ALCOHOL	1.71 (0.92)	1.38 (0.78) *	2.04 (1.87)
DROGAS	7.01 (0.78)	5.04 (2.26) *	4.03 (1.44)**
LEGAL	2.31 (2.03)	2.52 (2.24)	1.25 (1.40) **
SOCIOFAMILIAR	4.44 (2.22)	3.93 (2.55) *	3.87 (1.65)
PSICOLOGICA	3.12 (2.39)	2.97 (1.48)	3.45 (1.86)**

* p<.05 entre basal y 2 años; ** p<.05 entre 2 años y 6 años

Tabla 2: TPs detectados con el IPDE

TP	BASAL (%)	SEG. 2 años (%)	SEG. 6 años (%)
TP	64.86	62.16	51.30
PARANOIDE	16.22	17.57	10.78**
ESQUIZOIDE	6.76	9.46	7.73
ESQUIZOTIPICO #	6.76	6.76	5.13
DISOCIAL	27.03	24.32	25.6
INESTAB. EMOCION.	25.68	24.32	18.90
HISTRIONICO	0	0	2.09
ANSIOSO	24.32	20.68	11.19**
DEPENDENCIA	5.40	2.70	4.73
ANANCASTICO	8.11	4.05*	2.89
NO ESPECIFICADO	4.05	2.70	2.09

* $p < .05$ entre basal y 2 años; ** $p < .05$ entre 2 años y 6 años # = DSM IV

dio en un 77.3%, siendo los más frecuentes el disocial y el límite (Tabla 2).

En general, la gravedad en las diferentes áreas de la vida del individuo chequeadas mediante el EuropASI, en función de la presencia o no de TP, fue mayor entre aquellos que sí los padecían. Aún así, solamente se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en: área de consumo de alcohol en los TP antisocial ($p = 0.028$). Área de consumo de drogas en los TP esquizotípico ($p = 0.010$) y disocial ($p = 0.006$). Área de problemas legales en los TP disocial ($p = 0.010$) y de inestabilidad emocional ($p = 0.050$) Área de problemas psicológicos en los TP en general ($p = 0.019$) y en el paranoide ($p = 0.019$), histriónico ($p = 0.000$), por evitación ($p = 0.003$) y por dependencia ($p = 0.050$) en particular.

2) Seguimiento a los dos años

Con el IPDE, a los dos años, el 68.07% del total de los pacientes seguidos presentaban algún tipo de TP. En su mayor parte (31.93%) presentaban un solo tipo de trastorno aunque dos pacientes llegaron a presentar hasta cinco trastornos. Los resultados muestran que no hay, en general, diferencias estadísticamente

significativas entre los resultados de la línea base y a los dos años (Tabla 2), lo que apunta a la consistencia de los trastornos comórbidos. Tampoco existen diferencias entre los pacientes que pudieron ser reevaluados a los dos años de iniciado el estudio y aquellos a los que fue imposible realizar la segunda evaluación. En este sentido puede, por tanto, considerarse que la submuestra estudiada a los dos años es, en líneas generales, representativa de la muestra general.

En cuanto al EuropASI, se observa como la gravedad percibida en el área de problemas médicos ha empeorado ($p = 0.000$). Han mejorado, con diferencias significativas estadísticamente, las de empleo/soportes ($p = 0.000$), de consumo de alcohol ($p = 0.000$) y drogas ($p = 0.000$), sociofamiliar ($p = 0.037$). No se aprecian diferencias significativas en el área legal ni psicológica.

En general, la gravedad en las diferentes áreas de la vida del individuo chequeadas mediante el EuropASI, en pacientes con TP, fue mayor en el momento basal, con excepción de las áreas de problemas médicos y legales (Tabla 1). Aún así, solamente se obtuvieron diferencias estadísticamente signi-

ficativas en los siguientes casos: área médica en los que tienen algún TP ($p= 0.000$) y en el TP paranoide ($p= 0,031$), disocial ($p= 0.003$) y ansioso ($p= 0.029$). Área de empleo/soportes en los pacientes con algún TP ($p= 0.002$), y en los TP paranoide ($p= 0.004$) y disocial ($p= 0.009$). Área de consumo de alcohol en pacientes con algún TP ($p= 0.000$) y en los TP disocial ($p= 0.015$), de inestabilidad emocional ($p= 0.048$), ansioso ($p= 0.013$) y anacástico ($p= 0.030$). Área de consumo de drogas en pacientes con algún tipo de TP ($p= 0.000$) y en los TP paranoide ($p= 0.017$), disocial ($p= 0.000$), inestabilidad e. ($p= 0.001$) y ansioso ($p= 0.002$). Área de problemas sociofamiliares en los TP esquizoide ($p= 0.037$), esquizotípico ($p= 0.012$), disocial ($p= 0.039$), y anacástico ($p= 0.041$). Área de problemas psicológicos en los TP en general ($p= 0.000$) y en el paranoide ($p= 0.000$), esquizoide ($p= 0.019$), esquizotípico ($p= 0.043$), disocial ($p= 0.048$), inestabilidad e. ($p= 0.000$) y ansioso ($p= 0.001$).

3) Seguimiento a los seis años

La efectividad del mantenimiento prolongado fue elevada, con mejora sociofamiliar y clínica evidente. Con el EuropASI se observó una gravedad de la adicción muy moderada tras seis años de tratamiento, siendo las áreas de drogas y laboral las más afectadas, seguidas de la sociofamiliar y la psicológica. El área legal era la menos afectada, y luego la referente al alcohol, manteniéndose en una posición intermedia la médica (Tabla 1).

No obstante, se diagnosticaron un 29,7% de trastornos afectivos, un 19,1% de trastornos por ansiedad y un 11,8% de trastornos psicóticos. Con el IPDE se detectó algún trastorno de personalidad en el 51,1%; el 33% del total de pacientes tenía uno, el 10,5 dos y un 7,5% tres. El más común era el disocial, seguido del límite, manteniéndose en la mayoría de los TPs las prevalencias sin diferencias estadísticamente significativas (Tabla 2). El puntuar positivamente en algún trastorno de personalidad era más probable en aquellos mayores de 28 años ($p=0,014$), que eran abusadores de cocaína previamente a comenzar el tratamiento ($p=0,007$), estaban

en paro sin subsidio ($p=0,01$), tenían causas pendientes ($p=0,035$) y consumían en los meses previos a la entrevista de seguimiento benzodiacepinas y cocaína ($p=0,014$ y $0,022$ respectivamente). La dosis de metadona no se relacionó con ningún TP. También se encontró relación entre una más elevada gravedad en las áreas de drogas ($p=0,012$), sociofamiliar ($p=0,005$), laboral ($p=0,039$) y psicológica ($p=0,034$), y tener algún trastorno de la personalidad según el IPDE.

En resumen, con el IPDE se constata un porcentaje de trastornos de personalidad elevado, siendo los más frecuentes el disocial y el límite, pero en consonancia con los hallados en otras investigaciones, aunque en este estudio, en el que el grupo presenta una baja gravedad de la adicción tras dos y seis años en PMM, pero los TP tienen elevada prevalencia, manteniéndose a lo largo de los cortes de seguimiento, se puede apuntar a que éstos puedan ser "genuinos" y no fruto del estilo de vida propiciado por el consumo habitual de sustancias ilegales. En general, los TP influyeron en la gravedad de la adicción y en la evolución de la conducta adictiva, empeorándolas. No obstante, el permanecer en tratamiento se asoció con una disminución de la gravedad de diferentes áreas relacionadas con la dependencia, independientemente de la presencia de TP.

REFERENCIAS

- Abbott, P.J., Weller, S.B., y Walker, S.R. (1994). Psychiatric disorders of opioid addicts entering treatment: preliminary data. *Journal of Addictive Diseases*, 13: 1-11.
- Alterman, A.I., y Cacciola, J.S. (1991). The antisocial personality disorder diagnosis in substance abusers: Problems and issues. *Journal of Nervous and Mental Diseases*, 179: 401-409.
- Alterman, A.I., Rutherford, M.J., Cacciola, J.S., McKay, J.R., y Boardman, C.R. (1998). Prediction of 7 months methadone maintenance treatment response by four measures of antisociality. *Drug and Alcohol Dependence*, 49: 217-23.

- Arias, F., Ochoa, E., y López-Ibor, J.J. (1996). Trastornos de personalidad en dependientes de opiáceos en tratamiento con naltrexona. *Psiquiatría biológica*, 3: 45-52.
- Arranz, T., Bellido, J., y Bosque, C. (1993). Comorbilidad en los trastornos de personalidad. *Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias afines*, 21: 33-89.
- Barcia, D., Ruiz, M.E., Oñate, J., Seiquer, C., y Ramos, V. (1991). Toxicomanía y delincuencia. Estudio de la delincuencia en heroinómanos tratados con metadona. *Anales de Psiquiatría*, 7: 180-183.
- Barron, E., Mateos, M., y Martínez, I. (2003). Temperamento y carácter en una muestra de pacientes dependientes a opiáceos. *Adicciones*, 15 (supl. 1): 17-18.
- Baxter, L., Edell, W., Gerner, R., Fairbanks, L., y Gwirtsman H. (1984). Dexamethasone suppression test and axis I diagnoses of impatienns with DSM-III borderline personality disorder. *Journal of Clinical Psychiatry*, 45: 150-153.
- Bobes J, Bousoño M., y González P. (1990). Aspectos psicopatológicos, socio-económicos y familiares del drogodependiente en la Comunidad Autónoma del Principado de Asturias. *Libro de Actas del Congreso Nacional de Psiquiatría*. Zaragoza.
- Bolinches, F., De Vicente ,P., Castellano, M., et al. (2002). Personalidades impulsivas y trastornos por uso de sustancias: algo más que un diagnóstico dual. *Trastornos adictivos*, 4: 216-222.
- Bricolo, F., Gomma, M., Bertani, M.E., y Serpelloni, G. (2002). Prevalencia de trastornos de personalidad en una muestra de 115 clientes con trastornos por uso de drogas. *Adicciones*, 14: 491-496.
- Broner, R.K., Greenfield, L., y Schmidt, C.W. (1993). Antisocial personality disorders and HIV infection among intravenous drug abusers. *American Journal of Psychiatry*, 150: 53-58.
- Broner, R.K., King, V.L., Kidorf, M., Schmidt, C.W., y Bigelow, G.E. (1997). Psychiatric and substance use comorbidity among treatment seeking opioid abusers. *Archives of General Psychiatry*, 54: 71-80.
- Cacciola, J.S., Alterman, Al., Rutherford, M.J., McKay, J.R., y Snider, E.C. (1996). Personality disorders and treatment outcome in methadone maintenance patients. *Journal of Nervous and Mental Diseases*, 184: 234-9.
- Cervera, G., Valderrama, J.C., y Bolinches, F. (1997). Pauta de desintoxicación frente a estabilización y mantenimiento con metadona en adictos a opiáceos con trastorno de personalidad. *Psiquiatría Biológica*, 4: 181-186.
- Cloninger, C.R., Sigvardsson, S., y Bohnian, M. (1988). Childhood personality predicts alcohol abuse in young adults. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 12: 494-505.
- Conrod, P.J., Pihl, R.O., y Vassileva, J. (1998). Differential sensitivity to alcohol reinforcement in groups of men at risk for distinct alcoholism subtypes. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 22: 585-597.
- De Jong, C.A.J., Van Den Brink, W., y Hartevel, F.H. (1993). Personality disorders in alcoholics and drug addicts. *Comprehensive Psychiatry*, 34: 87-94.
- Dinwiddle, S.H., Reich, T., y Cloninger, C.R. (1992). Psychiatric comorbidity and suicidality among intravenous drug users. *Journal of Clinical Psychiatry*, 53: 364-369.
- Dulit, R.A., Fyrer, M.R., Haas, G.L., Sullivan, T., y Frances, A.J. (1990). Substance use in borderline personality disorder. *American Journal of Psychiatry*, 147: 1002-1007.
- Fabrega, R., Ulrich, R., Pilkonis, P., y Mezzich, J. (1991). On the homogeneity of personality disorder clusters. *Comprehensive Psychiatry*, 32: 373-385.
- Fernández Miranda, J.J., González, M.P., Sáiz, P., Gutiérrez, E., y Bobes, J. (1999). Calidad de vida y severidad de la adicción en heroinómanos en mantenimiento prolongado con metadona. *Adicciones*, 11: 43-52.
- Fernández Miranda, J.J., González, M.P., Sáiz, P., Gutiérrez, E., y Bobes, J. (2001a). Consumo de drogas ilegales y alcohol antes y a lo largo de 6 años de mantenimiento con metadona y variables relacionadas. *Adicciones*, 13: 179-188.
- Fernández Miranda, J.J., González, M.P., Saiz, P.A., Gutiérrez, E., y Bobes, J. (2001b). Influencia de los trastornos psiquiátricos en la efectividad de un programa de mantenimiento prolongado con metadona. *Actas Españolas de Psiquiatría*, 29: 228-232.
- Fernández Miranda, J.J. (2002). Trastornos de personalidad y adicción: relaciones etiológicas

- y consecuencias terapéuticas. *Anales de Psiquiatría*, 18: 421-427.
- Fisher, L.A., Elias, J.W., y Ritz, K. (1998). Predicting relapse to substance abuse as a function of personality dimensions. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, 22: 1041-7.
- García, A., Ezquiaga, E. (1992). Psicopatología asociada al consumo de drogas. Actas Luso-Españolas de Neurología, Psiquiatría y Ciencias afines, 20: 175-187.
- Gerstley, L.J., Alterman, Al., y McLellan, A.T. (1990). Antisocial personality disorder in patients with substance abuse disorders: a problematic diagnosis?. *American Journal of Psychiatry*, 147: 173-178.
- Gill, K., Nolimal, D., y Crowley, T.J. (1992). Antisocial personality disorder, HIV risk behavior and retention in methadone maintenance therapy. *Drug Alcohol Dependence*, 30: 247-252.
- Girolamo de, G., y Reich, J.H. (1996). *Epidemiology of mental disorders and psychosocial problems: Personality disorders*. World Health Organization.
- González García, E. (1995). *Estructura de la personalidad en toxicómanos a través del Rorschach*. Tesis Doctoral. Universidad de Oviedo.
- Gunderson, J.G., y Gabbard, G.O. (2002). *Psicoterapia de los trastornos de la personalidad*. Barcelona; Ars Médica ed.
- Gutiérrez, E., Sáiz, P., González, P., Fernández, J.J., y Bobes, J. (1988). Trastornos de personalidad en adictos a opiáceos en tratamiento con agonistas vs antagonistas. *Adicciones*, 10: 121-130.
- Gutiérrez, E. (2004). *Trastornos de la personalidad y severidad de la adicción en adictos a opiáceos*. Tesis doctoral. Oviedo; Sº Publicaciones Universidad Oviedo. En prensa.
- Haro, G., Cervera, G., Ballester, F. et al. (1998). Opioid dependent's personality: a categorical-dimensional integration. *Journal of Personal and Social Psychology*, 74 (2): 387-406.
- Haro, G., Bolinches, F., y De Vicente, P. (2001). Influencia de los trastornos de la personalidad en la evolución de la conducta adictiva y psicopatología asociada. *Adicciones*, 13(supl.1):93-94.
- Kay, J. (2002). *Tratamiento integrado de los trastornos psiquiátricos*. Barcelona: Ars Médica.
- Khantzian, E.J., y Treece, C. (1985). DSM-III psychiatric diagnosis of narcotic addicts: Recent findings. *Archives of General Psychiatry*, 42: 1067-1071.
- Koenigsberg, H.W., Kaplan, R.D., Gilmore, M.M., y Cooper, A.M. (1985). The relationship between syndrome and personality disorder in DSM-III: Experience with 2462 patients. *American Journal of Psychiatry*, 142: 207-212.
- Kokkevi, A., y Hartgers, C. (1995). EuropASI: European adaptation of a multidimensional assessment instrument for drug and alcohol dependence. *European Addiction Research*, 1: 208-210.
- Kokkevi, A., y Stefanis, C. (1995). Drug abuse and psychiatric co-morbidity. *Comprehensive Psychiatry*, 36: 329-337.
- Kosten, T.R., y Rounsaville, B.J. (1986). Psychopathology in opioid addicts. *Psychiatric Clinical of North America*, 9: 515-532.
- Krausz, M., Verthein, U., y Degkwitz, P. (1999). Psychiatric comorbidity in opiate addicts. *European Addiction Research*, 5: 55-62.
- Limbeek, J.V., Wouters, L., y Kaplan, C.D. (1992). Prevalence of psychopathology in drug-addicted Dutch. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 9: 43-52.
- Marlowe, D.B., Kirby, K.C., Festinger, D.S., Husband, S.D., y Platt, J.J. (1997). Impact of comorbid personality disorders and personality disorders symptoms on outcomes of behavioral treatment for cocaine dependence. *Journal of Nervous and Mental Diseases*, 185: 483-90.
- McLellan, A.T. (1986). Psychiatric severity as a predictor of outcome from substance abuse treatment. In: RE Meyer (Ed.). *Psychopathology and addictive disorders*. New York: The Guilford Press.
- Merikangas, K.R., Stevens, D.E., Fenton, B., Stolar, F.M., O'Mallei, S., Woods, S.W., et al. (1998). Co-morbidity and familiar aggregation of alcoholism and anxiety disorders. *Psychological Medicine*, 28: 773- 788.
- Nace, E.P., Davis, C.W., y Gaspari, J. (1991). Axis II co-morbidity in substance abusers. *American Journal of Psychiatry*, 148: 118-120.
- Nestadt, G., Romanoski, A.J., Samuels, J.F., Folstein, M.F., y McHugh PR. (1992). The relationship between personality and DSM-III axis I disorders in the population: Results from a Epidemiological Survey. *American Journal of Psychiatry*, 149: 1228-1233.

- Noorlander, E.A. (1985). Behaviour of heroin addicts: the so-called junkie syndrome. In: Dutch Society of Psychiatry (eds.): *Psychiatry and Addiction*. Amsterdam, The Netherlands: Dutch Society of Psychiatry.
- Ochoa, E., Arias, F. (2002). Trastornos duales. En: Fernández Miranda, J.J., Gutiérrez Cienfuegos, E., Marina González, P.: *Actuaciones clínicas en trastornos adictivos*. Madrid, Aula Médica.
- Ordoñez, F., Bobes, J., y Rodríguez, F.J. (1993). Evaluación de la personalidad de los drogodependientes vía parenteral en una muestra asturiana. *Anales de Psiquiatría*, 9: 256-260.
- Pascual, J. *Historia familiar de alcoholismo como pronóstico en consumidores de opiáceos*. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Madrid. 1994.
- Pérez Urdániz, A. (2003). Trastornos de la personalidad y abuso de alcohol y drogas. *Adicciones*, supl 1: 74.
- Perkins, D.O., Davidson, y E.J., Leserman, J. (1993). Personality disorders in patients infected with HIV: a controlled study. *American Journal of Psychiatry*, 150: 309-315.
- Raine, A., y Sanmartín, J. (2000). *Violencia y psicopatía*. Barcelona: Ariel ed.
- Ravndal, E., y Vaglum, P. (1991a). Changes in antisocial aggressiveness during treatment in a hierarchical therapeutic community. A prospective study of personality changes. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 84: 524-530.
- Ravndal, E., y Vaglum, P. (1991b). Psychopathology and substance abuse as predictor of program completion in a therapeutic community for drug abusers: a prospective study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 83: 217-222.
- Raskin, V.D., y Miller, N.S. (1993). The epidemiology of the comorbidity of psychiatric and addictive disorders: A critical review. *Journal of Addictive Diseases*, 12: 45-57.
- Reich, J.H., y Thompson, W.D. (1987). Differential assortment of DSM-III personality disorder clusters in three populations. *British Journal of Psychiatry*, 150: 471-475.
- Rousar, E., Brooner, R.K., Reiger, M.W., y Bigelow, G.E. (1994). Psychiatric distress in antisocial drug abusers: relation to other personality disorders. *Drug Alcohol Dependence*, 34: 149-154.
- Rounsaville, B.J., Weissman, M.M., Kleber, H., y Wilber, C. (1982). Heterogeneity of psychiatric diagnosis in treated opiate addicts. *Archives of General Psychiatry*, 39: 161-166.
- Rounsaville, B.J., Kranzier, H.R., Bail, S.A., Tennen, H., Poling, J., y Triffleman, E. (1998). Personality disorders in substance abusers: relation to substance use. *Journal of Nervous and Mental Diseases*, 186: 87-95.
- Ruiz, R., Casete, L., Carrera, I.H., López, N., Marcos, C., y Mariño, A. (1996). Estudio preliminar sobre la incidencia y valor pronóstico del codiagnóstico psiquiátrico en usuarios de una Comunidad Terapéutica. *Libro de Actas de las XXIII Jornadas Nacionales de Socidrogalcohol*. Oviedo, 591-596.
- San, L., Pomarol, G., y Peri, J.M. (1991). Follow-up after a six month maintenance period on naltrexone versus placebo in heroin addicts. *British Journal of Addictions*, 86: 983-990.
- San Narciso, G.I., Carreño, J.E., Pérez, S.F., y Alvarez, C. (1998). Evolución de los trastornos de personalidad evaluados mediante el IPDE en una muestra de pacientes heroínómanos en tratamiento con naltrexona. *Adicciones*, 10: 7-22.
- Sánchez, E., Tomás, V., y Climent, A. (1999). Trastornos de personalidad en adictos a opiáceos. *Adicciones*, 11: 221-227.
- Siever, L.J., y Davis, K.L. (1991). A psychobiological perspective on the personality disorders. *American Journal of Psychiatry*, 148: 1647-1658.
- Skodol, A.E., Oldham, J.M., y Gallaher, P.E. (1999). Axis 11 co-morbidity of substance use disorders among patients referred for treatment of personality disorders. *American Journal of Psychiatry*, 156: 733-742.
- Stowell, R.J.A. (1991). Dual diagnosis issues. *Psychiatric Annals*, 21: 98-104.
- Strain, E.C., Bronner, R.K., y Bigelow, G.E. (1991). Clustering of multiple substance use and psychiatric diagnoses in opiate addicts. *Drug and Alcohol Dependence*, 27: 127-134.
- Strand, J.G., y Benjamin, L.S. (1997). Resistance to change in individuals with personality disorder. *Current Opinion on Psychiatry*, 10: 132-145.
- Toner, B.B., Gillies, L.A., y Prendergast, P. (1992). Substance use disorders in a sample of canadian patients with chronic mental illness. *Hospital Community Psychiatry*, 43: 251-254.

- Weiss, R.D., y Mirin, S.M. (1984). Drug, host and environmental factors in the development of chronic cocaine abuse. En: ***Substance abuse and psychopathology***. Mirin SM (Eds.). American Psychiatric Press. Washington, 41-55.
- Weiss, R.D., Mirin, S.M., Griffin, M.L., et al. (1993). Personality disorders in cocaine dependence. ***Comprehensive Psychiatry***, 34: 145-149.
- Verheul, R. (2001). Co-morbidity of personality disorders in individuals with substance use disorders. ***European Psychiatry***, 16:274-282.
- Woody, G.E., McLellan, A.T., Luborsky, L., O'Brian, C.P., Blaine, J., Fox, S., Herman, I., y Beck, A.T. (1984). Severity of psychiatric symptoms as a predictor of benefits from psychotherapy: The veterans administration-Penn study. ***American Journal of Psychiatry***, 141: 1172-1177.
- Woody, G.E., McLellan, A.T., Luborsky, L., y O'Brian, C.P. (1985). Sociopathy and psychotherapy outcome. ***Archives of General Psychiatry***, 42: 1081-1086.

Comorbilidad psiquiátrica y trastorno por dependencia de opiáceos: del diagnóstico al tratamiento

GERARD MATEU¹, MÒNICA ASTALS¹, MARTA TORRENS^{1,2}

(1) Servicio de Psiquiatría y Toxicomanías, Hospital del Universitario del Mar-IAPS, Unidad de Investigación en Psiquiatría-IMIM
(2) Departamento de Psiquiatría, Universidad Autónoma de Barcelona

Enviar correspondencia a: Dra. Marta Torrens, Sección de Toxicomanías, Servicio de Psiquiatría y Toxicomanías, Hospital del Mar-IAPS, Passeig Marítim 25-29, 08003 Barcelona. Teléfono: +34-93-2483175, fax +34-93-2213237, e-mail: mtorrens@imas.imim.es

RESUMEN

En los últimos años, las graves consecuencias sanitarias y sociales de la coexistencia de otros trastornos psiquiátricos en pacientes dependientes de opiáceos, han incrementado el interés por mejorar el diagnóstico y el tratamiento de estos trastornos. La identificación fiable y válida de otro trastorno psiquiátrico concomitante en los sujetos con drogodependencias ha mejorado sustancialmente con la utilización de los criterios DSM-IV y la utilización de la entrevista diagnóstica "Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders", especialmente diseñada para ello. Tomando como "patrón oro" los diagnósticos realizados con el método LEAD, mediante la entrevista PRISM-IV se obtuvieron diagnósticos válidos de depresión mayor, psicosis inducida, trastornos de ansiedad y trastornos de personalidad antisocial y límite. Así mismo, los diagnósticos obtenidos mediante la PRISM-IV mostraron mejores índices kappa que con la entrevista SCID-IV. La revisión de la literatura muestra que entre los sujetos dependientes de opiáceos que acuden a tratamiento se ha detectado una elevada prevalencia de comorbilidad psiquiátrica (47%-93%), siendo los trastornos depresivos y de ansiedad así como los trastornos de personalidad antisocial y límite los diagnósticos más frecuentes. Si bien se reconoce la necesidad de realizar tratamiento adecuado de los trastornos comórbidos, todavía no hay suficientes estudios controlados que aporten datos concluyentes sobre las pautas terapéuticas más adecuadas. En el caso de la depresión comórbida, la revisión sistemática de los ensayos clínicos controlados disponibles, avala la necesidad de nuevos estudios para clarificar las pautas de tratamiento.

Palabras clave: dependencia de opiáceos, comorbilidad psiquiátrica, patología dual, antidepresivos.

ABSTRACT

Diagnosing and treating psychiatric comorbidity in substance abusers has become increasingly important in the last 10 years because of important consequences from a health and social point of view. The identification of reliable and valid diagnosis of psychiatric co morbidity in substance abusers has been improved using the "Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders" for DSM-IV criteria. This instrument is a structured interview designed "ad hoc" to diagnoses non-substance use disorders in substance abuser population. Compared to the Longitudinal, Expert, All Data (LEAD) procedure, as a "gold standard", the Spanish version of PRISM-IV seemed to be a valid instrument for diagnosing major depression, induced psychosis, anxiety disorders, antisocial and borderline personality disorders. Also the Spanish PRISM-IV resulted in better kappa statistics than the Spanish version of SCID-IV for diagnosing major depression, and borderline personality disorders in substance abusers. Many clinical studies have revealed a high degree of co-occurrence of opioid dependence and other psychiatric disorders, ranging from 44% to 93%. Major depression, anxiety disorders, antisocial and borderline personality disorders are the most prevalent non-substance use disorders in opioid dependent subjects. Most studies are needed to determinate the evidence based treatments for comorbid psychiatric disorders in opioid dependence. In the case of comorbid major depression in opioid abusers, after a systematic review of the randomized and controlled clinical trials available, new studies to clarify the evidence based treatments are required.

Key words: opioid dependence, psychiatric comorbidity, dual diagnosis, antidepressants.

INTRODUCCION

En los últimos años ha aumentado considerablemente la preocupación por la detección y el tratamiento de la patología psiquiátrica concomitante en pacientes con trastorno por uso de sustancias, también denominada patología dual. Las consecuencias de la coexistencia de trastornos psiquiátricos y trastornos por uso de sustancias se caracterizan por un mayor número de ingresos hospitalarios, de frecuentación de los servicios de urgencias, de comorbilidad médica (principalmente mayor riesgo de infecciones por VIH, VHC, VHB y tuberculosis), e ideación o conducta suicida. Así mismo, estos pacientes suelen presentar más conductas violentas o criminales, más inestabilidad familiar y marginación social, así como un menor cumplimiento de la medicación, con peor respuesta al tratamiento y mayores dificultades de acceso a la red asistencial.

En este artículo se presenta una revisión de aspectos diagnósticos, epidemiológicos y clínicos de la comorbilidad psiquiátrica en individuos con trastornos por dependencia de opiáceos.

DIAGNÓSTICO DE COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA EN PACIENTES CON TRASTORNOS POR USO DE SUSTANCIAS

Uno de los problemas principales que presentan los individuos con trastorno por uso de sustancias es la dificultad de identificar de forma fiable y válida la presencia de otro trastorno psiquiátrico concomitante. La realización de un diagnóstico de comorbilidad psiquiátrica plantea dos problemas fundamentales. Por un lado el hecho de que los efectos agudos y crónicos de las drogas simulan síntomas de muchos de los trastornos mentales, dificultando la diferenciación entre los síntomas psicopatológicos de los efectos agudos del consumo o de la abstinencia de la sustancia, de los propios de un trastorno

psiquiátrico independiente. Por otro lado, en la actualidad los diagnósticos psiquiátricos están definidos más por un conjunto de síntomas (diagnósticos sindrómicos) que por unos marcadores biológicos directos y propios de cada una de las distintas entidades nosológicas psiquiátricas.

A lo largo de los años los criterios diagnósticos para las enfermedades mentales han ido cambiando con respecto a la relación entre el consumo de sustancias y la presencia concomitante de otros síntomas psiquiátricos. Así, en los criterios RDC¹, DSM-III² y DSM-III-R³, el diagnóstico de la comorbilidad psiquiátrica en trastornos por uso de sustancias se basaba fundamentalmente en el criterio de si la etiología del trastorno psiquiátrico era "orgánica" o "no-orgánica". El término "orgánico" derivaba de la psicopatología clásica e indicaba un trastorno mental causado por alguna condición física conocida tal como una enfermedad médica o neurológica o una toxina. Estas clasificaciones no facilitaban criterios específicos para distinguir entre trastornos orgánicos y no orgánicos. Los estudios que se realizaron usando estos criterios diagnósticos, incluso mediante la utilización de entrevistas diagnósticas estructuradas adecuadas como la SADS-L⁴, la DIS⁵ y la SCID⁶, mostraron escasa fiabilidad y validez de la mayor parte de diagnósticos psiquiátricos (principalmente trastornos afectivos y de ansiedad) cuando se estudiaban sujetos con trastornos por uso de sustancias.⁷⁻¹²

En respuesta al cada vez mayor reconocimiento de la relevancia de la comorbilidad psiquiátrica en el grupo de los pacientes consumidores de drogas, los criterios del DSM-IV incrementaron el énfasis en la comorbilidad, sustituyendo la dicotomía "orgánico" versus "no orgánico" por tres categorías: "primario" (trastornos mentales que no son inducidos por sustancias ni debidos a una enfermedad médica), "efectos esperados" (síntomas considerados habituales que aparecen como consecuencia del consumo o la abstinencia de una sustancia) o "inducido por sustancias" (síntomas considerados como excesivos en relación con los que suelen aparecer

en los síndromes de intoxicación por o abstinencia a una sustancia), con la finalidad de poder facilitar un diagnóstico más preciso.¹³

Debido a la falta de herramientas diagnósticas adecuadas para la investigación de la comorbilidad en pacientes con trastornos por uso de sustancias se desarrolló una entrevista estructurada basada en los criterios diagnósticos DSM-IV, la "Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders" (PRISM-IV)¹⁴. Las características más importantes que hacen de la PRISM un instrumento específico para el estudio de comorbilidad en sujetos drogodependientes son que: 1) añade pautas de específicas de evaluación/clasificación a lo largo de la entrevista, tales como la estipulación de frecuencia y duración de los síntomas, criterios explícitos de exclusión y guías de resolución en caso de dudas; 2) las secciones sobre alcohol y otras drogas de la PRISM están situadas cerca del inicio de la entrevista, previamente a las secciones de trastornos mentales y, 3) la anamnesis más estructurada sobre alcohol y otras drogas proporciona un contexto más adecuado para el seguimiento de la comorbilidad psiquiátrica. En un primer estudio de fiabilidad test-retest la PRISM mostró una buena fiabilidad en la mayoría de los diagnósticos obtenidos a través de esta entrevista en una muestra de 172 pacientes con trastorno por uso de sustancias¹⁵.

Posteriormente nuestro grupo llevó a cabo un estudio de validación de la versión española de la entrevista PRISM considerando como "patrón oro" los diagnósticos obtenidos a través del método LEAD en pacientes con diagnóstico dual. LEAD (Longitudinal Expert with All Data) es un acrónimo que implica tres conceptos esenciales: evaluación Longitudinal, realizada por Expertos, utilizando Todos los Datos disponibles. "Longitudinal" quiere decir que el diagnóstico no está limitado a una única exploración. Los síntomas que aparecen o desaparecen tras una evaluación inicial también se consideran al diagnosticar un episodio de enfermedad. La duración del periodo longitudinal puede ser breve o de años. "Expert" indica que

los diagnósticos son realizados por clínicos expertos. "Todos los Datos" indica que los expertos clínicos no sólo evalúan sistemáticamente en el tiempo, sino que también entrevistan a otros informantes, tales como familiares y allegados y tienen acceso a los datos que provienen de otras fuentes como el personal de la sala, terapeutas, análisis de laboratorio y historias clínicas. En este estudio¹⁶, llevado a cabo en 105 pacientes con trastorno por uso de sustancias, se observó una buena correlación (mediante los índices estadísticos kappa) entre los diagnósticos obtenidos mediante la PRISM-IV y el sistema LEAD en depresión mayor, psicosis inducida, trastornos de ansiedad y trastornos de personalidad antisocial y límite, apoyando la validez de los diagnósticos obtenidos mediante la entrevista PRISM. Asimismo, en este estudio se validó la versión española de la entrevista SCID-IV también con respecto a los diagnósticos obtenidos mediante el sistema LEAD como "patrón oro". En los diagnósticos de depresión mayor, psicosis inducida y trastornos de personalidad límite, la validez de los diagnósticos obtenidos mediante la SCID fue significativamente inferior a la obtenida mediante la PRISM. Así pues, en la actualidad disponemos de una entrevista, la PRISM, que permite hacer diagnósticos, según criterios DSM-IV, fiables y válidos de comorbilidad psiquiátrica en sujetos con trastorno por uso de sustancias y por ello la hacen especialmente recomendable para realizar los diagnósticos de comorbilidad.

PREVALENCIA DE COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA EN SUJETOS CON TRASTORNO POR DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS

Muchos estudios clínicos y epidemiológicos han revelado un alto grado de comorbilidad de los trastornos por uso de sustancias y otros trastornos psiquiátricos en sujetos con trastorno por dependencia de opiáceos. La mayoría de los estudios se han llevado a cabo en sujetos evaluados en los distintos

recursos asistenciales o en programas terapéuticos (por ejemplo, programas de mantenimiento con metadona), aunque también se disponen de algunos datos en sujetos consumidores de opiáceos que no acuden a centros de tratamiento. En los distintos estudios llevados a cabo la prevalencia de trastornos psiquiátricos se sitúa entre 44% y 93% (tabla 1).¹⁷⁻³⁰ Este rango tan amplio puede ser debido a: 1) Tendencias temporales en la población relacionadas con ciertos cambios en la disponibilidad y precio de las drogas, preferencias culturales, políticas terapéuticas sobre el tratamiento de las drogodependencias, o presencia de otras enfermedades intercurrentes (p.ej. infección por VIH); y 2) aspectos metodológicos, siendo especialmente relevantes las diferencias en los criterios diagnósticos utilizados y en los instrumentos de evaluación empleados.

La prevalencia a lo largo de la vida de trastornos psiquiátricos entre pacientes dependientes de opiáceos suele ser superior al 40% aunque algunos estudios han mostrado porcentajes superiores al 80% (tabla 1). El trastorno mental más frecuente y que muestra mayor consistencia es el trastorno depresivo, con una prevalencia a lo largo de la vida de entre 4 y 54%. Esta gran variabilidad entre los diferentes estudios puede reflejar diferencias entre las poblaciones estudiadas (sujetos encarcelados en relación a sujetos libres, muestras con ambos sexos en relación con muestras únicamente conformadas por sujetos varones), así como diferencias en la distinción entre depresión mayor independiente e inducida por sustancias (p.ej., se observan porcentajes elevados en aquellos estudios en los cuales se entremezclan trastornos depresivos independientes y trastornos depresivos inducidos por sustancias). La prevalencia de depresión mayor actual también presenta una variación considerable entre los diversos estudios, con un rango entre 0% y 26%. Globalmente, parece que la prevalencia a lo largo de la vida de la depresión entre los pacientes con dependencia a opiáceos se sitúa entre el 25 y 30%, mientras que la prevalencia actual es aproximadamente el 15%.

En referencia a los trastornos de ansiedad, la mayor parte de los estudios proporcionan únicamente información sobre trastornos de ansiedad específicos (p.e., trastornos de pánico, fobias sociales). Al igual que la depresión mayor, el porcentaje de trastornos de ansiedad varía considerablemente en los diversos estudios, tanto para trastornos actuales como a lo largo de la vida. El trastorno de ansiedad que aparece más comúnmente entre los pacientes dependientes de opiáceos es la fobia (si agrupamos las fobias sociales y la fobias simples), siendo la prevalencia a lo largo de la vida de la fobia simple del 4% y de fobia social del 3%-6%.¹⁷⁻¹⁹ Sin embargo, en al menos un estudio se encontraron unos porcentajes mucho mayores de fobia simple (33%) y fobia social (39%).²¹

La prevalencia de otros trastornos psiquiátricos mayores tales como la esquizofrenia, el trastorno obsesivo-compulsivo y los trastornos alimentarios, es generalmente baja y similar o inferior que la encontrada en la población general. Así, en el estudio llevado a cabo con mayor número de sujetos se detectó una baja prevalencia actual y a lo largo de la vida de esquizofrenia (0.1% respectivamente), de trastorno obsesivo-compulsivo (0.3% respectivamente) y de trastornos de la alimentación de (0.7%).¹⁸

Los trastornos de personalidad son una asociación heterogénea de categorías que representan patrones inalterables de conducta que están en relación con las peculiaridades caracterológicas de la persona. Los trastornos de personalidad ocurren en elevadas proporciones entre los pacientes dependientes a opiáceos. Los estudios muestran como entre una tercera parte y dos terceras partes de dichos pacientes cumplen criterios de trastorno de personalidad, y el diagnóstico más frecuente es el trastorno antisocial de personalidad. La prevalencia de trastorno antisocial de personalidad es consistente a lo largo de los diversos estudios (alrededor de una tercera parte de los pacientes dependientes de opiáceos cumplen criterios para dicho diagnóstico). El trastorno antisocial de personalidad es más común entre los varo-

Tabla 1. Prevalencia de trastornos psiquiátricos comórbidos en pacientes dependientes de opiáceos

Estudios	Tamaño muestral	Instrumentos de evaluación	Trastornos psiquiátricos a lo largo de la vida	Proporción de pacientes con diagnóstico de:					
				Depresión mayor		Trastorno de ansiedad		Trastorno de antisocial de personalidad	
				Actual	A lo largo de la vida	Actual	A lo largo de la vida	Actual	A lo largo de la vida
Abbot y col. ¹⁷	144	SCID	85	8	25	17	27	46	31
Brooner y col. ¹⁸	716	SCID	48	3	16	5	8	35	25
Cacciola y col. ¹⁹	278	SCID	--	25	--	--	--	--	37
Chen y col. ²⁰	307	PDA	68	--	4	--	--	43	39
Darke y Ross ²¹	222	CIDI	--	25	33	51	60	--	--
Khantzian y Treece ²²	133	Clinical	93	26	35	--	11	65	35
King y col. ²³	109	SCID	44	4	9	--	--	--	29
Kokkevi y Stefanis ²⁴	176	DIS	86	10	15	32	17	--	10
Kosten y col. ²⁵	384	SADS	--	--	--	--	--	68	55
Krausz y col. ²⁶	219	CIDI	62	--	--	--	42	31	27
Mason y col. ²⁷	75	c-DIS	--	19	--	--	--	--	37
Rounsaville y col. ²⁸	533	SADS-L	87	24	54	--	16	--	27
Strain y col. ²⁹	66	ARC	47	0	20	--	--	--	30
Woody y col. ³⁰	110	SADS-L	--	--	43	--	--	--	15

SCID, Structured Clinical Interview for DSM-III-R; PDA, Psychiatrist's Diagnostic Assessment (los resultados son diagnósticos utilizando criterios DSM-III-R); CIDI, Composite International Diagnostic Interview (resultados utilizando criterios DSM-III y ICD-10); Clinical (los pacientes son valorados mediante una entrevista semiestructurada y diagnosticados mediante criterios DSM-III); GADS, Goldenberg Anxiety and Depression Scale; IPDE, International Personality Disorder Examination; PRISM-IV (los resultados son diagnósticos utilizando criterios DSM-IV).

nes, y las diferencias en el porcentaje de este diagnóstico pueden relacionarse con las diferentes proporciones de hombres y mujeres incluidos en los distintos estudios.¹⁷⁻³⁰

Finalmente, mientras que los estudios de comorbilidad psiquiátrica entre pacientes dependientes de opiáceos revisados no hacen una valoración de los pacientes con trastornos del sueño, hay alguna evidencia que sugiere que las alteraciones del sueño son más comunes en esta población. Los trastornos del sueño en pacientes dependientes de opiáceos pueden incluir tanto sensaciones subjetivas de baja calidad del sueño como de anomalías en la arquitectura del sueño, así como elevadas proporciones de apnea del sueño.³¹⁻³²

En resumen, los estudios de comorbilidad de otros trastornos psiquiátricos en pacientes con trastorno por dependencia de opiáceos muestran prevalencias elevadas de tales trastornos. Estos hallazgos reflejan, en parte, la alta prevalencia de trastornos de personalidad, particularmente el trastorno de personalidad antisocial. Sin embargo, existen evidencias de que otros trastornos del Eje I, particularmente la depresión mayor y los trastornos de ansiedad ocurren más comúnmente entre pacientes dependientes de opiáceos que en la población general. Mientras que una proporción de estos pacientes puede tener trastornos inducidos por sustancias, estos resultados sugieren que debería hacerse una valoración prudente de los síntomas depresivos y de ansiedad en pacientes dependientes a opiáceos, y tratamiento para tales síntomas cuando éstos son independientes del trastorno por uso de sustancias subyacente.

TRATAMIENTO DE LA COMORBILIDAD PSIQUIATRICA EN SUJETOS CON TRASTORNO POR DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS

A la hora de diseñar el tratamiento de los trastornos psiquiátricos comórbidos en los sujetos dependientes de opiáceos, es impor-

tante la distinción entre trastornos independientes e inducidos, puesto que los planteamientos terapéuticos pueden diferir.

El primer paso en el tratamiento de un trastorno psiquiátrico inducido por sustancias es la estabilización del trastorno por uso de sustancias. La estabilización se puede conseguir mediante la abstinencia de la sustancia supervisada médicamente (p.ej., abstinencia de opiáceos en medio controlado) o mediante el mantenimiento con una medicación (p.ej., metadona). Un periodo de estabilización suele acompañarse de la resolución de los síntomas psiquiátricos. El objetivo inicial del tratamiento debería ser el conseguir una estabilización durante al menos 2 a 4 semanas (abstinencia completa o mantenimiento en una dosis estable de medicación sin existencia de uso concomitante de otras drogas). Los pacientes que presentan persistencia de la sintomatología del trastorno psiquiátrico después de un periodo de estabilización en su consumo de sustancias debería considerarse que el trastorno psiquiátrico es independiente, es decir, no está inducido por las sustancias adictivas consumidas previamente.

El tratamiento de un trastorno psiquiátrico independiente requiere un plan terapéutico más complicado, con un tratamiento de ambos trastornos de forma simultánea.

Tratamiento de los trastornos depresivos

El tratamiento más adecuado de una depresión inducida por sustancias consiste en la estabilización del trastorno por uso de sustancias subyacente. Una vez el paciente haya conseguido la abstinencia o que, en su defecto, haya conseguido mantener una dosis estable de un tratamiento apropiado (p.ej. mantenimiento con metadona), entonces se producirá la reevaluación de los síntomas depresivos. Es frecuente que los síntomas depresivos remitan cuando el paciente con dependencia de opiáceos consigue la estabilización en el tratamiento con metadona.³³

En el caso de pacientes con un trastorno depresivo independiente siempre deberá

realizarse un tratamiento con antidepresivos. Es necesario resaltar que la mejora de los síntomas depresivos como resultado del tratamiento con fármacos antidepresivos no se acompaña necesariamente por una mejora en el consumo de sustancias. Por lo tanto, en pacientes con un diagnóstico dual existe la necesidad de llevar a cabo el tratamiento de ambos trastornos (depresión y dependencia de opiáceos) al mismo tiempo.

Hasta la actualidad sólo se han publicado siete ensayos clínicos controlados usando un antidepresivo para el tratamiento de pacientes dependientes opiáceos con depresión (ver tabla 2). Todos los estudios se realizaron en pacientes dependientes de opiáceos que estaban siguiendo un TMM. Sólo dos estudios^{34,37} observaron una mejoría significativa de la sintomatología depresiva en los pacientes que recibieron tratamiento antidepresivo con respecto del placebo. Mientras que el estudio de Woody y cols.³⁴ tenía limitaciones importantes (carencia de criterios de diagnóstico y escasez de tiempo del tratamiento), el estudio de 12 semanas de duración de Nunes y cols.³⁷ con 84 pacientes diagnosticados de depresión mayor según criterios DSM-III-R usando el SCID, demostró una mejora significativa de las puntuaciones en la escala HRSD en los pacientes que recibieron imipramina (dosis medias diarias de 268 ± 50 mg). Los sujetos tratados con imipramina mejoraron hasta una media de puntuación del HRSD de 8.0 (umbral que separa en esta escala la presencia de depresión). Los otros estudios no mostraron una mejora significativa de síntomas depresivos por parte del antidepresivo frente al placebo. Varios estudios^{36,38,40}, incluyeron pacientes con depresión mayor o distimia (siguiendo criterios de diagnóstico DSM-III o DSM-III-R), mientras que otros estudios^{35,39} diagnosticaron la depresión usando un punto de corte en una escala transversal que media síntomas clínicos de depresión. En el estudio de Titievsky y cols.,³⁵ aunque las diferencias significativas en las puntuaciones del HRSD fueron halladas en los pacientes que estaban recibiendo doxepina, se observó como en ambos grupos las puntuaciones

en la HRSD fueron superiores a 18 (19.47 en el grupo de la doxepina frente a 22.58 en el grupo control con placebo), y la limitación principal fue la corta duración del estudio (4 semanas). En el estudio de Dean y cols.³⁹ los 34 sujetos que terminaron las 12 semanas de seguimiento evidenciaron una mejora en las puntuaciones de las escalas MADRS y AUSSI sin diferencias significativas entre fluoxetina y placebo. A excepción de un estudio³⁵ los otros también determinaron el consumo ilegal de opiáceos mediante determinación analítica en muestra de orina para valorar diferencias en los controles de orina entre los sujetos que recibieron antidepresivo o placebo. En resumen, se puede afirmar que únicamente hay un estudio que apoya la eficacia de la imipramina en el tratamiento de la depresión comórbida en consumidores de opiáceos en tratamiento de mantenimiento con metadona³⁷, mientras que los otros estudios con imipramina³⁶, fluoxetina³⁸ o sertralina⁴⁰ resultaron poco concluyentes. En un metaanálisis reciente⁴¹, sólo se pudieron incluir dos estudios^{37,40} para determinar el efecto de la medicación antidepresiva en la mejora de los síntomas depresivos, y dos estudios^{41,45} para determinar el efecto del tratamiento con antidepresivos sobre el consumo ilegal de opiáceos. Contrariamente a lo esperado, no se encontró un resultado significativo (OR= 2.27; 95% CI, 0.39-13.19) en la mejoría de los síntomas depresivos, y en cambio se observó que los casos que habían recibido tratamiento antidepresivo, disminuían significativamente el consumo de opiáceos ilegales (odds ratio=3.65 (IC del 95% =1.10-12.16)⁴¹.

Sin embargo, aunque la escasa evidencia científica existente, avala el uso de los antidepresivos tricíclicos como fármacos de elección en el caso de coexistencia de depresión en dependientes de opiáceos, la seguridad superior que muestran los ISRS en comparación a los antidepresivos tricíclicos en caso de sobredosis y la mayor tolerancia en la dosificación terapéutica, proporciona una justificación para su uso principalmente en pacientes con tendencias suicidas⁴²⁻⁴³. También hay que tener en cuenta la presen-

Tabla 2. Eficacia de los fármacos antidepresivos en relación a placebo (P) en el tratamiento de la depresión comórbida en pacientes dependientes a opiáceos en tratamiento de mantenimiento con metadona (MMT)

Autores	Antidepresivo (dosis mg/día)	Criterios/métodos diagnóst. depresión	Casos/ n	Semanas	Cons. ilegal opiáceos		Depres. Medidas Result. ^d
					Medidas	Result. ^d	
Woody y col., ³⁴	Doxepina (100-150)	ND/Entrevista clínica	16/16	4	CO	N.S.	BDI HDRS ZSRDS (+)
Titievsky y col., ³⁵	Doxepina (50-200)	ND/Entrevista clínica Diagnóstico de depresión en puntuaciones de HRSD \geq 18	20/26	4	ND	ND	HDRS POMS (+)
Kleber y col., ³⁶	Imipramina (75-225)	DSM-III/Entrevista clínica	23/23	8	CO	N.S	BDI HDRS RDS (-)
Nunes y col., ³⁷	Imipramina (268 \pm 50)	DSM-III-R/SCID	42/42	12	CO	N.S.	HDRS (+)
Petrakis y col., ³⁸	Fluoxetina (49.5)	DSM-III-R/SCID	23/21	12	CO	N.S.	HDRS BDI (-)
Dean y col., ³⁹	Fluoxetina (20)	ND/ Diagnóstico de depresión en puntuaciones de BDI >21	25/24	12	CO	N.S.	MADRS AUSSI (-)
Carpenter y col., ⁴⁰	Sertralina (169 \pm 71.5)	DSM-III-R/SCID	47/48	12	CO	N.S.	HDRS (-)

ND= No disponible ; (a) número de casos en tratamiento con antidepresivo / fármaco control ; (b) consumo ilegal de opiáceos; CO = Controles de orina; (c) depresión evaluada mediante diversas escalas: BDI = Beck Depression Inventory; HRSD = Hamilton Rating Depression Scale; ZSRDS = Zung Self-Rating Depression Scale; POMS = Profile of Mood States; RDS = Raskin Depression Scale, MADRS = Montgomery Asberg Depression Rating Scale; AUSSI = Affect Underpinned by the Severity of Social Impairment.; (d) (+) mejoría significativa del antidepresivo respecto del placebo (p<0.05); (-) mejoría no significativa del antidepresivo respecto del placebo (p= N.S.)

cia de interacciones medicamentosas entre los distintos fármacos antidepresivos y los opiáceos a la hora de prescribir el tratamiento más adecuado⁴⁴.

Tratamiento de los trastornos ansiosos

No existen estudios controlados acerca del tratamiento en el caso de pacientes dependientes de opiáceos con trastornos de ansiedad concomitantes. La intervención terapéutica en los trastornos de ansiedad independientes debería seguir los protocolos utilizados de forma rutinaria en la práctica clínica excepto en lo referente a la utilización de benzodiacepinas; en este grupo de pacientes es frecuente el abuso de benzodiacepinas y deberían agotarse otros recursos farmacológicos (por ej. ISRS) y no farmacológicos. En aquellos pacientes con trastorno por uso de sustancias que requiera tratamiento con benzodiacepinas se evitarán las de alta potencia y semivida corta, como el alprazolam, por su elevado riesgo de abuso en la población de dependientes de opiáceos. En el caso de requerir el uso de benzodiacepinas se usaran fármacos de semivida larga como el oxacepam o el clordiazepóxido y con prescripción controlada⁴⁵.

Las intervenciones psicoterapéuticas pueden resultar efectivas en el tratamiento de los síntomas depresivos y ansiosos (p.ej., terapia cognitivo-conductual para la depresión, tratamientos conductuales para los trastornos de ansiedad tales como las fobias), y puede ser particularmente útil en aquellos pacientes cuyos síntomas persistan después de la estabilización del consumo de sustancias pero que no presenten sintomatología suficientemente severa como para requerir tratamiento farmacológico.

CONCLUSIONES

La identificación fiable y válida del trastorno psiquiátrico que aparece de forma concomitante al trastorno por uso de sustancias

ha mejorado con la utilización de los criterios DSM-IV y la utilización de la entrevista diagnóstica PRISM, especialmente diseñada para ello. La prevalencia de comorbilidad psiquiátrica entre los sujetos dependientes de opiáceos que acuden a tratamiento varía entre 44% y 93%, siendo los trastornos depresivos y de ansiedad y los trastornos de personalidad antisocial y límite los más frecuentes. Si bien se reconoce la necesidad de realizar tratamiento adecuado de los trastornos comórbidos, todavía hay escasos estudios controlados que aporten datos concluyentes sobre las pautas terapéuticas más adecuadas.

AGRADECIMIENTOS

Este trabajo ha sido financiado por las becas del Fondo de Investigación Sanitaria 98/0176 y Red de Trastornos Adictivos G05/003.

REFERENCIAS

- 1 Spitzer RL, Endicott J, Robins E. RDC: rationale and reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35:773-782.
- 2 American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1980.
- 3 American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 3rd ed. rev. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1987.
- 4 Endicott J, Spitzer RL. A diagnostic interview: the Schedule for Affective Disorders and Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35:837-844.
- 5 Robins LN, Helzer JE, Croughan J, Ratcliff KS. National Institute of Mental Health Diagnostic Interview Schedule: Its history, characteristics and validity. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38:381-389.

- 6 Spitzer RL, Williams JBW, Gibbon M, First MB. SCID. History, rationale and description. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 624-629.
- 7 Rounsaville BJ, Anton SF, Carroll K, Budde D, Prusoff B, Gawin F. Psychiatric diagnoses of treatment seeking cocaine abusers. *Arch Gen Psychiatry* 1991; 48:43-51.
- 8 Bryant KJ, Rounsaville BJ, Spitzer RL, Williams JBW. Reliability of dual diagnosis: Substance dependence and psychiatric disorders. *J Nerv Ment Dis* 1992; 180:251-257.
- 9 Ross HE, Swinson R, Doumani S, Larkin EJ. Diagnosing comorbidity in substance abusers: a comparison of the test-retest reliability of two interviews. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1995; 2:167-185.
- 10 Williams JBW, Gibbon M, First MB, Spitzer RL, Davies M, Borus J, Howes MJ, Kane J, Pope HG, Rounsaville B, Wittchen HU. The Structured Clinical Interview for DSM-III-R (SCID). II Multisite test-retest reliability. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 630-636.
- 11 Kadden RM, Kranzler H, Rounsaville B. Validity of the distinction between "substance induced" and "independent" depression and anxiety disorders. *Am J Addict* 1995; 4:107-117.
- 12 Kranzler H, Kadden RM, Babor T, Tenne H, Rounsaville B. Validity of the SCID in substance abuse patients. *Addiction* 1996; 91:859-868.
- 13 American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. 4th ed. Washington, DC: American Psychiatric Press, 1994.
- 14 Hasin D, Trautman K, Endicott J. Psychiatric research interview for substance and mental disorders: phenomenological based diagnosis in patients who abuse alcohol or drugs. *Psychopharmacol Bull* 1998; 34:3-8.
- 15 Hasin DS, Trautman KD, Miele GM, Samet S, Smith M, Endicott J. Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM): reliability for substance abusers. *Am J Psychiatry* 1996; 153:1195-201.
- 16 Torrens M, Serrano D, Astals M, Perez-Dominguez G, Martin-Santos R. Diagnosing comorbid psychiatric disorders in substance abusers: validity of the Spanish versions of the Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders and the Structured Clinical Interview for DSM-IV. *Am J Psychiatry* 2004; 161:1231-7.
- 17 Abbott PJ, Weller SB, Walker SR. Psychiatric disorders of opioid addicts entering treatment: preliminary data. *J Addict Dis* 1994; 13:1-11.
- 18 Brooner RK, King VL, Kidorf M, et al. Psychiatric and substance use comorbidity among treated-seeking opioid abusers. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54:71-80.
- 19 Cacciola JS, Alterman AI, Rutherford MJ, McKay JR, Mulvaney FD. The relationship of psychiatric comorbidity to treatment outcomes in methadone maintained patients. *Drug Alcohol Depend* 2001; 61: 271-80.
- 20 Chen CC, Tsai SY, Su LW, Yang TW, Tsai CJ, Hwu HG. Psychiatric co-morbidity among male heroin addicts: differences between hospital and incarcerated subjects in Taiwan. *Addiction* 1999; 94:825-32.
- 21 Darke S, Ross J. Polydrug dependence and psychiatric comorbidity among heroin injectors. *Drug Alcohol Depend* 1997; 48:135-41.
- 22 Khantzian EJ, Treece C. DSM-III psychiatric diagnosis of narcotic addicts: recent findings. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42:1067-1071.
- 23 King VL, Kidorf MS, Stoller KB, Brooner RK. Influence of psychiatric comorbidity on HIV risk behaviors: change during drug abuse treatment. *J Addict Dis* 2000; 19:65-83.
- 24 Kokkevi A, Stefanis C. Drug abuse and psychiatric comorbidity. *Comp Psychiatry* 1995; 36:329-37.
- 25 Kosten TR, Rounsaville BJ, Kleber HD. DSM-III personality disorders in opiate addicts. *Compr Psychiatry* 1982; 23:572-81.
- 26 Krausz M, Verthein U, Degkwitz P. Psychiatric comorbidity in opiate addicts. *Eur Addict Res* 1999; 5: 55-62.
- 27 Mason BJ, Kocsis JH, Melia D, Khuri ET, Sweeney J, Wells A, Borg L, Millman RB, Kreek MJ. Psychiatric comorbidity in methadone maintained patients. *J Addict Dis* 1998; 17:75-89.
- 28 Rounsaville BJ, Weissman MM, Kleber H, Wilber C. Heterogeneity of psychiatric diagnosis in treated opiate addicts. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39:161-8.
- 29 Strain EC, Brooner RK, Bigelow GE. Clustering of multiple substance use and psychiatric diagnoses in opiate addicts. *Drug Alcohol Depend* 1991; 27:127-34.

- 30 Woody GE, Luborsky L, McLellan AT, O'Brien CP, Beck AT, Blaine J, Herman I, Hole A.. Psychotherapy for opiate addicts: does it help? *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40:639-45.
- 31 Oyefeso A, Sedwick P, Ghodse H. Subjective sleep-wake parameters in treatment-seeking opiate addicts. *Drug Alcohol Depend* 2001; 61:271-80.
- 32 Teichtahl H, Prodromidis A, Miller B, Cherry G, Kronborg I. Sleep-disordered breathing in stable methadone programme patients: a pilot study. *Addiction* 2001; 96:395-403.
- 33 Strain EC, Stitzer ML, Bigelow GE. Early treatment time course of depressive symptoms in opiate addicts. *J Nerv Ment Dis* 1991; 179:215-221.
- 34 Woody GE, O'Brien C, Rickels K. Depression and anxiety in heroin addicts: a placebo-controlled study of doxepin in combination with methadone. *Am J Psychiatry* 1975; 132:447-450.
- 35 Titievsky J, Seco G, Barranco M, Kyle EM. Doxepin as adjunctive therapy for depressed methadone maintenance patients: a double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1982; 43:454-456.
- 36 Kleber HD, Weissman MM, Rounsaville BJ, Wilber CH, Prusoff BA, Riordan CE. Imipramine as treatment for depression in addicts. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 649-653.
- 37 Nunes, EV, Quitkin, FM, Donovan, SJ, Deliyannides D, Ocepek-Welikson K, Koeng T, Brady R, McGrath PJ, Woody G. Imipramine treatment of opiate-dependent patients with depressive disorders. A placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:153-160.
- 38 Petrakis I, Carroll KM, Nich C, Gordon L, Kosten T, Rounsaville B. Fluoxetine treatment of depressive disorders in methadone-maintained opioid addicts. *Drug Alcohol Depend* 1988; 50:221-226.
- 39 Dean AJ, Bell J, Mascord DJ, Parker G, Christie MJ. A randomised, controlled trial of fluoxetine in methadone maintenance patients with depressive symptoms. *J Affective Disorders* 2002; 72:85-90.
- 40 Carpenter KM, Brooks AC, Vosburg SK, Nunes EV. The effect of sertraline and environmental context on treating depression and illicit substance use among methadone maintained opiate dependent patients: a controlled clinical trial. *Drug Alcohol Depend* 2004; 74:123-34.
- 41 Torrens M, Fonseca F, Mateu G, Farré M. Efficacy of antidepressants in substance use disorders with and without comorbid depression. A systematic review and meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 2005 (in press).
- 42 McGrath PJ, Nunes EV, Quitkin FM. Current concepts in the treatment of depression in alcohol-dependent patients. *Psychiatr Clin North Am* 2000; 23:695-711.
- 43 Thase ME, Salloum IM, Cornelius JD. Comorbid alcoholism and depression: treatment issues. *J Clin Psychiatry* 2001; 62 (Supl. 20):32-41.
- 44 Baumann P. Pharmacokinetic-pharmacodynamic relationship of the selective serotonin reuptake inhibitors. *Clin Pharmacokinet* 1996; 31:444-69.
- 45 Farré M, Terán MT, Roset PN, Torrens M, Mas M, Camí J. Abuse liability of flunitrazepam among methadone maintained patients. *Psychopharmacology* 1998; 140:486-495.

Complicaciones somáticas. Diagnóstico y manejo de la infección por VIH, VHB, VHC y tuberculosis en el paciente heroínómano. Interacciones farmacológicas.

ANTONIO TERÁN ⁽¹⁾; ANA ÁLVAREZ ⁽²⁾; RAFAEL SÁNCHEZ ⁽³⁾; M^a ÁNGELES ALVARO ⁽⁴⁾

(1) Centro Ambulatorio de Atención a Drogodependientes "San Juan de Dios" Palencia

(2) Unidad de Desintoxicación Hospitalaria "Los Montalvos" Salamanca

(3) Servicio de Toxicomanías "Cruz Roja" Salamanca

(4) Servicio de Asistencia a Drogodependientes. Comisionado Regional para la Droga. Junta de Castilla y León.

Enviar correspondencia a: Antonio Terán Prieto . Centro Ambulatorio de Atención a Drogodependientes "San Juan de Dios".
C/ Mayor Antigua no 55 Bajo. 34005. Palencia

RESUMEN

El consumo de heroína se asocia con frecuencia a todo un conjunto de complicaciones físicas, infecciosas y no infecciosas, relacionadas tanto con las características de la propia droga o de sus adulterantes como con las prácticas de riesgo y forma de vida de los consumidores; que afectan a la calidad de vida del heroínómano, condicionando la evolución y ensombreciendo el pronóstico de la adicción. El cambio experimentado en los últimos años de la vía intravenosa a la fumada y la generalización de los programas de mantenimiento con metadona ha mejorado considerablemente la salud de esta población. Sin embargo, la aparición de nuevos patrones de consumos, principalmente unidos a la cocaína, han reactivado el uso de la vía intravenosa y paralelamente la reaparición de patologías en desuso en la práctica clínica diaria. Hepatitis, tuberculosis e infección por el VIH se encuentran entre las más prevalentes, aunque otras muchas pueden afectar con similar gravedad a los consumidores de esta droga.

Palabras clave: *Heroína, complicaciones físicas y heroína, hepatitis, tuberculosis, infección por el VIH.*

ABSTRACT

Heroin consumption is often associated with a whole array of physical, infectious and non-infectious complications, related as much to the characteristics of the drug itself or its adulterants as to the risk practices and the consumers' life-style, which affect the heroin addict's life quality, conditioning the evolution and casting a shadow over the prognosis of the addiction. The change occurred from intravenous via to the inhaled version and the increase in methadone maintenance treatments have considerably improved the health of these drug addicts. However, the appearance of new consumption patterns, mainly linked to cocaine, has revived the use of the intravenous via, and therefore the reappearance of pathologies not so typically seen in daily clinical practice. Hepatitis, tuberculosis and HIV infection are among the most prevalent health problems, although the consumers of this drug can also be affected by many other equally serious illnesses.

Key words: *Heroin, physical complications and heroin, hepatitis, tuberculosis, HIV infection.*

INTRODUCCIÓN.

Los cambios experimentados en el consumo de heroína en nuestro país a lo largo de los últimos diez años, con la sustitución de la vía parenteral por la inhalada-fumada y el desarrollo y generalización de los programas de reducción de daños y de tratamiento con agonistas opiáceos, ha supuesto una mejoría sustancial en la salud de la población heroínómana, especialmente llamativo en el descenso de la prevalencia de enfermedades infecciosas. La detección de los primeros casos de SIDA en el año 1981 y su relación con determinadas prácticas de riesgo entre las que se encontraba el consumo de drogas por vía parenteral, ha sido el elemento motivador principal en el cambio a la vía inhalada-fumada con muchas menos complicaciones a nivel físico. Sin embargo, en los últimos años, asociado a la generalización del consumo de cocaína, asistimos al repunte del uso de la vía intravenosa por heroínómanos que bien en programas de mantenimiento con metadona o consumidores de heroína fumada, utilizan la vía intravenosa para el consumo de cocaína en busca de un mayor "rush" o subida. La consecuencia inmediata ha sido la reaparición de patologías de escasa incidencia en la práctica clínica de los últimos años, relacionado, entre otros, con factores como los efectos tóxicos directos de heroína y/o cocaína, los adulterantes utilizados en el "corte" o manipulación de la droga, los hábitos higiénicos deficientes y las conductas y prácticas de riesgo. A lo largo del presente capítulo revisamos las principales complicaciones somáticas, haciendo especial énfasis, por su frecuencia y gravedad, en la tuberculosis, las hepatitis por VHB y VHC y la infección por el VIH.

COMPLICACIONES SOMÁTICAS NO INFECCIOSAS

Junto a la intoxicación o sobredosis por opiáceos y al síndrome de abstinencia "mono" o "pavo" relacionados directamente con las característica farmacológicas de estas drogas

y las de presentación mas frecuente en la clínica, existen un conjunto de patologías que afectan a diferentes órganos y sistemas (Tabla I) y cuyo mecanismo patogénico, en algunos casos, está aún por determinar. Estas complicaciones pueden ser:

Cardiovasculares. El consumo de heroína por vía parenteral produce alteraciones tanto a nivel cardíaco como periférico. Entre las primeras destacan los trastornos de la frecuencia cardíaca (taquicardia/bradicardia), del ritmo cardíaco (disociación auriculo-ventricular, bloqueos de rama transitorios, fibrilación auricular, extrasístoles supraventriculares y ventriculares y bigeminismo) y del ECG (espacio QT prolongado, onda U prominente y bradiarritmias) que se han relacionado con diferentes factores como la utilización de quinina como adulterante en el "corte" de la heroína en los trastornos del ritmo cardiaco o con el consumo simultáneo de la heroína con otras drogas – politoxicomanía - en el caso de las alteraciones del ECG. El uso de la vía parenteral puede ocasionar lesiones en el sistema vascular periférico, en general producidas por falta de destreza en la inyección, provocando la esclerosis parcial o total de la arteria con disminución unilateral de los pulsos en la extremidad afectada (Aguilar et al,1987).

Hematológicas. La ausencia de hábitos higiénicos, la frecuencia de infecciones y la malnutrición son la causa de la aparición de alteraciones hematológicas como anemias, leucocitosis, etc. En otras ocasiones es la estimulación antigénica producida por las sustancias del "corte" las que dan lugar a linfocitosis o al aumento de la agregabilidad de las plaquetas causante de la trombopenia. En los UDVP es necesario descartar otras posibles causas de trombopenia como: hepatitis crónica activa, CID, hiperesplenismo y SIDA (Gomez,1994).

Inmunitarias. Se presentan fundamentalmente en los consumidores de heroína por vía intravenosa y afectan tanto a la inmunidad celular como humoral provocando un estado de hiperinmunidad en relación a una reiterada estimulación antigénica. Entre los factores implicados en la sobrecarga antigénica desta-

Tabla I. Complicaciones somáticas no infecciosas

Cardiovasculares	Trastornos de la frecuencia, del ritmo y del ECG, alteraciones estructurales del sistema vascular periférico
Hematológicas	Eritrocitosis, anemia normocítica, leucocitosis, linfocitosis, trombopenia
Inmunitarias	Alteraciones en las poblaciones linfocitarias, alt. de la inmunidad humoral (hipergammaglobulinemia), falsos positivos a pruebas inmunológicas
Pulmonares	Edema agudo de pulmón, embolismo pulmonar no séptico, fibrosis y granulomatosis, bronquitis, asma, alt. funcionales
Neurológicas	Mielopatías, neuropatías, plexitis no traumáticas, ACV, encefalopatías, crisis convulsivas
Genito-urinario	Nefropatías (secundaria, amiloide, etc...). Abortos espontáneos, placenta previa, toxemia gravídica
Gastrointestinales	Deterioro y falta de piezas dentales, hemorragias digestivas altas, gastritis, ulcus, estreñimiento crónico, hemorroides, pancreatitis aguda, cirrosis hepática, granulomas hepáticos de reacción a cuerpo extraño
Endocrino-metabólicas	Disminución de la libido, impotencia y eyaculación retardada, disminución de la fertilidad, amenorrea
Musculoesqueléticas	Rabdomiolisis, síndrome musculoesquelético, miositis, miopatías, artralgias, contracturas de Dupuytren, anquilosis articulares, contractura isquémica de Volkmann
Oculares	Retinopatía por talco
Dermatológicas	Señales de venopunción, escaras, ulceraciones, edema crónico de manos, urticaria
Otros	Síndrome febril autolimitado

can los procesos infecciosos recurrente y la acción directa de la heroína o de los adulterantes presentes en el "corte". Las alteraciones del estado general, la malnutrición y el stress también formarían parte de los mecanismos etiopatogénicos.

Dentro de las alteraciones de la inmunidad humoral destacan (Aguilar et al., 1987; Gómez, 1994) :

- Hipergammaglobulinemia por IgM
- Hipergammaglobulinemia por IgG
- Elevación de la α 2- macroglobulina
- Anticuerpos antimúsculo liso
- Niveles elevados de complejos inmunes (implicados en casos de vasculitis y glomerulopatías en heroinómanos)
- Hiperplasia difusa del tejido linfoide

Junto a estas también se ha observado una alta tasa de falsos positivos en pruebas sero-

lógicas como: RPR para la sífilis, factor reumatoide, linfogranuloma venéreo y fiebre Q.

La inmunidad celular también puede estar afectada con:

- Disminución de la relación linfocitos T colaboradores / supresores (<1)
- Aumento de la cifra total de linfocitos T
- Disminución de la respuesta linfoproliferativa a diferentes mitógenos
- Aumento de la subpoblación supresora-citotóxica y de la "natural Killer"

Pulmonares.

Están en relación tanto con el consumo de heroína por vía intravenosa como por vía inhalada/fumada. En el primero de los casos la presencia de adulterantes utilizados en el "corte" de la heroína o de fibras de algodón o celulosa procedentes de los filtros por los

que se pasa la dilución de heroína previa a la inyección, son introducidos en el torrente sanguíneo dando lugar a microembolismos que pueden obstruir los vasos de menor calibre (arteriolas y capilares) a nivel pulmonar y producir granulomas de cuerpo extraño (quinina, talco, almidón, harina, etc). Por su parte, la inhalación en "plata" de la heroína produce a largo plazo enfermedad intersticial relacionada con las mismas sustancias extrañas del corte. Complicaciones directas de la obstrucción de la microcirculación pulmonar son la hipertensión pulmonar cónica y el cor pulmonale o la presencia de alteraciones en la función respiratoria con la disminución en la capacidad de difusión del monóxido de carbono que mejora tras unos meses de abstinencia.

Neurológicas.

Aunque menos frecuentes que las complicaciones infecciosas, son graves y, en general, de mal pronóstico. Como en los casos anteriores, en muchas de ellas se desconoce el motivo concreto atribuyéndose a diferentes mecanismos patogénicos: embolismos por contaminantes que atraviesan la barrera pulmonar, efecto tóxico de los adulterantes, traumáticas, etc. Entre todas ellas destacamos: Mielitis Transversa Aguda caracterizada por un cuadro de paraparesia con afectación de esfínteres; neuropatías periféricas (mono o polineuritis) con manifestaciones tanto sensitivas como motoras que suelen mejorar con el paso del tiempo; plexitis no traumáticas tanto a nivel braquial como lumbosacro en forma de dolor neurítico intenso, debilidad motora y déficit sensitivo de distribución típica del plexo afectado y como sustrato una degeneración axonal con pérdida de mielina; encefalopatías generalmente relacionadas con episodios de anoxia cerebral tras intoxicación o sobredosis; oftalmoplejía internuclear también relacionada con episodios de sobredosis; convulsiones y, finalmente, accidentes cerebrovasculares.

Genito-urinarias.

Nefropatías relacionadas directamente con el depósito de sustancia amiloide en el glomérulo (nefropatía amiloide) o relacionadas con una destrucción muscular intensa (rabdomiólisis) en el curso de procesos sépticos graves o de tipo inmunológico con depósitos granulares de IgM, C3 y B-globulinas (nefropatías secundarias) (Gómez, 1994).

Junto a las alteraciones endocrinas que influyen en el comportamiento sexual de la mujer heroinómana (amenorrea, descenso de la libido, etc) se ha observado un descenso de la fertilidad así como una mayor incidencia de abortos espontáneos, placenta previa, toxemia gravídica y mortalidad neonatal (Gallo et al., 1994).

Gastrointestinales.

La ausencia de hábitos higiénicos es la causa de que esta población presente graves problemas en la cavidad oral con múltiples caries, ausencia de piezas, episodios repetidos de periodontitis, etc; complicados, en ocasiones, con abscesos y síndrome febril de origen desconocido. En sentido descendente, esófago, estómago y duodeno también pueden presentar alteraciones relacionadas con los hábitos higiénico-dietéticos inadecuados o el consumo de otras sustancias como el alcohol y el tabaco que lesionan la mucosa digestiva dando lugar a procesos inflamatorios (esofagitis, gastritis, duodenitis), úlcus gastroduodenal, hemorragias digestivas, etc. Muy llamativo, por su frecuencia de presentación, es el estreñimiento crónico relacionado con la disminución de la motilidad intestinal y el aumento del tono del esfínter anal producida por los opiáceos que, secundariamente puede dar lugar a la aparición de hemorroides y fisuras anales. La afectación de la motilidad intestinal puede llegar a ser tan importante que se produzca un íleo paralítico. Hígado y páncreas también pueden presentar alteraciones relacionadas con el policonsumo, principalmente con el efecto tóxico directo del alcohol sobre ellos. En otras ocasiones es la presencia de granulomas como reacción a

cuerpo extraño relacionados con las sustancias utilizadas en el "corte" de la heroína.

Endocrino-metabólicas.

No existe unanimidad en las alteraciones producidas por la heroína a nivel endocrino. Así, frente a investigaciones en las que se señalan la afectación de los ejes : hipófisis-suprarrenal o hipófisis-tiroides, existen otros en los que no se han encontrado alteraciones significativas (Aguilar et al., 1987). Sin embargo, si es bien conocida la influencia que el consumo crónico de heroína tiene sobre el eje hipotálamo- gonadal que se traduce en la clínica por la pérdida del deseo sexual, disfunción eréctil, eyaculación retardada e inhibición del orgasmo en el hombre; mientras la mujer padece alteraciones menstruales (amenorrea, dismenorrea), disminución de la libido, anorgasmia y problemas de fertilidad (Carabal et al., 2000). Curiosamente en el síndrome de abstinencia pueden aparecer erecciones, eyaculaciones y orgasmos espontáneos que escapan al control del sujeto.

Músculo-esqueléticas.

Entre todas ellas destaca por su gravedad y riesgo vital la rhabdomiólisis aguda. Esta se caracteriza por la necrosis de las fibras musculares y paso al torrente circulatorio de productos celulares (mioglobina) que se deposita a nivel tubular renal dando lugar a una insuficiencia renal aguda. De etiología desconocida se ha relacionado la miólisis con los efectos de la heroína o de los adulterantes sobre el músculo, con fenómenos compresivos musculares en cuadros de intoxicación aguda o con los cambios orgánicos en estas circunstancias (hipotensión, hipotermia, acidosis, etc). Los consumidores de heroína por vía parenteral también pueden presentar miositis osificante por reiteración de la inyección sobre una misma zona produciendo deterioro de las fibras musculares que progresivamente son sustituidas por tejido conectivo calcificado que se aprecia en la palpación de la zona o en la exploración radiológica. Otra de las complicaciones osteomusculares a tener en cuenta es el llamado Síndrome Musculoesquelético de Pastan. Se trata de

un síndrome autolimitado de 3-4 días de duración, relacionado con el consumo de heroína marrón y caracterizado por la presencia de fiebre, periartritis y mialgias intensas de localización paravertebral (cervical y lumbosacra) que no remiten con el consumo de heroína como sucedería en el síndrome de abstinencia, sino que se agravan. Su etiología está aun por determinar aunque se relaciona con patología infecciosa (VHB, Gonococo), con los adulterantes de la heroína o con mecanismos de tipo inmunológico.

Oculares.

La retinopatía por talco es una afectación ocular propia de los UDVP relacionada con la presencia de partículas de talco que forman microémbolos en el torrente sanguíneo que afectan a las arterias de la retina. La existencia de otras sustancias en el "corte" de la heroína como la quinina también se han relacionado con otras patologías oculares como la ambliopía o la atrofia óptica.

Dermatológicas.

También están relacionadas fundamentalmente con el consumo por vía parenteral. La inyección repetida da lugar a la existencia de marcas de venopunción en los trayectos venosos, escaras, cicatrices hiperpigmentadas y edemas en las extremidades por esclerosis de los vasos linfáticos. En otras ocasiones son reacciones alérgicas agudas en forma de urticaria que afectan de forma parcial o total a la superficie corporal y se relacionan con las sustancias adulterantes de la heroína.

Síndrome febril autolimitado.

Relacionado con el consumo de heroína por vía parenteral, se caracteriza por la aparición súbita tras la inyección de: fiebre, escalofríos y malestar general que se mantiene a lo largo de 24 horas para desaparecer de forma espontánea. Se ha relacionado con " pirógenos " bien de los adulterantes de la heroína o de las bacterias y/o sus endotoxinas.

Junto a las comentadas, existe otro grupo de complicaciones de tipo traumatológico relacionadas directamente con la forma de vida de la población heroínómana, frecuen-

temente implicada en accidentes de tráfico, reyertas, heridas por arma blanca o arma de fuego, etc.

COMPLICACIONES SOMÁTICAS INFECCIOSAS

Son las más frecuentes, si excluimos al síndrome de abstinencia, y suponen entre el 30 y el 60 % de los ingresos hospitalarios de los heroínómanos (Tabla II). Por lo general,

heroína por vía intravenosa, se relaciona con las lesiones producidas a nivel valvular, principalmente en la v. tricúspide, por material insoluble que acompaña a la heroína y favorece la formación de trombos susceptibles de ser colonizados por gérmenes y formar vegetaciones sépticas. El Estafilococo aureus es el responsable de más de la mitad de los casos, seguido por *Streptococo viridans*, *Enterococo*, *Enterobacterias* y hongos (*Cándida* sp), que colonizan y contaminan la superficie de la piel y mucosas, los útiles de inyección e incluso la propia droga y son

Tabla II. Complicaciones somáticas infecciosas

Cardiovasculares	Endocarditis infecciosa, tromboflebitis séptica
Hematológicas	Bacteriemias, sepsis, shock tóxico
Pulmonares	Neumonías embólicas sépticas, bronconeumonías, neumonitis, abscesos de pulmón, tuberculosis
Neurológicas	Abscesos cerebrales, cerebelosos, epidurales, meningitis bacterianas
Gastrointestinales	Gingivitis, periodontitis, glositis, hepatitis víricas agudas y crónicas (VHB, VHC y VHD)
Musculoesqueléticas	Miositis, fascitis, osteomielitis, osteoartritis séptica
Oculares	Endoftalmitis por <i>Cándida</i>
Dermatológicas	Infecciones cutáneas y de partes blandas (celulitis, fascitis, foliculitis, abscesos, linfangitis)
Genitourinarias	Glomerulonefritis, pielonefritis, cistitis , ETS (Sífilis, gonorrea, herpes, hepatitis víricas y VIH)
Infección por VIH-SIDA	
Otros	Candidiasis generalizada, Tétanos, botulismo

se asocia al uso de drogas por vía parenteral aunque, existen un conjunto de factores que también están implicados y que en mayor o menor medida influyen en su inicio, desarrollo y pronóstico como: malnutrición, higiene personal deficiente, contaminación del material utilizado en la preparación y consumo, contaminación de la heroína o sus adulterantes, alteraciones de la inmunidad, escasa frecuencia de los servicios de salud y preventivos, promiscuidad sexual, etc (Navarro et al., 2002).

Cardiovasculares. Por su frecuencia de presentación y gravedad clínica, la endocarditis infecciosa es la complicación cardiovascular más importante. Asociada al consumo de

introducidos en el organismo a través de la vía parenteral (Nieto y Mejías, 1987). El síndrome clínico se inicia de forma aguda o subaguda y la sintomatología dependerá de la válvula afectada (Tabla III).

Pulmonares .

Frecuentes en población heroínómana , tienen su origen en el paso de gérmenes al parénquima pulmonar desde vías respiratorias altas, por embolismo séptico (endocarditis infecciosa derecha, flebitis, inoculación de heroína contaminada) o aspiración de secreciones de la boca séptica (caries, gingivitis , etc) o de contenido gástrico en el curso de sobredosis de opiáceos. A estos se suma los

Tabla III. Endocarditis infecciosa (síndrome clínico)

Endocarditis derecha (válvula tricúspide)	Endocarditis izquierda (válvulas mitral y aórtica)
<ul style="list-style-type: none"> - Aguda - Cuadro febril agudo - Escalofríos - Deterioro del estado general - Dolor pleural - Tos - Expectoración purulenta y/o hemoptóica - Insuficiencia cardíaca congestiva (embolismos sépticos) - Soplo de insuficiencia tricúspide tardío - Buen pronóstico 	<ul style="list-style-type: none"> - Subagudo - Febrícula - Soplo cardíaco (sistólico) - Roturas del aparato valvular y/o subvalvularl - Esplenomegalia - Embolismos sépticos sistémicos - Fenómenos vasculares periféricos (petequias, hemorragias, manchas de Roth, nódulos de Osler, etc) - Fallo renal agudo - Peor pronóstico

efectos tóxicos de la propia heroína sobre el pulmón: hipoventilación, depresión de los reflejos de la tos, del estornudo y del cierre de la glotis, disminución de la movilidad y de la fagocitosis de los leucocitos que, unidos a la existencia de un tabaquismo muy marcado en esta población, favorecen la aparición de todo tipo de patologías: neumonías, bronconeumonías, abscesos de pulmón y de forma muy especial tuberculosis pulmonar con un apartado especial en este capítulo.

Neurológicas.

Por lo general se trata de meningitis supurada, abscesos cerebrales, epidurales o subdurales acompañando a endocarditis bacteriana y, en otros casos, por continuidad de una osteomielitis vertebral.

Gastrointestinales.

La patología infecciosa puede afectar a diferentes niveles y órganos del tubo digestivo. Por su frecuencia de presentación y gravedad destacamos la afectación hepática por los virus de la hepatitis B (VHB) y de la hepatitis C (VHC), que merecen un apartado especial en este capítulo. Con similar frecuencia de presentación pero, de menor gravedad, son los procesos infecciosos localizados en la cavidad oral con caries que afectan a parte o la totalidad de la piezas dentarias y frecuentes episodios de periodontitis, gingivitis, etc; cuyo origen es la falta de hábitos higiénicos y dietéticos

Musculoesqueléticas.

La diseminación hematogena en bacteriemias o las metástasis sépticas en las endocarditis pueden dar lugar a osteomielitis u osteoartritis al localizarse los gérmenes en el hueso o las articulaciones. El dolor localizado, la fiebre o febrícula y el derrame articular (monoarticular) en el caso de las osteoartritis son las manifestaciones fundamentales, variando la intensidad en función del agente etiológico; mas solapadas en las producidas por pseudomona y con mayor afectación del estado general en el caso del estafilococo.

Oculares.

La mas importante es la endoftalmitis candidiásica relacionada con el consumo por vía intravenosa de heroína contaminada por la cándida albicans. El uso de limón en la dilución de la heroína (heroína marrón) previa a ser inyectada favorece su presentación ya que es un excelente medio de cultivo de la cándida. La diseminación hematogena y su llegada, entre otros, al ojo da lugar a un cuadro clínico de dolor ocular difuso, fotofobia, escotomas y visión borrosa que puede evolucionar a la pérdida de la agudeza visual y ceguera. El examen oftalmoscópico muestra la presencia de exudados algodonosos, redondeados y de bordes filamentosos que se extienden al humor vítreo. En fases avanzadas se complica con uveitis posterior con absceso del vitreo y fibrosis preretiniana que puede dar lugar a desprendimiento de retina,

ablandamiento del globo ocular, atrofia del ojo y ceguera permanente (Martín et al., 1997).

Dermatológicas. Muy habituales en UDVP, tienen su origen en las condiciones inadecuadas y la falta de asepsia con la que se produce la inyección o con la contaminación de la propia heroína o sus adulterantes. Por regla general son producidas por el estafilococo aureus aunque también se han hallado: estreptococos, bacilos gram negativos, anaerobios y cándidas. Entre las mas frecuentes destacan: dermatitis, foliculitis, abscesos subcutáneos, celulitis, linfangitis, fascitis, miositis y flebitis sépticas, que pueden complicarse por extensión de la infección a zonas vecinas (osteo- articulares) o diseminarse por vía hematogena en el caso de la flebitis séptica y afectar a endocardio.

Genitourinarias. La falta de hábitos higiénicos y la promiscuidad sexual son fuente de frecuentes infecciones urinarias (uretritis, cistitis, etc) así como de enfermedades de transmisión sexual (ETS): sífilis, gonococia, tricomoniasis, Chlamydia, condilomas acuminados, herpes genital, etc; con mayor incidencia en la mujer y especial gravedad en pacientes inmunodeprimidos (Neshin, 1997).

Otros . El tétanos es una de las complicaciones infecciosas mas graves en los UDVP. Se relaciona con el consumo de heroína inyectada por vía subcutánea, debido al efecto irritante que produce la heroína y las sustancias del "corte" dando lugar a necrosis tisular y formación de abscesos, substrato anaerobio en el que se desarrolla el Clostridium tetani. El cuadro clínico presenta características diferenciales respecto a la población general ya que el trismus suele aparecer tardíamente y los mas habitual es la presencia de rigidez de la musculatura paravertebral y fiebre que evoluciona rápidamente a tétano-espasmo y coma. La mortalidad se sitúa en torno al 50% y es mas alta entre los pacientes jóvenes, los ancianos y los drogodependientes (Berkow et al., 1994). Asociado, también, al uso de heroína por vía parenteral se han descrito cuadros de botulismo y síndrome neurológicos que remedan a este. El sustrato es semejante al del tétanos, abscesos cutáneos y/o celulitis a

partir del cual se produce un cuadro neurológico caracterizado por una parálisis simétrica descendente, disfonía, disfagia y disnea.

Los UDVP tienen un gran riesgo de desarrollar infecciones por hongos, principalmente por el género Cándida, que afectan a diferentes órganos y sistemas. Uno de los cuadros mas graves es la denominada Candidiasis diseminada, que afecta a heroínómanos por vía parenteral que realizan la disolución de la droga con limón, vehículo de la cándida. Clínicamente se caracteriza por la presentación de un cuadro febril, por lo general autolimitado, acompañado de afectación multiorgánica: lesiones cutáneas (nódulos subcutáneos dolorosos y pustulosos en zonas pilosas); lesiones oculares (corioretinitis, uveitis, epiescleritis, panuveitis y endoftalmitis); osteoarticulares (tumorcación condrocotal, espondilitis vertebral, sacroileitis, etc) y excepcionalmente otros órganos (pleuropulmonar, endocardio, etc) (Martín et al., 1997).

Diagnóstico:

La gran diversidad de complicaciones infecciosas y no infecciosas así como la disparidad de órganos y sistemas afectados, hace difícil establecer un protocolo que englobe la totalidad de pruebas necesarias para alcanzar un diagnóstico correcto. Como regla general podemos seguir el resumido en la (tabla IV), que se completará con las pruebas específicas para cada patología y territorio afectado.

Tratamiento:

El tratamiento de las complicaciones infecciosas asociadas al consumo de heroína estará condicionado por la situación orgánica del paciente y el tipo de patógeno implicado en las mismas, siendo de vital importancia su identificación a través de hemocultivos o cultivos de muestras del foco de infección. Como ya ha sido comentado los mas frecuentes son: Staphylococcus aureus, Streptococcus viridans, Enterococo, Enterobacterias, Pseudomonas, hongos (Cándida), además del BK y los virus de la hepatitis B, hepatitis C y de la inmunodeficiencia

**Tabla IV. Complicaciones somáticas asociadas al consumo de heroína
(Protocolo Diagnóstico)**

<ul style="list-style-type: none"> - Hemograma completo - Bioquímica general - Bioquímica especializada. Estudio Inmunológico (Ac antinucleares, factor reumatoide, inmunocomplejos circulantes, complemento , etc) - Sistemático de orina - Serología : VHB, VHC, LUES y VIH - Microbiología : Hemocultivos Cultivos de cualquier foco séptico primario o metastásico - Prueba cutánea PPD - Radiología de torax - Ecocardiograma transtorácica o transesofágica (endocarditis) - ECG - Citología cervicovaginal
--

ciencia humana ; que dan lugar, entre otras, a las siguientes pautas de tratamiento (Martín et al., 1997; Navarro et al., 2002; Mensa et al., 2003):

- Infecciones de la piel:
 - 1° CLOXACILINA 500-1000 mg /6 h.
 - 2° AMOXICILINA-CLAVULANICO 500-875mg/125mg / 8h.
 - 3° CEFPROZIL 500 mg/12h.
- Endocarditis:
 - 1° CLOXACILINA 2g/4h + GENTAMICINA 5mg/kg/24h
 - 2° CEFTRIAXONA 2g/12h + VANCOMICINA 1g/12h
- Tromboflebitis:
 - 1° CLOXACILINA
- Osteomielitis hematógena:
 - 1° CLOXACILINA 2g/4h + CEFTAZIDIMA 2g/8h
- Fiebre de origen desconocido:
 - a) Menos de 12 h. de duración sin criterios de gravedad (Conducta expectante)
 - b) Mas de 12 h. de duración o con criterios de gravedad.
CLOXACILINA 1-2g/4h + GENTAMICINA 5mg/kg/día
- En caso de alergia a las penicilina:
LEVOFLOXACINO o MOXIFLOXACINO

- Candidiasis :
 - KETOKONAZOL 200-400mg/día
 - FLUCONAZOL 200-400 mg/día
 - ANFOTERICINA B asociada o no a 5-FLUOROCITOSINA

En todos los casos, la dosificación, la vía de administración, el tiempo de tratamiento, la hospitalización, la necesidad de intervención quirúrgica, etc; estará en función del tipo de infección, de los órganos implicados y de la afectación del estado general.

TUBERCULOSIS

La tuberculosis (TB) es la infección de mayor prevalencia en el mundo, produciéndose anualmente 8 millones de casos y 3 millones de muertes. Afecta sobre todo a los países en vías de desarrollo, pero también a países desarrollados, en relación con problemas sociales diversos, infección por VIH o insuficiencia de recursos destinados a su control (Redondo et al., 1997; Instituto de Salud Carlos III, 1999).

Es especialmente frecuente en UDVP, pero también es común en los alcohólicos y en los individuos que viven en centros penitenciarios o en ambientes marginales, lo que subraya la importancia de promover y mantener

las medidas de control en estos lugares. Se estima que la incidencia de tuberculosis en los sujetos con infección por VIH es unas 100 veces mayor que en el resto de la población, presentándose en ocasiones en forma de brotes.

A pesar de tener un tratamiento muy eficaz desde los años cincuenta, dista mucho de estar controlada, a lo que se añade otro problema sanitario muy importante como es el de la aparición de resistencias a los fármacos de primera línea, ligado frecuentemente a tratamientos anteriores mal realizados y a la infección por VIH, situaciones ambas muy relacionadas con la condición de drogodependiente. La tuberculosis multirresistente, definida como aquella que no responde al menos a 2 fármacos de primera línea, generalmente Isoniazida y Rifampicina, plantea graves consecuencias, como son la elevada mortalidad y el riesgo de contagio del personal sanitario (De March y García, 1998).

En España la tuberculosis supone un problema de salud importante. La tasa de incidencia es de unos 40 casos nuevos anuales de enfermedad por cada 100.000 habitantes, 4-8 veces superior a la del resto de países desarrollados. Su distribución por edad, con picos de incidencia en jóvenes y personas mayores, es más característica de países en vías de desarrollo que de países desarrollados, en los que la tuberculosis es una enfermedad de personas mayores producida por la reactivación de una infección previa ocurrida en su infancia o juventud. A nuestra mala situación se une el hecho de ser el país de Europa Occidental con mayor tasa de SIDA y de coinfectados por el VIH (Instituto de Salud Carlos III, 1999).

Es importante distinguir entre dos conceptos diferentes: infección y enfermedad tuberculosa.

La *infección tuberculosa* se produce cuando el sujeto entra en contacto con *Mycobacterium tuberculosis*. Habitualmente, sólo un 10% de las personas infectadas llegan a desarrollar la enfermedad activa, pero estos porcentajes se incrementan si existen factores de riesgo -contagio reciente,

infección por el VIH, enfermedades crónicas debilitantes (diabetes, alcoholismo, silicosis, desnutrición)- la mayoría de ellos muy ligados a la drogodependencia. Así, alrededor del 30% de las personas con VIH que presentan infección latente desarrollarán finalmente TBC activa (Roca y Simón, 1998; Woldehanna y Volmink 2003).

En España se estima que entre un 25-29% de la población está infectada por *Mycobacterium Tuberculosis*, lo cual supone entre 10 y 15 millones de personas.

La *enfermedad tuberculosa* viene definida por la presencia de síntomas y/o hallazgos en la exploración física del paciente sugestivos de enfermedad activa, y que serán variables en función de la localización de la enfermedad. Las localizaciones más frecuentes son: pulmonar, pleural, ganglionar, miliar, meníngea, osteo-articular, gastrointestinal y genitourinaria.

En España la tuberculosis respiratoria es una Enfermedad de Declaración Obligatoria desde principios del siglo XX, pero no así las tuberculosis extrapulmonares, de mayor incidencia en infectados por VIH (en el 27% de los casos es su localización exclusiva) (Instituto de Salud Carlos III 1999). Existe asimismo una considerable subdeclaración; así en 2003 se declararon 6.743 casos de tuberculosis pulmonar (tasa de incidencia de 17 casos por 100.000 habitantes) (Informe de Enfermedades de Declaración Obligatoria 2003; Informe Semanal de Vigilancia Epidemiológica- Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica, junio 2004).

Diagnóstico :

a) *El diagnóstico de infección tuberculosa* se basa en el resultado de la prueba de la tuberculina (PT), Mantoux o PPD. Esta pone de manifiesto un estado de hipersensibilidad del organismo frente a las proteínas del bacilo tuberculoso, que se adquiere después de una infección producida por *M. Tuberculosis* (Grupo de Estudio de Contactos UITB, 1999).

La PT debe realizarse a la población que presente mayor probabilidad de infección y

que podrían beneficiarse de un tratamiento preventivo que evite su progreso a enfermedad, y a todos aquellos sujetos en los que se sospeche enfermedad tuberculosa. La prueba de la tuberculina es segura y fiable en la mujer gestante y no es necesaria en personas con una prueba positiva previa bien documentada (Tabla V).

La interpretación del resultado de la PT depende del tamaño de la induración, de los factores de riesgo epidemiológicos y de la situación médica del individuo. En relación con población drogodependiente, se debe

considerar la PT positiva siempre que sea > 5 mm sobre todo si se trata de pacientes VIH + (en éstos incluso ante PT-) o contactos próximos de personas con TB pulmonar o laringea. Cuando la induración es inferior al diámetro indicado se considera negativa. No obstante, en drogodependientes, dada la posible inmunodepresión, habrá de realizarse el efecto Booster.

Efecto Booster o de empuje: La respuesta inmunológica al contacto con *Mycobacterium tuberculosis* (infección antigua o vacunación BCG) puede atenuarse con el tiempo o en

Tabla V: Indicaciones de PT de especial interés en la asistencia a drogodependientes:

1. Toxicómanos, incluido alcohólicos, sobre todo si se asocia con infección VIH.
2. Empleados o residentes en instituciones como hospitales, prisiones y centros de deshabituación de toxicómanos.
3. Personas procedentes de áreas del mundo con incidencia elevada de TB.
4. Embarazadas en las siguientes situaciones:
 - síntomas sugestivos de TB
 - infección VIH u otros factores de riesgo de TB
 - contacto con personas con TB pulmonar o laringea
 - inmigrantes de áreas con alta incidencia de TB.

situaciones de inmunodepresión, siendo la PT falsamente negativa. Para descartarlo, en estos casos debe repetirse la PT siete días después, pues la primera aplicación sirve de estímulo a la respuesta inmunológica. Este resultado debe considerarse como primero a efectos de seguimiento (no confundir con viraje tuberculínico) (Redondo et al., 1997 ; Grupo de Estudio de Contactos UITB, 1999).

Viraje o conversión tuberculínica: consiste en la detección de un incremento en la induración >10 mm en una persona con respuesta negativa a la tuberculina en los dos años previos.

b) Para el diagnóstico de certeza de TB pulmonar es absolutamente necesaria la obtención de muestras adecuadas (3 esputos en días consecutivos) para realizar los cultivos que muestren el crecimiento de colonias de *Mycobacterium tuberculosis*. En los casos en donde no es posible obtener la confirmación bacteriológica y se mantiene una fuerte sospecha diagnóstica, la decisión de iniciar el tra-

tamiento se basará en un conjunto de datos clínicos, radiológicos y de laboratorio.

Los síntomas respiratorios más frecuentes de la TB pulmonar son la tos prolongada de más de 1-2 semanas, el dolor torácico y la hemoptisis. Otros síntomas sistémicos habituales son la fiebre, la sudoración nocturna, astenia, anorexia y pérdida de peso. Las anomalías en las radiografías de tórax pueden ser sugestivas pero nunca son diagnósticas de Tuberculosis.

Aproximadamente el 19% de los casos de TB (27% si VIH+) son exclusivamente extrapulmonares. La sintomatología en estos casos depende de la localización de la enfermedad. Debe ser considerada en el diagnóstico diferencial de pacientes enfermos con síntomas sistémicos que tengan factores de riesgo para TB, realizando estudios microbiológicos y bioquímicos de distintos fluidos (orina, LCR, pleural, peritoneal o sinovial) dependiendo de la sospecha clínica.

En algunos casos será preciso someter al paciente a técnicas invasivas que permitan obtener muestras tisulares para proceder a estudio anatomopatológico y cultivo de micobacterias (García et al., 2003).

Tratamiento de la infección tuberculosa latente (Quimioprofilaxis Secundaria):

Debe diferenciarse entre la Quimioprofilaxis Primaria, administración de Isoniacida durante 2-3 meses, con el fin de evitar la infección tuberculosa, por tanto antes de que el paciente sea positivo para la tuberculina, de la Quimioprofilaxis secundaria, o tratamiento de la infección tuberculosa latente, que intenta evitar el desarrollo de la enfermedad tuberculosa en aquellos individuos ya infectados (por tanto tuberculin-positivos). El tratamiento en este último caso será de mayor duración (6-12 meses).

La Quimioprofilaxis Secundaria (en adelante QP) es actualmente la medida de mayor eficacia en la prevención del paso de infección a enfermedad. Se ha demostrado que entre un 38 y un 50% de enfermos VIH negativos y hasta un 72% de VIH positivos con tuberculosis, en los meses previos al diagnóstico tuvieron oportunidades perdidas de prevenir la enfermedad que no fueron aprovechadas. Por otra parte, se ha demostrado que la QP proporciona una elevada protección frente a la aparición de la enfermedad tuberculosa, superior al 80% durante un periodo mínimo de 30 años (Vidal y Souza, 1999; Recomendaciones SEPAR, 2002).

Al tratarse de colectivos con factores o situaciones de riesgo, en los que se diagnostica actualmente en torno al 40-50% de los nuevos casos de TB en España, se deberá tratar a todas las personas independientemente de la edad si PT \geq 10 mm (ó \geq 5 mm si contacto reciente de pacientes con TB, infección VIH, o evidencia Rx de TB antigua). Si el recuento de linfocitos CD4 es inferior a 500 μ l, debe recibir quimioprofilaxis (QP) incluso si el test de la tuberculina es negativo (García et al., 2003).

Antes de iniciar un tratamiento de QP se debe descartar la presencia de enfermedad

activa mediante la historia clínica, exploración física y una radiografía de tórax. De existir la mínima sospecha de actividad de la enfermedad, antes de realizar una monoterapia con Isoniazida es prudente esperar a los resultados de los cultivos de esputo, o si no fue posible obtenerlos o no se considera oportuno esperar resultados, es preferible iniciar tratamiento con Isoniazida (H), Rifampicina (R) y Pirazinamida (Z) 2 meses y seguir con HR durante 2 meses más (total 4 meses).

* La pauta estándar de QP se realiza con Isoniazida (H) a una dosis diaria de 5mg/kg (max. 300mg día) o 2 veces/ semana 15 mg/kg (max 900mg), en ayunas durante 6-12 meses según los casos (UITB, 1999; Smieja et al., 2000). En niños, contagios recientes y en pacientes con lesiones fibróticas antiguas en la radiografía de tórax se recomienda una pauta de 9 meses de duración. En pacientes VIH positivos se recomienda la pauta de 12 meses (Wilkinson, 2000).

* Los pacientes en los que está contraindicada profilaxis con H o han estado en contacto con TB multirresistente deben ser valorados por personal especializado para la administración y control de pautas alternativas (Documento de Consenso sobre la Prevención y Control de la Tuberculosis en España, 1999; Martínez et al., 2000).

Dado que generalmente se trata de pacientes ADVP, con posible etilismo, hepatopatía, antecedentes de VHB o VHC y VIH+, durante la QP han de valorarse frecuentemente la aparición de signos y síntomas de toxicidad por fármacos. Se recomienda realizar una bioquímica antes de su inicio y, en todos los pacientes, la monitorización de pruebas de función hepática al menos una vez al mes en los dos primeros meses de tratamiento y siempre que existan síntomas sugestivos de toxicidad. La QP se debe retirar si se produce una elevación mayor de 5 veces el valor normal de GOT o GPT, o si existe evidencia clínica de hepatitis.

La cumplimentación del tratamiento de la infección TB latente se basa en el número total de dosis administradas y no sólo en la duración de las pautas. En caso de inte-

rrupción de este tratamiento (circunstancia frecuente en caso de drogodependientes mal controlados), si la interrupción es esporádica o inferior a dos meses se debe reiniciar hasta que el paciente tome el número total de dosis programadas originalmente (por ejemplo 270 dosis en la pauta de 9 meses, etc). Por el contrario si la interrupción es superior a dos meses, se debe reevaluar al paciente para descartar actividad y reiniciar la quimioprofilaxis.

La QP de la infección tuberculosa sólo puede realizarse una vez en la vida de cada persona (a diferencia de la QP primaria, que puede repetirse cuantas veces sea necesaria)

Tratamiento de la tuberculosis :

Dadas las peculiaridades clínicas y terapéuticas de estos pacientes, la prescripción del mismo deberá realizarse en la asistencia

especializada. Los fármacos a utilizar se clasifican en dos grupos:

- Primera Línea, de elección para el tratamiento de casos nuevos: Isoniazida (H), Rifampicina (R), Pirazinamida (Z) y Estreptomina (S) con acción bactericida y Etambutol (E) con acción bacteriostática.
- Segunda línea: con menos actividad y más efectos secundarios por lo que se aconseja su uso por personal especializado (Protionamida, Kanamicina) (García et al., 2003).

El papel de la Red de Atención al Drogodependiente estará centrado fundamentalmente en facilitar la retención de los drogodependientes en programas de tratamiento de TB e incrementar su adherencia a través de los Programas de Mantenimiento con sustitutivos (Volmink y Garner, 2000; Informe do Programa Galego de Prevención e Control da Tuberculose, 2003) (Tabla VI).

Tabla VI. Control del tratamiento de la TB:

<p>- Tan eficaz como el aislamiento estricto son unas normas básicas de higiene durante las primeras semanas del tratamiento: taparse la boca al toser o estornudar (preferiblemente utilización de mascarilla), usar pañuelos desechables y ventilar bien las habitaciones.</p> <p>- Deben ser remitidos al hospital para valorar hospitalización:</p> <ul style="list-style-type: none"> • formas graves de la enfermedad • asociación de enfermedades crónicas, inmunosupresión • VIH (+) • pacientes que requieran exploraciones complementarias complejas • pacientes que presentan riesgo alto de incumplimiento del tratamiento de forma ambulatoria (vagabundos, ADVP, etilismo crónico) cuando no es posible un tratamiento directamente observado (TDO) <p>- Comunicar el caso, pues se trata de una enfermedad de declaración obligatoria</p> <p>- Durante el tiempo que dure el tratamiento, comprobar la adherencia y que no existen errores en la medicación.</p> <p>- Se recomienda utilizar preparados que combinan fármacos cuando sea posible: <i>Rifater®</i> (RHZ) y <i>Rifinah®</i> (RH) que favorecen el cumplimiento del tratamiento, disminuyen la posibilidad de monoterapia y evitan la aparición de resistencias.</p> <p>- Comprobar la eficacia del tratamiento: clínica, radiológica y microbiológica: los cultivos deben negativizarse entre los 2-3 meses.</p> <p>- Detectar precozmente iatrogenia: valoración clínica y analítica ante cualquier síntoma</p> <p>- En pacientes en los que se sospeche incumplimiento, inmunodeprimidos, y cuando se han precisado pautas alternativas de tratamiento por intolerancia o resistencia (retratamientos), deben realizarse baciloscopia y cultivo a los 6,12 y hasta 18 y 24 meses tras suprimir el tratamiento.</p> <p>- Tener presente la posibilidad de recaída (en un paciente con tratamiento correcto previo) y de fracaso terapéutico (persistencia de cultivos positivos).</p> <p>- Ante la aparición de efectos adversos a los fármacos, deberá remitirse de forma inmediata para su valoración en asistencia especializada.</p>

La dosificación de los fármacos antituberculosos puede realizarse en pautas diarias o intermitentes (2 – 3 veces / semana), lo que facilita su administración en caso de necesidad de tratamiento directamente observado (TDO). Éstos mejoran significativamente la efectividad de los tratamientos disminuyendo los fracasos terapéuticos y las recaídas y reduciendo la aparición de resistencias. Siempre que sea posible, deberá hacerse coincidir con la administración del tratamiento sustitutivo (Wilkinson, 2000).

La pauta de 6 meses (2HRZ+4HR) se considera actualmente de primera elección (Martínez et al. 2000), aunque no siempre es aplicable en el caso de pacientes drogodependientes, ya sea por resistencia o intolerancia, ya sea por interacciones de Rifampicina con la metadona o con los inhibidores de la proteasa (IP) empleados en pacientes con infección por el VIH.

Estudio de contactos :

Se considera *contacto* al individuo que ha mantenido relación con un enfermo de TBC. Tienen que considerarse los contactos frecuentes y los esporádicos, valorando en cada situación los límites del estudio (Tabla VII).

El estudio de contactos a partir de un caso índice inicial (el primero que conocemos), tiene como objetivos:

- a) Diagnosticar a enfermos o infectados (casos secundarios)
- b) Tratar precozmente a los enfermos y a los infectados que lo precisen
- c) Reconstruir la cadena de transmisión para identificar, siempre que se pueda, al caso índice auténtico

Se trata de un estudio trascendental para el diagnóstico precoz de los casos, con la consiguiente mejora de la supervivencia de estos pacientes, así como para el descenso de la incidencia de futuros casos que no tratados mediante QP, serán más susceptibles de desarrollar la enfermedad clínica en los años siguientes debido a sus factores de riesgo.

Protocolo de estudio: Se realizará mediante la aplicación de la Prueba de Tuberculina: Aplicación mediante inyección intradérmica de 0,1 ml de tuberculina (PPD-TR 23), equivalente a 2 UT, en la cara anterior del antebrazo (marcar con un círculo el lugar de aplicación). La lectura se realizará a las 72 horas (3 días) de su aplicación, mediante la medida en mm del diámetro transversal de la induración producida en el lugar de aplicación (sin con-

Tabla VII. Indicaciones del estudio de contactos

<p>1.- En TB pulmonar se recomienda revisar a todos los contactos durante el periodo de tiempo que el paciente ha tenido síntomas respiratorios incluyendo tos. Si no se conoce han de valorarse los contactos durante los tres meses que preceden al primer cultivo (+).</p> <ul style="list-style-type: none"> - Convivientes con el caso índice. - Contactos muy cercanos: novios, visitas frecuentes al domicilio o contactos estrechos en el lugar de trabajo o equivalentes. - Contactos casuales: será necesario el estudio si el caso índice tiene cultivo positivo y los contactos son pacientes de riesgo o el caso índice es altamente contagioso (contagio a > 10 % de los convivientes). La exposición es significativa cuando la convivencia en una misma habitación supera las 8 h. <p>2.- En los casos de TB extrapulmonar sólo se realizará control de contactos en las siguientes circunstancias del caso índice:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Clínica de infección reciente como eritema nodoso o meningitis. - Si es VIH (+) - Si es un niño <p>3.- Para Prevención y Control de la Tuberculosis en estos colectivos de riesgo, se recomienda la realización de la prueba de tuberculina al ingreso en instituciones cerradas.</p>

tar eritema). Deberá realizarse por personal entrenado.

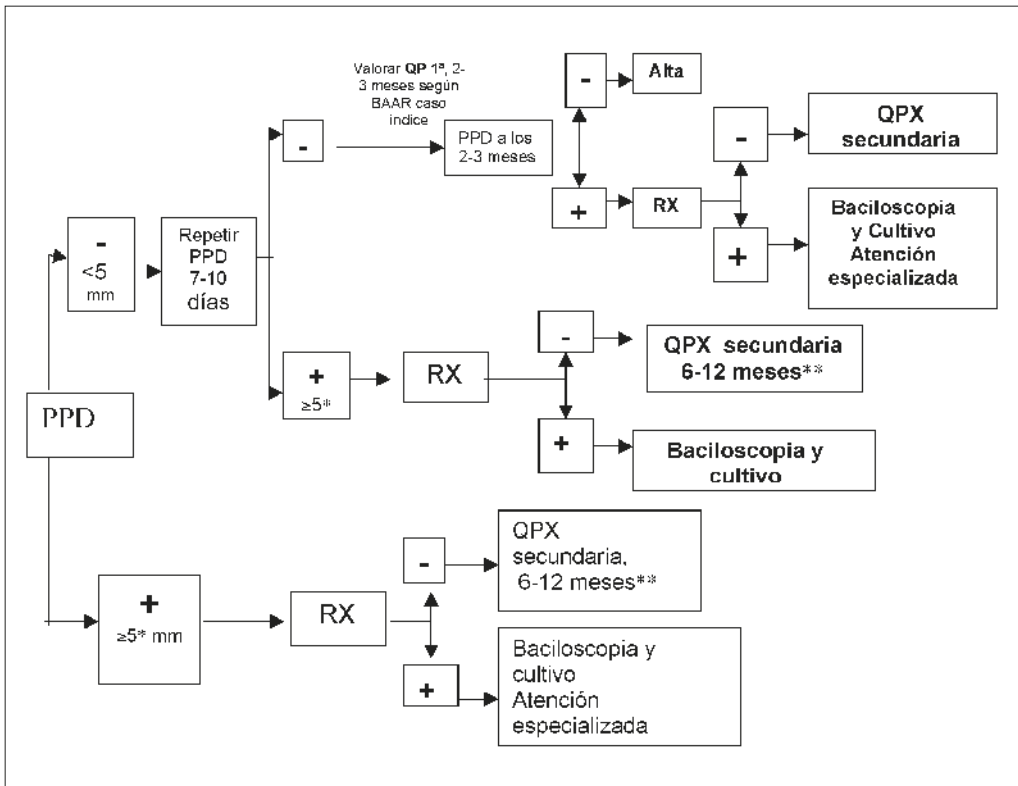
Es importante controlar todos los contactos censados y tener previstos métodos de captación para los que no acudan al estudio, así como facilitar la adherencia a la Quimioprofilaxis mediante TDO, reduciendo al mismo tiempo la incidencia de enfermedad tuberculosa y la aparición de resistencias (Figura 1)

Vacunación antituberculosa :

En general, se acepta que la BCG no tiene indicación más que en los países en desarro-

llo que no disponen de otros medios para el control de la TB. En los países desarrollados, salvo excepciones, como el Reino Unido y el País Vasco en España, su empleo sólo se indica de forma muy individualizada y en situaciones muy especiales: a) niños que vuelven a un país de alta incidencia; b) niños en contacto con bacilíferos incumplidores recalcitrantes, y c) cooperantes que viajan al tercer mundo. En España la conferencia de consenso para el control de la TB desautorizó ya en 1991 su empleo de forma sistemática (Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis, 1992).

Figura 1. Estudios de contactos en drogodependientes



• Convivientes y contactos frecuentes de enfermos tuberculosos bacilíferos, en infectados por VIH o con otros factores de riesgo.

** Valorar según VIH u otros factores de riesgo.

INFECCIÓN POR VHB Y VHC

El consumo de heroína por vía parenteral es uno de los factores de riesgo más genuinos para adquirir una hepatitis B o C. Del 20 al 50 % de los pacientes UDVP reconoce haber presentado en algún momento una hepatitis clínicamente manifiesta en una o más ocasiones. La prevalencia de la infección por VHB es elevada, alrededor del 80 % de los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) poseen marcador serológico de infección presente (HbsAg) o, lo que es mucho más frecuente, pasada (antiHBs o antiHBc) (Torella et al., 1993). La infección por virus D se detecta aproximadamente en la mitad de los UDVP con infección activa por VHB y HbsAg en suero (Tennant, 2001). Sin embargo, en los últimos años es la infección por el VHC la que ha cobrado mayor protagonismo.

En España están infectados por el VHC un 1 a 2 % de la población. La frecuencia de anti-VHC en UDVP oscila entre el 45 y el 90 % según las series, al menos el 50 % de los nuevos casos de hepatitis C acontecen en este grupo de personas, y además estos pacientes mantienen habitualmente una infección crónica que se asocia sistemáticamente con hepatitis crónica o cirrosis (Afdhal, 2002; Carmena, 2003). Aunque hay variaciones según las zonas, parece que algunos genotipos del VHC son más frecuentes en UDVP que en los sujetos infectados por otro mecanismo. En nuestro país la prevalencia del genotipo 3-a es particularmente elevada en este grupo de riesgo aunque, también lo es la infección asociada a otros genotipos lo que probablemente refleja múltiples exposiciones al VHC. La mayor parte de los pacientes con hepatitis B o C aguda tienen una infección asintomática y el diagnóstico es generalmente casual tras encontrar signos de afectación hepática en estudios analíticos rutinarios.

INFECCIÓN POR EL VHB

El síndrome clínico relacionado con la Hepatitis B Aguda es de presentación variable y en torno al 10 % de los pacientes presentarán sintomatología tras un periodo de incubación variable de entre dos y seis meses. Esta consiste en astenia intensa, mialgias, anorexia, náuseas, vómitos, febrícula, dolorimiento en área hepática y orinas colúricas durante algo menos de una semana, posteriormente aparece ictericia y desaparecen los síntomas generales. La duración de la fase icterica es variable siendo el promedio de tres semanas. A continuación la fase de convalecencia en la que suelen observarse únicamente molestias digestivas y en el área hepática. Con menos frecuencia aparecen otras dos formas: cuadros sin ictericia y cuadros colestásicos (mayor elevación de bilirrubina e intenso prurito). Muy rara vez la hepatitis B aguda tiene un curso rápido hacia una hepatitis fulminante con fallo hepático agudo. La mayor parte de las veces tras la infección aguda por VHB, sintomática o no, el paciente se cura, elimina el virus y queda con un estado de inmunidad permanente (Anti-HBs positivo).

Aproximadamente un 5-10 % de los adultos, evolucionan hacia una hepatitis B crónica, que se define por la persistencia de HbsAg durante más de 6 meses. Tras el diagnóstico de cronicidad es necesario valorar si existe replicación viral mediante la determinación del HbeAg y DNA del virus en suero. En la mayor parte de los pacientes que desarrollan una hepatitis crónica, la fase replicativa viral (HbeAg+) permanece alta mucho tiempo incluso toda la vida, aunque también es posible la seroconversión de forma espontánea en aproximadamente un 10-20 % de los pacientes. Desaparece el HbeAg y aparece el anticuerpo Anti-Hbe con ausencia de DNA viral en suero; se ha interrumpido la replicación del VHB y el paciente se convierte en portador crónico. En ocasiones, se produce una reactivación de la replicación del VHB a los pocos meses o después de años de la seroconversión, bien de forma espontánea o

inducida por la sobreinfección por VIH o por un tratamiento inmunosupresor.

La hepatitis B crónica precisa, en ocasiones, de biopsia hepática que permite clasificar la lesión hepática según el grado de actividad histológica y de fibrosis (Índice de Knodell). Aproximadamente el 10 % de los pacientes con hepatitis B crónica desarrollan una cirrosis hepática. La evolución a carcinoma hepatocelular es especialmente frecuente en los pacientes con hepatitis B crónica y cirrosis; por ello se recomienda cribado en intervalos de 6 meses a 2 años con determinación de alfa-fetoproteína y ecografía, si bien en los pacientes con AntiHbe+ y transaminasas normales no se recomienda el screening, al menos en los primeros 5-10 años.

INFECCIÓN POR EL VHC

La hepatitis C aguda cursa habitualmente (más del 80 %) sin síntomas y puede resolverse completamente de forma espontánea en aproximadamente un 15 % de los casos, desapareciendo el RNA viral del suero por regla general en menos de 4 meses. El periodo de incubación de la hepatitis C aguda es de 6-12 semanas y cuando se manifiesta sintomática suele presentar astenia, anorexia e intolerancia alimentaria, con o sin ictericia, que cede espontáneamente en semanas, siendo el riesgo de fallo hepático fulminante mínimo (menor del 1 %). La serología se positiviza habitualmente (90 %) tres meses después del contagio aunque puede tardar hasta nueve meses; en este "periodo de ventana" el paciente ha sido contagiado pero no se detectan marcadores serológicos. Las formas graves de hepatitis C aguda se relacionan habitualmente con la existencia de coinfecciones por el VHB o el VIH (NIH Conference, 2000).

El 80-85 % de los pacientes infectados por VHC desarrollan infección crónica, hepatitis C crónica, con RNA positivo en sangre. La mayoría de los casos se descubren de forma casual por una elevación de las transami-

nasas, generalmente menos de diez veces su valor normal. El diagnóstico definitivo se realiza a partir de los cambios histológicos compatibles con inflamación crónica del hígado lo que requiere la práctica de una biopsia hepática que permite clasificarlos de acuerdo al índice de Knodell. De ellos un 20 % evolucionan a cirrosis, con un riesgo entre 1-4 % al año de desarrollar carcinoma hepatocelular (Seeff et al., 2000 ; Lauer y Walker, 2002). El tiempo de evolución oscila entre 20 y 30 años, siendo menor en el caso de coinfección por VIH, alcoholismo, mujeres mayores de 30 años o aquellos que contraen la infección más jóvenes (Schiff, 1997; Tamai et al., 2000). El VHC es responsable del 50-70 % de todos los hepatocarcinomas.

Las condiciones marginales de vida de muchos heroinómanos hacen que estén particularmente expuestos a sufrir infecciones por virus de hepatitis no parenterales, especialmente el VHA, aunque también se ha señalado que la infección por VHE es frecuente en determinados sujetos, especialmente en los que viajan a países donde esta infección es endémica. Por este motivo es recomendable investigar la situación inmunitaria de los adictos frente a VHA y VHB y ofrecerles la posibilidad de vacunarse si no tiene marcadores de infección (Tennant, 2001). Asimismo, es muy frecuente la coinfección de VHB y VHC. Aunque no se puede afirmar de forma taxativa, parece que es la infección por VHB la que facilita o acelera el desarrollo de la enfermedad crónica por VHC. En cualquier caso, la coinfección persistente por ambos virus evoluciona peor que la de cada virus por separado. Otro factor que empeora el curso de cualquier infección viral crónica en el toxicómano es el abuso de alcohol, frecuente en este colectivo.

La infección por VIH tiene gran repercusión sobre el curso de las infecciones por virus de hepatitis, especialmente por VHC. La coinfección por VIH y VHC es de suma importancia al ser dos virus que se potencian y suman las cargas vírales (Serfaty, 2001). En España alrededor del 80-90 % de los UDVP portadores de infección por VIH están infectados

también por VHC. La infección por VIH en sus fases iniciales agrava el curso de la infección crónica por VHC establecida con anterioridad, aumentando la viremia y acelerando la evolución cirrótica. Si bien, antes de la irrupción del HAART (tratamiento antiretroviral altamente efectivo) era infrecuente observar complicaciones asociadas a la cirrosis, en el momento actual, tras mejorar la supervivencia y disminuir de forma llamativa la aparición de infecciones oportunistas, dichas complicaciones están siendo motivo habitual de ingreso hospitalario.

Tratamiento :

Actualmente se recomienda la vacunación frente al VHB en grupos de riesgo, en adolescentes y en recién nacidos, debiendo realizarse grandes esfuerzos por vacunar, en la etapa inicial de consumo, a la población drogodependientes (heroinómana) en general y a los UDVP en particular. La prevención de la infección por VHB, especialmente en las personas UDVP, protege al tiempo de la infección por VHD que se ha relacionado con la evolución clínica a la cronificación y el peor pronóstico vital. La inmunoprofilaxis postexposición consiste en la administración de gammaglobulina antihepatitis B que contiene títulos altos de anticuerpos Anti-HBs y tiene un efecto preventivo transitorio (vida media de 25 días). En caso de inoculación accidental con un portador del VHB, si se trata de una persona inmunizada no se toma ninguna medida, en caso contrario se utiliza gammaglobulina y se inicia vacunación.

El tratamiento de la hepatitis crónica por el virus B pretende suprimir la replicación del virus antes de que se produzca daño hepático irreversible del tipo de la cirrosis o el carcinoma hepatocelular. Con esta intención se utilizan en la actualidad: interferón, lamivudina, ribavirina y fanciclovir. Los pacientes que reciben tratamiento deben de tener HbeAg positivo y DNA-VHB positivos. El tratamiento con interferón intenta inhibir la replicación viral y se mantiene al menos durante 4 meses esperando que al final del tratamiento desaparezca el DNA y se normalicen las

transaminasas. Esto ocurre entre un 25 y un 40 % de los pacientes, frente al 5 % por año que ocurre en los pacientes no tratados. El efecto secundario más frecuente es un cuadro pseudogripal que aparece en las primeras semanas y puede continuarse en semanas sucesivas con astenia y depresión. Estas molestias obligan a retirar el tratamiento en solo 10-15 % de los casos. La ausencia de respuesta al interferón en un 60 % de los pacientes ha obligado a buscar tratamientos alternativos, a ser posible mejor tolerados y de fácil administración. Así, la lamivudina, un análogo de los nucleósidos de 2ª generación, mejora los test de función hepática y la histología, especialmente en pacientes con elevaciones importantes de transaminasas o con cirrosis avanzada, se puede administrar por vía oral y tiene buena tolerancia, por lo que muchos autores empiezan a considerarlo el tratamiento de elección. Su limitación más importante es la frecuente (15-25 %) aparición de resistencias, ya que su utilización prolongada puede facilitar la selección (Chien, 1999). Existen en marcha ensayos con fármacos antivíricos combinados que probablemente mejoren las tasas de seroconversión.

Puesto que no existe una vacuna activa frente al VHC y que la profilaxis post-exposición con gammaglobulina no es eficaz, la única posibilidad terapéutica una vez detectada la infección crónica por VHC es el tratamiento (Vogel, 1999). Probablemente los mayores avances en la infección por VHC se han hecho en lo que respecta al tratamiento. Está indicado en pacientes entre 18 y 60 años, con GOT persistentemente elevadas, con VHC-RNA positivo en suero y con evidencia de hepatitis crónica con fibrosis o actividad inflamatoria moderada en la biopsia hepática. No se debe tratar en principio a los pacientes con cirrosis descompensada, GOT persistentemente normales o hepatitis leve en la biopsia (Lo lacono y Fernández, 2000). La persistencia del uso de drogas por vía parenteral constituye así mismo una contraindicación formal para el establecimiento de una terapia de alto costo y de elevados efectos secundarios debido a factores como: el elevado riesgo de abandono

del tratamiento; indocilidad terapéutica; alta posibilidad de reinfección por otros genotipos del VHC y potencial riesgo de infección por otros virus hepatotrópicos y por VIH. Esta persistencia en el consumo de drogas constituye el motivo más frecuente para no iniciar el tratamiento en estos pacientes. Aunque no hay unanimidad, en general se admite que el tratamiento de la dependencia de heroína con un sustituto, habitualmente metadona, no constituye una contraindicación para iniciar el tratamiento. Aunque se desconoce el mecanismo de acción, parece que la metadona disminuye de un 40 % a un 70 % el nivel plasmático de interferón, interacción que hay que tener en cuenta al iniciar el tratamiento.

Con frecuencia la toxicomanía abarca otros aspectos como el consumo excesivo de alcohol, hecho que puede motivar también la exclusión del tratamiento, ya que se ha establecido una estrecha relación entre la ingesta elevada de alcohol y la velocidad de progresión de la hepatitis C (Schiff, 1997; Wiley et al., 1998; Tamai et al., 2000), relacionada con un mecanismo aditivo o sinérgico y con la elevada tasa de abandonos del tratamiento en los consumidores excesivos de esta droga. El tratamiento induce con una frecuencia elevada efectos secundarios, algunos potencialmente graves; este hecho asociado a la baja tasa de respuesta y a la ausencia de manifestaciones clínicas en un elevado porcentaje de pacientes, probablemente explica la negativa de algunos a iniciar el tratamiento una vez informados.

A la hora de evaluar los resultados de los ensayos clínicos respecto al tratamiento de la hepatitis C, es importante recordar algunos conceptos utilizados habitualmente en el seguimiento de esta enfermedad. Se considera *respuesta al tratamiento* la ausencia de RNA durante o al final del tratamiento. La *respuesta sostenida*, parámetro básico para saber la eficacia del tratamiento, se refiere a la ausencia de RNA a las 24 semanas de terminar el tratamiento (Lo Iacono y Fernández, 2000).

Hoy en día los diferentes documentos de consenso aceptan que el tratamiento debe

consistir en Interferón-alfa administrado tres veces por semana en inyección subcutánea junto a Ribavirina oral diaria, un análogo de los nucleósidos de 1ª generación con escasos efectos secundarios (Poynard et al., 1998). El efecto beneficioso de este tratamiento combinado, tanto a nivel virológico como histológico, se da en pacientes no tratados previamente, en los que presentan recaídas y en los que no respondieron al tratamiento con interferón solo. La ribavirina sola no es eficaz ya que es incapaz de inhibir la replicación viral. Dependiendo de los genotipos, los tiempos de tratamiento y la respuesta al mismo varían:

- A) 24 semanas en los genotipos 2 y 3; la respuesta es en torno al 60-70 % y la sostenida en torno al 40-50 %.
- B) 48 semanas en el resto de los genotipos, siempre y cuando a las 24 semanas el RNA sea negativo; en este caso la respuesta está en torno al 40-50 % y la sostenida el 25 %.

Los efectos secundarios coinciden con los que pueden aparecer en el tratamiento de la hepatitis B crónica y la actitud es la misma.

Una novedad recientemente introducida es el Interferón pegilado (Peg-IFN), que es IFN en una formulación lipídica especial que permite su administración una vez por semana. Estudios recientes señalan mejores resultados en tratamientos con este tipo de interferón y pacientes que no respondieron al IFN solo o a la asociación de IFN más ribavirina, responden al utilizar el IFN pegilado en combinación con ribavirina. Los pacientes que no responden a IFN pegilado y ribavirina, si la fibrosis es avanzada, puede mantenerse el tratamiento por ver si mejora la fibrosis o añadir amantadina aunque este último carece de evidencias científicas (Manns et al., 2001; Fried et al., 2002).

El tratamiento de la hepatitis C está contraindicado en caso de embarazo, ya que la ribavirina está clasificada por la FDA como X, pues es embriotóxica y neurotóxica. Todas las mujeres en tratamiento con ribavirina deben ser informadas de los riesgos y saber que no

pueden quedarse embarazadas hasta 3 a 6 meses después de terminar el tratamiento.

La coinfección por VIH y VHC no es óbice para iniciar el tratamiento de ambas infecciones. La evolución de la infección crónica por VHC en sujetos infectados por VIH es mejor si se administra interferón por lo que está plenamente indicado. En el paciente coinfectado si está avanzado el VIH, hay que tratar primero este y cuando recupere los linfocitos CD4, tratar el VHC con IFN pegilado más ribavirina; y a la inversa, en pacientes con inmunidad normal tratar primero el VHC. Hay que tener en cuenta que en el tratamiento combinado (VIH+VHC) los efectos secundarios son mayores y las interacciones con los antiretrovirales frecuentes. Los grandes avances en el tratamiento de la infección por VIH permiten supervivencias indefinidas de los pacientes y empieza a ser un problema la evolución de una hepatopatía cuyo agente causal, el VHC, no ha recibido hasta ahora tanta atención y esfuerzos como el VIH.

La infección por VIH hace inútil el tratamiento antiviral de la infección por VHB, al menos con interferón, aunque no hay datos sobre la posible eficacia de nuevos antivirales de aparición más reciente, de los cuales la lamivudina es activa frente al VHB y podría tener preferencia en la selección de fármacos para el tratamiento de la infección por VIH si hay coinfección por VHB.

INFECCIÓN POR EL VIH

Según datos de ONUSIDA, a finales de 2.003 había en el mundo 40 millones (34-46) de personas infectadas por el VIH/SIDA, de los que 2.5 millones son menores de 15 años. Durante 2.003 se produjeron en el mundo 5 millones de nuevas infecciones por este virus. De ellas, 700.000 corresponden a menores de 15 años de edad. Tres millones de personas (2.5-3.5) murieron por SIDA en 2003: 500.000 tenían menos de 15 años. Si nos centramos en nuestro medio, según datos publicados por Vigilancia Epidemiológica de

SIDA en España, referidos a 31 de Diciembre de 2.003, el número de casos de SIDA durante el año pasado ascendió a 2.126, lo que supone un descenso del 5.5 % sobre el año anterior, si bien, desde los cuatro últimos años se tiende a la estabilización (desde que se implanta y universaliza la terapia HAART, se había producido un descenso espectacular). Aunque es necesario hacer constar que el registro de casos de SIDA no refleja la incidencia de nuevas infecciones, sí constituye per se un indicador muy fiable de la evolución epidemiológica de esta enfermedad. A 31 de Diciembre de 2.003 habían sido notificados 1.363 casos de SIDA, lo que se estima es el 64 % del total (resto, pendiente de notificar, para corregir el registro). De ellos, 1.088 eran hombres (80 %) y 275 mujeres (20 %).

Si nos fijamos en la vía de contagio en los hombres, observamos que la primera causa sigue siendo el uso de drogas por vía parenteral (51.38 %), si bien la vía heterosexual (22.15 %) supera ya a la homosexual (18.57 %). La vía heterosexual (49.45 %) es la más frecuente de contagio en la mujer, por encima del uso de drogas por vía parenteral (42.55 %).

Diagnóstico :

El diagnóstico analítico depende de la detección de anticuerpos anti-VIH, del antígeno del VIH, de algunos de sus componentes y/o de todos al mismo tiempo. El cribado de la infección es llevado a cabo mediante una prueba habitual como es ELISA (análisis de inmunoabsorción enzimática), que es muy sensible (>99.5 %) y bastante específica a la hora de detectar anticuerpos anti-VIH (tasa de falsos positivos < 1-3 %). Además se utiliza la técnica de Western blot como prueba confirmadora, buscando detectar anticuerpos frente a antígenos del VIH de pesos moleculares específicos. Como criterio de positividad de este método, se acepta la presencia, como mínimo, de dos de las tres bandas más importantes (p24, gp41, gp120-160).

A partir de este diagnóstico o cribado de base, se llevan a efecto otras pruebas en busca de marcadores de estadiaje clínico

(Tabla VIII) y de pronóstico evolutivo, como son la determinación cuantitativa del RNA vírico (progresión lenta en carga viral inferior a 5.000-10.000 copias/ml, que se acelera con valores superiores a 30.000-100.000 copias/ml.) y la cifra de linfocitos CD4. Otros indicadores muy manejados al inicio de la pandemia, tales como inversión de cociente CD4/CD8 (<1), la hipergammaglobulinemia policlonal, etc, han perdido uso entre los clínicos.

A la par que el control de la infección, se hace necesario asimismo el de las enfermedades asociadas o intercurrentes (Tabla IX), el de las resistencias a los fármacos antirretrovirales, el de las complicaciones o efectos adversos de los mismos (lipodistrofia, alteraciones hepáticas, rash cutáneo, alteraciones metabólicas, etc), el del fracaso virológico, así como el del estado clínico general del paciente.

TABLA VIII. Clasificación de la infección por el HIV y criterios de definición del SIDA para adultos y adolescentes (>3 años)

Cifra de linfocitos CD4	Categoría clínica		
	A	B	C (sida**)
≥ 500 µL (≥ 29%)*	A1	B1	C1
200-499 µL (14-28%)	A2	B2	C2
< 199 µL (sida**) (<14%)*	A3	B3	C3

* Tomado de Rozman C., "Compendio de Medicina Interna" 2ª Edición.

TABLA IX. Situaciones clínicas y diagnósticas de SIDA (categoría clínica C de la tabla VIII)

<ol style="list-style-type: none"> 1. Candidiasis traqueal, bronquial o pulmonar 2. Candidiasis esofágica 3. Carcinoma de cerviz invasivo* 4. Coccidioidomicosis diseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares). 5. Criptococosis extrapulmonar. 6. Criptosporidiasis, con diarrea de más de 1 mes 7. Infección por citomegalovirus, de un órgano diferente del hígado, bazo o ganglios linfáticos, en un paciente de edad superior a 1 mes. 8. Retinitis por citomegalovirus 9. Encefalopatía por HIV 10. Infección por virus del herpes simple que cause una úlcera mucocutánea de más de 1 mes de evolución o bronquitis, neumonitis o esofagitis de cualquier duración, que afecten a un paciente de más de 1 mes de edad. 11. Histoplasmosis deseminada (en una localización diferente o además de los pulmones y los ganglios linfáticos cervicales o hiliares). 12. Isosporidiasis crónica (>1 mes) 13. Sarcoma de Kaposi 14. Linfoma de Burkitt o equivalente 15. Linfoma inmunoblástico o equivalente 16. Linfoma cerebral primario. 17. Infección por Mycobacterium avium, M. intracellulare o M. kansasii diseminada o extrapulmonar. 18. TBC pulmonar*
--

19. TBC extrapulmonar o diseminada
20. Infección por otras micobacterias, diseminada o extrapulmonar.
21. Neumonía por *Pneumocystis carinii*
22. Neumonía recurrente*
23. Leucoencefalopatía multifocal progresiva
24. Sepsis recurrente por especies de *Salmonella* diferentes de *S. typhi*
25. Toxoplasmosis cerebral en un paciente de más de 1 mes de edad.
26. Síndrome de consunción (wasting syndrome)

* Afecciones clínicas incorporadas a la nueva definición (1993) y aceptadas por la OMS para Europa y que no se incluían como definitorias en las clasificaciones anteriores.

Tomado de Rozman C., "Compendio de Medicina Interna". 2ª Edición.

Tratamiento :

Los balbuceos iniciales del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) hicieron que la "tercera H" (Homosexuales, Hemofílicos, Heroinómanos y Haitianos) se replanteará seguir usando la vía parenteral, por lo que muchos dependientes modificaron sus hábitos y pasaron a consumir por vía inhalada. Por su parte, las Instituciones comenzaron a variar las estrategias de tratamiento de los enfermos drogodependientes. De los Programas Libres de Drogas, de alta exigencia, que respondían a los objetivos terapéuticos de un porcentaje pequeño de drogodependientes, se fue pasando a los Programas de Reducción del Riesgo y del Daño, de baja exigencia, que buscaban minimizar las complicaciones asociadas al uso de drogas. Estos programas, ampliamente implementados en la actualidad, han permitido la supervivencia y la calidad de vida a un gran número de enfermos altamente cronificados. La sustancia "estrella" de soporte de los mismos es la Metadona (MTD), opiáceo sintético de larga vida media (18-55 horas), aunque también se utilizan o han utilizado otros (LAAM, Buprenorfina, etc). Paralelamente, el ingente esfuerzo investigador fue dando con nuevas sustancias y fármacos: desde la Zidovudina, primer inhibidor de la Transcriptasa Inversa descubierto y utilizado como monoterapia en los inicios del tratamiento, al arsenal utilizado en la actualidad (Tabla X), el paso terapéutico ha sido inconmensurable.

Los tímidos inicios de la terapia antirretroviral (ARV), en los que no se comenzaba a

aplicar fármacos hasta que el paciente estuviera estabilizado de su patología adictiva, o su recuento de linfocitos CD₄ fuera inferior a una determinada cifra, dieron paso desde la XI Conferencia Internacional sobre SIDA, celebrada del 8 al 11 de julio de 1996 en Vancouver (Canadá), a lo que actualmente conocemos como Terapia Antirretroviral de Gran Actividad (TARGA o HAART, en siglas inglesas). Ésta preconiza el uso de al menos tres fármacos (2 ITIAN + 1 ITINN o 2 ITIAN + 1 ó 2 IP, como pautas preferentes) al mismo tiempo desde el inicio, o al menos, desde que pueda asegurarse razonablemente la adherencia al tratamiento antirretroviral del enfermo drogodependiente, si es necesario, directamente observado.

La revolución que la TARGA ha producido sobre el pronóstico vital (en cantidad y calidad) del enfermo de SIDA, ha hecho que, actualmente, se hable más de Infección Crónica por el Virus de Inmunodeficiencia Humana que de SIDA como tal (cargas virales indetectables, incremento de la población linfocitaria CD₄, etc). Pero, como todo, esta "congelación" o cronificación tiene sus luces y sus sombras: al perder el miedo, tendemos a bajar la guardia, por lo que sigue siendo vital la prevención; aparecen resistencias a los fármacos, así como efectos secundarios o complicaciones provocados por su uso (ej.: lipodistrofia), o nuevas complicaciones asociadas al alargamiento de la vida, coinfección con VHC, rebrote de tuberculosis, etc., así como el tema que nos ocupa en este artículo: las interacciones farmacológicas de los anti-

Tabla X. Terapia antirretroviral		
1. Inhibidores de la Transcriptasa Inversa (I.T.I.)		
a. Análogos de los nucleósidos (ITIN o ITIAN)		
AZT	Zidovudina	Retrovir®
ddl	Didanosina	Videx®
ddC	Zalcitabina	Hivid®
3TC	Lamivudina	Epivir®
D4T	Estavudina	Zerit®
AZT+3TC	Zidovudina+Lamivudina	Combivir®
ABC	Abacavir	Ziagen®
AZT+3TC+ABC	Zidovudina+Lamivudina+Abacavir	Trizivir®
b. No análogos de los nucleósidos (ITINN)		
NVP	Nevirapina	Viramune®
EFV	Efavirenz	Sustiva®
DLV	Delavirina	Rescriptor®
c. Análogos de nucleósidos y de nucleótidos		
TFV	Tenofovir	Viread®
2. Inhibidores de la Proteasa		
SQV	Saquinavir	Invirase®
RTV	Ritonavir	Norvir®
IDV	Indinavir	Crixivan®
NFV	Nelfinavir	Viracept®
SQV-CBG		Fortovase®
APV	Amprenavir	Agenerase®
LPV	Lopinavir	Aluviran®
LPV+RTV	Lopinavir+Ritonavir	Kaletra®
F-APV	Fosamprenavir	Lexiva®
ATV	Atazanavir	Reyataz®

retrovirales con la metadona, en la terapia conjunta .

La finalidad principal del tratamiento ARV es conseguir la máxima reducción de carga viral durante el mayor tiempo posible y con el mayor incremento de linfocitos CD₄ posible. Todo, ello, con los menores efectos adversos y el menor coste económico (Gatell et al., 1997). Los esfuerzos se centran en el momento actual en este principio, unido a una posología cómoda para el usuario, al objeto de facilitar la cumplimentación. En la (Tabla XI) se exponen las pautas y combinaciones

de fármacos más frecuentes usadas en la actualidad (Rubio et al., 2004).

Hasta 1998 no aparecen descritas en la literatura interacciones significativas entre metadona y ARV. Cuando los primeros ITINN, y, en concreto, la Nevirapina salen al mercado, se advierte que son inductores del CYP 450 por lo que puede reducir las concentraciones plasmáticas de otros fármacos. Cuando la NVP es aplicada a la clínica en pauta TARGA y de forma concomitante con metadona es cuando aparecen los primeros pacientes con síntomas de privación de esta sustancia, lo

Tabla XI. Pautas de Tratamiento Antirretroviral

Combinaciones posibles	Pautas
Pautas preferentes	EFV+3TC+(AZT o TDF o d4T o ABC) LPV/r+3TC+(AZT o d4T)
Pautas alternativas	Nevirapina +2 AN Saquinavir/r+2 AN Nelfinavir+2 AN Indinavir+2 AN Indinavir/r+2 AN Amprenavir/r+2 AN
Pautas en caso de no poder utilizar IP o NN	Abacavir+3TC+AZT
Pautas contraindicadas	Pautas con saquinavir-CGD no potenciado. Pautas con algunas combinaciones de AN ABC+TDF+3TC Ddl+TDF+3TC

(*) Tomada de Rubio et al. Tratamiento antirretroviral en pacientes consumidores de drogas o con terapia sustitutiva. 2004

que podía motivar recaídas en los consumos de opiáceos ilegales o abandonos del tratamiento ARV. A principios de 1999, algunos autores (Otero et al., 1999) advierten a modo de alerta de esta circunstancia al encontrar una potente inducción enzimática de la metadona provocada por la Nevirapina a través de su metabolización en la fracción 3A4 del Citocromo P₄₅₀. Desde ese momento, otros grupos (Clarke et al., 2001) estudian en profundidad y con series más amplias, el fenómeno y encuentran los mismos hallazgos, es decir, un aumento de la velocidad de aclaramiento hepático de la metadona, lo que provocará un síndrome de abstinencia de la misma. Otro ITINN, el Efavirenz, aparece posteriormente en el mercado con las mismas características aunque con menor poder de inducción. No es necesario modificar las dosis de NVP ni de EFV, pero sí las de metadona, ajustando ésta individualmente al bienestar del paciente. Como indicativo sugerimos un aumento del 50% a 100% y fraccionamiento cada 12 horas de las dosis de metadona en el caso de la NVP, y un aumento del 20 al 50% de aquélla en el caso del EFV (no suele ser necesario fraccionar la dosis para evitar descensos de

metadonemia por debajo del umbral de aparición del síndrome de abstinencia)

Otros fármacos metabolizados a través del sistema citocromo-oxidasa son los I.P., se ha comprobado que reducen los niveles de metadona: Ritonavir, Nelfinavir, Saquinavir+Ritonavir, Lopinavir+Ritonavir y Amprenavir, si bien, la significación clínica, es decir, las molestias provocadas por la disminución de la metadonemia, es insignificante, no exigiendo modificar la dosis de ARV ni de metadona en la mayor parte de los casos. Otras interacciones comunicadas son las que presentan los I.P. con la codeína y sus derivados (presentes en especialidades farmacéuticas como analgésicos y antitusígenos, solos y asociados), ya que pueden elevarse considerablemente la codeinemia pudiendo llegar a provocar una depresión respiratoria. También la metadona interactúa reduciendo niveles en sangre de algunos ITIAN, tales como ddl o d4t si bien está reducción no es clínicamente significativa y no obliga a modificar dosis de ninguno de ellos.

El moderno I.P. Fosamprenavir interactúa con psicofármacos, tales como: anti-depresivos (Amitriptilina, Amoxapina, Clomipramina, Desipramina, Doxepina, Fluoxe-

tina, Fluvoxamina, Imipramina, Nefazodona, Nortriptilina, Paroxetina, Trazodona, Trimipramina), benzodiazepinas (Alprazolam, Clorazepato Dipotásico, Diazepam, Flurazepam), Bupiriona, anticonvulsivantes (Carbamazepina, Etosuximida, Fenobarbital, Fenitoína), Metadona; así como otros ARV (Amprenavir, Delavirdina, Efavirenz, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir, Nevirapina, Saquinavir, Ritonavir). Puede hacerse necesario modificar la dosis de la medicación previa de forma individualizada o vigilar la aparición de efectos secundarios

(no recomendaciones específicas). (Tomado de la página WEB de American Society of Health-System Pharmacists, Inc: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ashpdiscclaimer.html>). El último de los inhibidores de la proteasa en salir al mercado es el Atazanavir que, como sucede con otros fármacos de su grupo, presenta numerosas interacciones farmacológicas al metabolizarse por la vía del isoenzima 3A4 del citocromo P450, de la que es inhibidor. Sin embargo no están descritas interacciones con la metadona (Tabla XII) .

Tabla XII. Antirretrovirales (Principales interacciones)

No hay datos		No cambios		Niveles ARV alterados		Cambios en niveles MTD	
DdC	Hivid	3TC	Epivir	AZT	Retrovir	ABC	Ziagen
DLV	Rescriptor	D4T	Zerit	ddl	Videx	NVP	Viramune
SQV Cbg	Fortovase	SQV	Invirase	AZT+3TC	Combivir	EFV	Sustiva
		IDV	Crixivan			RTV	Norvir
						APV	Agenerase
						LPV 378r	Aluviran

REFERENCIAS

- Afdhal, N (2002). Virahep-C. *Hepatology*, 36, 3-10.
- Aguilar, E., Guix, J., Alberola, V., y García-Conde J. (1987) Problemas médicos en adictos a drogas por vía parenteral. Generalitat Valenciana. Conselleria de Sanitat i Consum.
- Antela, A. (2004) Tratamiento antirretroviral en pacientes consumidores de drogas o con terapia sustitutiva. En: Antonio Rivero. Tratamiento de la Infección VIH en pacientes con Comorbilidad y Situaciones Especiales. Córdoba: Scientific Communication Management S.L., 3, 47-63.
- Antoniu, T., y Tseng, A.L. (2000). Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *The Annals of pharmacotherapy*, 36,1.598-613.
- Baño, M.D., Agujetas, M., Milán, I. et al. (1998). Resultados del estudio piloto realizado en el programa Municipal de drogas de Majadahonda sobre niveles plasmáticos de metadona. En: Cabrea J y Guillén (Eds). La huella de la metadona. Niveles plasmáticos. Un instrumento clínico para mejorar tratamientos. Madrid. Delos.
- Berkow, R., Fletcher, A., y Chir, B. (1994). Manual Merck de Diagnóstico y Terapéutica (novena edición española). Mosby/ Doyma Libros.
- Boffito, MA. et al (2004). Atazanavir enhances saquinavir hard-gel concentrations in a ritonavir-boosted once-daily regimen. *AIDS*, 18,1291-1297.
- Caminero, A.(1998). Proyecto de un programa nacional de control de la tuberculosis para España. *Medicina Clínica*, 110, 25-31.
- Carabal, E., Baldwin, D., y Lesmes J. (2000). Alcohol y narcóticos : efectos en la función sexual. En: Bobes, J., Dexeus, S., y Ginert, J. (Eds). Psicofármacos y función sexual.(pp. 157-170). Ediciones Diaz de Santos.
- Carmena, J. (2003). Virus de la hepatitis C en usuarios de drogas por vía parenteral. *Revista Española de Drogodependencias*, 28, 344-357.
- Chien, R.N., Liaw, Y.F. y Atkins, M. (1999). Pretherapy alanine transaminase level as a determinant for hepatitis B e antigen seroconversion during

- lamivudine therapy in patients with chronic hepatitis B. *Asian Hepatitis Lamivudine Trial Group. Hepatology*, 30, 770-774.
- Clarke, SM. et al (2001). *British journal of clinical pharmacology*, 51,213-217. Citado en : Berenguer, J y López Bernaldo, JC. Guía Terapéutica de la Infección por el VIH y sus complicaciones. Ed: Hospital Gregorio Marañón de Madrid y GSK . Serie Fondos de Docencia Vol2, capítulo3 (formato CD-Rom).
- Clarke, SM. et al. (2001). *Clinical infections diseases*, 33,1.595-1.597. Citado en : Berenguer J y López Bernaldo JC. Guía Terapéutica de la Infección por el VIH y sus complicaciones. Ed: Hospital Gregorio Marañón de Madrid y GSK . Serie Fondos de Docencia Vol 2, capítulo3 (formato CD-Rom).
- De March, A. y García, A.(1998). Tuberculosis y sida 15 años después (1981-1996): nuevas perspectivas. *Medicina Clínica*, 111, 628-634.
- Fernández, A (1992). Adicción a la heroína. En : *Protocolos. IDEPSA* .
- Fuertes A. y Otero M.J.(1999). Interactions of antiretroviral drugs. *Medicina Clínica (Barcelona)*, 113, 94-102.
- Fried, M.W., Shiffman, M.L., Reddy, K.R., Smith, C. et al. (2002). Peginterferon alfa-2^a plus ribavirin for chronic hepatitis C virus infection. *The New England journal of medicine*, 347, 975-82.
- Gallo, M., Lozano, M., Romero, M., Ramírez, M.T., Lacoste, J.A., Rosado, J. et al.(1994). Drogadicción , SIDA y embarazo. En: Instituto de Investigación en Ciencias Sociales (ACIP AIS) (Eds.). Curso Master/Experto en Drogodenpendencias y SIDA.. Vol V (pp. 3-95)
- García, M.J. et al.(2003). Tuberculosis. Guías Clínicas, 3, 25.
- García-Samaniego, J., Rodríguez-Rosado, R., y Soriano, V.(2000). Hepatitis C. En: González-Lahoz, J., Soriano, V. (Eds.). Enfermedades Viricas en la Infección por VIH. Madrid: IM&C .
- Gatell, J.M., Mensa, J. y Montaner, J. (1997) Nevirapina. El primer inhibidor no nucleósido de la transcriptasa inversa. Serie Antimicrobianos nº 10. 1^a edición. Barcelona: Ediciones Antares, SCP.
- Gelband, H. (2000). Regimens of less than six months for treating tuberculosis (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 3, Oxford: Update Software.
- Gómez, F.M. (1994). La heroína. Dependencia de Opiáceos. En: Instituto de Investigación en Ciencias Sociales (ACIP AIS) (Eds). Curso Master/Experto en Drogodenpendencias y SIDA. Vol II, 6, 3-123.
- Gourevitch, M.N. y Friedland, G.H. (2000). Interactions between methadone and medications used to treat HIV infection: a review. *The Mount Sinai journal of medicine*, 67,429-36.
- Grupo de Estudio de Contactos de la UITB. (1999). Documento de consenso sobre el estudio de contactos en pacientes tuberculosos. *Medicina Clínica*, 112, 151-156.
- Grupo de Trabajo sobre Tuberculosis. Consenso Nacional para el control de la Tuberculosis en España (1992). *Medicina Clínica (Barcelona)*, 98, 24-31.
- Informe do Programa Galego de Prevención e Control da Tuberculose 1996-2002. (2003). Documentos Técnicos de Saúde Pública Serie B. Nº. 35. Dirección Xeral de Saúde Pública. Consellería de Sanidade. Xunta de Galicia.
- Informe Semanal de Vigilancia Epidemiológica (14 de junio de 2004). Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid (2004): Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Ministerio de Sanidad y Consumo.
- Informe de Enfermedades de Declaración Obligatoria. (2004). Listado de casos y tasas de incidencia de tuberculosis pulmonar y extrapulmonar, 2003. Valladolid: Servicio de Vigilancia Epidemiológica y Enfermedades Transmisibles. Dirección General de Salud Pública y Consumo. Consejería de Sanidad y Consumo de Castilla y León.
- Instituto de Salud Carlos III.(1999). La Tuberculosis en España: resultados del Proyecto Multicéntrico de Investigación sobre Tuberculosis (PMIT).
- Jiménez, X., Carballo, A., Batalla, C. et al. (1999). Prevalencia de la infección por los virus de la hepatitis B y C e inmunodeficiencia humana en usuarios de drogas. *Atención Primaria*, 24, 368-371.
- Jiménez-Nacher, I., García-Díaz, B. y Soriano, V. (1998). Drug interactions in patients infected with the human immunodeficiency virus. *Revista clínica española*, 198, 765-8.
- Kearney, B.P., Flaherty, J.F y Shah J. (2004) Tenofovir disopropil fumarate: clinical pharmacology and pharmacokinetics. *Clinical pharmacokinetics*, 43, 595-612.

- Lauer, G.M. y Walker, B.D. (2002). Hepatitis C virus infection. *The New England journal of medicine*, 345, 41-52.
- Ledesma, E.(1999). Tratamiento antirretroviral y metadona. En: Podzamczar D. (Eds.), Avances en el manejo del paciente infectado por V.I.H. (pp 114-126). Madrid: Team Pharma .
- Lo Iacono, O. y Fernandez Bermejo, M. (2000). Tratamiento de las hepatitis Crónicas víricas. *Medicine*, 8, 686-692.
- Manns, M.P., McHutchinson, J.G., Gordon, S.C., Rustgi, V.K., Shiffman, M. et al.(2001). Peginterferon alfa-2b plus Ribavirin compared with Interferon alfa-2b plus Ribavirin for initial treatment of chronic Hepatitis C: a randomised trial. *The Lancet*, 358, 958-965.
- Martín, A., Valencia, M.E. y Pintado, V . (1997). Candidiasis diseminada del heroinómano. En : Micosis sistémica . Actualización. Grupo Aula Médica.
- Martínez, E. et al. (2000). Evaluación de dos pautas de quimioprofilaxis tuberculosa en pacientes infectados por el VIH. *Medicina Clínica*, 115, 161-165.
- Mensa, J., Gatell, J.M., Jiménez de Anta, M.T. et al. (2003) Guía Terapéutica Antimicrobiana Decimotercera edición. Masson SA.
- Moreno Guillén, S.,(2001).Tratamiento antirretroviral. En: López de Munain P. (Eds.). Lo que debe saber la persona que vive con el VIH-SIDA. Manual Práctico. Barcelona. P. Permanyer, S.L.
- Mur, M.A., Cobo, R., Hurtado, M.F. y Martínez, M.J. (2003). Study of interactions between anti-retroviral agents and concomitant drugs. *Farm Hosp.*, 27, 84-92.
- Navarro, C., Aller, M^a.J., Bachiller, P. et al. (2000). Guía de manejo de las drogodependencias en Atención Primaria. Valladolid . Sociedad Castellano y Leonesa de Medicina familiar y Comunitaria (SCLMFyC).
- Nieto, A. y Mejías, E. (1987) .Cuaderno de orientación para sanitarios. Ante un problema de drogodependencia. Comisionado para la Droga. Consejería de Salud y Servicios Sociales. Junta de Andalucía.
- NIH Conference: Rehermann B, Seeff LB y Hoofnagle JH. (2000). Pathogenesis, natural history, treatment and prevention of Hepatitis C. *Annals of internal medicine*, 132, 296-305.
- Neshin, S.F. (1997). VIH y otras enfermedades infecciosas. En: Parrino M.W (Eds.). Manual de tratamiento con metadona . Barcelona. Grupo IGIA Publicaciones.
- Otero, M.J., Fuertes, A., Sánchez, R. y Luna, G.(1999). Nevirapine-induced withdrawal symptoms in HIV patients on methadone maintenance programme: an alert. *AIDS*, 13,1.004-1.005.
- Poynard, T., Marcellin, P., Lee, S.S., Niederau, C., Minuk, G.S., Ideo, G. et al. (1998). Randomised trial of interferon alpha2b plus ribavirin for 48 weeks or for 24 weeks versus interferon alpha2b plus placebo for 48 weeks for treatment of chronic infection with hepatitis C virus. International Hepatitis Interventional Therapy Group (IHIT). *Lancet*, 352, 1426-1432.
- Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis en Castilla y León. (1999). Valladolid. Consejería de Sanidad y Bienestar Social.
- Programa de Prevención y Control de la Tuberculosis en la población drogodependiente de Castilla y León.(2002). Comisionado Regional para la Droga, Dirección General de Salud Pública. Consejería de Sanidad y Bienestar Social. Junta de Castilla y León.
- Programa Regional de Prevención y Control de la Tuberculosis de la Comunidad de Madrid Periodo 2000-2003. (2001). *Documentos Técnicos de Salud Pública*, núm 64. Madrid.
- Rainey, PM. (2002). HIV drug interactions: the good, the bad, and the other. *Therapeutic drug monitoring* , 24, 26-31.
- Recomendaciones SEPAR.(2002). Normativa sobre la prevención de la tuberculosis. *Archivos Bronconeumología* , 38, 441-451.
- Redondo, J.M., Caylá, J.A., Díaz, F. y Gómez, M. (1997). Tuberculosis: problemas diagnósticos y terapéuticos. *Atención Primaria*, 20-1, 122-139.
- Roca, B. y Simón, E.(1998). Tuberculosis y Sida. *Jano*, 1268, 46-50.
- Roca, V. y Ladero, JM .(Eds.) (1998). Opiáceos. Complicaciones orgánicas de la dependencia a opiáceos. En: Drogodependencias. Farmacología, Patología, Psicología y Legislación. Editorial Médica Panamericana .
- Rozman, C. (Eds) (2002) Compendio de Medicina Interna 2ª edición. Ediciones Harcourt SA. Madrid.
- Rubio, R., Berenguer, J., Miró, JM., Antela, A., Iribarren, JA., González, J. et al. (2004). Tratamiento antirretroviral en pacientes consumidores de drogas o con terapia sustitutiva.

- En: Antonio Rivero (Eds.). Tratamiento de la infección VIH en pacientes con Comorbilidad y Situaciones Especiales. Córdoba: Scientific Communication Management S.L.
- Sánchez Vázquez, R. (2001). Metadona y antirretrovirales: Interacciones farmacológicas. En: Libro de ponencias de las XII Jornadas Autonómicas de Sociodrogalcohol de Castilla y León. (pp 41-51) Ávila: Sociodrogalcohol.
- Santolamazza, M., Delle Monache, M., Alvino, A. et al.(2001). Multiple viral infections in a group of intravenous drug users: hepatitis B virus exposure is the risk factor. *European journal of gastroenterology and hepatology*, 13, 1347-54
- Schiff, ER. (1997). Hepatitis C and alcohol. *Hepatology* 26 (Supl 1), 39-42.
- Seeff, L.B., Miller, R.N., Rabkin, C.S., Buskell-Bales, Z., Straley-Eason, K.D. et al. (2000). 45-year follow-up of Hepatitis C virus infection in healthy young adults. *Annals of internal medicine*, 132, 105-111.
- Serfaty, L., Costagliola, D., Wendum, D. et al. (2001). Impact of early-untreated HIV infection on chronic hepatitis C in intravenous drug users: a casecontrol study. *AIDS*, 15, 2011-6.
- Sheehan, N.L., Kelly, D.V., Tseng, A.L., Van Heeswijk, R.P., Beïque, L.C. y Hughes, C.A.(2003). Evaluation of HIV Drug Interactions Web Sites. *The Annals of pharmacotherapy*, 37, 1577-86.
- Schutz, M. (2001). Quick reference guide to antiretrovirals. *European journal of medical research*, 6, 219-27.
- Smieja, M.J., Marchetti, C.A., Cook, D.J. y Smaill, F.M. (2000). Isoniazid for preventing tuberculosis in non-HIV infected persons (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 3, Oxford: Update Software.
- Subprograma de Prevención e Control de Tuberculose en grupos de especial risco captados polas Unidades de Atención as Persoas Drogo-dependentes (2003). Comisionado do Plan Autonómico sobre Drogodependencias, Dirección Xeral de Saúde Pública. Consellería de Sanidade e Servicos Sociais. Xunta de Galicia .
- Tamai, T., Seki, T., Shiro, T., Nakagawa, T., Wakabayashi, M., Imamura, M. et al.(2000). Effects of alcohol consumption on histological changes in chronic hepatitis C: a clinicopathological study. *Alcohol Clinical and Experimental research*, 24,106-111.
- Tennant, F. (2001). Hepatitis C, B, D, and A: contrasting features and liver function abnormalities in heroin addicts. *Journal of addictive diseases*, 20, 9-17.
- Torrella, A., Hernández, I., Santos, C., Fernández, E., García, M. y Aviño, M.J.(1993). Determinantes de la prevalencia de infección por virus B de la hepatitis en usuarios de drogas por vía parenteral. *Revista clinica española*, 193, 475-9.
- Tseng, A.L. y Foisy, M.M. (1999). Significant interactions with new antiretrovirals and psychotropic drugs. *The Annals of pharmacotherapy*, 33, 461-73.
- UITB, TIR del a SEPAR y GESIDA de la SEIMC. (1999). Documento de consenso sobre la prevención y control de la tuberculosis en España. *Medicina Clínica*, 113, 710-715.
- Vidal, R. y de Souza, M.L. (1999). Quimioprofilaxis tuberculosa. ¿A quién?, ¿cómo?, ¿dónde?. *Jano*, 1314, 62-68.
- Vogel, W. (1999). Treatment of acute hepatitis C viral infection. *Journal of hepatology*, 31 (supl 1),198-192.
- Volmink, J. y Garner, P. (2000). Interventions for promoting adherence to tuberculosis management (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 3, Oxford: Update Software.
- Wiley, T.E., McCarthy, M., Breidi, L. y Layden T.J. (1998). Impact of Alcohol on the Histological and Clinical Progression of Hepatitis C Infection. *Hepatology*, 28, 805-809.
- Wilkinson, D. (2000). Drugs for preventing tuberculosis in HIV infected persons (Cochrane Review). The Cochrane Library, Issue 3, Oxford: Update Software.
- Woldehanna, S. y Volmink, J. (2003). Tratamiento de la Tuberculosis latente en persona con infección por VIH. Cochrane Library plus en español, Oxford: Update Software.

Muerte por sobredosis: de la reacción aguda tras consumo de opiáceos a la muerte asociada al policonsumo

CÉSAR PEREIRO GÓMEZ*, ANA BERMEJO BARRERA**, BENITO LÓPEZ DE ABAJO***

* Médico Psiquiatra. Unidad Asistencial de Drogodependencias de A Coruña (ACLAD). Plan de Galicia sobre Drogas.

** Profesora Titular de Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela.

***Médico Forense. Instituto de Medicina Legal. Santiago de Compostela.

Enviar correspondencia a: cesarpereiro@telefonica.net

RESUMEN

El consumo de drogas de abuso es una de las causas más importantes de muerte entre jóvenes de la Unión Europea, bien sea por SIDA o reacción aguda al consumo de las mismas. El registro de la mortalidad es un indicador de prevalencia del consumo de drogas, siendo implantado en nuestro país en el año 1987 por el SEIT, y que desde la creación del Observatorio Europeo de la droga y toxicomanías, permite la comparación de la información obtenida de los distintos países de la UE.

En los diez últimos años el número total de muertes anuales por RAD registrado oscila entre 7000 y 9000, con tendencias que varían según el país, aunque en general se puede decir que se aprecia una estabilización de la prevalencia del consumo problemático de drogas en algunos países, a la vez que disminuye el consumo por vía parenteral.

La ratio de mortalidad anual por sobredosis de opiáceos se sitúa hoy en día entre el 1 y el 3%, producida por diferentes mecanismos, siendo el más importante el policonsumo de drogas, particularmente depresores del SNC como el alcohol o las benzodiazepinas. Los hombres de mediana edad representan la mayoría de las víctimas de sobredosis, no encontrándose diferencias significativas en los días de la semana en que se producen.

Según datos del Observatorio Europeo las muertes causadas por sobredosis de cocaína o éxtasis, sin intervención de los opiáceos, son poco frecuentes en Europa, aunque existe una clara tendencia al alza.

La presencia de metadona en fluidos biológicos del fallecido es significativa en los últimos años, pero se cree mas probable que la muerte esté mas relacionada con el consumo de metadona ilegal y no prescrita en un centro terapéutico, de hecho se ha demostrado que el tratamiento con esta sustancia reduce hasta un 75 % la mortalidad asociada a sobredosis de opiáceos.

Palabras clave: *sobredosis, opiáceos, uso de drogas, mortalidad, reacción aguda.*

ABSTRACT

Drugs consumption is one of the main causes of death in young people from the European Union, either by an acute reaction to their consumption or because of AIDS. Mortality rates register is a prevalence indicator of drugs consumption, being introduced in our country in 1987 by the SEIT, and from the establishment of the European Observatory for drugs and addictions it allows comparison between the information obtained from European Union different countries. In the last ten years the total number of deaths per year by RAD ranges between 7000 and 9000, with trends differences between countries, although generally it can be said that a stabilization in the prevalence of problematic consumption is observed in some countries, along with a decrease in endovenous consumption. Mortality per year rate as a result of opiates overdoses is nowadays between 1 and 3%, and is caused by different mechanisms, being the main of them (drugs policonsumption?) (the consumption of several drugs), specially when includes SNC depressors as alcohol or benzodiazepines. Medium age men represent most of the overdoses victims, without significant differences on the day of the week in which occurs. According to European Observatory data, deaths caused by cocaine or éxtasis overdoses, without simultaneous opiates consumption, are not common in Europe, although there is a clear rising trend. In last years the presence of methadone in biological fluids of the deceased is significant, but probably death is more related to consumption of methadone not prescribed in a therapeutic setting or illegal; in fact, treatment with this substance has proved to diminish up to 75% the mortality associated with opiates overdoses.

Key words: *overdose, opiates, mortality, drug use, acute reaction.*

INTRODUCCIÓN.

Según se recoge en el Informe Anual del Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías para el año 2003¹, los consumidores problemáticos de drogas representan menos del 1 % de la población adulta de la Unión Europea, pero este pequeño grupo de la población concentra importantes problemas sanitarios y sociales.

Los estudios sobre la mortalidad de cohortes muestran que la mortalidad entre los consumidores problemáticos de drogas es 20 veces superior a la mortalidad de la población en general de la misma edad. Gran parte de esta alta mortalidad puede atribuirse a muertes por sobredosis accidentales, y a otras causas, como el sida, enfermedades infecciosas, los accidentes y los suicidios. Las muertes accidentales y por sobredosis explican una parte significativa de esta mortalidad en aquellas zonas en que la prevalencia del VIH es baja entre los consumidores de drogas, en tanto que el sida desempeña un papel destacado en los países que presentan una alta prevalencia del VIH relacionada con el consumo de drogas por vía parenteral.

En nuestro país los problemas derivados del consumo de drogas son bien conocidos. En España el uso de sustancias psicoactivas representa un problema de salud pública de primer orden. Así, si se suman las muertes por SIDA en inyectores de drogas y las muertes por reacción aguda a estas sustancias ("sobredosis"), se llega a la conclusión de que el consumo de drogas es actualmente una de las causas de muerte más importantes entre los jóvenes de muchas grandes ciudades españolas^{2,3} y ha llegado a ser en algún momento el factor responsable de una ruptura en la tendencia descendente de la mortalidad juvenil⁴.

La forma de consumo de las drogas juega un importante papel en las complicaciones asociadas al consumo de drogas y sabemos que la mortalidad entre los consumidores de drogas por vía parenteral es cuatro veces más alta que la de los consumidores problemáticos por otras vías y hasta hace poco la

mortalidad entre los consumidores de drogas infectados por el VIH era entre dos y seis veces más alta que la de los consumidores no infectados. Con las recientes mejoras del tratamiento del VIH y la introducción de la terapia antirretroviral más actual esta diferencia parece ir en descenso.

LA MORTALIDAD POR REACCIÓN AGUDA A DROGAS EN LOS SISTEMAS DE INFORMACIÓN.

Aunque muchos de los problemas graves de salud derivados del consumo de drogas continúan asociados a la heroína y al uso de la vía parenteral⁵, también es cierto que en los últimos años se han producido cambios importantes en las drogas que se consumen así como en las formas de administración de las mismas.

Sin duda, tal como refiere Georges Estievenart⁶, una información epidemiológica de suficiente calidad y relevancia permite a los responsables políticos hacer un seguimiento de la repercusión de sus intervenciones, determinar cuáles son las necesidades no cubiertas y los factores de riesgo, evaluar la relación coste-eficacia de las opciones para responder a dichas necesidades y asignar los recursos correspondientes. Esta aseveración se entiende como especialmente indicada en el caso de las drogodependencias, en donde las estrategias de intervención requieren un conocimiento lo más exacto posible de la realidad para poder influir sobre ella positivamente.

Históricamente, una vez conocidas las devastadoras consecuencias sociales producidas por el consumo de drogas, se observó la necesidad de tratar de determinar la cantidad de consumidores, con el fin de poder tomar decisiones encaminadas a disminuir las consecuencias derivadas del consumo⁷ Para ello, se propusieron una serie de indicadores, que, de alguna manera, pudiesen reflejar, de forma fidedigna, el número de drogodepen-

dientes para determinar la magnitud real del problema.

Es preciso reconocer como cuestión previa que, en su aplicación a las drogodependencias, la epidemiología es una ciencia relativamente joven y evaluar las toxicomanías a nivel mundial viene a sumar un factor de complejidad, habida cuenta de la necesidad de que los datos sean compatibles entre los países o regiones que se pretendan estudiar. A ello hay que añadir otros problemas metodológicos: la evaluación de la prevalencia de las pautas de consumo de droga, más intensas y problemáticas y menos frecuentes, exige habitualmente la aplicación de métodos alternativos para estudiar poblaciones ocultas⁶.

Tradicionalmente, los datos más utilizados para evaluar el consumo de drogas son los registros de las solicitudes de tratamiento, el número de fallecimientos relacionados con las drogas, las detenciones e incautaciones de droga, así como las encuestas realizadas a nivel domiciliario y en los colegios.

Si bien es cierto que las técnicas o procedimientos utilizados presentan problemas metodológicos, también lo es que, utilizados en conjunto y de forma continuada, permiten monitorizar de una manera bastante precisa cuál es en cada momento la realidad del problema que nos ocupa, de ahí que se les pueda considerar "indicadores" de la evolución del mismo. El estudio de la mortalidad forma parte del grupo de indicadores denominados indirectos y del que también forman parte el número de adictos que solicitan tratamiento, las urgencias relacionadas con el consumo, los registros de enfermedades asociadas al consumo (SIDA o Hepatitis), la cantidad de drogas de abuso decomisadas o pureza de las mismas, o el número de detenciones relacionadas directamente con el consumo de drogas.

Como señalan Roca y col.⁷ la principal ventaja del registro de la mortalidad en el colectivo de toxicómanos, reside en que ésta es un fenómeno universal y relativamente fácil de monitorizar. Hay incluso autores⁸ que lo consideran como el reflejo más definitivo de la importancia del abuso de drogas en cuanto a sus consecuencias sobre la salud de una

determinada comunidad. Esta característica obviaría las críticas de los que opinan que este indicador podría estar reflejando, además, cambios en la riqueza de la droga⁹, variaciones en los hábitos del consumo¹⁰, partidas de drogas con adulterantes¹¹, disminución de la tolerancia¹² y otros muchos parámetros¹³.

En España los indicadores de la prevalencia del consumo de drogas se desarrollaron a partir de 1987, año en el que se implantó el Sistema Estatal de Información sobre Toxicomanías (S.E.I.T.), nacido en el seno del Plan Nacional Sobre Drogas y basado fundamentalmente en los sistemas CODAP y DAWN americanos¹⁴, con el fin de monitorizar el consumo de opiáceos y cocaína.

El sistema español integró inicialmente tres aspectos de la información relacionada con el consumo de drogas¹⁵⁻²²: el indicador de tratamiento, el indicador de urgencias y el indicador de mortalidad, recabando los casos a nivel de cada Comunidad Autónoma y centralizándolos, posteriormente a nivel nacional.

La creación del Observatorio Europeo de la Droga y las Toxicomanías, en funcionamiento operativo desde la primavera de 1995, supone la puesta en marcha de un instrumento muy valioso para comparar la información sobre drogas procedente de los países que forman la Unión Europea. En este sentido cabe destacar que evaluar las toxicomanías en nuestro entorno más próximo, a nivel europeo, representa una gran complejidad, habida cuenta de la necesidad de que los datos sean compatibles entre los Estados miembros de la Unión Europea.

En lo relativo al tema que ahora nos ocupa, la mortalidad asociada a reacción aguda tras consumo de drogas, es preciso destacar que se utilizan diversas definiciones y criterios para recoger datos sobre distintas muertes y la compatibilidad de los resultados entre los países de la UE es, por ahora, limitada si bien se están dando pasos muy importantes para armonizar toda la información existente y establecer criterios que permitan que los datos registrados sean realmente comparables¹.

Es necesario insistir en que las comparaciones directas entre estadísticas nacionales deben hacerse con cautela debido a las diferencias entre definiciones, calidad de las notificaciones y cobertura. Sin embargo, si se mantienen métodos coherentes de notificación a lo largo del tiempo dentro de un país, el número de muertes relacionadas con la droga puede resultar un indicador útil de las tendencias que presentan las formas más graves de consumo de drogas, sobre todo si se analiza junto con otros indicadores.

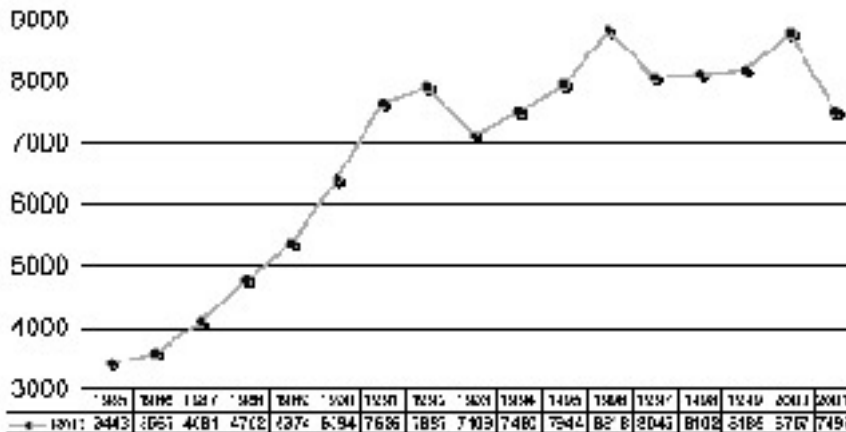
MUERTES RELACIONADAS CON LAS DROGAS Y SOBREDOSIS: TENDENCIAS.

En la mayoría de los países de la UE las denominadas sobredosis de drogas constituyen una importante causa de muerte entre los jóvenes, en especial los hombres. Las muertes debidas al SIDA y a otras causas (violencia, accidentes, etc.) representan una mortalidad añadida relacionada con la droga, que presenta diferencias significativas entre países o zonas geográficas aunque, por lo general, estas muertes son notificadas por diferentes fuentes de información.

Durante los últimos diez años, el número total de muertes anuales por reacción aguda con drogas registrado en los países de la UE ha oscilado entre 7000 y 9000 (Gráfico 1). Estas cifras deben considerarse estimaciones mínimas, ya que es probable que en la mayoría de los países no se notifiquen todas estas muertes (y la diferencia puede ser considerable). La mayoría de las víctimas son jóvenes y, además, muchas de estas muertes se podrían haber evitado.

A pesar de algunos resultados alentadores que indican una estabilización o disminución del número de muertes relacionadas con la droga en algunos países de la UE, las muertes por sobredosis siguen aumentando en muchos otros países de la UE (y en otras partes del mundo). De hecho, las tendencias de las muertes relacionadas con la droga varían de un país a otro, e incluso de una región a otra y una ciudad a otra dentro del mismo país. Con estas limitaciones podemos describir algunas tendencias generales en los países de la UE. Durante los años ochenta y principios de los noventa se observó un notable aumento del número de muertes relacionadas con la droga. Durante el período 1990-2000, la tendencia general al aumento

Gráfico 1. Casos notificados de reacción aguda a drogas en países de la Unión Europea (1985-2001)



Datos: Observatorio europeo de las drogas y las toxicomanías, 2003.

NOTA: Elaboración propia, los retrasos en la notificación de algunos países puede condicionar los datos del último año registrado.

continuó, pero a un ritmo inferior. En 2000, se notificaron 8731 muertes por reacción aguda con drogas en toda la UE, en comparación con las 6394 en 1990 (lo que representa un aumento del 36,5 %).

Esta tendencia general pudo reflejar un rápido aumento del consumo de heroína por vía parenteral en muchos países europeos durante los años ochenta y principios de los noventa. Las tendencias recientes podrían estar relacionadas con la aparente estabilización de la prevalencia del consumo problemático de drogas en algunos países, la disminución del consumo por vía parenteral en otros, y quizá el aumento de la oferta de tratamiento, incluyendo los programas de sustitución. Por otra parte, la mayor edad de los consumidores problemáticos de drogas y el consumo de varias drogas puede contribuir a aumentar el número de decesos.

Cabe destacar que existen distintas tendencias nacionales, en ocasiones divergentes, dentro de la UE. Muchos países siguen señalando hasta ahora o hasta hace poco un aumento de las muertes relacionadas con la droga, mientras que otros indican que se ha producido una estabilización o una disminución. Siempre deben tenerse en cuenta las modificaciones de los procedimientos de notificación y de la calidad de las notificaciones a la hora de interpretar tendencias nacionales o locales. Varios países señalaron que se había producido una estabilización o una tendencia a la baja en el número de muertes por reacción aguda con drogas durante el segundo quinquenio de los años noventa. En Francia y España se observó una tendencia a la baja aparentemente constante. Aunque estos resultados pueden estar influidos por el hecho de que no se notifican todas las muertes (como en el caso de Francia) o de que la cobertura es limitada, es de suma importancia seguir investigando las causas de estas tendencias. Los cambios en la vía de administración de la heroína y una extensión considerable de los programas de tratamiento (en particular, del tratamiento de sustitución) podrían influir en dichas tendencias²³. En otros países (Alemania, Italia y Austria), el número

de muertes relacionadas con las drogas ha fluctuado en los últimos años y, de este modo, aunque parece haberse estabilizado, si bien a un nivel alto, no existe garantía alguna de que una disminución durante dos o tres años no vaya seguida de un aumento.

¿SOBREDOSIS POR OPIÁCEOS O REACCIÓN AGUDA TRAS EL CONSUMO DE VARIAS DROGAS?

Ya se ha comentado que está bien documentado que los consumidores de heroína tienen un riesgo sustancialmente mayor de fallecer prematuramente que sus pares no usuarios de esta droga. Estudios longitudinales indican que las ratios de mortalidad anual se sitúan entre el 1% y el 3% para los heroínómanos²⁴⁻³². Este exceso de mortalidad ha sido estimado entre 6 y 20 veces mayor que los pares de iguales condiciones de edad y sexo. Las causas del mismo son muy variadas, incluyendo entre las mismas la infección VIH/SIDA, las hepatitis y la violencia. Sin embargo, tal como antes señalábamos, a pesar de la epidemia VIH entre inyectores de drogas, las muertes atribuidas a sobredosis permanecen como la principal causa de mortalidad y en muchos países lideran las causas de muerte conocidas.

Aunque es común utilizar la denominación de sobredosis en cualquier fallecimiento repentino asociado al consumo de sustancias, en realidad esto no es correcto. En la actualidad son cuatro hipótesis que se manejan en relación con lo que habitualmente denominamos sobredosis y que en realidad tiene que ver con cuatro mecanismos distintos que acaban provocando la muerte:

1. Contaminantes. Esta hipótesis mantiene que la muerte no es consecuencia de ninguna actividad farmacológica de la heroína por sí misma pero sí que es debida a la presencia de tóxicos contaminantes^{33,34}. Los análisis toxicológicos han detectado la presencia de contaminantes, usualmente quinina, en la mayoría de las muestras procesadas^{11,33,35} en

Estados Unidos. Su presencia va desde un 19 a un 57% pero sin embargo, los mismos estudios afirman que los niveles detectados en las autopsias de la mayor parte de los casos no suponen toxicidad.

En otros países, en general, los estudios toxicológicos realizados no muestran la presencia de adulterantes o impurezas de la heroína³⁶⁻⁴¹ que puedan ser considerados como causa del fallecimiento de los usuarios de drogas. De hecho, se consideran excepcionales los casos en los que esto sucede.

Hoy sabemos con absoluta certeza que muy al contrario de lo que continuamente se publica o se afirma en distintos medios de comunicación, las drogas distribuidas de manera ilícita casi nunca están adulteradas con sustancias tóxicas. Si es cierto que están adulteradas de manera fraudulenta, para obtener mayores beneficios económicos, pero cafeína, piracetam, sales u otros adulterantes no son tóxicos en las cantidades detectados. Dicho de otra manera, el uso de contaminantes participa de manera excepcional en la mortalidad asociada al consumo de drogas.

2. Verdadera sobredosis. La clásica descripción de sobredosis fatal es el resultado de la cantidad o la calidad (pureza) de la heroína en exceso en personas con tolerancia actual a la droga. Si esto fuese el caso, se podría esperar el hallazgo de niveles relativamente elevados de morfina en la autopsia de personas con tolerancia no disminuida. Sin embargo, los niveles de morfina en diversos estudios muestran datos contradictorios^{42,35,38-43}: hasta en un 74% de casos de sobredosis fatal los rangos de los niveles plasmáticos no son tan altos como los detectados en grupos similares de usuarios de heroína que fallecieron por causas distintas a la sobredosis (traumas, homicidios, etc.). Esto lleva a afirmar a algún autor, que en la mayoría de las ocasiones, la muerte atribuida a sobredosis no es el resultado de una cantidad tóxica de morfina en sangre³⁵. Otros autores afirman que en un tercio de los casos, los niveles de morfina están por debajo de los contemplados habitualmente como tóxicos en los análisis toxicológicos. Además, la mayoría de los casos fatales de

sobredosis no están relacionados con niveles de morfina tan altos como los detectados en supervivientes a una sobredosis^{39,44,45}.

Por lo que respecta a las dosis de opiáceos capaces de causar la muerte, prácticamente todos los trabajos son coincidentes en cuanto a la variabilidad de los hallazgos realizados. Así, para la morfina total detectada en sangre los rangos estarían entre un mínimo de 0.001 microgramos/ml y un máximo de 2.4. Así, se dan paradojas como la siguientes: en sobredosis no mortales atendidas en servicios de urgencias, algunos sujetos fueron dados de alta, tras realizar una antagonización rápida con naloxona, teniendo unas concentraciones de morfina en sangre muy superiores a las de otros sujetos que ingresaron con niveles inferiores de morfina y en estado de coma profundo.

Nosotros pensamos que la verdadera sobredosis sería precisamente la asociada a este mecanismo y se produce casi siempre en situaciones conocidas por todos, después de un período de disminución de la tolerancia con motivo de un tratamiento en Comunidad Terapéutica, estancia en Programa de Mantenimiento con Naltrexona, prisión, Programa libre de Drogas, etc. Es ilustrativo el artículo de Tagliaro y col.⁴⁶ publicado en *The Lancet*, en el año 1998 referido al análisis de cabello en sujetos fallecidos y un grupo control; estos autores concluían que el riesgo de fallecer por sobredosis se multiplica por seis en sujetos que acaban de salir de un programa de CT. En la práctica clínica ordinaria es común, en Galicia, la presentación de una sobredosis al regresar los adictos de "una marea" después de haber estado embarcado cierto tiempo y sin consumir opiáceos.

Más raras son las situaciones asociadas a un cambio de proveedor o a la irrupción en el mercado de drogas con gran pureza ya que esta no suele variar de manera tan brusca como para comprometer la vida en relación con la tolerancia.

3. Anafilaxia. Para algunos autores⁴⁷ la muerte por sobredosis vendría derivada de una reacción de tipo inmunológico grave que provocaría en los consumidores un shock

anafiláctico mortal. Para hacer esta afirmación se basan en la detección en algunos pacientes de cantidades elevadas de enzimas que participan en la degradación de células que participan en este tipo de mecanismos inmunológicos. Nosotros seguimos pensando que si bien este tipo de situaciones pudieran darse en algunos consumidores de drogas, en ningún caso servirían para explicar la mayoría de los fallecimientos que se producen y que están ligados a situaciones como las descritas anteriormente relacionadas con la tolerancia farmacológica.

4. Policonsumo de drogas. La teoría que parece tener cada vez mayor aceptación en el estudio de las muertes por sobredosis atribuidas a la heroína es la del uso simultáneo de varias drogas. El uso concomitante de otras sustancias, particularmente depresores del sistema nervioso central tales como el alcohol o las benzodiazepinas, aparece como práctica común entre los usuarios de heroína. La coadministración de otras drogas depresoras puede incrementar sustancialmente la probabilidad de un suceso fatal tras la administración de heroína debido a la potenciación de los efectos depresores a nivel respiratorio que ésta produce. Así, en presencia de otras sustancias con estas características una dosis "normal" o usual de heroína puede resultar fatal.

Como soporte del mecanismo o la hipótesis del poliuso de drogas, habitualmente se documentan hallazgos de casos en los que la presencia aislada de morfina en la autopsia representa una minoría entre las muertes atribuidas a la heroína^{29,35,37,38,40,48-51}. De esta manera se ha comunicado su presencia en un porcentaje que va del 23% al 48%. Considerando el patrón habitual de uso concomitante de varias sustancias, estos hallazgos no deberían sorprendernos^{52,53}. Sin embargo, son también numerosos los estudios que han notificado el hallazgo de varias drogas en el momento de la muerte. De este modo, la proporción de fallecimientos atribuidos a sobredosis, en los que se detectó también alcohol, van desde un 29% a un 75%^{11,35-37,41,48,54,55,56-58}. Curiosamente, los niveles de morfina detectados en presen-

cia de alcohol son sustancialmente más bajos que cuando éste está ausente^{48,33,38,50,51}. Tanto es así que varios autores llegan a correlacionar de manera inversa los niveles de alcohol y morfina. La benzodiazepinas también han sido un hallazgo habitual en las autopsias, en un grado que va del 12% al 55% de las muertes estudiadas^{38,39,48,50}.

Si atendemos a los datos conocidos tanto a nivel nacional como en el caso concreto de la Comunidad Gallega, en la que realizamos nuestras investigaciones, si tuviésemos que describir en pocas palabras lo más llamativo de los cambios producidos en la mortalidad en los últimos años es la presencia cada vez mayor del policonsumo en los fallecidos, con la presencia de heroína, cocaína, tranquilizantes y alcohol. Dato este que por otra parte se corresponde con la tipología habitual de consumidor.

Tanto es así que en este momento, si tuviésemos que señalar cual es el mecanismo que intervienen en mayor medida en la mortalidad por reacción aguda tras consumo de drogas, el policonsumo sería probablemente el primero a tener en cuenta, casi con toda seguridad por encima de la propia sobredosis asociada a la tolerancia farmacológica o verdadera sobredosis.

En nuestras series de fallecidos estudiados estos datos están claros, de manera que en aquellos casos en los que los análisis toxicológicos detectaron el consumo en solitario de heroína, las determinaciones cuantitativas ofrecen mayores valores medios de morfina total en sangre que para aquellos otros en los que se encontraron otras drogas⁵⁹. Esto es significativo en el caso de dos sustancias con efectos depresores, el alcohol y las benzodiazepinas. De modo similar, cuando se trata del alcohol, las concentraciones medias detectadas son menores en sujetos en los que existe consumo asociado de otras sustancias, aunque no hemos podido demostrar una correlación inversa entre ambas tal como hiciera Rutenber.

CARACTERÍSTICAS DE LAS MUERTES ATRIBUIDAS A SOBREDOSIS.

Habitualmente, los hombres representan la mayoría de las muertes atribuidas a sobredosis^{42,60,61}, con porcentajes que llegan al 80% de los casos en numerosos estudios. Esto no sorprende si tenemos en cuenta que los varones son también usuarios de heroína en todo el mundo en mucho mayor grado que las mujeres^{48,52}. No obstante, en muchos casos el porcentaje de víctimas masculinas de sobredosis es superior al porcentaje de hombres entre los pacientes admitidos a tratamiento. Contrariamente a las creencias populares, la víctima típica de sobredosis no es un joven novicio o sin experiencia en el uso de drogas. A menudo, la media de edad de los fallecidos está próxima o supera los treinta años⁶²⁻⁶³. En consistencia con este dato, son numerosos los estudios que relacionan la mortalidad con una larga carrera en el uso de la heroína. Está claro que el paso de los años propicia un deterioro físico que incrementa el riesgo de fallecer a consecuencia de una sobredosis pero también por el contrario nos concede un margen de tiempo si queremos poner en marcha acciones o estrategias de tipo preventivo.

Varios autores^{42,64} clasificaron los casos de muerte según su estatus en relación con la dependencia. El 80% de los fallecidos fueron clasificados como dependientes, usuarios regulares de la sustancia. La media de edad notificada en numerosos estudios es aproximadamente de 30 años, y el consumo de drogas fue iniciado típicamente en la adolescencia tardía, de manera que en muchos casos, el consumo de heroína se mantuvo regularmente largo tiempo antes del fallecimiento. Por el contrario, en el grupo de fallecidos, no aparecen habitualmente usuarios noveles. Las muertes ocurren en menor medida entre usuarios recreacionales de la heroína. En estudios realizados sobre fallecimientos que tienen lugar el fin de semana, han sido notificados casos de muerte aunque todos los datos apuntan a que la proporción

de usuarios recreacionales es baja y no llega al 20% en los estudios revisados^{54,62,63,65}.

En nuestros estudios los datos sobre la temporalidad de las muertes por RAD son coincidentes con los publicados en la literatura existente. Así, aunque observamos una mayor presencia de fallecimientos en los fines de semana (37% del total), los tests estadísticos no muestran diferencias significativas entre los días de la semana en que se producen los episodios.

Quizás esta observación sirva para reforzar la hipótesis constatada por distintos autores de que los fallecidos no son consumidores de drogas "de fin de semana" (usuarios recreacionales) y sí son, por el contrario, consumidores habituales, adictos que no varían sustancialmente el consumo de drogas a lo largo de toda la semana aunque podrían aumentar durante el sábado u otros días el consumo del alcohol u otras sustancias que facilitasen la producción de un episodio de RAD.

En lo que a edad de los fallecidos se refiere, los últimos datos publicados sobre los distintos países de la UE por el OEDT, muestran como la edad media de las víctimas de muertes relacionadas con la droga oscila entre 30,2 y 40 años, y tiende a aumentar en la mayoría de ellos. Algunos países extraeuropeos también apuntan esta tendencia. No obstante, en Finlandia y, en menor grado, en el Reino Unido, hubo un aumento de la proporción de víctimas más jóvenes, un dato que merece especial atención, pues podría indicar un aumento de la incidencia del consumo por vía parenteral o de opiáceos en los últimos años, y en Grecia y Suecia, no se manifestaban tales tendencias al aumento en la edad de las víctimas.

CIRCUNSTANCIAS DE LAS MUERTES ATRIBUIDAS A SOBREDOSIS.

La mayoría de los estudios focalizan su interés en la toxicología y la epidemiología de las muertes atribuidas a sobredosis. A menudo, sin embargo, algunos estudios examinan

también las circunstancias y el entorno en que tuvo lugar el fallecimiento^{36,55}. Así, existen evidencias claras de que en la mayoría de las ocasiones la muerte atribuida a una sobredosis tiene lugar en presencia de otros. Los distintos autores documentan esta presencia en un grado que va del 58% al 79%. Desgraciadamente, las personas presentes a menudo no son capaces de ayudar o no están dispuestos a ello debido a su falta de conocimientos o al temor de una intervención policial.

Otra variable de interés, el intervalo de tiempo entre la última inyección de heroína y la muerte, ha sido estimada en varios estudios. El instante de la muerte como continuación inmediata de la administración de heroína no es un hallazgo que podamos considerar como norma. Desde un 14% a un 22% de los casos notificados cumplirían esta circunstancia según diversos estudios^{42,54}. Un intervalo de más de 3 horas ha sido notificado en más de la mitad de los casos estudiados^{37,55}. De hecho, este aspecto tiene gran interés ya que es, precisamente el retraso en producirse la muerte tras la administración de la droga, la circunstancia que permite intervenir para impedir que aquella tenga lugar. De este modo, la no presencia de una intervención médica se constata en la mayoría de las muertes producidas mientras que en los casos en los que ésta ha tenido lugar, los fallecimientos se producen en mucho menor grado^{34,66}.

A propósito del retraso en el fallecimiento tras el consumo, siguiendo las indicaciones de Goldberger, a través de determinaciones toxicológicas, tanto nuestro grupo como otros autores hemos podido establecer un dato muy importante, el referido al tiempo transcurrido entre el consumo y el fallecimiento, que supera a las tres horas en la mayor parte de los casos, lo que proporciona un margen temporal muy importante de cara por ejemplo a una posible resucitación.

La fórmula se establece en función de las cantidades de morfina libre y conjugada que detectamos en sangre y en orina, partiendo de la hipótesis de que el fallecimiento se

habría producido en menos de 3 horas post-consumo si el cociente entre la primera y la segunda es mayor que 2. La ausencia o valores bajos de morfina en orina ayudarán a confirmar este dato y servirán para aproximarnos más o menos a la posible muerte instantánea pero sin que podamos hacer, en muchos casos, esa afirmación de forma contundente, y menos aún atribuir la causa de muerte sólo al consumo de heroína.

En un estudio⁵⁹ dispusimos de datos para calcular el intervalo probable de supervivencia en 243 sujetos y de ellos 76, es decir el 31.3%, mostraron un cociente superior a 2, lo que nos orienta en principio a afirmar que su muerte se produjo en las 3 primeras horas.

MUERTES CAUSADAS POR SUSTANCIAS DISTINTAS DE LOS OPIÁCEOS.

Según los datos que publica el Observatorio Europeo, por ahora, las muertes causadas por sobredosis de cocaína, anfetaminas o éxtasis, sin intervención de opiáceos, son poco frecuentes en Europa. No obstante, varios países (España, Francia, Italia, Países Bajos y Reino Unido) indican que se ha producido un aumento a escala nacional o local del número de víctimas en que se encontró cocaína, generalmente junto con otras sustancias, si bien esta información se publica de manera heterogénea. Algunos países (como España y Portugal) señalan que a menudo las víctimas de sobredosis por opiáceos presentan cocaína en sangre. Además, la cocaína puede contribuir a la muerte por causas cardiovasculares y dichas muertes pueden pasar inadvertidas. De hecho nosotros pensamos que puede existir un cierto grado de infranotificación en este sentido.

Aunque las muertes relacionadas con el consumo de éxtasis son motivo de una considerable inquietud entre el público por el grado de alarma social que ha representado la difusión de esta modalidad de consumo a través de los medios de comunicación, resultan comparativamente escasas si las

comparamos con las muertes relacionadas con el consumo de opiáceos, a pesar de que el consumo de éxtasis está muy extendido. El número de casos en los que los resultados toxicológicos dan positivo para el éxtasis se ha incrementado a medida que el consumo de éxtasis se ha popularizado, pero a menudo están presentes otras sustancias y no resulta obvio que la muerte pueda atribuirse exclusivamente al éxtasis. Los datos que poseemos en nuestro país muestran fluctuaciones temporales que por ahora no permiten extraer conclusiones claras más allá del relativo bajo número de fallecidos hasta el momento actual.

Merecen un comentario especial la participación de benzodiacepinas y alcohol en los fallecimientos por reacción aguda a drogas a los que ya se ha hecho referencia al hablar de policonsumo. Respecto a las benzodiacepinas es preocupante el papel que puede estar jugando el alprazolam en el origen de muchos fallecimientos. La amplia difusión en el uso de este fármaco, del que dependen o abusan muchos usuarios de otras drogas o pacientes incluidos en programas de mantenimientos con sustitutivos es preocupante. Algunos estudios nos advierten sobre la mayor gravedad y/o la permanencia en Unidades de Cuidados Intensivos si comparamos los sujetos que toman alprazolam con respecto a los que abusan de otras benzodiacepinas⁶⁷. Intentar una sustitución por éstas últimas es un objetivo prioritario a conseguir para reducir los riesgos sino somos capaces de lograr una reducción general del consumo de benzodiacepinas.

PRESENCIA DE METADONA EN LAS MUERTES POR RAD.

Los estudios revelan claramente que los tratamientos de sustitución reducen el riesgo de mortalidad por sobredosis entre los participantes en estos programas. No obstante, en varios países y ciudades de la UE se ha detectado metadona en un número signifi-

cativo de víctimas de muertes relacionadas con la droga. Varios estudios han puesto de manifiesto que es más probable que la muerte esté relacionada con el consumo de metadona ilegal y no de metadona obtenida bajo prescripción en un centro de tratamiento, mientras que otros han observado un mayor riesgo durante las fases iniciales del tratamiento de sustitución con metadona.

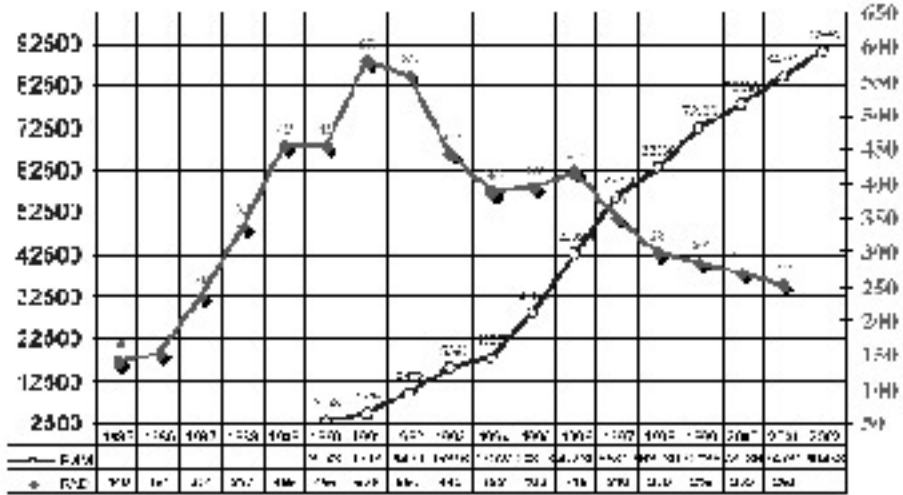
Merece la pena comentar la presencia de metadona en sangre de los fallecidos, que refleja como en los últimos años el acceso a esta sustancia se ha incrementado de forma muy importante por la liberalización que los programas de sustitución han tenido en nuestro país.

Especialmente preocupantes son las muertes accidentales producidas en el caso de niños (familiares de adictos) que deben ayudarnos a tomar la decisión de extremar las precauciones en los casos de take-home. En este sentido está claro que es necesario garantizar un alto nivel de calidad en los programas de sustitución. La masificación de algunos programas de metadona puede considerarse desde nuestro punto de vista una situación de riesgo que se habrá de evitar dotando a los servicios de suficiente personal cualificado con la adecuada formación para llevar acabo las tareas requeridas minimizando los riesgos.

A pesar de los riesgos de sobredosis que pueda suponer para algún usuario de drogas la administración de metadona coincidimos con otros autores que propugnan el uso de los sustitutivos y que llegan a afirmar, tras seguimiento de 15 años de tratamiento, que la probabilidad de fallecer por cualquier causa para un adicto es cuatro veces mayor fuera de un programa de tratamiento con metadona. Es ilustrativo en este sentido el artículo publicado por Caplehorn⁶⁸, que realiza un metaanálisis sobre tratamientos de metadona y que concluye que el tratamiento con esta sustancia reduce hasta en un 75% la mortalidad asociada a la sobredosis.

Para tratar de ilustrar gráficamente (Gráfico 2) la posible relación entre la administración de metadona y sobredosis, podemos observar

Cráfico 2. Muerte por RAD - Pacientes en tratamiento con metadona.



Datos: DGPNSD. **Nota:** los datos de sobredosis se corresponden a los de las 5 grandes ciudades que notifican al SEIT.

Gráfica: elaboración propia

las tendencias inversas entre el incremento en el número de sujetos incorporados a programas de metadona y las notificaciones de mortalidad por reacción aguda notificadas en nuestro país. El año 1991 supone el techo de la mortalidad que desde entonces desciende de forma continuada mientras por el contrario es en esas fechas cuando la incorporación de adictos a los programas de tratamiento con derivados opiáceos se incrementa de forma sostenida hasta la actualidad. Es obvio que otras variables intervienen en este resultado pero consideramos que la aportación de la metadona a la disminución de la muerte por sobredosis es fundamental aún a pesar de los riesgos existentes y ya comentados.

CONFIRMACIÓN DE LA MUERTE POR REACCIÓN AGUDA TRAS CONSUMO DE DROGAS.

Las investigaciones realizadas hasta ahora ponen de manifiesto las dificultades existentes para confirmar que una muerte sospe-

chosa de haber sido causada por consumo de drogas, realmente ha tenido esta causa⁶⁹. Claro que, como ya mencionamos, las cosas se complican al usar diferentes metodologías de registro o al profundizar en las verdaderas causas de la muerte. Las dificultades para determinar la causa de la muerte son especialmente complejas en algunos casos y en los estudios que realizamos para el registro de mortalidad gallego de forma ocasional se nos plantean estos problemas. Por ejemplo, para un individuo, que presuntamente había fallecido por una reacción aguda a drogas, las determinaciones toxicológicas mostraron la presencia de varias sustancias en los fluidos analizados, pero sin embargo la autopsia reveló la existencia de un hemotórax producido por una fractura costal; el hallazgo de una jeringuilla junto al cadáver orientó hacia una muerte inmediatamente posterior al consumo, aunque el cociente morfina libre/morfina conjugada no parecía indicarlo; la presencia de morfina en bilis nos hacía pensar en un consumidor crónico y los niveles de morfina total detectados (0.08 µg/ml) no parecían ser suficientes para causar la muerte. Así pues,

se concluyó que la causa principal de la muerte fue realmente el hemotórax (de 2.5 litros), quizás debido a una caída por los efectos de las drogas consumidas. Está claro que en este caso la no realización de la autopsia nos privaría de datos básicos para la certificación de la muerte aún poseyendo resultados toxicológicos. En consecuencia, al margen de consideraciones legales, recomendamos siempre la realización de la autopsia y de análisis toxicológicos.

Mayor complejidad tiene, en numerosas ocasiones, determinar si la muerte en relación con el consumo de drogas es de etiología accidental o suicida. Quizás los casos debidos a un shock anafiláctico podrían certificarse como accidental, tal y como comenta Edson⁴⁷; aunque según él mismo reconoce los resultados de sus estudios todavía necesitan confirmaciones posteriores. Sin embargo, de nuevo la realidad dificulta la determinación de la causa de la muerte, haciendo precisas investigaciones muy minuciosas para esclarecer un fallecimiento en consumidores de drogas. Por ejemplo, en una muerte supuestamente accidental (accidente de tráfico con precipitación de un vehículo al mar) la autopsia corroboró que se trataba de un ahogamiento por inmersión, sin embargo los análisis toxicológicos mostraron datos compatibles con una muerte inmediata al consumo; suponemos que la depresión del sistema nervioso central y disminución de conciencia ligada a ésta, provocaron la pérdida de control sobre el vehículo y que éste se precipitase al agua, donde se produjo el ahogamiento posterior. Cabría preguntarse en este caso si la administración de drogas fue con fines suicidas. No se trata de casos excepcionales y las series que estudiamos en nuestras investigaciones que realizamos así lo demuestran. Así por ejemplo, en otra ocasión un adicto fue encontrado muerto en la bañera, ahogado, después de haberse inyectado drogas; de nuevo cabría preguntarse si el consumo se realizó para preparar el suicidio o realmente el consumo provocó un accidente que causó la muerte del sujeto. Hay casos mucho más claros que ilustran las dificultades de las que

hablamos: por ejemplo una muerte debida a un disparo por arma de fuego efectuado por el propio sujeto; la presencia de drogas y útiles de inyección así como los resultados toxicológicos demostraron el consumo previo de cocaína, pero no se pudo relacionar éste con el fallecimiento ante el desarrollo de tolerancia. No sería osado en este caso pensar en un consumo facilitador del acto suicida. Varios autores^{70,71} plantean que algunos antecedentes psiquiátricos, a veces de difícil acceso, pueden orientarnos en la intencionalidad suicida de los consumos.

A modo de conclusión podríamos afirmar, tal como han sugerido otros autores^{68,72}, que las dificultades para certificar las muertes en relación con el consumo de drogas son numerosas; el rigor de la certificación va a depender de una investigación minuciosa en la escena de la muerte, la sala de autopsias y el laboratorio. También es interesante conocer los antecedentes del sujeto y de manera especial los relativos a su historia toxicológica y a su estado mental previo. La coordinación entre distintas instituciones y recursos asistenciales es vital para obtener todos estos datos y proporcionar de este modo una mayor validez y homogeneidad a los registros de mortalidad y sistemas de información.

REFERENCIAS

1. El Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. Informe anual 2003. El problema de la drogodependencia en la Unión Europea y en Noruega. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas 2003.
2. Sánchez J, Rodríguez B, De la Fuente, Barrio G, Vicente J, Roca J, Royuela L and the State System on Drug Abuse (SEIT) Working Group. Opiates or cocaine mortality form acute reactions in six major Spanish cities. J Community Health 1995; 49: 54-60.
3. De la Fuente L, Barrio G, Vicente J, Bravo MJ, Santacreu J. The impact of drug related deaths on mortality among young adults in Madrid. Am J Public Health 1995; 85: 102-105.

4. Segura A, Olivares O, Oñorbe JA, Mata M. Evolución de las diferencias en salud en los últimos años por comunidades autónomas. En: Navarro C, Cabasés JM, Tormo MJ (Eds). La Salud y el sistema sanitario en España. Informe SESPAS 1995. Barcelona. SG Editores, S.A., 1995. p. 4-17.
5. Barrio G, De la Fuente L. Evolución del consumo de drogas en España. Los nuevos patrones de consumo de heroína y cocaína desde una perspectiva de salud pública privado. En: Roldán G (Coordinador). La formación de los terapeutas y la adaptación de los tratamientos a los nuevos perfiles de consumo de drogas. Itaca, 1995: 15-20.
6. EMCDDA. Annual Report on the State of the Drugs Problems in the European Unión. Edit. EMCDDA. Lisboa, 1997.
7. Roca y Antó J. El sistema estatal de información sobre toxicomanías. Comunidad y Drogas, 1987; 5/6: 9-38.
8. Barr H, Ottemberg D and Rosen A. A mortality of treated alcoholics and drug addict: the benefit of abstinence. J. Stud Alcohol 1984; 45: 440-452.
9. Huber D, Stivers S and Howard L. Heroin-overdose deaths in Atlanta; an epidemic. JAMA 1974; 228: 319-322.
10. Hartnoll R.; Daviaud E.; Lewis R. and Mitcheson M. Drug problems: Assesing Needs. London Drug Indicators Project, Birkbeck College. University of London, 1982
11. Cherubin CH, McCuster J, Baden M, Kavalier F. and Amsel Z. The epidemiology of death in narcotic addicts. Am J Epidemiol 1972 96: 11-22.
12. Ortí Lucas R, MacFarlane D y Domingo A. Obtención de una cohorte de adictos a opiáceos a partir de la conexión de registros confidenciales. Gaceta Sanitaria 1994; 8: 229-238
13. Garner R. Deaths in United Kingdom opioid users 1965-69. Lancet 1970; 2: 650-653.
14. Kozel N. Epidemiología del abuso de drogas en los Estados Unidos de América: resumen de métodos y observaciones. Bol. of Sanit Panam 1989; 107: 531-540.
15. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD). Sistema Estatal de información sobre Toxicomanías (SEIT). Informe año 1987. Madrid, 1988.
16. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD). Sistema Estatal de información sobre Toxicomanías (SEIT). Informe año 1988. Madrid, 1989.
17. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD). Sistema Estatal de información sobre Toxicomanías (SEIT). Informe año 1989. Madrid, 1990.
18. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD). Sistema Estatal de información sobre Toxicomanías (SEIT). Informe año 1990. Madrid, 1991.
19. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD). Sistema Estatal de información sobre Toxicomanías (SEIT). Informe año 1991. Madrid, 1992.
20. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD). Sistema Estatal de información sobre Toxicomanías (SEIT). Informe año 1992. Madrid, 1993.
21. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD). Sistema Estatal de información sobre Toxicomanías (SEIT). Informe año 1993. Madrid, 1994.
22. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD). Sistema Estatal de información sobre Toxicomanías (SEIT). Informe año 1994. Madrid, 1995.
23. El Problema de la Drogodependencia en la Unión Europea y en Noruega. Informe Anual 2003. OEDT. Luxemburgo, 2002.
24. Bucknall A.B., Robertson J.R. Deaths of heroin users in a general practice. Journal of the Royal College of General Practitioners; 1986 (36): 120-122.
25. Engtsrom A., Adamsson C.M., Allebeck P, Rydberg. Mortality in patients with substance abuse: a follo-up in Stockolm County, 1973-1984. International Journal of Adiccions 1991; 26: 91-106.
26. Haarstrup S, Jepson P.W. Eleven year follow-up of 300 young opioid addict. Acta Psychiatr Scandinavica 1988; 77: 22-26.
27. Joe G.W., Lehman W, Simpson D.D. Addict death rates during a four-years posttreatment follow-up. Am J Public Health 1982; 72: 703-709.
28. Joe G.W., Simpson D.D. Mortality rates among opioid addicts in a longitudinal study. Am J Public Health; 1987 77: 347-348.

29. Oppenheimer E, Tobutt C, Taylor C, Andrew T. Deaht and survival in ah cohort of heroin addicts from London clinics: a 22 years follow-up. *Addiction* 1994; 89: 1200-1308.
30. Segest E, Mygind O, Bay H. The influence of prolonged stable methadone maintenance treatment on mortality and employment: an eight year of follow-up. *International Journal of Addicti3ns* 1990 25: 53-63.
31. Tunving K. Fatal outcome in drug addiction. *Acta Psychiatr Escandinavica* 1988; 77: 551-566.
32. Vaillant G, A 20 year follow-up of New York narcotic addicts. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 29: 237-241.
33. Rutenber A.J., Luke J.L. Heroin-related deaths: new epidemiologic insights. *Science* 1984; 226: 14-20.
34. Louria D.B. Hensle T, Rose J. The major medical complications of heroin addiction. *Ann Intern Med* 1967; 67: 1-22.
35. Monforte J.R. Some observations concerting blood morphine concentrations in narcotic addicts. *J Forensic Sci* 1977; 22: 718-724.
36. Walsh R.A. Opioid drug accidental deaths in the Newcastle area of New South Wales, 1970-1987. *Drug Alcohol Rev* 1991; 10: 79-83.
37. Nakamura G.R. Toxicological assessments in acute heroin fatalities. *Clinical Toxicology* 1977; 13: 718-724.
38. Chan L.T., Prolov T., Verma S.C. Morphine tissue concentrations in fatal cases in New South Wales, 1986-1987. Paper presented at the 9th Australian and New Zealand Forensic Science Society Symposium. Brisbane, 1988.
39. Fugelstad A. Heroin deaths in Stockholm, 1986-1991. Paper presented at the Fifth International Conference on the Reduction of Drug Related Harm. Toronto, 1994.
40. Wahbah W, Winek C.L., Rozin L. Distribution of morfine in body fluids of heroin users. *J Anal Toxicol* 1993; 17: 123-124.
41. Risser D, Schneider B. Drug related deaths between 1985 and 1992 examined at the Institute of Forensic Medicine in Vienna, Austria. *Addiction* 1994; 89: 851-857.
42. Zador D, Sunjic S, Darke S. Heroin-related deaths in New South Wales, 1992: toxicologic findings and circumstances. *Med J Aust* 1996; 164: 204-207.
43. Kintz P, Mangin P, Lugnier A.A, Chaumont A.J. Toxicological data after heroin overdose. *Human Toxicology* 1989; 8: 487-489.
44. Aderjan R, Hoemann S, Schmitt G, Skopp G. Morphine and morphine glucuronides in serum of heroin consumers and in heroin-related deaths determined by HPLC with native fluorescence detection. *J Anal Toxicol* 1995; 19: 163-168.
45. Gutierrez-Cebollada J, de la Torre R, Ortuno J, Garcés J, Camí J. Psychotropic drug consumption and other factors associated with heroin overdose. *Drug Alcohol Depend* 1994; 35: 169-174.
46. F. Tagliaro, Z. De Batisti, F. Smith, M. Marigo. *The Lancet* 1998; 35: 1923-1925.
47. Edson E., Van Hage H. Anaphylactoid shock – a common cause of death in heroin addicts?. *Allergy* 1997; 52: 950-954.
48. Ball J.C., Ross A. The effectiveness of Methadone Maintenance Treatment. 1991. Baltimore, Springer-Verlag.
49. Mannig F.J., Ingraham L.H. Drug Overdoses among U.S. Soldiers in Europe, 1978-1979. Demographics and toxicology. *International Journal of Addiction* 1983; 18: 89-98.
50. Richards R.G., Reed D, Cravey R.H. Death from intravenously administered narcotics: a study of 114 cases. *J Forensic Sci* 1976; 21: 467-482.
51. Steentoft A, Worm K, Christenson H. Morphine concentrations in autopsy material from fatal cases after intake of morphine and/or heroin. *J Forensic Sci* 1988; 28: 87-94.
52. Darke S, Hall W. Levels and correlates of polydrug use among heroin users and regular anphetamine users. *Drug Alcohol Depend* 1995; 39: 231-235.
53. Clayton R.R. Multiple drug use epidemiology, correlates and consequences. *Recent Developments in Alcoholism* 1986; 4: 7-38.
54. Mannig F.J., Ingraham L.H., Derouin E.M, Vaughn M.S., Kukura F.C., Michel G.R. Drug Overdoses among U.S. Soldiers in Europe, 1978-1979. Psychological autopsies following deaths an near-deaths. *International Journal of Addiction* 1983; 18: 153-156.
55. Garriot J.C., Sturner W.Q. Morphine concentrations and survival periods in acute heroin fatalities. *N England J Med* 1973; 289: 1276-1278.

56. Baden M.M. Narcotic Abuse: a medical examiner view. Legal Medicine Annual. Appleton Century Crofts. New York, 1991.
57. Baselt R, Allison D, Wright J, Scannel J.R. Acute heroin fatalities in San Francisco. Western Journal of Medicine 1975; 122: 455.
58. Goldberger B.A., Cone E.J., Grant T.M., Caplan Y.H., Levine B.S., Smialek J.E. Disposition of heroin and its metabolites in heroin-related deaths. Journal of Anal Toxicol 1994; 18: 22-28.
59. Pereiro C, Bermejo A, Fernández P y Tabernero MJ. Deaths from drug abuse in northwestern Spain, 1992 – 97 Addiction Biol 2003 ;8: 89-95.
60. Frischer M, Bloor M. Goldberg D, Clark J, Green S, McKegany N. Mortality among injecting drug users: a critical reappraisal. Journal of Epidemiology an Community Healt 1993; 47: 56-63.
61. NIDA. Epidemiologic Trends in Drug Abuse, December 1994. Rockville, US Department of Health and Human Services.
62. Swensen G. Opioid deaths in Western Australia: 1974-1984. Australian Drug and Alcohol Review 1988; 7: 118.185.
63. Eskild A, Magnus P, Samuelson S.O., Soholberg C, Kittelsen P. Differences in mortality rates and causes of death between HIV positive and HIV negative intravenous drug users. Int J Epidemiol 1993; 22: 315-320.
64. Kandel D.B., Logan J.A. Patterns of drug use from adolescence to young adulthood: period of risk for initiation, continued use and discontinuation. Am J Public Health 1984; 74: 660-666.
65. Harlow K.C.. Patterns of rates of mortality from narcotics and cocaine overdose in Texas, 1976.1987. Public Health Reports 1990; 195:455-462.
66. Darke S, Zador D. Fatal Heroin Overdose: a Review. Addiction 1996; 91: 1765-1772.
67. Isbister GK, O'Regan L, Sibbritt D, Whyte IM. Alprazolam I relatively more toxic than other benzodiazepine in overdose. Br J Clin Pharmacol 2004; 58: 88-95.
68. Caplehorn JR, Dalton MS, Haldar F, Petrenas AM, Nisbet JG.. Methadone maintenance and addicts' risk of fatal heroin overdose. Subst Use Misuse 1996; 31:177-96.
69. Pereiro C. Muerte por reacción aguda tras consumo de drogas en Galicia (1992-1997). Edit. Universidad de Santiago, 1999.
70. Farrell M., Neeleman J. et al. Suicide and overdose among opiate addicts. Addiction1996; 91: 321-323
71. Kjelsberg E., Winther M., Dahl A. Overdose deaths in young substance abusers: accidents or hidden suicides? Acta Psychiatr Escandinavica 1995; 91: 236-242.
72. Camí J., Gutierrez J, Ortuño J. y de la Torre R. Sobredosificación por heroína: condicionantes farmacológicos y no farmacológicos. Actas del Congreso Español de la SET. Victoria, 1989.

Efectividad de los programas de mantenimiento con metadona

JUAN JOSÉ FERNÁNDEZ MIRANDA

Responsable de la Unidad de Tratamiento de Toxicomanías.
Servicio de Psiquiatría y Salud Mental. Área III.
Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA)

Enviar correspondencia a: Juan José Fernández Miranda. Unidad de Tratamiento de Toxicomanías. C/ Llano Ponte 49 bajo.
33400-Avilés (Asturias). Tfno: 985510620 · Fax: 985542992 · E-mail: miranvilla@telefonica.net

RESUMEN

Los programas de mantenimiento con metadona (PMMs) tuvieron gran expansión tras la aparición del SIDA y han sido el tratamiento de la dependencia de opiáceos más evaluado, acumulándose muchos conocimientos sobre su efectividad. Aunque pocos estudios son controlados, otros muchos observacionales coinciden en mostrar su éxito en relación a la elevada capacidad de retención en tratamiento, la disminución del consumo de drogas, de las prácticas de riesgo en su uso, de la comorbilidad (VIH, hepatitis víricas), de la mortalidad y de la criminalidad asociadas, y la mejora en el empleo y de la calidad de vida del adicto. Dosis de metadona por encima de 80 mg/día y una amplia y accesible oferta asistencial con apoyos psicosociales se relacionan con mayor retención y disminución del uso de drogas, mientras que la comorbilidad psiquiátrica y la codependencia de sustancias (cocaína, benzodiacepinas) ensombrecen el pronóstico. En nuestro país, a pesar de su implantación durante los años 90, las evaluaciones sobre resultados de PMMs son en general parciales.

Se concluye en esta revisión que los PMMs han demostrado ser un recurso válido para muchos adictos, tanto reduciendo daños asociados al consumo de drogas como, a menudo, constituyendo una auténtica estrategia terapéutica para la reinserción social y la abstinencia. Por tanto, deberán continuar teniendo un lugar destacado en el abordaje de la dependencia de opioides. Y habrán de concretarse variables pronósticas, oferta asistencial específica y su coste-efectividad.

Palabras clave: *revisión, mantenimiento con metadona, evaluación, efectividad, abuso de drogas, SIDA.*

ABSTRACT

Methadone maintenance treatments (MMTs) have got a wide spread after AIDS epidemic and are the most evaluated opiate dependence treatment, and the knowledge about their effectiveness is high. Although most of them are observational ones and very few have controlled design, MMTs effectiveness studies show they success in getting high treatment retention, in decreasing drug use, risk behaviours, comorbidity (HIV, viral hepatitis), mortality and criminality related, and in increasing employment rates and addicts quality of life. Methadone doses over 80 mg/day and a wide and accessible psychosocial support are linked with higher treatment retention and with decreasing in drug consumption. Psychiatric comorbidity and other substances co-dependence (cocaine, benzodiacepinas) worsens the prognosis. In our country, although the high MMTs expansion along '90s, evaluation studies are partials.

As a conclusion of this review, it is highlighted that MMTs have showed to be really useful to addicts, not only reducing drug use harms but also being a true therapeutic strategy for social reintegration and abstinence. That is why they will have in the future a main role in opiate dependence treatment. And it will be necessary to know prognostic variables, support services needed and their cost-effectiveness.

Key words: *review, methadone maintenance, evaluation, effectiveness, drug abuse, AIDS.*

CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LOS PMM. CALIDAD METODOLÓGICA DE LOS ESTUDIOS.

Los tratamientos de mantenimiento con metadona (PMM), a pesar de su expansión en todo el mundo, han sido objeto de controversia desde su introducción en el tratamiento de los adictos a opiáceos a mediados de los 60 en EE.UU. Esto se ha debido más a las diversas concepciones de la drogodependencia en estas décadas, y a las políticas de drogas consecuentes, que a las evaluaciones clínicas. Sin embargo, se han mostrado capaces de conseguir objetivos diversos y compatibles entre sí, desde la superación de la dependencia de opiáceos, incluida la propia metadona, hasta la prevención de morbi-mortalidad, pasando por la mejora de la calidad de vida del drogodependiente.

Con la aparición del SIDA, estos programas experimentaron una franca expansión, más como un método para reducir la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) entre los adictos a drogas por vía parenteral, que como resultado de la reevaluación de su eficacia en el tratamiento de la dependencia de opiáceos. En España, la normativa de 1990 que reguló los tratamientos de drogodependientes con opiáceos flexibilizó los criterios de inclusión y amplió el número de sustitutivos que podían ser empleados. La de 1996 profundizó más en esta línea. Esto era lógico, al ser el uso de drogas por vía parenteral la práctica de riesgo más frecuente en los casos de SIDA notificados.

Probablemente por las numerosas críticas recibidas, los PMMs han sido la modalidad de tratamiento de la dependencia de opiáceos más evaluada, con lo que a lo largo de estas tres décadas se han acumulado muchos conocimientos sobre su efectividad, a pesar de lo cual siguen existiendo prejuicios no solo entre la población general si no entre gran parte de la comunidad sanitaria. Cabe destacar que en nuestro país, a pesar de su enorme implantación durante los años 90, las evaluaciones sobre sus resultados son relativamente escasas y, sobre todo, parciales.

En general, los parámetros de medida de resultados de los tratamientos de la dependencia de heroína se pueden dividir en: "primarios" (retención en tratamiento, mortalidad, urinoanálisis positivos para heroína, criminalidad) y "secundarios" (uso de otras drogas, salud física y salud mental, empleo). En los últimos tiempos se está haciendo hincapié en la medida de la calidad de vida. Las dificultades para la evaluación de los tratamientos para la dependencia de sustancias se incrementan en los programas con sustitutivos opiáceos, pues la filosofía que los sustentó, los objetivos y el diseño de los mismos variaron durante los años 80 y 90 de un país a otro^{1,2}, y en el nuestro de una Comunidad Autónoma a otra³, de forma llamativa.

Otro de los grandes problemas para la evaluación ha sido la escasez de ensayos clínicos aleatorizados. Los motivos éticos para ello son evidentes, pero también impiden una rotunda clarificación de la efectividad de los PMMs. En concreto, poco más de media docena de los estudios evaluativos sobre PMMs son aleatorizados, y apenas dos cumplen condiciones de ensayo clínico, al comparar con desintoxicados de metadona y con lista de espera^{4,5}. También son frecuentes las dificultades respecto a la representatividad de la muestra, la separación clínico-investigador, la falta de controles de orina de otras sustancias aparte los opiáceos, etc.⁶.

No obstante, los numerosos estudios observacionales realizados sobre estos tratamientos, aunque metodológicamente menos rigurosos, pueden dar una muy apreciable idea sobre su eficacia. Todos ellos suelen tener un cierto grado de control interno, y sus resultados son consistentes con los hallados en los estudios más rigurosos, en la línea de que los tratamientos con sustitutivos son más efectivos para los adictos a heroína que otros abordajes sin mantenimiento opiáceo⁶, tanto en lo que respecta a la disminución del consumo de heroína y otras drogas, y la paralela de complicaciones médicas, como a las mejoras en la inserción social.

Dada la imposibilidad de desarrollar estudios utilizando placebo, parece necesario rea-

lizar mas estudios observacionales para concretar la incidencia de los PMMs en la reducción de la mortalidad y de la criminalidad; para conocer el estado físico y psicológico de los pacientes; y también para determinar la relación entre dosis y resultados mas finamente, así como la incidencia de diversos soportes psicosociales en la efectividad.

ESTUDIOS SOBRE LA EFECTIVIDAD DE LOS PMMS

Han sido varios los estudios evaluativos amplios y multicéntricos sobre tratamientos de sustitución fuera de nuestro país. Arif y Westermeyer¹, concluyen que están poco optimizados y que persiste la confusión respecto a objetivos y métodos. Ball y Ross⁷ y D'anno y Vaughn⁸, en EE.UU., encuentran escasa efectividad en aquellos programas que utilizan dosis bajas y pobre soporte asistencial. Ward et al.² concluyen que son efectivos si se ofrecen dosis elevadas y atención integral. En definitiva, la mayoría de las investigaciones destacan la efectividad de los PMM, y que ésta es mayor en tanto en cuanto los programas se acerquen al diseño original de Dole y Nyswander⁹.

La mayoría de estos estudios coinciden en la efectividad de los PMM, adjudicándoles evidente éxito en: capacidad de retención en tratamiento, disminución del consumo de drogas ilegales, de las prácticas de riesgo en su uso, de la comorbilidad (VIH, hepatitis víricas), de la mortalidad y de la criminalidad asociada, y aumento en general de la calidad de vida del adicto¹⁰. En un estudio con metodología de metaanálisis¹¹, que revisaba más de 40 estudios en EE.UU. de evaluación de diversos resultados de PMM (uso de drogas, riesgo de infección de VIH, conductas criminales) se concluye que la efectividad de estos programas es evidente. La revisión realizada por la Cochrane⁶, también con la misma metodología, es concluyente: los PMMs son efectivos en el tratamiento de la dependencia de heroína, y retienen a los pacientes y disminuyen

el uso de heroína en mayor medida que los tratamientos que no utilizan mantenimiento opioide. También señala que no han demostrado mayor reducción en la criminalidad que en esos otros tratamientos.

1. Retención.

La adherencia al tratamiento observada en los PMM ha sido siempre muy elevada, siendo éste uno de los resultados más valorados de los mismos, sobre todo si la comparamos con la lograda con otras modalidades terapéuticas. Diversos estudios describen retenciones de entre el 42% y el 83% a los seis meses¹², del 48% al 74,5% al año^{7,13,14,15}, del 26,6 al 72% a los dos o tres años^{16,17,18}. Respecto a nuestro país, en Barcelona, Torrens et al.¹⁹ describen una retención del 72% a los dos años, y en Asturias, Fdez. Miranda et al.²⁰ del 46,2% a los seis años.

No debe olvidarse la gran importancia de la permanencia en tratamiento para la evolución posterior del adicto^{14,21}, planteándose como mínimo dos años en los PMM²². De hecho, la desintoxicación de metadona previa suele conllevar recaídas en la mayoría de los casos, según muestra la revisión de Milby²³ al respecto sobre 14 estudios (67% recaídos antes del año de acabar el PMM, pacientes estabilizados) y el estudio de Zanis et al.²⁴.

2. Consumo de drogas

La disminución o abandono del uso de opiáceos ilegales en los PMM ha sido constatado por numerosos autores. Respecto al consumo de cocaína también gran número de estudios señalan su disminución. No hay tanto consenso respecto al consumo de benzodiazepinas, siendo los estudios al respecto menos numerosos.

A los tres meses de tratamiento sólo el 5,9% de los pacientes en PMM consume regularmente heroína y el 9,4% cocaína según Hubbard et al.²¹. Magura et al.²⁵ señalan una disminución del consumo de cocaína del 84% al 66% al año. Un informe realizado para el Congreso Norteamericano¹², encuentra que a los seis meses de iniciado el tratamiento el

consumo de heroína oscila entre el 1% y el 47% y el de cocaína entre el 3% y el 40%. Yancovitz et al.⁵ evidencian la disminución del consumo de opiáceos ilegales al mes, entre los sujetos mantenidos con metadona, al 29%, no observando cambios en los consumos de cocaína. Chaison²⁶ halla una disminución del 94% en el consumo de heroína y del 64% de cocaína. En Nueva York, Appel et al.²⁷ encuentran que en los usuarios de PMM durante más de 10 años, más del 60% da negativos en los urinoanálisis de drogas ilegales los 6 últimos meses, y solo el 5,5% tiene problemas con el alcohol. Fernández Miranda et al.²⁸ muestran una reducción en el uso de heroína del 88% a los seis años de estar en un PMM, además de bajar el 50% el de cocaína, con cambios menos notables en el de benzodiazepinas.

Gronbladh y Gunne²⁹ señalan el abandono del consumo de heroína en el 75% de los casos. Ball y Ross⁷ muestran a los seis meses de tratamiento un 77% de pacientes abstinentes a heroína, que se eleva al 92% a los 4,5 años del mismo; la cocaína es consumida por el 28% a los seis meses (17% en los que están 4,5 años o más); el uso de tranquilizantes varía menos (del 22% a los seis meses al 17% a los 4,5 años). Por tanto, los PMM, y refutando algunas críticas recibidas al respecto²⁶, no parecen favorecer el consumo de cocaína, sino su disminución.

Las benzodiazepinas son frecuentemente utilizadas por los heroinómanos en los PMM³⁰. No obstante, no hay evidencias de que su consumo se incremente en éstos^{31,32}. Al contrario, varios estudios apuntan hacia su reducción^{7,33}.

Respecto al alcohol, varias investigaciones señalan un 15-40% de problemas de abuso de alcohol entre pacientes en PMM^{7,34,35}. McGlothlin y Anglin³⁶ hallan que se produce un incremento entre 1,5-3 veces en comparación con el periodo previo al comienzo en el programa. Otros estudios rebaten estos datos: Ball y Ross⁷ muestran que tras finalizar los tratamientos para su dependencia de heroína, los adictos incrementan el consumo de alcohol el año siguiente al alta; Fairbank

et al.³⁴ y Fernández Miranda et al.²⁸ destacan que tras varios años en PMM el consumo de alcohol decrece. Hubbard et al.²¹ señalan que el abuso de alcohol es una variable no relacionada con el hecho de estar o no en PMM.

3. Morbi-mortalidad

La reducción del riesgo de infección por el VIH en adictos en PMM, relacionada con la disminución del uso de drogas por vía intravenosa y de las prácticas de riesgo que suponen dicho uso ha sido constatada por numerosos autores a finales de los años 80 y principios de los 90^{5,7,37,38}. Sin embargo, no todos los estudios encuentran resultados tan positivos, describiendo algunos el uso de la vía parenteral para el consumo de cocaína^{26,37}.

También los estudios sobre las seroconversiones entre pacientes en PMM son bastante unánimes a la hora de describirlas como bajas. Metzger et al.³⁹ encuentran una tasa de seroconversión del 3,5% para los adictos en PMM frente a un 22% de los no tratados. Vranizan et al.⁴⁰ encuentran una tasa de seroconversión del 1,9% en heroinómanos en PMM, refiriendo como altamente protector el hecho de permanecer durante un año o más en el programa. Los estudios con "grupo control" son muy escasos^{5,39}, pero refrendan el papel de los PMM como contenedores de la expansión de la infección por VIH.

En lo que se refiere a la mortalidad, ésta es mucho más elevada entre los adictos que no están en tratamiento. Antes de la epidemia del SIDA, las muertes de heroinómanos fuera de tratamiento sobre los que seguían consumiendo en él era de más del doble. Tras la epidemia, en los seguimientos post tratamiento llegó en algunos momentos a más de 51 veces superior²⁷. Aunque el SIDA ha sido, con diferencia, la causa de muerte más habitual en los PMMs desde los años 80, incrementándose hasta un pico en 1995 y posteriormente ir decreciendo, otras causas como las derivadas de problemas hepáticos por abuso de alcohol o hepatitis C persisten⁴¹.

Gronbladh et al.³³ revelan cómo la tasa de mortalidad es ocho veces mayor entre sujetos sin tratamiento que en los usuarios de PMM. Caplehorn et al.^{42a} muestran que los pacientes que continuaban en tratamiento con metadona tenían un tercio menos de posibilidades de fallecer que los que lo habían abandonado. Segest et al.⁴³ reportan un 3,3% de mortalidad entre 169 adictos seguidos ocho años, disminuyendo ésta en función del tiempo en PMM.

No obstante, aunque en varios países se ha detectado metadona en muertes relacionadas con drogas, se ha puesto de manifiesto^{42b} que es más probable que la muerte esté relacionada con el consumo de metadona ilegal, y no de metadona bajo prescripción en un centro de tratamiento, aún cuando el riesgo es mayor durante las fases iniciales del tratamiento⁴⁴.

Para ilustrar la posible relación entre la administración de metadona y sobredosis podemos observar las tendencias inversas entre el incremento en el número de sujetos incorporados a programas de metadona y las notificaciones de mortalidad por reacción aguda notificadas en nuestro país: El año 1991 supone el techo de la mortalidad que desde entonces desciende de forma continuada mientras por el contrario es en esas fechas cuando la incorporación de adictos a los programas de tratamiento con derivados opiáceos se incrementa de forma sostenida hasta la actualidad.

4. Empleo y criminalidad.

La mejora en la situación laboral tras el ingreso en un PMM ha sido señalada por diversos autores^{13,16}, con porcentajes de pacientes laboralmente activos de alrededor del 50%. La permanencia en el PMM va en paralelo al porcentaje creciente de pacientes empleados²⁷. Otros autores⁴³ no encuentran diferencias tras la incorporación a un PMM.

La disminución de la criminalidad asociada al consumo de drogas ha estado siempre relacionada con la permanencia en PMM. Así, Ball y Ross⁷ observan un 79% de reducción

anual de actos criminales en comparación con el año previo al inicio de tratamiento. Lehman et al.¹³ muestran que al año de comenzar en el PMM el 89% de los pacientes no tiene causas penales frente al 58% inicial. También el número de días con actividades criminales (de 96-131 a 24-70) y de días en prisión (14% al 3%) desciende notablemente en los sujetos en PMM, según Mcglathlin y Anglin³⁶. A medida que se permanece en el programa, descienden los arrestos y días en prisión²⁷. Barcia et al.⁴⁵, corroboran esta tendencia en nuestro país.

5. Calidad de vida.

Las evaluaciones de PMM se han centrado en medir variables "duras" (consumo de drogas, morbi-mortalidad, criminalidad, empleo, etc.), pero no se han detenido apenas a conocer el nivel de calidad de vida obtenido por los pacientes con el tratamiento. Aunque el término "calidad de vida" es cuestionado y de difícil precisión, parece ineludible medir este parámetro, que se cita como objetivo final de los tratamientos con sustitutivos^{22,46}. En este sentido, su valoración está siendo utilizada de forma relativamente creciente debido al reconocimiento de la importancia de la satisfacción de los pacientes y de cómo perciben el tratamiento, más allá de lo que la "normalidad clínica" pueda decir al respecto^{46,47}.

Las investigaciones sobre calidad de vida en adictos fuera^{48,49,50,51} y dentro de nuestro país^{52,53,54,55,56}, muestran una mejora notable de la misma tras un tiempo en tratamiento, aunque es llamativo su escaso número. Así, un estudio australiano muestra como los adictos al iniciar tratamiento con metadona tienen una mucho peor calidad de vida que la población general y es similar a la de grupos con enfermedades crónicas graves (somáticas y psiquiátricas)^{48,53}. Mas cerca, en Barcelona, se confirma una notable mejoría de la calidad de vida al año de estar en un programa de metadona, aunque sigue siendo peor que la de la población general de esa ciudad^{52,55}. En Asturias⁵³, los pacientes mostraron una calidad de vida moderada a los 4 años de tratamiento, peor en los dominios "psicológi-

cos” que en los “físicos”. Progresivamente, en nuestro país se han realizado cada vez mas estudios que, en general, corroboran los foráneos, mayoritariamente anglosajones, en cuanto a la mejoría de la calidad de vida tras el

tratamiento, siendo esta mala al inicio, especialmente en las áreas mas psicológicas.

En la tabla 1 se resumen las características y los hallazgos de los estudios sobre aspectos de la efectividad de los PMMs comentados.

Tabla 1: Estudios de efectividad de programas de mantenimiento con metadona

OBJETIVOS	AUTORES	AÑO	LUGAR	N	T' SEGM.	RESULTADOS
RETENCION	USAGAO	1990	EEUU	10000	6 m	42-83%
	Ball y Ross	1991	EEUU	633	54 m	63,4%
	Lehman et al.	1993	Canadá	51	12 m	67%
	Caplehorn et al.	1993	Australia	307	24 m	60%
	Bale et al.	1980	EEUU	94	12 m	74,5%
	McGowan et al.	1996	EEUU	674	24 m	48%
	Maddux et al.	1994	EEUU	152	12 m	54%
	Grella et al.	1997	EEUU	500	36 m	26,6%
	Magura et al.	1998	EEUU	1206	36 m	38,2%
	Torrens et al.	1996	España	370	24 m	72%
Fdez. Miranda et al.	2001	España	132	72 m	46,2%	
USO DROGAS ILEGALES DURANTE TTO	Hubbard et al.	1984	EEUU	1112	3 m	5,9% uso h y 9,4% c
	Magura et al.	1984	EEUU	229	12 m	66% uso c
	USAGAO	1991	EEUU	10000	6 m	depende dosis M
	Kolar et a	1990	EEUU	2414	n. c.	5,9-33% uso c
	Yancovitz et al.	1990	EEUU	75	1 m	29% uso h
	Chaison	1989	EEUU	213	12 m	6% uso h y 36% c
	Gronbladh y Gunne	1989	Suecia	34	24 m	25% uso h
	Ball y Ross	1991	EEUU	633	54 m	8% uso h y 17% c
	D'Anno y Vaughm	1992	EEUU	587	21±10	depende dosis M
	Darke et al.	1992	Australia	222	7 ±24	= uso BZ
	Swensen	1993	Australia	154	18 m	= uso BZ
	Ball y Ross	1991	EEUU	633	54 m	↓ uso BZ
Appel et al.	2001	EEUU	560	120 m	>60% abstinente drogas	
Fdez. Miranda et al.	2001	España	132	72 m	↓ uso h (%) y c	
ABUSO ALCOHOL	Hubbard et al.	1984	EEUU	1112	3 m	No cambia
	Ball y Ross	1991	EEUU	633	54 m	15%
	McGlothlin y Anglin	1981	EEUU	347	72 m	↑ 2,5 veces
	Chatham et al.	1995	EEUU	863	18±4 m	↑ retención
	Apple et al.	2001	EEUU	560	120 m	↓ al. 5,5%
MORBILIDAD	Ball y Ross	1991	EEUU	633	54 m	↓ prácticas riesgo
	Chaison	1989	EEUU	213	n. c.	↑ prácticas riesgo
	Kolar et al.	1990	EEUU	2414	n. c.	↑ prácticas riesgo
	Yancovitz et al.	1991	EEUU	75	1 m	↓ prácticas riesgo
	Weber et al.	1990	R Unido	112	36 m	VIH seroconv. 9 de 89
	Metzger et al.	1993	EEUU	227	18 m	VIH seroconv.=3,5%
MORTALIDAD	Gronbladh et al.	1990	Suecia	34	24 m	↑ 8 veces si no PMM
	Segest et al.	1990	EEUU	213	96 m	3,3%
	Caplehorn et al.	1993	Australia	307	24 m	↓ 3 veces si PMM
CRIMINALIDAD	McGlothlin y Anglin	1981	EEUU	347	72 m	↓ prisión 14% al 3%
	Barcia et al.	1991	España	63	18 m	↓ delitos 76,2 al 17,5%
	Ball y Ross	1991	EEUU	633	54 m	↓ 79% anual crímenes
	Lehman et al.	1993	Canadá	51	12 m	↓ 42% al 11% juicios

OBJETIVOS	AUTORES	AÑO	LUGAR	N	T' SEGM.	RESULTADOS
EMPLEO	Segest et al.	1990	EEUU	213	96 m	No hay diferencia
	Lehman et al.	1993	Canadá	51	12 m	52% activos
	Maddux et al.	1994	EEUU	152	12 m	49,1% activos
	Appel et al.	2001	EEUU	560	120 m	↑ cuanto + tiempo en tto
CALIDAD VIDA	Torrens et al.	1993	España	370	12 m	↑
	Aiken et al.	1994	EEUU	486	2 m	↑
	Giddey et al.	1995	Suiza	118	n. c.	↑
	Fdez Miranda et al.	1999	España	132	72 m	↑
	Iraurgi et al.	1999	España	100	6 m	↑

n.c.= no consta; h=heroína; c=cocaína; M=metadona; BZ=benzodicepinas; SEGM=seguimiento; tto.=tratamiento; seroconv=seroconversión; m=meses

6. Coste –efectividad

Los PMMs no solo han demostrado su efectividad, sino también que esta se consigue con costes mas que razonables. El coste de un tratamiento y su efecto en los resultados del mismo se usa para calcular el ratio de incremento del coste-efectividad, y determinar así los cambios a adoptar. En general los escasos estudios sobre el coste-efectividad de los PMMs se centran en aspectos como los beneficios directos para la salud (la mayoría específicamente de prevención de VIH/SIDA), los servicios psicosociales complementarios necesarios, la dosis apropiada de metadona, la duración optima del tratamiento y la mejora en la calidad de vida, y propugnan el medir los años de vida ajustados a calidad⁶⁸.

Los estudios de coste efectividad de PMMs^{59,60,61,62} son coincidentes en señalarlos como mas coste-eficaces que muchos otros tratamientos médicos y desde luego mas que otras alternativas terapéuticas a la dependencia de heroína^{63,64}. Las mejoras en las intervenciones psicosociales, aún aumentando el gasto inicial, resultan costeefficaces⁶², y no solo los PMMs de bajo nivel de prestaciones⁶⁵. También se ha comprobado que los tratamientos prolongados son mas costeefficaces que aquellos que intentan objetivos en tiempos limitados^{59,60}. No obstante, están por determinar que concretos apoyos a los pacientes en PMM tienen mejor relación entre coste y efectividad. En cuanto a los reforzamientos (contingentes) para lograr el abandono del uso de drogas, aunque eficaces, no han demostrado ser costeefficaces⁶⁴.

VARIABLES RELACIONADAS CON LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO

1. Variables relativas al sujeto

Las características del sujeto que pudiesen predecir el resultado del tratamiento de la drogodependencia han sido investigadas sin que existan conclusiones relevantes al respecto salvo la de que son menos importantes que las características de los tratamientos. Magura et al.¹⁸ encontraron que los antecedentes criminales implicaban peores resultados. Kosten et al.⁶⁶, sin embargo, reportan que son los que tienen ingresos legales (trabajo, ayuda social o de la familia, etc.) los de peor pronóstico. La gravedad de la adicción no es un predictor importante para Mclellan et al.⁶⁷, pero sí para Kosten et al.⁶⁶ y Magura et al.¹⁸. Para otros autores, serían los problemas psiquiátricos, especialmente las depresiones, los que harían el pronóstico más sombrío^{1766, 68, 69}.

Yancovitz et al.⁵ apuntan como factor predictivo de uso de heroína y cocaína durante el tratamiento el consumo previo de cocaína, al igual que, en nuestro país, Fernández Miranda et al.²⁸. Sin embargo, Dunteman et al.⁷⁰ encuentran que el uso de cocaína durante el tratamiento está relacionado con el consumo de heroína durante el mismo, y no con su uso previo. Tschan y Tueller⁷¹ encuentran relación entre deterioro somático y consumo de drogas, al igual que Fernández Miranda et al.²⁸, además de dosis mayores de metadona y mayor probabilidad de ser expulsados entre

los más deteriorados. Grella et al.¹⁷ muestran que aquellos que son VIH positivos tienen más probabilidades de abandonar el tratamiento, al contrario que Fernández Miranda et al.²⁸.

Varios autores se han referido a la importancia de los trastornos psiquiátricos en la evolución del tratamiento, que en general entorpecen la mejoría^{17,25,66,69}, aunque Friedman y Glickman⁷² muestran que son los pacientes con patología psiquiátrica los de mejor evolución. La alta prevalencia de trastornos afectivos o de personalidad^{73,74,75} en pacientes adictos es un hecho ampliamente constatado. No obstante, parece que mejoran notablemente al estabilizarse en el PMM^{25,66,69}.

Aún estando el debate abierto, las variables relativas al sujeto que ofrecen mayor consenso son la existencia de psicopatología asociada y el consumo previo de cocaína, que se relacionan con una peor evolución. No obstante, autores como Maddux et al.¹⁶ no encuentran ninguna variable pretratamiento predictiva.

2. Variables relativas al tratamiento

Al contrario que las variables relativas al sujeto, existe un amplio consenso entre los investigadores en señalar que las características del tratamiento tienen una importante incidencia en la efectividad del mismo, siendo la dosis de metadona la más ampliamente estudiada. En general, los factores que se correlacionan mejor con resultados satisfactorios son:

2.1. Dosificación adecuada.

Se aboga por una individualización de la dosis, situándose en general el intervalo efectivo de mantenimiento entre 60 y 120 mg.²². No obstante, algunos estudios postulan dosis entre 150 y hasta 700mg/día para obtener niveles séricos adecuados en determinados pacientes⁷⁶. En realidad, la equivalencia entre dosis y niveles séricos aún está por determinar^{76,77}, y depende al parecer de interacciones con drogas ilegales y fármacos así como del estado físico VHC, VHB, VIH)⁷⁸ por lo que

no existe dosis "máxima," en especial si se consideran las diferentes isoformas de los citocromos en la metabolización hepática de la metadona.

Numerosos estudios muestran cómo dosis bajas se relacionan con abandono del tratamiento y consumo de drogas, achacando a las diferentes políticas sobre drogas y no a razones de pura evaluación científica de los resultados, semejantes situaciones de ineficacia terapéutica. Así, centrándonos en la valoración de la retención, Ball y Ross⁷ refieren que dosis menores de 30 mg. aumentan el riesgo de abandono. Strain et al.⁷⁹ encuentran diferentes retenciones en tratamiento con metadona dependiendo de la dosis, y y Fernández Miranda et al.²⁰ hallan menor retención con dosis por debajo de 60 mg..

El estudio de Batten et al.⁸⁰ relaciona dosis insuficientes con menor efectividad del tratamiento, así como los de Ball y Ross⁷, D'ahunno y Vaughn⁸, Caplehorn et al.^{42a} y Strain et al.⁷⁹. Maxwell y Shinderman⁷⁶ concluyen que dosis mayores de 100 mg. son necesarias para prevenir el uso de heroína, estabilizar los síntomas psiquiátricos y disminuir el abuso de alcohol y benzodiacepinas. Sin embargo, Maddux et al.⁸¹ apenas encuentran diferencias entre pacientes con dosis superiores o inferiores a 50 mg, siendo la permanencia en tratamiento más de tres años la que se relaciona con un marcado descenso de consumos.

2.2. Tiempo en tratamiento (retención) de varios años.

La adherencia al tratamiento es una de las características de los PMM. Es necesaria la permanencia en los mismos un tiempo suficiente para conseguir mejoras relevantes en la vida del adicto^{2,722}. La mayoría de los autores se inclinan por periodos de tratamiento prolongados. Las comparaciones de PMMs de larga duración con otros de tiempo limitado muestran como estos últimos facilitan las recaídas tras el alta⁸², e incluso la mortalidad⁸³ en los pacientes dados de alta terapéutica. Appel et al.²⁷ señalan como la permanencia de 10 años en PMM consigue mejores

resultados que otras mas cortas (menos de 5 años).

Entre los factores que aumentan la retención destacan la accesibilidad al centro y a su personal, horario amplio e interferencia mínima en las actividades cotidianas del paciente, facilitando las tomas en casa^{1,2,22}.

2.3. Oferta asistencial amplia.

Los PMM con una orientación terapéutica integral deben dar respuesta global a las necesidades del usuario, y disponer por tanto

de servicios propios o circuitos de derivación ágiles, con abordaje de las conductas adictivas, control de las patologías orgánicas y psiquiátricas asociadas y de las carencias sociales^{1,8,22}. Así, el consumo de heroína no sólo se relaciona con el factor dosis, sino con la calidad en general de los servicios ofertados por el PMM, como señalan, McLellan et al.⁶⁷ y Magura et al.¹⁸.

Un resumen de las variables relacionadas con la efectividad se muestra en la tabla 2.

Tabla 2: variables relacionadas con la efectividad del tratamiento con metadona

VARIABLES	AUTORES	AÑO	LUGAR	N	RESULTADO
RELATIVAS AL SUJETO					
Antecedentes legales	Magura et al Kosten et al	1998 1987	EEUU EEUU	1206 268	Empeoran retención Mejoran pronóstico
Gravedad de la adicción	McLellan et al Kosten et al Magura et al	1993 1987 1998	EEUU EEUU EEUU	198 268 1206	No se relaciona Empeora pronóstico Empeora retención
Abuso cocaína pretto.	Yancovitz et al Dunteman et al Fdz. Miranda et al	1991 1992 2001	EEUU EEUU España	75 526 132	Uso H y C durante tto No relación uso drogas tto Uso H y C durante tto
Psicopatología asociada	Alterman et al Grella et al Kosten et al al Fdz Miranda et al	1996 1997 1987 2001	EEUU EEUU EEUU España	193 500 268 132	↓ retención y ↑ uso dr tto ↓ retención y ↑ uso dr tto ↑ uso dr tto ↑ uso dr tto
Deterioro somático	Grella et al Tschan y T. Fdz Miranda et al	1997 1992 2001	EEUU Suiza España	500 147 132	Mayor abandono tto Mayor abandono y uso dr Mayor uso dr
	Maddux et al	1994	EEUU	152	Ninguna variable predictiva
RELATIVAS AL TRATAMIENTO					
Dosis metadona > 60 mg./d.	Strain et al Ball y Ross D'Annunzio y V. Caphorn et al Maddux et al Magura et a Torrens et al Maxwell yS. Fdz Miranda et al	1993 1991 1992 1994 1994 1998 1996 1999 2001	EEUU EEUU EEUU Australia EEUU EEUU España EEUU España	95 633 587 307 152 1206 370 164 132	↑ retención ↑ retención y ↓ uso dr tto ↓ uso dr tto ↑ retención y ↓ uso dr tto No hay diferencias ↑ retención ↑ retención ↓ uso dr tto ↑ retención
Tiempo en PMM prolongado	Ball y Ross Kosten et al Magura et al Caphorn et al Appel et al	1991 1987 1998 1994 2001	EEUU EEUU EEUU Australia EEUU	633 268 1206 152 560	↓ uso dr tto ↓ uso dr tto ↓ uso dr tto ↓ uso dr tto ↓ uso dr tto
Oferta asistencial amplia	Kosten et al Ball y Ross McLellan et al Magura et al Grella et al	1987 1991 1993 1998 1997	EEUU EEUU EEUU EEUU EEUU	268 633 198 1206 500	↑ retención y ↓ uso dr tto ↑ retención y ↓ uso dr tto ↑ retención ↑ retención y ↓ uso dr tto ↓ uso dr tto

Dr=drogas; tto=tratamiento; M=metadona

CONCLUSIONES

Como se ha visto, los programas de mantenimiento con metadona han permitido a un gran número de adictos abandonar el consumo de heroína, así como mejorar su adaptación familiar, social y su estado general de salud, mostrando por lo general una disminución en el consumo de heroína, de las conductas delictivas y de la morbimortalidad, así como a un aumento de la actividad laboral y de la estabilidad social, ya desde los primeros estudios al respecto.

La década de los 90 se caracterizó por la consolidación de los programas de mantenimiento con agonistas opiáceos, y por su rápida extensión, existiendo un consenso internacional de aceptación de la terapia sustitutiva. No obstante, debe señalarse que el desarrollo de los PMM con objeto de neutralizar el riesgo de contagio del VIH por vía parenteral no debe hacer olvidar que dichos programas han significado, por sí mismos, un recurso extraordinariamente útil para muchos heroinómanos que no podían alcanzar o mantener la abstinencia, y que han conseguido con ellos regular su vida³. Por tanto, deberán continuar teniendo un lugar destacado en el abordaje de las drogodependencias, independientemente de su utilidad en la actual epidemia de SIDA, y han de ser considerados como verdaderos tratamientos de la dependencia de opiáceos. Y en algunos casos será el tratamiento de elección durante largos periodos de tiempo o incluso de por vida, a la luz de los conocimientos neurobiológicos⁸⁴.

Para optimizar sus resultados, deben concretarse los factores pronósticos, tanto del propio tratamiento (en especial la dosis y los servicios psicosociales ofertados) como del paciente (especialmente la detección y tratamiento de los trastornos psiquiátricos y el de la codependencia de otras sustancias como la cocaína y las BZDs extraterapéuticas). Por último, es necesario confirmar los resultados sobre el superior coste-efectividad de los programas con sustitutivos respecto a otros sin sustitución, mucho más costosos y que no han demostrado mejores resultados,

y adjudicarles los recursos económicos que necesitan para mejorar la calidad de su oferta, acercándolos al modelo original de Dole y Nyswander⁹.

En este sentido, es necesario que profesionales y autoridades sanitarias, al igual que han hecho para consolidar las estrategias de reducción de daños, comprueben que existen cada vez más razones, apoyadas por investigaciones clínicas y epidemiológicas, que justifican la indicación de PMAOs por su eficacia. Con los datos de las investigaciones señaladas en este artículo, deben considerarse a los tratamientos con sustitutivos como un elemento fundamental en una estrategia global e integral de tratamiento de la dependencia de opiáceos, alrededor del cual articular la puesta en marcha de actividades ajustadas a las necesidades de cada paciente en particular, prestando apoyo a los procesos de recuperación y rehabilitación física, psíquica y social, evitando los procesos de cronificación y mejorando la percepción social de esta modalidad terapéutica⁸⁴.

REFERENCIAS

1. Arif A, Westermeyer J. The role of methadone maintenance in the management of opioid dependence and the prevention of aids. An international review Nueva York: Praeger; 1989.
2. Ward J, Mattick R, Hall W. Key issues in methadone maintenance treatment . Sydney: New South Wales University Press; 1992.
3. Rodríguez-Martos A. Reflexiones sobre los programas de mantenimiento con metadona. *Adicciones* 1994; 6: 353-372.
4. Vanichseni S, Wongsuwan B, Choopanya K, Wongpanich K. A controlled trial of methadone in a population of intravenous drug users in Bangkok: implications for prevention of HIV. *Int J Addictions* 1991; 26: 1313-1320.
5. Yancovitz SR, Des Jarlais DC, Abdul-Quader AS, Peyser NP, Drew E, Friedmann P, Trigg HL, Robinson JV. A randomized trial of an interim methadone maintenance clinic. *Am J Public Health* 1991; 81: 1185-1194.

6. Mattick RP, Brim C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence (Cochrane Review). In : The Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update software; 2002.
7. Ball JC, Ross A. The effectiveness of methadone maintenance treatment. Nueva York: Springer-Verlag; 1991
8. D'Anno T, Vaughm C. Variations in methadone maintenance treatment practices. *JAMA* 1992; 267: 253-258.
9. Dole VP, Nyswander ME. A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction. *JAMA* 1965; 193: 646-650.
10. Maddux JF, Desmond DP. Outcomes of methadone maintenance 1 year after admission. *J Drug Issues* 1997; 27: 225-238.
11. Marsch LA. The efficacy of methadone maintenance interventions in reducing opiate use, HIV risk behavior and criminality: a meta-analysis. *Addiction* 1998; 93: 515-532.
12. United States Congress. General Accounting Office. Methadone maintenance. Some treatment programs are not effective. Washington D.C.: GAO/HRD; 1990: 90-104.
13. Lehmann F, Lauzon P, Amsel R. Methadone maintenance: predictors of outcome in a canadian milieu. *J Subst Abuse Treat* 1993; 10: 85-89.
14. Bale RN, Van Stone WW, Kuldau JM, Simpson DD, Joe GW, Bracy SA. Therapeutic communities vs methadone maintenance. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 179-193.
15. Macgowan RJ, Swanson NM, Brackbill RM, Rugg DL, Barker T, Molde S . Retention in methadone maintenance treatment programs, Connecticut and Massachusetts, 1990-1993. *J Psychoactive Drugs* 1996; 28: 259-265.
16. Maddux JF, Prihoda TJ, Desmond DP. Treatment fees and retention on methadone maintenance. *J Drug Issues* 1994; 24: 429-443.
17. Grella CE, Wugalter SE, Anglin MD. Predictors of treatment retention in enhanced and standard methadone maintenance treatment for HIV risk reduction. *J Drug Issues* 1997; 27: 203-224.
18. Magura S, Nwakeze PC, Demsky S. Pre- and in-treatment predictors of retention in methadone treatment using survival analysis. *Addiction* 1998; 93: 51-60
19. Torrens M, Castillo C, Pérez-Solá V. Retention in a low threshold methadone maintenance program. *Drug Alcohol Depend* 1996; 41: 55-59.
20. Fernández Miranda JJ, González G-Portilla MP, Saiz Martínez PA, Gutiérrez Cienfuegos E, Bobes García J. Retención a los 6 años en un programa de mantenimiento con metadona y variables relacionadas. *Rev Esp Drogodependencias* 2001; 1: 43-56.
21. Hubbard R, Rachal J, Craddock SG, Cavanaugh ER. Treatment outcome prospective study (TOPS): Client characteristics and behaviors before, during and after treatment. En: *Drug abuse treatment evaluation: Strategies, progress and prospects*. Tims F, Ludford J editores. Maryland: N.I.D.A. Research Monograph Series (51); 1984.
22. Parrino MW. State methadone treatment guidelines. U.S. department of health and human services. Rockville: Substance Abuse and Mental Health Services Administration Center; 1992.
23. Milby JB. Methadone maintenance to abstinence. How many make it? *J Nerv Mental Dis* 1988; 176: 409-422.
24. Zanis DA, McLellan AT, Alterman AI, Cnaan RA. Efficacy of enhanced outreach counselling to reenrol high-risk drug users one year after discharge from treatment. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1095-1096.
25. Magura S, Siddiqui Q, Freeman RC, Lipton DS. Changes in cocaine use after entry in methadone treatment. *Int J Addictions* 1991; 10: 31-45.
26. Chaison R. Cocaine use and HIV infection in IDUs in San Francisco. *JAMA* 1989; 261: 561-565.
27. Appel PW, Herman J, Kott A, et al. Selected in-treatment outcomes of long-term methadone maintenance patients in New York State. *Mt Sinai J Med* 2001; 68: 55-61.
28. Fernández Miranda JJ, González G-Portilla MP, Saiz Martínez PA, Gutiérrez Cienfuegos E, Bobes García J. Consumo de drogas ilegales y alcohol antes y a lo largo de 6 años de mantenimiento con metadona y variables relacionadas. *Adicciones*, 2001; 13:179-188.
29. Grondbladh L, Gunne L. Methadone assisted rehabilitation of swedish heroin addicts. *Drug Alcohol Depend* 1989; 24: 31-37.

30. Chutuape MA, Brooner NK, Stitzer M. Sedative use disorders in opiate-dependent patients: association with psychiatric and other substance use disorders. *J Nerv Mental Dis* 1997; 185: 289-297.
31. Darke S, Hall W, Ross M, Wodak A. Benzodiazepine use and HIV risk-taking behaviour among injecting drug users. *Drug Alcohol Depend* 1992; 31: 31-36.
32. Swensen G. Patterns of drug use by participants in the Western Australia methadone program. *Med J Austral* 1993; 159: 373-376.
33. Gronbladh L, Ohlund LS, Gunne LM. Mortality in heroin addiction: impact of methadone treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82: 223-227.
34. Fairbank JA, Duntzman GH, Condelli WS. Do methadone patients substitute other drugs for heroin?. Predicting substance use at 1-year follow-up. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1993; 4 : 465-474.
35. Chatham LR, Rowan GA, Joe JW et al. Heavy drinking in a population of methadone maintained clients . *J Studies Alcohol* 1995; 7: 417-421.
36. McGlothlin WH, Anglin MD. Long term follow-up of clients of high and low-dose methadone programs. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 1055-1063.
37. Kolar AF, Brown BS, Weddington W, Ball JC. A treatment crisis: Cocaine use by clients in methadone maintenance programs. *J Substance abuse Treat* 1990; 7: 101-107.
38. Weber R, Ledergerber B, Opravil M, Siegenthaler W, Luthy R. Progression of HIV infection in misusers of injected drugs who stop injecting or follow a programme of maintenance treatment with methadone. *Brit Med J* 1990; 301: 1362-1365.
39. Metzger DS, Woody GE, McLellan AT, Arnt IO, O'Brien CP. HIV seroconversion among intravenous drug users in- and out-treatment: an 18-month prospective follow-up. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6: 1049-1056.
40. Vranizan K. HIV seroconversion in parenteral drug addicts. *AIDS* 1994; 8: 223-231.
41. Novick DM. The impact of hepatitis C virus infection on methadone maintenance treatment. *Mt Sinai J Med* 2000; 67: 437-43.
- 42a. Caplehorn JRM, Mc Neil DR, Kleinbaum DG. Clinic policy and retention in methadone maintenance . *Int J Addictions* 1993; 28: 73-90.
- 42b. Caplehorn JR, Dalton MS, Haldar F, Petrenas AM, Nisbet JG. Methadone maintenance and addicts' risk of fatal heroin overdose. *Subst Use Misuse* 1996; 31: 177-196.
43. Segest E, Mygind O, Bay H. The influence of prolonged stable methadone maintenance treatment on mortality and employment.: an 8-year follow-up. *Int J Addict* 1990; 25: 53-63.
44. Zador J, Sunjic S, Darke S. Heroin-related deaths in New South Wales: toxicologic findings and circumstances. *Med J Austral* 1996; 164: 204-207.
45. Barcia D, Ruiz ME, Oñate J, Seiquer C, Ramos V. Toxicomanía y delincuencia. Estudio de la delincuencia en heroinómanos tratados con metadona . *Anales Psiquiatría* 1991; 7: 180-183.
46. Fernández Miranda JJ. La calidad de vida en adicciones: una medida de la efectividad de los tratamientos. *Anales Psiquiatría* 2003; 19: 377-384.
47. Iraurgi Castillo I. Valoración del estado de salud como calidad de vida. *Rev Esp Drogodependencias* 2002; 27: 563-573.
48. Reno RR, Aiken LS. Lite activities and lite quality of heroin addicts in and out of methadone treatment. *Int J Addictions* 1993; 28: 211-232.
49. Ryan CF, White JM. Health status at entry methadone maintenance treatment using the SF-36 Health Survey Questionnaire. *Addiction* 1996, 91, 1: 39-45.
50. Aiken LS, Stein JA, Bentler PM. Structural equation analyses of clinical subpopulation differences and comparative treatment outcomes: characterizing the daily lives of drug addicts . *J Consulting Clin Psychol* 1994; 62: 488-499
51. Giddey C, Dazord A, Gerin P. Etude préliminaire d'un programme de methadone dans un service public pour toxicomanes. *Med Hig* 1995; 53: 1521-1523.
52. Torrens M, San L, Garrel E, Castillo C, Martínez A, Domingo A. Quality of life in a methadone maintenance program. *Eur Neuropsychopharmacol* 1993; 3: 411.
53. Fernandez JJ, Gonzalez MP, Saiz PA, Gutiérrez E, Bobes J. Calidad de vida y severidad de la adicción en heroinómanos en mantenimiento prolongado con metadona. *Adicciones* 1999; 11: 43-52.
54. Iraurgi I, Casas A, Celorio MJ, Díaz-Sanz M. Calidad de vida relacionada con la salud en

- usuarios de un programa de metadona. *Rev Esp Drogodependencias* 1999; 24: 131-147.
55. Torrens M, San L, Martínez A, Castillo C, , Domingo A, Alonso J. Use of the Nottingham Health Profile for measuring health status of patients in methadone maintenance treatment. *Addiction* 1997; 92:
 56. Baca E, García S, Baca-García E. Calidad de vida en adictos a heroína: un estudio comparativo. *Actas Esp Psiquiatr* 1997; 1: 1-11.
 57. Sánchez-Hervás V, Tomás N, Molina R , et al. Calidad de vida, psicopatología, procesos de cambio e historial adictivo en la dependencia de sustancias. *Trastornos adictivos* 2002; 4: 62-68.
 58. Barnett PG, Hui SS. The cost effectiveness of methadone maintenance. *Mt Sinai J Med* 2000; 67: 365-374.
 59. Avantis SK, Margolin A, Sindelar JL, et al. Day treatment versus enhanced standard methadone services for opioid-dependent patients: A comparison of clinical efficacy and cost. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 27-33.
 60. Barnett PG. The cost-effectiveness of methadone maintenance as a health care intervention. *Addiction* 1999; 94: 479-488.
 61. Zaric G, Barnett P, Brandeau M. HIV transmission and the cost-effectiveness of methadone maintenance. *Am J Pub Health* 2000; 90: 1100-1111.
 62. Magura S, Nwazike PC, Kang SY, Demsky S. Program quality effects on patient outcomes during methadone maintenance: A study of 17 clinics. *Subst Use Mis* 1999; 34: 1299-1324.
 63. Sees K, Delucchi K, Masson C et al. A randomised , controlled trial of methadone maintenance versus 180-day psychosocially-enriched detoxification: Drug use, HIV-risk and psychosocially functioning. *JAMA* 2000; 283: 1303-1310.
 64. Hartz DT, Meek P, Piotrowsky NA, et al. A cost-effectiveness and cost-benefit análisis of contingency contracting-enhanced methadone detoxification treatment. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1999; 25: 207-218.
 65. Pellín MC, Gimeno C, Barril J, Climent JM, Vilanova E. Estudio de costes de un tratamiento de mantenimiento con metadona de bajo nivel de prestaciones. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 171-173.
 66. Kosten TR, Rounsaville BJ, Kleber HD. Multidimensionality and prediction of treatment outcome in opioid addicts: 2,5-year follow-up. *Comprehensive Psychiatry* 1987; 28: 3-13.
 67. McLellan AT, Arndt IO, Metzger DS, Woody GE, O'Brien CP. The effects of psychosocial services in substance abuse treatment. *JAMA* 1993; 269: 1953-1959.
 68. Alterman AI, Rutherford MJ, Cacciola JS, McKay JR, McLellan T. Response to methadone maintenance and counseling in antisocial patients with and without major depression . *J Nerv Mental Dis* 1996; 184: 695-702.
 69. Fernández Miranda JJ, González G-Portilla MP, Saiz Martínez PA, Gutiérrez Cienfuegos E, Bobes García J. Influencia de los trastornos psiquiátricos en la efectividad de un programa de mantenimiento prolongado con metadona. *Actas Esp Psiquiatr* 2001; 29 : 228-232
 70. Dunteman GH, Condelli WS, Fairbank JA. Predicting cocaine use among methadone patients: analysis of findings from a national study. *Hosp Community Psychiatry* 1992; 43: 608-611.
 71. Tschan F, Tueller N. Health status of methadone recipients before entering a methadone program. *Schweiz Med Wochenschr* 1992; 122: 1758-1769.
 72. Friedman E, Glickman T. Prediction to succesful treatment outcome by client characteristics and retention in treatment in adolescent drug treatment programs: A large scale cross validation study. *J Drug Education* 1986; 16: 149-165.
 73. Cacciola JS, Alterman AI, Rutherford MJ, Alterman AI, McKay JR, Snider EC. Personality disorders and treatment outcome in methadone maintenance patients. *J Nerv Ment Dis* 1996; 184: 234-239.
 74. Gutiérrez Cienfuegos E, Saiz Martínez PA, González G-Portilla MP, Fernández Miranda JJ, Bobes García J. Trastornos de personalidad en adictos a opiáceos en tratamiento con agonistas vs antagonistas. *Adicciones* 1998; 10: 121-130.
 75. Fernández Miranda JJ. Trastornos de personalidad y adicción: relaciones etiológicas y consecuencias terapéuticas. *Anales Psiquiatría* 2002; 18 : 421-427.
 76. Maxwell S, Shinderman M. Optimizing response to methadone maintenance treatment: Higher dose methadone. *J Psychoactive Drugs* 1999; 31: 95-102.

77. Payte JT, Zwebwn JE: Opioid maintenance therapies. En: Graham AW, Schultz TK editors: Principles of addiction medicine. Chevy Chase. Maryland: Am Soc Addiction Med 1998: 557-570.
78. Del Pino C y Varas P. Concentraciones plasmáticas de metadona: su relación con las condiciones clínicas y con los consumos de sustancias en PMM. Trastornos adictivos 2004; 6: 167-175.
79. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. Dose-response effects of methadone in the treatment of opioid dependence. Ann Intern Med 1993; 119: 23-27.
80. Batten HL. Drug services research survey. Phase I final report: Non correctional facilities . Rockville: N.I.D.A.; 1991.
81. Maddux JF, Prihoda TJ, Desmond DP. Methadone dose and urine morphine. J Substance Abuse Treat 1991; 8: 195-201.
82. Caplehorn JRM. A comparison of abstinence-oriented and indefinite methadone maintenance treatment. Int J Addiction 1994; 29: 1361-1375.
83. Zanis DA, Woody GE. One-year mortality rates following methadone treatment discharge. Drug Alcohol Depend 1998; 52: 257-260.
84. Díaz T, Fernández JJ, Marina P. Perspectivas de futuro de los programas de mantenimiento con agonistas opiáceos. En: Manual de los tratamientos de mantenimiento con opiáceos. Fernández JJ, Marina PA editores. Oviedo: Gofer; 1999.

La perspectiva de los usuarios sobre los tratamientos de mantenimiento con metadona: una revisión centrada en la satisfacción con el tratamiento

JOAN TRUJOLS, JOSÉ PÉREZ DE LOS COBOS

Unitat de Conductes Addictives. Servei de Psiquiatria. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

Enviar correspondencia a: Joan Trujols. Unitat de Conductes Addictives. Servei de Psiquiatria. Hospital de la Santa. Creu i Sant Pau. Av. Sant Antoni M^a Claret 167. 08025 Barcelona. Tel. 93 2919131. Fax. 93 2919178. E-mail: trujols@santpau.es

RESUMEN

Después de una breve revisión de los procedimientos clásicos utilizados para evaluar la satisfacción de los usuarios con el tratamiento de mantenimiento con metadona (TMM), se presenta el desarrollo de la Escala de Verona de Satisfacción con el Tratamiento de Mantenimiento con Metadona (VSSS-MT), un autoinforme para valorar de manera multidimensional la satisfacción de los usuarios con el TMM. Después de un análisis factorial exploratorio y un proceso de depuración de ítems, la versión final de 27 ítems de la VSSS-MT explicaba un 58,8% de la varianza total, incluyendo cuatro factores: Intervenciones Básicas (IB), Intervenciones Específicas (IE), Habilidades de los Trabajadores Sociales (HTS), y Habilidades de los Psicólogos (HP). Estos cuatro factores presentaban una consistencia interna entre satisfactoria y excelente (α de Cronbach: 0,91, 0,85, 0,87 y 0,92, respectivamente). Asimismo, se presentan los resultados de un estudio cuyo objetivo principal era evaluar, mediante la VSSS-MT, la satisfacción de los usuarios con los centros públicos de TMM del estado español. La media de la satisfacción global era de 3,5 (D.E. = 0,6) en una escala de 5 puntos (1 = malísima; 5 = excelente). El porcentaje de usuarios que se manifestaban insatisfechos (puntuaciones en la VSSS-MT ≤ 3) o satisfechos (puntuaciones en la VSSS-MT > 3) era, por factor: satisfacción global, 15,9% insatisfecho, 84,1% satisfecho; IB, 16,0% frente a 84,0%; IE, 45,4% frente a 54,6%; HTS, 33,8% frente a 66,2%; HP, 38,5% frente a 61,5%. El número de horas semanales que los centros dedicaban a la dispensación era la única variable predictora de los niveles de satisfacción. Estos resultados muestran que los usuarios se manifiestan ligeramente satisfechos con los TMM del estado español. Finalmente, se analizan críticamente algunos de los pasos necesarios para favorecer una mejora de los TMM, que realmente responda a la perspectiva y necesidades de los propios usuarios, enfatizándose el potencial de las técnicas cualitativas de investigación.

Palabras clave: *Tratamiento de mantenimiento con metadona, Satisfacción con el tratamiento, Percepción del tratamiento, Perspectiva del usuario, VSSS-MT, Estado español.*

ABSTRACT

After briefly reviewing some classical ways of measuring user satisfaction with methadone maintenance treatment (MMT), we present the development of the Verona Service Satisfaction Scale for methadone-treated opioid-dependent patients (VSSS-MT), a scale specifically designed to multidimensionally assess opioid-dependent patient satisfaction with methadone treatment centres. After exploratory factor analysis and item refinement, the definitive 27-item VSSS-MT accounted for 58.8% of the total variance, comprising four factors: Basic Interventions (BI), Specific Interventions (SI), Social Worker Skills (SWS), and Psychologist Skills (PS). These factors showed good to excellent internal reliabilities (Cronbach's $\alpha = 0.91, 0.85, 0.87, \text{ and } 0.92$, respectively). We also present the results of a study which main objective was to assess, with the VSSS-MT scale, user satisfaction with state-funded MMT centres in Spain. Mean overall satisfaction was 3.5 (S.D. = 0.6) on a 1-5 point scale (1 = terrible; 5 = excellent). The percentage of users who felt dissatisfied (VSSS-MT scores ≤ 3) and satisfied (VSSS-MT scores > 3) was, by category: overall satisfaction, 15.9% dissatisfied, 84.1% satisfied; BI, 16.0% versus 84.0%; SI, 45.4% versus 54.6%; SWS, 33.8% versus 66.2%; PS, 38.5% versus 61.5%. The number of hours per week that the centre dispensed methadone was the only variable able to predict satisfaction. These results show that Spanish users are slightly satisfied with MMT. Finally, we critically discuss some next steps that need to be taken in order to really improve MMT according to user views and needs, emphasizing the potential role of qualitative research techniques.

Key words: *Methadone maintenance treatment, Satisfaction with treatment, Treatment perceptions, User views, VSSS-MT, Spain.*

INTRODUCCIÓN

El desarrollo de los tratamientos de mantenimiento con metadona (TMM) ha representado un substancial avance en el tratamiento de la dependencia de heroína (Strain y Stitzer, 1999; Tober y Strang, 2003; Wall y Haga, 2003; Ward et al., 1998). Los TMM deben ser considerados como un auténtico tratamiento psicofarmacológico de la dependencia de heroína a la par que un elemento indispensable de las políticas e intervenciones de reducción de daños.

Desde su introducción en el ámbito del abordaje de la dependencia de heroína, los TMM han estado sujetos a un proceso de revisión y evaluación constantes que ha permitido demostrar su elevada efectividad (Drucker et al., 1998; Farré et al., 2002; Gibson et al., 1999; Gowing et al., 2004; Marsch, 1998; Mattick et al., 2003; Sorensen y Copeland, 2000; Zaric et al., 2000). No obstante, la efectividad de los TMM ha sido evaluada, casi exclusivamente, mediante la utilización de indicadores o criterios llamados duros (Iraurgi, 2000): retención en programa, disminución del consumo de heroína u otros opiáceos no prescritos, reducción de la morbimortalidad, disminución de la actividad criminal, entre otras variables.

La valoración del resultado terapéutico del TMM debe centrarse también en la apreciación subjetiva, por parte del usuario, tanto del proceso asistencial como de la respuesta o cambio producido (Iraurgi, 2000). La evaluación de los resultados en la práctica asistencial debe incluir pues indicadores basados en las vivencias del usuario porque éstos no necesariamente correlacionan con las medidas o estimaciones 'objetivas' realizadas por los clínicos.

Es el caso, para delimitar únicamente un solo ámbito de valoración que debería ser evaluado periódicamente, de los indicadores de calidad percibida por parte del propio usuario del TMM o de satisfacción con el tratamiento recibido.

No obstante, muy pocos TMM evalúan la calidad percibida o la satisfacción de los usuarios en relación al tratamiento recibido (Ball et al., 1974; Joe y Friend, 1989; Neale, 1998), a pesar de la importancia y validez de dicho factor no sólo como variable facilitadora de la adherencia y seguimiento adecuado del programa de tratamiento (Ruggeri, 1996; Sanders et al., 1998) sino también, y muy especialmente, como variable de resultado o como medida de la calidad del servicio (Bell, 2000; Pascual-Fernández, 1999).

Es en ambos sentidos que la relevancia de la variable calidad percibida o satisfacción con el tratamiento es manifiesta. Al influir dicha variable en la aceptabilidad del programa por parte del usuario y considerando que dicho grado de aceptabilidad puede afectar al seguimiento del TMM, la calidad percibida o la satisfacción con el programa serían variables mediadoras que podrían modular, en parte, la efectividad del TMM.

Asimismo, los procesos de acreditación, recientemente iniciados tanto en los EE.UU. (CARF, 2001; CSAT, 2001; Czechowicz et al., 1997; Ducharme y Luckey, 2000; JCAHO, 2000) como en algunas comunidades autónomas del estado español como Cantabria (Pascual-Fernández, 1999) y Cataluña (Casas et al., 2001), de los centros de tratamiento con metadona contemplan como requisito la evaluación periódica del grado de satisfacción de los usuarios de dichos programas.

A pesar, pues, de la probable influencia de dichas variables en el seguimiento adecuado de los TMM y de su relevancia como indicador de calidad, estas variables o, más genéricamente, la perspectiva de los propios usuarios, no ha sido considerada como una contribución relevante para el diseño, la implementación o la evaluación de los TMM. La prácticamente total ausencia de referencias a la percepción que tienen los propios usuarios en TMM de dicho abordaje (Hunt y Barker, 1999) resulta aún más sorprendente si consideramos que dicha modalidad de tratamiento es una de las más investigadas y, especialmente, que uno de los rasgos característicos y definitorios de los planteamientos de la reducción de

daños, y de las intervenciones que en ellos se fundamentan, es la incorporación de la voz de los verdaderos protagonistas –los usuarios reconocidos como interlocutores válidos– en la definición, implementación y evaluación de estrategias, programas y recursos con el objetivo de que respondan a las necesidades de los propios usuarios (Trujols et al., 1999a).

Así, si se conoce, desde la perspectiva de los propios usuarios, el nivel de calidad percibida y los ámbitos de satisfacción/dissatisfacción de dichos usuarios con los TMM, podrá interpretarse con una mayor corrección la efectividad y calidad de estos programas y planificarse medidas con el objetivo de optimizar dichos parámetros.

Este objetivo es especialmente relevante puesto que, a pesar de los resultados claramente favorables que la literatura científica nos ofrece respecto de los TMM, estos programas parecen no poder responder, en su formato actual, a las necesidades de un determinado grupo de usuarios de heroína que no inicia (Fischer et al., 1999; Schütz et al., 1994; Zule y Desmond, 1998), sigue de forma deficiente (reinicio de conductas de riesgo, etc.) (Belding et al., 1998; Gossop et al., 2000; Morral et al., 1999; Nunes et al., 1997; Pérez et al., 2001) o abandona dichos programas (Deren et al., 2001; Goldstein et al., 2001, 2002).

El presente trabajo pretende proporcionar una primera aproximación a la perspectiva de los usuarios sobre los TMM, centrada en la variable satisfacción con el tratamiento, revisando los instrumentos de evaluación disponibles y los resultados de las evaluaciones de dicha variable en el estado español.

EVALUACIÓN 'CLÁSICA' DE LA SATISFACCIÓN CON EL TMM

La satisfacción de los usuarios de los TMM con el tratamiento se ha valorado mayoritariamente con preguntas aisladas (Joe y Friend, 1989; Joe et al., 2001; Markez et al., 2002; Stone y Fletcher, 2003), con cuestiona-

rios diseñados *ad hoc* y no estandarizados (Arnáez et al., 2004; Forcada et al., 2001), con adaptaciones no estandarizadas de cuestionarios diseñados originalmente para evaluar la satisfacción con los servicios de salud mental (Gabbay et al., 1999; Trujols et al., 1999b) u otro tipo de centro de salud (Fiellin et al., 2001), o con instrumentos estandarizados pero diseñados genéricamente para evaluar la satisfacción con cualquier tipo de dispositivo o centro asistencial –no específico del ámbito de los TMM ni del abordaje de las drogodependencias– (King et al., 2002; Ward, 2000).

Según todos estos procedimientos de evaluación de la satisfacción con el TMM, la gran mayoría de usuarios –y, en muchos casos, la práctica totalidad– se encontraba altamente satisfecho con el TMM. Así, por ejemplo, Joe y Friend (1989) señalan que únicamente el 4% de los usuarios afirmaba no estar satisfecho con el tratamiento y Markez et al. (2002) hallan que sólo un 3,1% de la muestra estudiada refería estar poco o muy poco satisfecho con el programa. Estos resultados pueden ser debidos, tal como afirman Ruggeri et al. (1994), a que a la insatisfacción es difícil de detectar con instrumentos de valoración unidimensionales. En este sentido, cabe remarcar los resultados del estudio citado de Markez et al. (2002): a pesar del elevado nivel de satisfacción detectado, cuando se presentó a dichos participantes –en la misma encuesta en la que se incluía el citado ítem sobre el nivel de satisfacción con el TMM– un listado con una serie de posibles desventajas relativas al TMM de entre las que podían elegir un máximo de tres, más de un 75% de los usuarios señalaron al menos una desventaja (la principal desventaja apuntada es la dependencia de la metadona siendo otros inconvenientes de cierta entidad los referidos a los efectos secundarios de la metadona, la poca cobertura psicoterapéutica y la atadura que los usuarios perciben respecto al servicio dispensador).

Asimismo, como afirman Blankertz y Hazem (2002) refiriéndose al ámbito de la salud mental, los autoinformes unidimensionales diseñados para la evaluación de la satisfacción

con el servicio difícilmente aportan información útil para la modificación de los programas de intervención. La formulación o redacción de la mayoría de ítems no proporciona una guía concreta, si los usuarios manifiestan no estar satisfechos, sobre qué elementos, aspectos o procesos del programa deben ser modificados y, en menor medida aún, sobre cómo tienen que realizarse dichos cambios. Este hecho probablemente no ocurra si se utilizan autoinformes multidimensionales.

CUESTIONARIO DE PERCEPCIÓN DEL TRATAMIENTO (TPQ)

Marsden et al. (2000) desarrollaron el *Treatment Perceptions Questionnaire* (TPQ) a partir de la revisión de la literatura científica y de los instrumentos existentes así como de las entrevistas semiestructuradas con ocho pacientes. El TPQ consta de 10 ítems con respuesta tipo Likert de cinco puntos con un enunciado de respuesta que va desde "muy de acuerdo" a "muy en desacuerdo" (una mayor puntuación es indicativa de mayor satisfacción). Los 10 ítems del TPQ se estructuran en dos dimensiones o factores, cada uno compuesto por cinco ítems. El primer factor, denominado "Percepciones del Equipo Terapéutico" o "Dimensión Equipo Terapéutico", se centra en la percepción de los usuarios sobre la naturaleza y la intensidad del contacto con el personal del programa. El segundo factor, denominado "Percepciones del Programa Terapéutico" o "Dimensión Programa Terapéutico", engloba los aspectos del servicio de tratamiento, su aplicación, reglas y normativas.

Aunque no se trata de un cuestionario diseñado específicamente para evaluar la satisfacción con el TMM, la formulación de cada uno de sus ítems no hace referencia a un centro, dispositivo o programa terapéutico específico de abordaje de las drogodependencias. Esta versatilidad junto a su brevedad posibilitan que el TPQ sea un instrumento ampliamente

utilizado para valorar la satisfacción con el TMM.

Strang et al. (2000), en un ensayo clínico aleatorio que comparaba el tratamiento de mantenimiento con metadona por vía inyectada (TMMI) y dicho tratamiento por vía oral (TMMO), hallaron una superior satisfacción global en el grupo TMMI ($27,9 \pm 5,2$ vs. $22,6 \pm 7,7$). Esta diferencia, estadísticamente significativa, se debía básicamente a las superiores puntuaciones del grupo TMMI ($13,93 \pm 2,13$ vs. $9,55 \pm 4,3$) en el factor de satisfacción con el programa terapéutico porque ambos grupos no diferían en relación a las puntuaciones en el factor de satisfacción con el equipo terapéutico.

Torres y Guillot (2001), evaluando a través del TPQ la satisfacción con el tratamiento en una muestra aleatoria de 50 usuarios en TMM de la Comunidad de Valencia, refieren que dichos usuarios manifiestan, en general, una percepción positiva del TMM, siendo el grupo de usuarios que lleva más tiempo en tratamiento el que más critica las normas del programa.

Asimismo, Rodríguez et al. (2002), en un estudio observacional de los niveles de satisfacción con el tratamiento –evaluado mediante el TPQ– en un centro ambulatorio de drogodependencias del País Vasco, hallan que los usuarios del TMM muestran un nivel aceptable de satisfacción con el tratamiento. Cabe destacar, como señalan los propios autores del estudio, que las medias más bajas corresponden a los ítems con un enunciado formulado en sentido negativo (es decir, con la partícula "no"), hecho que podría indicar un cierto nivel de confusión o dificultad en la comprensión de dichas preguntas. Igualmente reseñable es la existencia de diferencias estadísticamente significativas en las tres puntuaciones compuestas del TPQ entre los usuarios del TMM y los usuarios de un programa ambulatorio sin agonistas opioides. Los usuarios del TMM muestran una menor satisfacción tanto en la puntuación global ($23,52 \pm 5,89$ vs. $26,60 \pm 5,86$) como en la satisfacción con el programa ($11,78 \pm 3,13$

vs. $13,08 \pm 3,14$) y con el equipo terapéutico ($11,74 \pm 3,46$ vs. $13,52 \pm 3,37$).

No obstante, los resultados del estudio de las propiedades psicométricas de la versión española del TPQ (Iraurgi et al., 2004), no parecen apoyar la estructura factorial obtenida por los autores que desarrollaron la versión original inglesa. Iraurgi et al. (2004), mediante un análisis factorial exploratorio utilizando el método de análisis en componentes principales, han obtenido una estructura de tres factores. El primer factor, denominado "Disponibilidad y Confianza en el Equipo" expresa el 33,4% de la varianza explicada, presenta un α de Cronbach de 0,62 y un coeficiente de correlación intraclase (CCI) de 0,80. El segundo factor, con el 13,9% de la varianza explicada, contiene ítems relativos a la "Falta de Confianza e Insatisfacción con Equipo y Programa" y presenta un α de 0,71 y un CCI de 0,85. Finalmente, el tercer factor, denominado "Recepción de Información y Motivación para el Tratamiento," con una varianza explicada del 11,2%, presenta un α de 0,56 y un CCI de 0,81.

Asimismo, Jiménez-Lerma et al. (2004), mediante la técnica del análisis factorial confirmatorio, han estudiado la validez de constructo del TPQ probando tanto un modelo de estructura bidimensional (el obtenido por los autores de la escala original en inglés) como otro unidimensional. Ambos modelos presentaron índices de bondad de ajuste satisfactorios aunque el modelo unidimensional ofreció un mayor ajuste.

DESARROLLO Y PROPIEDADES PSICOMÉTRICAS DE LA ESCALA DE VERONA PARA VALORAR LA SATISFACCIÓN CON ELTMM (VSSS-MT)

Ante la inexistencia de un instrumento para valorar de forma específica y multidimensional la satisfacción de los pacientes con los centros de tratamiento con metadona, un grupo de investigadores coordinado por los autores de la presente revisión, decidió

desarrollar un instrumento nuevo. La primera fase de este desarrollo consistió en elegir un instrumento de valoración de la satisfacción de probada utilidad, con unas propiedades psicométricas adecuadas y susceptible de ser adaptado para su aplicación a usuarios de los centros de tratamiento con metadona.

El instrumento elegido fue la Escala de Verona de 32 ítems para valorar la Satisfacción con los Servicios (VSSS-32) (Ruggeri et al., 1996). Los motivos de esta elección fueron varios. En primer lugar, la VSSS-32 es una escala autoadministrada que valora la satisfacción de los pacientes con los servicios prestados por los recursos comunitarios de salud mental. Estos recursos muestran muchas similitudes con los centros de tratamiento con metadona respecto a la composición del equipo terapéutico y el tipo de servicios prestados.

Por otra parte, la VSSS-32 permite valorar la satisfacción aunque sea muy heterogénea la dotación de recursos humanos y materiales de los centros, como es el caso de los centros de tratamiento con metadona españoles (Domingo-Salvany et al., 1999). Otra ventaja de la VSSS-32 es que presenta un equilibrio adecuado entre brevedad y multidimensionalidad.

La multidimensionalidad era una de las cualidades más importantes de la escala que debía ser posteriormente adaptada. Los resultados de los estudios de satisfacción realizados con instrumentos unidimensionales son muy parecidos en cuanto que los pacientes se muestran muy satisfechos con la cobertura de sus necesidades. Sin embargo, los instrumentos multidimensionales tienden a corregir los errores por defecto en la detección de insatisfacción. Además, las escalas multidimensionales permiten conocer las opiniones específicas de los pacientes sobre la variedad de servicios recibidos. Por último, la VSSS-32 también fue escogida porque un grupo de investigación había traducido al español diferentes versiones de la VSSS (Gaité et al., 1998). Entre éstas se encuentra la VSSS-*European Version* (VSSS-EU) (Ruggeri et al., 2000), la VSSS más actualizada.

MÉTODO

Participantes

Se valoraron dos muestras separadas de pacientes dependientes de opioides que seguían tratamiento de mantenimiento con metadona (DSM-IV: 304.02; APA, 1994). Una muestra fue seleccionada en el conjunto del estado español y la otra en la Comunidad de Valencia. Los dos grupos de pacientes fueron evaluados para desarrollar la VSSS-MT y para valorar la satisfacción del paciente en las respectivas demarcaciones, utilizándose en ambos estudios una metodología similar.

Primero, se realizó una estimación del total de pacientes tratados con metadona en el territorio y después se listaron todos los centros dispensadores de metadona, especificando el número de usuarios tratados en cada centro. Los centros de metadona que únicamente prescribían este medicamento no fueron listados porque se planificó proponer y realizar la encuesta cuando los pacientes acabasen de tomar o recoger la metadona. Cuando a un paciente se le prescribía la metadona en un centro y se le dispensaba en otro, las instrucciones de las encuestas le aclaraban que la expresión "centro de tratamiento con metadona" se refería al conjunto del centro dispensador más el centro prescriptor.

Los centros dispensadores de metadona donde se habían de realizar las encuestas se seleccionaron aleatoriamente. A continuación, se fijó el número proporcional de pacientes que correspondía encuestar en cada centro. La participación en la encuesta fue propuesta consecutivamente a los pacientes que habían recibido metadona en ese centro durante los últimos tres meses como mínimo y habían firmado el consentimiento informado. La propuesta de participación no se hizo a las personas que presentaban signos evidentes de intoxicación por sustancias psicoactivas.

Procedimiento y condiciones de la valoración

Cuatro ayudantes de investigación fueron formados durante una semana para introducirles en la metodología de la encuesta. Estos ayudantes fueron tres psicólogas y

un médico que tenían una experiencia de al menos 6 meses en el tratamiento y la evaluación clínica de las adicciones. Los ayudantes de investigación se desplazaron a cada uno de los centros seleccionados aleatoriamente para proponer y supervisar ambas encuestas. Los participantes cumplieron la versión adaptada de la VSSS-32 y tres preguntas sobre la satisfacción global. Los pacientes con bajo nivel cultural contaron con la ayuda de los ayudantes de investigación para leer cualquiera de las instrucciones o ítems de la encuesta. Ésta fue cumplimentada sin la presencia del equipo terapéutico del centro. El anonimato se garantizó también instruyendo a los participantes para que no escribieran su nombre en el cuestionario.

Un subgrupo de pacientes de ambas encuestas participaron en el retest de la versión adaptada de la VSSS-32. Estos pacientes fueron captados consecutivamente en los centros donde fue más fácil de llevar a cabo el procedimiento que se describe a continuación. El día de la encuesta los ayudantes de investigación entregaron a los participantes un sobre conteniendo un nuevo ejemplar de la versión adaptada de la VSSS-32 que debía servir para el retest. Este ejemplar estaba identificado únicamente con el número clave del participante. Los participantes recibieron además las dos instrucciones siguientes: a) por favor, rellene la escala por segunda vez exactamente siete días después de realizar el test; y b) una vez rellenada la escala entregue el sobre cerrado en el centro.

Al equipo terapéutico de estos centros se les pidió que enviaran los sobres a la institución que coordinó ambas encuestas (Unitat de Conductes Addictives del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona). En suma, el retest fue realizado por una muestra de conveniencia sin la supervisión de los ayudantes de investigación.

Desarrollo de la versión adaptada de la VSSS-32

Características de la VSSS-32

La VSSS-32 es un instrumento autoaplicado que consta de las siguientes dimensiones o

factores: satisfacción global, comportamiento y habilidades de los profesionales, información, acceso, eficacia y tipos de intervención. Todos los ítems, excepto los incluidos en el apartado de tipos de intervención, tienen una opción de respuesta compuesta por una escala Likert de 5 puntos (1 = malísima, 2 = muy insatisfecho, 3 = ni buena ni mala, 4 = muy satisfecho, 5 = excelente). La direccionalidad de esta gama de respuestas se va alternando sucesivamente en cada ítem (Ruggieri et al., 1996). En los ítems de la subescala tipos de intervención primero se le pregunta al paciente si ha recibido la intervención. Cuando la respuesta es "sí", la satisfacción es puntuada como en los otros ítems de la escala. Si la respuesta es "no" se pregunta a los pacientes si les hubiese gustado recibir esa intervención (6 = no, 7 = no sé, 8 = no aplicable, 9 = sí). De este modo, la VSSS-32 tiene la ventaja de valorar la satisfacción no sólo con los servicios recibidos sino también con la provisión de servicios diseñada por el equipo terapéutico.

Adaptación de la VSSS-32 para los pacientes dependientes de opioides en tratamiento con metadona

El período de valoración de la satisfacción, que en la VSSS-32 es de 1 año, se redujo a 3 meses. Esta reducción se realizó para que pudiesen participar en la encuesta los usuarios que abandonan prematuramente el tratamiento con metadona, tal vez por sentirse insatisfechos con los servicios que reciben. Se consideró que tres meses era un tiempo suficiente para que los pacientes hubiesen adquirido experiencia sobre la capacidad del centro para instaurar y mantener el tratamiento con metadona.

La redacción original de los 32 ítems de la VSSS-32 fue sustituida por la versión de estos mismos ítems que se recoge en la versión española de la VSSS-EU (Ruggieri et al., 2000). Por este motivo, la escala pasó a tener 36 ítems, ya que en la VSSS-EU las preguntas acerca de la satisfacción con la "capacidad para escuchar y comprender" los problemas y con el "trato personal" deben ser respondi-

das específicamente en relación al psiquiatra, al enfermero, al psicólogo y al trabajador social. A todos estos ítems se les añadió además la respuesta "no aplicable" porque bastantes centros españoles de tratamiento con metadona no disponen de alguno de los profesionales mencionados (Domingo-Salvany et al., 1999). Por la misma razón se sustituyó el término "psiquiatras" por "médicos (generales o psiquiatras)". Además, la expresión "servicio de salud mental" fue sustituida por "centro de tratamiento con metadona".

En ocho ítems de la VSSS-32 se realizaron modificaciones específicas para adaptarlas a las peculiaridades del mantenimiento con metadona. En el ítem referente a "coste del servicio para ti" se sustituyó el ejemplo (el ejemplo definitivamente incluido fue el siguiente: "gasto por el transporte hasta el centro de tratamiento con metadona"), debido a que la encuesta se iba a realizar en centros financiados públicamente. En el ítem referente a diagnóstico y pronóstico, el término "enfermedad" se sustituyó por "adicción". Al ítem referente a la "ayuda recibida por los efectos secundarios de las medicaciones", se le añadió "sobre todo de la metadona (ej.: estreñimiento)". La pregunta "¿le ha sido prescrita medicación?" se modificó ampliamente. En primer lugar se redactó del siguiente modo (los puntos suspensivos sustituyen en todos los casos a la expresión "en los últimos 3 meses"): "le prescribieron los médicos otros medicamentos, además de la metadona, ... (ej.: psicofármacos como el Tranxilium® o antivirales como el Retrovir®)". Además, a los participantes se les pidió que escribiesen los nombres comerciales de los medicamentos indicados. La pregunta "¿... ha recibido usted tratamiento obligatorio en un hospital psiquiátrico?" fue modificada del siguiente modo: "¿..., le hicieron cambios en el tratamiento de mantenimiento con metadona, a pesar de que en ese momento usted no estuviese de acuerdo (modificaciones de la dosis, disminución del número de dosis para llevar a casa, etc)?"'. El ítem referente a la satisfacción con el domicilio protegido fue cambiado levemente y se le añadió una

aclaración: “¿Vivió usted, ..., en una institución protegida (ej.: un piso terapéutico o una comunidad terapéutica; las cárceles no se consideran instituciones protegidas)?”. La formulación del ítem “¿..., ingresaste voluntariamente en algún hospital psiquiátrico?” se cambió a: “¿Ingresó usted en algún hospital, ..., por problemas de consumo de sustancias (ej.: en una unidad de conductas adictivas para interrumpir el consumo de determinadas sustancias)?”. Por último, los ejemplos presentados en el ítem dedicado a la ayuda en casa (ej.: “compañía, ayuda en casa, etc.”) fueron sustituidos (ej: “visitas del personal de enfermería por encontrarse enfermo, ayudas en el cuidado de los hijos, etc.”).

Preguntas acerca de la satisfacción global

Para valorar la validez concurrente de la versión adaptada de la VSSS-32 se formuló a los pacientes tres preguntas acerca de la satisfacción global que fueron adaptadas del *Client Satisfaction Questionnaire (CSQ-8)* (Larsen et al., 1979). La primera pregunta fue: “¿Cuál es su impresión global acerca de la calidad del servicio que usted ha recibido del centro donde realiza el tratamiento con metadona?” Para esta pregunta se utilizó el mismo sistema de puntuación de la escala Likert de 5 puntos de la VSSS-32. Las otras dos preguntas fueron: “¿Recomendaría usted, a un amigo que lo necesitase, el centro donde actualmente realiza el tratamiento de mantenimiento con metadona?” y “Suponga que usted pudiese elegir ahora el centro de tratamiento con metadona, ¿volvería a solicitar este tratamiento en el mismo centro que ahora le atiende?” Las respuestas de estas dos preguntas fueron las siguientes: 1 = no, claramente; 2 = no, aunque con dudas; 3 = me sería indiferente; 4 = sí, aunque con dudas; 5 = sí, claramente.

Análisis de los datos

Se realizó un análisis factorial exploratorio de la versión adaptada de la VSSS-32 a través de un análisis en componentes principales, para identificar las áreas más relevantes de

la satisfacción del paciente. Para determinar el número de componentes a retener se utilizaron el método del *scree test*, la regla de Kaiser de los valores propios superiores a uno y la interpretabilidad de una estructura simple. Se realizó una rotación *varimax* de la matriz de componentes resultante. Los ítems que presentaron una carga factorial superior a 0,4 en alguno de los componentes fueron seleccionados para la construcción de dichos componentes. La consistencia interna de los componentes resultantes del análisis anterior fue estimada mediante el cálculo del coeficiente α de Cronbach. Aquellos ítems que presentaban un efecto negativo sobre la consistencia interna del componente fueron eliminados. La fiabilidad test-retest de la versión adaptada de la VSSS-32 se calculó mediante el coeficiente de correlación intraclass (CCI). La validez concurrente con las preguntas relativas a la satisfacción global fue evaluada a través del cálculo del coeficiente de correlación de Pearson. Todos los análisis se realizaron utilizando el paquete estadístico SPSS 7.5.

RESULTADOS

Características de la muestra

De los 783 pacientes que fueron invitados a participar en las dos encuestas (505 en la encuesta de todo el estado español y 278 en la encuesta realizada sólo en la Comunidad Valenciana), 516 (65,9%) aceptaron la propuesta (351 en la encuesta en toda España y 165 en la encuesta en la Comunidad Valenciana). El análisis psicométrico de la versión adaptada de la VSSS-32 fue realizado con los datos aportados por los participantes en ambas encuestas. Las características de estos 516 participantes se describen brevemente a continuación. El 76% fueron varones. La media de edad fue 33,1 (DE = 6,5) años. La mayoría de los participantes se hallaban en TMM en centros convencionales (71,1%), pero otros recibían dicha intervención en autobuses (20,5%) o en cárceles (8,3%).

Análisis factorial de la versión adaptada de la VSSS-32

Tras realizar el análisis factorial exploratorio, los criterios utilizados para determinar el número de componentes a retener mostraron que una estructura de cuatro factores era la solución más adecuada. Esta solución inicial explicó el 49,7% de la varianza total. A continuación, se inició un proceso de depuración sucesivo eliminando los seis ítems que atenuaban la consistencia interna de los respectivos factores.

Los ítems suprimidos se referían a la satisfacción con los siguientes aspectos: a) vivir en instituciones protegidas; b) ayudas para obtener asistencia social o exenciones; c) hospitalización por uso de sustancias psicoactivas; d) cambios en el tratamiento de mantenimiento con metadona; e) costes de los servicios; y f) recetas de medicamentos aparte de la metadona.

Los ítems sobre satisfacción con la ayuda al paciente en sus relaciones fuera de la familia y con la ayuda al paciente para afrontar sus problemas pesaron de forma similar en los factores primero y tercero (Tabla 1). Estos dos ítems complejos no atenuaron la

consistencia interna en el primer factor pero sí en el tercero. Por este motivo, ambos ítems fueron mantenidos en el factor 1 y excluidos del factor 3.

Por otra parte se suprimieron tres ítems cuya retirada no se asoció con una reducción de la consistencia interna. Estos ítems redundantes se referían a la satisfacción con los siguientes aspectos: a) ayuda para encontrar empleo no protegido; b) respuesta de los servicios de urgencias; y c) apariencia y distribución física del centro.

También se hubiera podido eliminar por este mismo procedimiento el ítem relativo al trato del personal de enfermería. Sin embargo, este ítem se retuvo por razones teóricas. Los profesionales de enfermería son los integrantes del equipo terapéutico que se encuentran más a menudo representados en los centros de dispensación de metadona españoles (Domingo-Salvany et al. 1999). Por tal razón, no se consideró teóricamente coherente que la VSSS valorase la satisfacción con el trato recibido por parte de los médicos, los psicólogos y los trabajadores sociales pero no con el trato del personal de enfermería.

Tabla 1

Análisis en componentes principales de la Escala de Verona para valorar la Satisfacción con el Tratamiento de Mantenimiento con Metadona (VSSS-MT)

Descripción de los ítems de la VSSS-MT ^a	Componentes ^{b,c}			
	1	2	3	4
7. Mejora de la relación entre el usuario y sus familiares	0,753			
9. Conocimiento por parte del personal de enfermería del historial médico del usuario	0,732			
8. Ayuda a los familiares a comprender los problemas del usuario	0,717			
14a. Capacidad del personal de enfermería para escuchar	0,699			
4. Remitir a otros especialistas	0,682			
13. Ayuda a mejorar la capacidad de cuidarse a sí mismo	0,625			
15. Ayuda recibida en el caso de presentar efectos secundarios	0,615			
2a. Capacidad del médico para escuchar	0,613			

Descripción de los ítems de la VSSS-MT ^a	Componentes ^{b,c}			
10. Información sobre la adicción	0,596			
12. Instrucciones entre consulta y consulta	0,573			
6a. Trato del personal de enfermería	0,573			
3a. Trato del médico	0,565			
11. Mejora de la relación entre el usuario y personas ajenas a la familia ^d	0,533		0,469	
1. Ayuda a afrontar los problemas ^d	0,500		0,476	
5. Satisfacción global	0,467			
19. Actividades organizadas por el centro		0,735		
17. Psicoterapia individual		0,728		
22. Ayuda domiciliaria por parte del centro		0,725		
23. Ayuda para tomar parte en actividades recreativas al margen del centro		0,717		
21. Trabajo protegido		0,679		
20. Psicoterapia de grupo		0,636		
16. Rehabilitación individual		0,594		
18. Terapia familiar		0,558		
6b. Trato del trabajador social			0,821	
14b. Capacidad del trabajador social para escuchar			0,796	
3b. Trato del psicólogo				0,832
2b. Capacidad del psicólogo para escuchar				0,802

^a La descripción de los ítems está basada en Ruggeri et al. (2000). Se incluye el número de cada ítem en la versión final de la VSSS-MT.

^b Los nombres de los componentes son 'Intervenciones Básicas' (1), 'Intervenciones Específicas' (2), 'Habilidades de los Trabajadores Sociales' (3), y 'Habilidades de los Psicólogos' (4).

^c Las cargas factoriales inferiores a 0,40 han sido eliminadas para facilitar la inspección visual de la tabla.

^d Los ítems 1 y 11 han sido excluidos del tercer componente porque disminuían la consistencia interna de dicho factor.

Una vez finalizado el proceso de depuración la escala quedó constituida por 27 ítems. Todos los resultados que se exponen a continuación se refieren a los 27 ítems definitivos de la VSSS para el tratamiento con metadona (VSSS-MT).

La VSSS-MT definitiva explicó el 58,8% de la varianza total. Las cargas factoriales de los 27 ítems rotados de la VSSS-MT se presentan en la Tabla 1. El factor 1 explicó el 23,0% de la varianza total y fue denominado "Intervenciones Básicas". Esta subescala contiene ítems relacionados con la ayuda para que el paciente mejore la relación con sus familiares y cuide más adecuadamente de sí mismo. También incluye la satisfacción relacionada con la actividad del personal médico y de enfermería que es, respectivamente, el que prescribe y administra habitualmente la

metadona. El factor 2 explicó el 15,6% de la varianza total y se denominó "Intervenciones Específicas". Estas intervenciones no son esenciales o básicas, pero potencian notoriamente el TMM.

El factor 3 explicó el 11,0% de la varianza total y se denominó "Habilidades de los Trabajadores Sociales" porque incluye ítems relativos al trato personal y la habilidad para escuchar de estos profesionales. El peso de estos ítems fue de magnitud muy superior a los pesos de los ítems que fueron excluidos de este tercer componente por reducir su consistencia interna. El factor 4 se denominó "Habilidades de los Psicólogos" porque también incluía el trato y las habilidades para escuchar de estos profesionales. Este factor explicó el 9,2% de la varianza total.

Consistencia interna de las subescalas de la VSSS-MT

Los cuatro factores de la VSSS-MT presentaron una consistencia interna entre satisfactoria y excelente (Tabla 2).

Fiabilidad test-retest de la VSSS-MT

El retest se propuso a 96 participantes pero sólo 83 cumplieron la escala por

segunda vez. El grupo de participantes con retest ($n = 83$) y el grupo sin retest ($n = 433$) fueron diferentes respecto a su distribución por sexo, años de escolarización y tipo de centro de tratamiento.

El cálculo de coeficientes de correlación intraclase mostró unos niveles de fiabilidad test-retest entre regulares y satisfactorios (Tabla 2).

Tabla 2. Consistencia interna y fiabilidad test-retest de la VSSS-MT

VSSS-TMM	α de Cronbach	CCI (IC 95%)*
Intervenciones Básicas	0,91	0,58 (0,42-0,71)
Intervenciones Específicas	0,85	0,60 (0,44-0,73)
Habilidades de los Trabajadores Sociales	0,87	0,69 (0,51-0,81)
Habilidades de los Psicólogos	0,92	0,55 (0,33-0,72)

CCI, coeficiente de correlación intraclase.

IC, intervalo de confianza.

* $P < 0,0005$ en todos los CCI obtenidos.

Validez concurrente de la VSSS-MT

La Tabla 3 muestra las correlaciones de Pearson entre las preguntas sobre satisfacción global (PSG) y las subescalas o la puntuación global de la VSSS-MT. Todas las correlaciones fueron estadísticamente significativas. Con la puntuación global de la VSSS-MT y la subescala Intervenciones Básicas la correlación fue moderada, mientras que las correlaciones restantes fueron de baja intensidad. A continuación se llevó a cabo un análisis factorial exploratorio con las tres PSG más los 27

ítems de la VSSS-MT. Las tres PSG saturaron en la subescala de Intervenciones Básicas. Las cargas factoriales rotadas ortogonalmente de las PSG sobre esta subescala fueron las siguientes: a) volver a solicitar tratamiento en el centro: 0,638; b) impresión general sobre el centro: 0,607; y c) recomendar el centro a un amigo que lo necesite: 0,434.

En las otras tres subescalas de la VSSS-MT, el peso factorial de las PSG fue inferior a 0,40.

Tabla 3. Correlaciones de Pearson entre las puntuaciones de la VSSS-MT y de las preguntas sobre satisfacción global (PSG)

VSSS-MT	PSG		
	Impresión global en relación al servicio recibido	Recomendar el centro a un amigo	Solicitar de nuevo tratamiento en el mismo centro
Total	0,47**	0,38**	0,38**
<i>Componentes</i>			
Intervenciones Básicas	0,47**	0,38**	0,39**
Intervenciones Específicas	0,33**	0,24**	0,25*
Habilidades de los Trabajadores Sociales	0,24**	0,18*	0,15*
Habilidades de los Psicólogos	0,23**	0,21**	0,21**

* $P < 0,01$

** $P < 0,001$

DISCUSIÓN

Los resultados de este estudio sugieren que la VSSS-MT puede ser útil para medir de forma multidimensional la satisfacción de los pacientes dependientes de opioides con los centros de tratamiento con metadona. La VSSS-MT es breve, su estructura factorial es fácilmente interpretable y presenta unas propiedades psicométricas adecuadas.

No obstante, son necesarios nuevos estudios que confirmen la robustez de las propiedades psicométricas de la VSSS-MT.

Las subescalas de la VSSS-MT muestran cuatro áreas diferentes de satisfacción de los usuarios que reflejan la composición habitual de los equipos terapéuticos de los centros de tratamiento con metadona y la variedad de servicios que prestan estos recursos.

Interpretamos que la subescala Intervenciones Básicas (Tabla 1) incluye la actividad de los profesionales que son imprescindibles para aplicar los tratamientos con metadona junto con la ayuda en dos áreas especialmente deterioradas en los pacientes con dependencia de heroína: las relaciones interpersonales y el cuidado de sí mismo. Todos los ítems de la subescala Intervenciones Específicas pertenecen al factor conceptual de la VSSS-32 llamado "tipos de intervención". Además, ningún ítem de esta subescala de la VSSS-32 quedó retenido en otra subescala de la VSSS-MT. La valoración por separado de la satisfacción con los diferentes profesionales introducida en la VSSS-EU y adoptada por nosotros, permitió identificar otras dos áreas de satisfacción del paciente. Las subescalas de las Habilidades de los Trabajadores Sociales y la de los Psicólogos explicaron el 11% y el 9% de la varianza total, respectivamente. Ambas subescalas contienen los dos ítems referentes al trato personal y la capacidad para escuchar de estos profesionales. Las intervenciones específicas y las habilidades de los trabajadores sociales o de los psicólogos, no son imprescindibles para la mera administración de la metadona. Sin embargo, el conjunto de estos componentes de la satisfacción del usuario explicó el 36%

de la varianza total mientras que el factor de Intervenciones Básicas explicó únicamente el 23%. Este resultado posee una considerable trascendencia si la satisfacción del usuario se considera un criterio importante para decidir la composición del equipo terapéutico y las actividades a desarrollar por el centro. La estructura factorial de la VSSS-MT sugiere que los centros de tratamiento con metadona deben contar con un equipo multidisciplinar, en el que no falten trabajadores sociales y psicólogos capaces de implementar diferentes tipos de intervenciones específicas.

La VSSS-MT proporciona pues diferentes medidas de la satisfacción del usuario potencialmente útiles para evaluar y planificar las actividades de los TMM.

ENCUESTA EN EL ESTADO ESPAÑOL SOBRE LA SATISFACCIÓN DE LOS USUARIOS CON LOS TMM

La valoración de la satisfacción del usuario que sigue tratamiento por una adicción ha sido especialmente recomendada (WHO, 2000), debido a la valiosa información que proporciona a los clínicos y a los gestores sanitarios. Este hecho es especialmente relevante en el ámbito del tratamiento con metadona porque los usuarios de los centros de TMM son uno de los grupos de usuarios de los centros o dispositivos de abordaje de las drogodependencias que más necesidades tienen y menos servicios reciben (Hser y Evans, 2000; Stein y Friedmann, 2002). Asimismo, se han observado actitudes de ambivalencia mutua entre el equipo terapéutico (Ross y Darke, 1992) y los pacientes dependientes de opioides (Hunt y Rosenbaum, 1998), y también se ha detectado ambivalencia por parte de ambos grupos hacia el TMM (Mavis et al., 1991; Fischer et al., 2002).

En el estado español, el número de personas en TMM se multiplicó espectacularmente durante los 90: 3043 usuarios en 1990 y 72236 en 1999. Tras este fenomenal esfuerzo cuantitativo nos preguntamos por la calidad de los servicios recibidos por los usuarios de

los centros de TMM. Con este fin, se valoró la satisfacción de los usuarios con los centros de TMM que reciben financiación pública en el estado español. En segundo lugar, se exploró si la mencionada satisfacción se asocia con las características del paciente, del TMM o de los centros donde se realizan estos tratamientos.

MÉTODO

Centros donde se realizó la encuesta

La encuesta fue diseñada para entrevistar en cada una de las 19 demarcaciones territoriales (17 comunidades y dos ciudades autónomas) el número de pacientes que fuese proporcional al total nacional. En cada zona de captación se seleccionaron aleatoriamente uno o dos centros dependiendo de si en ese territorio se debían encuestar menos de 75 pacientes o bien 75 o más personas. Los centros elegibles debían llevar 3 o más meses dispensando metadona y tenían que atender al menos al triple de pacientes que correspondiese encuestar en el centro.

Participantes y procedimiento de la encuesta

El tamaño de la muestra proyectado a priori era de 680 pacientes dependientes de heroína tratados con metadona (DSM-IV: 304,02; APA, 1994) que hubieran recibido este tratamiento en el mismo centro durante los últimos tres meses. Todos los participantes firmaron el correspondiente consentimiento informado. Los pacientes que presentaron signos claros de intoxicación por sustancias psicoactivas no fueron invitados a participar. Las encuestas se realizaron entre los meses de junio y julio del 2000.

Valoración de la satisfacción

Los participantes completaron la Escala de Verona para valorar la Satisfacción con el Tratamiento con Metadona (VSSS-MT). Tal como se ha presentado con anterioridad, la VSSS-MT es una escala autoadministrada de 27 ítems que se compone de

los cuatro factores o subescalas siguientes: Intervenciones Básicas, Intervenciones Específicas, Habilidades de los Trabajadores Sociales y Habilidades de los Psicólogos. Todos los ítems tienen como opción de respuesta una escala de 5 puntos (1 = malísima, 2 = muy insatisfactoria, 3 = ni buena ni mala, 4 = muy satisfactoria, 5 = excelente).

Análisis de datos

Para comprobar si existían diferencias entre grupos de participantes, se realizaron una serie de pruebas t para las variables continuas y de χ^2 para las variables categóricas. Con el fin de predecir la falta de participación en la encuesta, se realizó un análisis de regresión logística paso a paso. Las correlaciones de Pearson fueron utilizadas para expresar las relaciones entre las puntuaciones de la VSSS-MT y el resto de variables cuantitativas. Se llevó a cabo un ANOVA intrasujetos para valorar las diferencias entre las puntuaciones de las subescalas de la VSSS-MT. Las diferencias en las puntuaciones de la VSSS-MT según las características de los centros y el tratamiento con metadona fueron analizadas mediante ANOVAs utilizando comparaciones corregidas post hoc de acuerdo con el procedimiento de Bonferroni. Finalmente, se realizó un análisis de regresión multivariante paso a paso para determinar cuál de las variables estudiadas explicaba la mayor proporción de la varianza de la satisfacción global con el tratamiento con metadona. Todos los análisis se realizaron utilizando el paquete estadístico SPSS 11.0.

RESULTADOS

Aceptación de la encuesta

De las 680 encuestas proyectadas, 175 no pudieron ser propuestas porque las autoridades de una de las zonas de captación rechazaron que el estudio se realizase en su territorio. De los 505 usuarios que fueron invitados a participar en el estudio, 370 (73,3%) aceptaron.

Razones para el análisis separado de los datos de los pacientes tratados en prisiones

La frecuencia del rechazo a participar en el estudio fue significativamente más alta en las prisiones (50,5%) que en los centros convencionales (22,8%) o los autobuses (15,3%) ($\chi^2(2) = 35,74; P = 0,0005$). Asimismo, en el análisis de regresión logística el tipo de centro fue el único predictor de rechazo. El intervalo de confianza de la *odds ratio* muestra que la proporción de rechazos a responder el cuestionario fue al menos dos veces más alta en las prisiones que en los centros convencionales (OR = 3,5; IC 95% de 2,5-5,6) o en los autobuses (OR = 5,7; IC 95% de 2,8-11,6). Además, los participantes refirieron que los trabajadores sociales y los psicólogos estuvieron disponibles para el 84,1% de los pacientes tratados en autobuses y para el 72,1% de los atendidos en centros convencionales, pero únicamente para el 27,9% en el ámbito de las prisiones ($\chi^2(2) = 42,35; P = 0,0005$).

Finalmente, el tipo de centro se relacionó con las puntuaciones totales de la VSSS-MT ($F(2,351) = 20,38; P = 0,0005$) y con la satisfacción con Intervenciones Básicas ($F(2,349) = 16,02; P = 0,0005$), Intervenciones Específicas ($F(2,336) = 18,65; P = 0,0005$) y Habilidades de los Trabajadores Sociales ($F(2,290) = 7,36; P = 0,001$). El análisis *post hoc* aplicando el procedimiento de corrección de Bonferroni mostró que en cada caso estas diferencias fueron debidas a la baja satisfacción de los pacientes tratados en prisiones, aunque no se detectaron diferencias entre los grupos tratados en centros convencionales o en autobuses.

Dado que la aceptación de la encuesta, la disponibilidad de servicios y la satisfacción fueron muy diferentes en las prisiones en comparación con el resto de centros, la satisfacción del paciente con los centros convencionales y las unidades móviles (autobuses) se expone como el resultado nuclear de la encuesta. Los niveles de satisfacción observados en las prisiones no se presentan porque la elevada tasa de rechazos a completar la encuesta en dicho tipo de centro

aconseja dudar de la representatividad de esta submuestra.

Variables asociadas con el rechazo a participar

En los centros convencionales y los autobuses 410 pacientes fueron invitados a participar en la encuesta y 323 aceptaron (78,8%). Los usuarios que rechazaron participar, en comparación con los que aceptaron, tomaban dosis más bajas (mg/día) de metadona ($70,9 \pm 32,2$ vs. $84,0 \pm 54,0$; $t(73,12) = 2,23; P = 0,029$) y realizaban con más frecuencia al menos un análisis de orina de drogas de abuso semanal (75,6% vs. 45,4%; $\chi^2(3) = 13,36; P = 0,004$).

Características de los participantes, el tratamiento con metadona y los centros

De las 323 encuestas realizadas se descartaron 15 porque 5 o más ítems de la VSSS-MT, el valor más próximo al 20% de los ítems de la escala, no habían sido contestados. Los 308 pacientes que completaron la encuesta tuvieron edades comprendidas entre los 19 y los 54 años, con una edad media de 33,4 (DE = 6,4). Los varones formaban el 75,5% de la muestra. Los participantes eran con mayor frecuencia solteros (53,4%) que casados (26,3%), separados/divorciados (18,7%) o viudos (1,7%).

La Tabla 4 muestra las características de los centros (14 convencionales, 2 autobuses) seleccionados aleatoriamente, donde se realizaron las encuestas. El 69,2% de los pacientes se encontraba en el primer episodio de TMM, el 24,5% en el segundo, el 5,0% en el tercero, el 1,0% en el cuarto, y el 0,3% en el sexto.

Tabla 4**Características del TMM y de los centros de dispensación para los participantes (n = 308) de los centros convencionales y de las unidades móviles**

Tratamiento con metadona	
Dosis (mg/d)	85,3 ± 54,5
Días en esta dosis	140,6 ± 235,0
Retención (meses)	38,3 ± 35,5
Visitas al centro/mes	13,2 ± 8,3
Clientes con dosis para llevar (%)	54,2
Frecuencia de urinoanálisis (%)	
Semanal o más frecuente	45,4
Mensual pero no semanal	35,4
Anual pero no mensual	11,4
Sin urinoanálisis	7,8
Metas del equipo (%)	
Abstinencia de opioides	24,3
Rehabilitación	36,0
Reducción del daño	39,7
Centros de tratamiento (n)	16
Distribución de los pacientes (%)	
Convencionales	77,6
Autobuses	22,4
Número de pacientes/centro	305,7 ± 247,0
Horas de dispensación/semana	34,2 ± 22,1
Meses de actividad	86,0 ± 74,0

Datos expresados en medias y desviaciones estándar si no se especifica lo contrario.

La satisfacción con el tratamiento con metadona

La puntuación media de la satisfacción global (media ± DE) fue 3,5 ± 0,6. Esta puntuación fue interpretada como satisfacción ligera de acuerdo con los siguientes rangos de significación clínica de la VSSS-MT: 1-2 muy insatisfecho; >2-3 ligeramente insatisfecho; >3-4 ligeramente satisfecho; >4-5 muy satisfecho.

Con respecto a las diferentes subescalas de la VSSS-MT, los participantes puntuaron 3,6 ± 0,7 en Intervenciones Básicas (n = 307), 3,2 ± 0,7 en Intervenciones Específicas (n = 296), 3,6 ± 1,1 en Habilidades de los Trabajadores Sociales (n = 270) y 3,6 ± 1,0 en Habilidades de los Psicólogos (n = 248). Un ANOVA intrasujetos reveló diferencias estadísticamente significativas entre las puntuaciones de las subescalas de la VSSS-MT (F(3,654) = 16,75; P = 0,0005). Los análisis

post hoc mostraron que sólo las puntuaciones de las Intervenciones Específicas eran estadísticamente diferentes de las puntuaciones de las Intervenciones Básicas (F(1,218) = 88,43, P = 0,0005).

La Tabla 5 muestra el análisis categórico de las puntuaciones de la VSSS-MT. Este análisis se realizó distribuyendo las medias de la satisfacción global y las cuatro subescalas de la VSSS-MT en los rangos de significación clínica antes referidos. El porcentaje de pacientes que se sintieron insatisfechos (VSSS-MT ≤ 3) y satisfechos (VSSS-MT > 3) fue por categorías el siguiente: satisfacción global: 15,9% insatisfechos y 84,1% satisfechos; Intervenciones Básicas: 16,0% insatisfechos y 84,0% satisfechos; Intervenciones Específicas: 45,4% insatisfechos y 54,6% satisfechos; Habilidades de los Trabajadores Sociales: 33,8% insatisfechos y 66,2% satisfechos; Habilidades de los Psicólogos: 38,5% insatisfechos y 61,5%

satisfechos. Por lo tanto, más del 60% de los participantes se sintieron satisfechos globalmente y con las diferentes áreas de la satisfacción del usuario con la única excepción de las Intervenciones Específicas.

En la Tabla 6 se presentan los resultados de la VSSS-MT sobre satisfacción con la falta de provisión de las Intervenciones Específicas.

La mayoría de usuarios que no recibieron psicoterapia de grupo o de familia tampoco deseaban recibir estos tratamientos. Por el contrario, la falta de los demás servicios fue considerada insatisfactoria, aunque las diferencias fueron estadísticamente significativas sólo en el caso del trabajo protegido y la ayuda para tomar parte en actividades fuera del centro.

Tabla 5
Porcentaje de participantes satisfechos e insatisfechos en función del análisis categórico de las puntuaciones de la VSSS-MT

	Insatisfacción		Satisfacción	
	Elevada %	Leve %	Leve %	Elevada %
VSSS-MT, global (n = 308)	2,6	13,3	65,6	18,5
Intervenciones básicas (n = 307)	3,9	12,1	56,3	27,7
Intervenciones específicas (n = 296)	5,3	40,1	46,7	7,9
Habilidades de los Trabajadores sociales (n = 270)	13,7	20,1	39,2	27,0
Habilidades de los psicólogos (n = 248)	9,4	29,1	35,0	26,5

Tabla 6
Satisfacción con la no provisión de los servicios incluidos en el factor de Intervenciones Específicas de la VSSS-MT

Servicios no ofertados	'Hubiera deseado recibir este servicio?'		Comparación
	Sí (%)	No (%)	
Rehabilitación individual	34,4	33,3	$\chi^2(1) = 0,03$ NS
Psicoterapia individual	41,7	32,1	$\chi^2(1) = 1,96$ NS
Psicoterapia de grupo	26,7	48,5	$\chi^2(1) = 16,49$ P = 0,0005
Psicoterapia familiar	25,0	48,6	$\chi^2(1) = 16,36$ P = 0,0005
Trabajo protegido	46,8	31,2	$\chi^2(1) = 8,20$ P = 0,004
Actividades recreativas en el centro	40,5	38,1	$\chi^2(1) = 0,18$ NS
Ayuda para disfrutar de actividades recreativas fuera del centro	47,3	31,2	$\chi^2(1) = 8,64$ P = 0,003
Ayuda en casa	42,9	35,7	$\chi^2(1) = 1,82$ NS

* Las respuestas "no sé" y "no aplicable" no se presentan. Por este motivo, la suma de porcentajes es diferente del 100%.
NS: no significativo.

Relación entre la satisfacción y las características del usuario, del tratamiento con metadona y del centro

Apenas se detectaron asociaciones bivariantes estadísticamente significativas entre la satisfacción y el resto de variables evaluadas. En primer lugar, las asociaciones esperadas entre la satisfacción y la dosis de metadona o la duración del tratamiento con metadona no fueron encontradas. Sin embargo, como se había previsto, los pacientes que se encontraban en el primer episodio de tratamiento con metadona mostraron una satisfacción global más elevada que el resto de los participantes ($3,6 \pm 0,6$ vs. $3,4 \pm 0,6$; $t(295) = 3,51$; $P = 0,001$). Segundo, las relaciones detectadas fueron en su mayoría poco consistentes, porque se basaron en correlaciones muy débiles (r de Pearson menor de 0,19).

Se realizó un análisis multivariante para determinar qué variables explicaban la proporción más grande de la varianza de la satisfacción global con el tratamiento con metadona. De acuerdo con este análisis el número de horas a la semana dedicado por el centro a dispensar metadona ($b = 0,004$) fue la única variable asociada con la satisfacción. Este modelo de regresión explicó únicamente el 2,5% de la varianza de las puntuaciones globales de la VSSS-MT ($F(6,143) = 6,14$; $P = 0,014$).

DISCUSIÓN

De acuerdo con la literatura conocida por los autores, este es el primer estudio que utiliza una escala específicamente desarrollada para valorar la satisfacción del usuario con los centros de tratamiento con metadona, la VSSS-MT. También es la primera encuesta que se realiza en el conjunto de un país con este objetivo. Los resultados de la encuesta muestran que los usuarios españoles están ligeramente satisfechos con los centros convencionales y las unidades móviles y ligeramente insatisfechos con los servicios recibidos en las prisiones.

Desgraciadamente, el estudio no proporcionó sugerencias sobre las medidas que pueden mejorar los servicios ya que las características de los pacientes, del tratamiento con metadona y de los centros asistenciales sólo explicaron un porcentaje muy escaso de la varianza de la satisfacción.

Los resultados obtenidos no son generalizables a todas las personas dependientes de opioides mantenidas con metadona que son tratadas en los centros públicos del estado español. Existen varias razones para esta constatación. Primero, no fueron entrevistados los usuarios que abandonaron el tratamiento con metadona o que tenían menos de tres meses de experiencia con los servicios proporcionados por los centros. Además, no pudieron ser entrevistados los usuarios de una de las áreas de captación. Asimismo, el reclutamiento consecutivo de participantes no asegura una muestra representativa de usuarios y por último hubo un considerable rechazo a participar en la encuesta. A pesar de este rechazo, la precisión proporcionada por el tamaño de la muestra que se pretendía valorar (4%) y la proporcionada por la muestra realmente valorada (4,9%) fue similar.

Aunque la tasa de rechazos fue, como se ha descrito antes, bastante alta (27%), resultó más baja de lo esperado cuando se planificó el estudio. Entonces se asumió que sería superior al 30% debido principalmente a la falta de tiempo o a desconfianza. Esta preocupación nos llevó a buscar el mejor equilibrio posible entre la aceptación de la encuesta y la validez de la evaluación. Para minimizar el rechazo, diseñamos una encuesta breve, varios encuestadores independientes garantizaron el anonimato e hicimos coincidir la propuesta de participación en la encuesta con la dispensación de metadona. El anonimato también contribuyó a la validez de la valoración de la satisfacción junto con el uso de una escala multidimensional, la VSSS-MT.

Los usuarios españoles tratados en centros convencionales y autobuses se mostraron ligeramente satisfechos con los servicios recibidos. Las puntuaciones medias de la VSSS-MT se situaron en el rango de satis-

facción ligera. Además, el análisis categórico mostró claramente que en la satisfacción global y con Intervenciones Básicas, muchos más usuarios se sintieron satisfechos que insatisfechos.

Las diferencias de porcentajes entre usuarios satisfechos e insatisfechos fueron más bajas en el caso de las Intervenciones Específicas y las Habilidades de los Trabajadores Sociales y los Psicólogos. Estos resultados sugieren que los servicios específicos y las intervenciones de los psicólogos y los trabajadores sociales suscitan opiniones más divergentes entre los usuarios que las intervenciones básicas.

Aunque la comparación es difícil por las diferencias en la metodología utilizada, los niveles de insatisfacción detectados en nuestro estudio fueron más elevados que los detectados en otras encuestas realizadas previamente (Joe y Friend, 1989; Etheridge et al., 1995; Ward, 2000). Esta diferencia estuvo seguramente influenciada por la multidimensionalidad de la VSSS-MT y más específicamente por los contenidos y la estrategia de entrevista de la subescala Intervenciones Específicas, la subescala asociada con la satisfacción del usuario más baja.

Al contestar la subescala de Intervenciones Específicas, los participantes comprobaron si ellos recibían una variada gama de servicios que podían no estar siendo prestados por sus centros, ya que no son básicos para aplicar el TMM. Sin embargo, como la idoneidad de estos servicios específicos quedaba avalada por los propios contenidos de la encuesta, el participante dispuso de un marco de referencia para identificar necesidades no cubiertas. Las repercusiones negativas de la falta de cobertura de necesidades sobre la satisfacción de los usuarios tratados con metadona se ha descrito previamente (Hser y Evans, 2000). Notablemente, la no provisión de psicoterapia familiar o de grupo no produjo insatisfacción, ya que los usuarios no consideraron probablemente estos tratamientos como una necesidad. En concordancia con este hallazgo, la psicoterapia de grupo y de familia son consideradas por los usuarios como uno de los servicios adicionales menos

deseados en un programa de metadona ideal (Jones et al., 1994).

Las respuestas de los usuarios tratados en prisiones se analizaron separadamente porque estas personas rechazaron participar en la encuesta más a menudo y se sintieron más insatisfechos que el resto de participantes. La conjunción de ambos resultados sugiere que la insatisfacción pudo ser la causa de su rechazo a participar. Las dosis bajas de metadona también se asociaron con el rechazo a participar, pero luego no mostraron relación con las respuestas del VSSS-MT. Obviamente, no podemos descartar que se detecte una relación entre insatisfacción y dosis bajas de metadona, por ejemplo, en una encuesta en la que se consiga un mayor índice de participación.

Finalmente, tampoco podemos descartar que la retención en el TMM se asocie con una mayor satisfacción, pero que esta relación no fuese detectada por la exclusión en nuestro estudio de los abandonos tempranos del TMM. Sin embargo, ésta podría no ser la causa del resultado obtenido ya que en una muestra de usuarios prácticamente exenta de abandonos tempranos del TMM, se observó una relación positiva entre retención en el programa y satisfacción (Joe et al., 1991).

El número de horas por semana que los centros dedicaban a la dispensación de metadona fue la única variable predictora de satisfacción en el análisis multivariante, aunque sólo explicó el 2,5% de la varianza de las puntuaciones totales de la VSSS-MT. Una encuesta previa ha mostrado que el número de horas que los centros dedican a la dispensación de metadona es, con mucha diferencia, el aspecto de la actividad de los centros que a los usuarios les gustaría más cambiar (Ward, 2000).

CONCLUSIONES

La escasa proporción de la varianza de la satisfacción explicada por las variables valoradas en el estudio a nivel del estado

español que acabamos de presentar, parece indicar que dicho estudio apenas ha servido para identificar intervenciones potencialmente capaces de optimizar los niveles de satisfacción detectados. Este resultado puede explicarse en parte por los límites de la selección de las variables relacionadas con los niveles de satisfacción. Así, por ejemplo, Aceña et al. (2003), utilizando la propia VSSS-MT, han hallado que los usuarios con patología dual, en comparación con los usuarios sin dicho doble diagnóstico, presentan una menor satisfacción global con el TMM y en el factor de Intervenciones Básicas. Otra posible explicación, compatible con la anterior, radicaría en el hecho de que la escala utilizada, al igual que la práctica totalidad del escaso número de autoinformes existentes en la actualidad para la evaluación de la satisfacción con el TMM, probablemente no pueda medir satisfactoriamente dicho constructo debido al proceso de desarrollo de dicho autoinforme (modelo estandarizado de satisfacción con el tratamiento cuyos ámbitos de evaluación –accesibilidad, habilidades y competencia del personal, etc.– han sido preseleccionados por los propios profesionales). Es posible que este autoinforme, a pesar de su multidimensionalidad, tienda a focalizar la atención en las agendas de los gestores y clínicos en lugar de los temas relevantes para los propios usuarios.

Probablemente, la complejidad y diversidad de las expectativas y experiencias de los usuarios de los centros de TMM –como los de cualquier otro centro o dispositivo asistencial– puedan aprehenderse de forma más satisfactoria mediante la utilización de preguntas abiertas de tipo genérico –formuladas en relación a la experiencia (y no la satisfacción) con el centro– u otras técnicas cualitativas de recogida/generación de datos como los grupos focales o las entrevistas en profundidad (Conners y Franklin, 2000; Fischer et al., 2002; Friedman y Alicea, 2001; Hunt y Rosenbaum, 1998; Koester et al., 1999).

No obstante, el empleo de estas técnicas cualitativas de recogida/generación de datos no ha de ponerse únicamente al servicio del

desarrollo de nuevos instrumentos de evaluación de la satisfacción con el TMM, realmente ‘centrados’ en el punto de vista del usuario. Dichas técnicas deben jugar un papel primordial a la hora de intentar conocer realmente la perspectiva de los usuarios sobre los TMM. El conocimiento en profundidad de dicha perspectiva es imprescindible para intentar optimizar los TMM con el objetivo de que respondan a las necesidades de sus usuarios. La perspectiva de los usuarios de los TMM no puede –ni debería– reducirse a su satisfacción o no con el TMM –ni su participación en la mejora de dichos recursos limitarse a contestar una escala–.

Finalmente, remarcar que sin una voluntad real por parte de los políticos, planificadores, gestores y trabajadores de los TMM, de conocer dicha perspectiva –y actuar en consecuencia a partir de los resultados obtenidos–, cabe preguntarse hasta qué punto este tipo de evaluaciones y estudios y, más concretamente, los referidos a la satisfacción de los usuarios de los TMM, son realmente un eslabón de un proceso emergente de toma de decisiones compartidas cuyo objetivo es la reorganización real de la práctica asistencial o, por el contrario, son una mera cuestión estética o, incluso, una moda pasajera, de la que apenas se derivan cambios en la práctica asistencial (Trujols et al., 2004).

AGRADECIMIENTOS

Tanto el proyecto de desarrollo de la VSSS-MT como la encuesta sobre la satisfacción de los pacientes dependientes de opioides con los centros de tratamiento con metadona del estado español, se realizaron parcialmente con el apoyo económico del Plan Nacional sobre Drogas (Ministerio del Interior) y la Dirección General de Drogodependencias (Conselleria de Benestar Social de la Generalitat de Valencia). Asimismo, la realización de ambos estudios no hubiera sido posible sin el concurso de las siguientes personas

(sus afiliaciones respectivas corresponden al período en que contribuyeron a la realización de los estudios): Isabel Blásquiz (Unitat de Conductes Addictives del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona), Gemma Escuder (Unitat de Conductes Addictives del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona), Guila Fidel (Unitat de Conductes Addictives del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona), Luis Gaité (Unidad de Investigación de Psiquiatría Social de la Universidad de Cantabria), Vanessa García (Unitat de Conductes Addictives del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona), Ignasi Gich (Departament d'Epidemiologia Clínica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona), Gonzalo Haro (Servicio de Psiquiatría del Hospital Clínico de Valencia), Teresa Puig (Departament d'Epidemiologia Clínica del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona), Nuria Sánchez (Oficina Regional Valenciana de la Fundación de Ayuda contra la Drogadicción), Juan Carlos Valderrama (Instituto de Historia de la Ciencia y Documentación López Piñero de la Universidad de Valencia) y Sergi Valero (Unitat de Conductes Addictives del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona).

NOTA

Tanto el desarrollo de la VSSS-MT y el estudio de sus propiedades psicométricas como el procedimiento y resultados de la encuesta sobre la satisfacción de los pacientes dependientes de opioides con los centros de tratamiento con metadona del estado español, han sido publicados previamente *in extenso* por los propios autores de la presente revisión, entre otros coautores, en la revista anglosajona *Drug and Alcohol Dependence* los años 2002 (68, 209-214) y 2004 (73, 307-313), respectivamente. Las personas interesadas en obtener la VSSS-MT pueden solicitarla por correo electrónico a sus autores: Dr José Pérez de los Cobos (iblasquiz@santpau.es) o Joan Trujols (jtrujols@santpau.es).

REFERENCIAS

- Aceña, R., Fonseca, F., Díez, G., Donaire, S., Lorés, H., Tort, L. y Torrens, M. (2003). Estudio del grado de satisfacción en pacientes incluidos en un programa de mantenimiento con metadona: Resultados preliminares [resumen]. *Trastornos Adictivos*, 5, 158.
- APA (1994). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fourth Edition*. Washington, DC: American Psychiatric Association
- Arnáez, C., Marina, P.A., Secades, R. y Fernández, J.R. (2004). Calidad asistencial y satisfacción de las mujeres en tratamiento por drogodependencias en Asturias. *Adicciones*, 16, 81-90.
- Ball, J.C., Graff, H. y Sheehan, J.J. (1974). The heroin addicts' view of methadone maintenance. *British Journal of Addiction*, 69, 89-95.
- Belding, M.A., McLellan, A.T., Zanis, D.A. y Incmikoski, R. (1998). Characterizing "nonresponsive" methadone patients. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 15, 485-492.
- Bell, J. (2000). Quality improvement for methadone maintenance treatment. *Substance Use & Misuse*, 35, 1735-1756.
- Blankertz, L. y Hazem, D. (2002). Assessing consumer program needs: Advantages of a brief unstructured format. *Community Mental Health Journal*, 38, 277-286.
- CARF (2001). *Opioid treatment program accreditation standards manual*. Tucson, AZ: The Rehabilitation Accreditation Commission.
- Casas, M., Callao, R., Cañellas, J., Cunillera, C., Gabriel, M., García, M., Martí, V., Martínez, C., Pujol, R., Solé, J.M. y Vallribera, P. (2001). *Indicadors de qualitat per a l'avaluació externa de centres d'atenció i seguiment en drogodependències*. Barcelona: Direcció General de Drogodependències i Sida del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya.
- Connors, N.A. y Franklin, K.K. (2000). Using focus groups to evaluate client satisfaction in an alcohol and drug treatment program. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 18, 313-320.
- CSAT (2001). Guidelines for the accreditation of opioid treatment programs. Rockville, MD: Center for Substance Abuse Treatment.
- Czechowicz, D., Hubbard, R.L., Phillips, C.D., Fountain, D.L., Cooper, J.R., Molinari, S.P.,

- Luckey, J.W. y Graham, L.A. (1997). Methadone Treatment Quality Assurance System (MTQAS): A federal effort to assess the feasibility of using outcome indicators for methadone treatment. *Journal of Maintenance in the Addictions*, 1(1), 11-24.
- Deren, S., Goldstein, M.F., Des Jarlais D.C., Richman, B.L., Kang, S.Y. y Flom, P.L. (2001). Drug use, HIV-related risk behaviors and dropout status of new admissions and re-admissions to methadone treatment. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 20, 185-189.
- Domingo-Salvany, A., Pérez, K., Torrens, M., Bravo, M.J., Antó, J.M. y Alonso, J. (1999). Methadone treatment in Spain, 1994. *Drug and Alcohol Dependence*, 56, 61-66.
- Drucker, E., Lurie, P., Wodak, A. y Alcabes, P. (1998). Measuring harm reduction: The effects of needle and syringe exchange programs and methadone maintenance on the ecology of HIV. *AIDS*, 12(Suppl A), 217-230.
- Ducharme, L.J. y Luckey, J.W. (2000). Implementation of the Methadone Treatment Quality Assurance System. *Evaluation & the Health Professions*, 23, 72-90.
- Etheridge, R.M., Craddock, S.G., Dunteman, G.H. y Hubbard, R.L. (1995). Treatment services in two national studies of community-based drug abuse treatment programs. *Journal of Substance Abuse*, 7, 9-26.
- Farré, M., Mas, A., Torrens, M., Moreno, V. y Camí, J. (2002). Retention rate and illicit opioid use during methadone maintenance interventions: A meta-analysis. *Drug and Alcohol Dependence*, 65, 283-290.
- Fiellin, D.A., O'Connor, P.G., Chawarski, M., Pakes, J.P., Pantalon, M.V. y Schottenfeld, R.S. (2001). Methadone maintenance in primary care: A randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 286, 1724-1731.
- Fischer, B., Chin, A.T., Kuo, I., Kirst, M. y Vlahov, D. (2002). Canadian illicit opiate users' views on methadone and other opiate prescription treatment: An exploratory qualitative study. *Substance Use & Misuse*, 37, 495-522.
- Fischer, B., Medved, W., Gliksman, L. y Rehm, J. (1999). Illicit opiates in Toronto: A profile of current users. *Addiction Research*, 7, 377-415.
- Forcada, F., Santos, P., Zamorano, M.C., Pina, Y. y Cerdá, N. (2001). Evaluación de la satisfacción en un programa de tratamiento con metadona [resumen]. *Trastornos Adictivos*, 3, 295-296.
- Friedman, J. y Alicea, M. (2001). *Surviving heroin: Interviews with women in methadone clinics*. Gainesville, FL: University Press of Florida.
- Gabbay, M.B., Clarke, S., Willert, E. y Esmail, A. (1999). Shared care methadone clinics: A survey of patients satisfaction behaviour change and staff views. *Addiction Research*, 7, 129-147.
- Gaite, L., Ramírez, N., Artal, J., Rodríguez Pulido, F., Arriaga, A. y Vázquez-Barquero, J.L. (1998). Estudio de la satisfacción con los servicios de salud mental en pacientes psiquiátricos ambulatorios. *Archivos de Neurobiología*, 61, 153-168.
- Gibson, D.R., Flynn, N.M. y McCarthy, J.J. (1999). Effectiveness of methadone treatment in reducing HIV risk behavior and HIV seroconversion among injecting drug users. *AIDS*, 13, 1807-1818.
- Goldstein, M.F., Deren, S., Beardsley, M. y Richman, B.L. (2001). An alternative program for methadone maintenance dropouts: Description and preliminary data. *Mount Sinai Journal of Medicine*, 68, 33-40.
- Goldstein, M.F., Deren, S., Kang, S.Y., Des Jarlais, D.C. y Magura, S. (2002). Evaluation of an alternative program for MMTP drop-outs: Impact on treatment re-entry. *Drug and Alcohol Dependence*, 66, 181-187.
- Gossop, M., Marsden, J., Stewart, D. y Rolfe, A. (2000). Patterns of improvement after methadone treatment: 1 year follow-up results from the National Treatment Outcome Research Study (NTORS). *Drug and Alcohol Dependence*, 60, 275-286.
- Gowing, L., Farrell, M., Bornemann, R. y Ali, R. (2004). Substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (4), CD004145.
- Hser, Y.I. y Evans, E. (2000, junio). Patients' needs, services, and treatment satisfaction. Póster presentado al 62nd Annual Scientific Meeting of the College on Problems of Drug Dependence, San Juan, Puerto Rico.
- Hunt, G. y Barker, J.C. (1999). Drug treatment in contemporary anthropology and sociology. *European Addiction Research*, 5, 126-132.
- Hunt, G. y Rosenbaum M. (1998). "Hustling" within the clinic: Consumer perspectives on

- methadone maintenance treatment. En: J.A. Inciardi y L.D. Harrison (Eds.), *Heroin in the age of crack-cocaine* (pp. 188-214). Thousand Oaks, CA: Sage.
- Iraurgi, I. (2000). Calidad de vida en programas de metadona. *Publicación Oficial de la Sociedad Española Interdisciplinaria del Sida*, 11, 237-239.
- Iraurgi, I., Rodríguez, M., Carreras, I., Landabaso, M., Larrazabal, A., Muñoz, J., Estébanez, M. y Jiménez-Lerma, J.M. (2004). Análisis de la fiabilidad y estructura factorial de la versión española del TPQ – Cuestionario de Percepción del Tratamiento en Drogodependencias. *Adicciones*, 16, 31-36.
- JCAHO (2000). *Opioid treatment program accreditation standards*. Oakbrook Terrace, IL: Joint Commission on Accreditation of Healthcare Organizations.
- Jiménez-Lerma, J.M., Iraurgi, I., Rodríguez, M., Landabaso, M. y Gutiérrez, M. (2004). Valoración de la satisfacción con el tratamiento en adicciones: Adaptación y validación del TPQ mediante análisis estructurales de covarianza [resumen]. *Psiquiatría Biológica*, 11(Supl. 1), 127-128.
- Joe, G.W. y Friend, H.J. (1989). Treatment process factors and satisfaction with drug abuse treatment. *Psychology of Addictive Behaviors*, 3, 53-64.
- Joe, G.W., Simpson, D.D., Dansereau, D.F. y Rowan-Szal, G.A. (2001). Relationships between counseling rapport and drug abuse treatment outcomes. *Psychiatric Services*, 52, 1223-1229.
- Joe, G.W., Simpson, D.D. y Hubbard, R. L. (1991). Treatment predictors of tenure in methadone maintenance. *Journal of Substance Abuse*, 3, 73-84.
- Jones, S.S., Power, R. y Dale, A. (1994). The patients' charter: drug users' views on the 'ideal' methadone programme. *Addiction Research*, 4, 323-334.
- King, V.L., Stoller, K.B., Hayes, M., Umbricht, A., Currens, M., Kidorf, M.S., Carter, J.A., Schwartz, R. y Brooner, R.K. (2002). A multicenter randomized evaluation of methadone medical maintenance. *Drug and Alcohol Dependence*, 65, 137-148.
- Koester, S., Anderson, K. y Hoffer, L. (1999). Active heroin injectors' perceptions and use of methadone maintenance treatment: Cynical performance or self-prescribed risk reduction? *Substance Use & Misuse*, 34, 2135-2153.
- Larsen, D.L., Attkisson, C.C., Hargreaves, W.A. y Nguyen, T.D. (1979). Assessment of client/patient satisfaction: development of a general scale. *Evaluation and Program Planning*, 2, 197-207.
- Markez, I., Iraurgi, I. y Póo, M. (2002). Programas de mantenimiento con metadona en el País Vasco: Dispositivos específicos y oficinas de farmacia. *Trastornos Adictivos*, 4, 171-180.
- Marsch, L.A. (1998). The efficacy of methadone maintenance interventions in reducing illicit opiate use, HIV risk behavior and criminality: A meta-analysis. *Addiction*, 93, 515-532.
- Marsden, J., Stewart, D., Gossop, M., Rolfe, A., Bacchus, L., Griffiths, P., Clarke, K. y Strang, J. (2000). Assessing client satisfaction with treatment for substance use problems and the development of the Treatment Perceptions Questionnaire (TPQ). *Addiction Research*, 8, 455-470.
- Mattick, R.P., Breen, C., Kimber, J. y Davoli, M. (2003). Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, (2), CD002209.
- Mavis, B.E., DeVoss, G.H. y Stöffelmayr, B.E. (1991). The perceptions of program directors and clients regarding the efficacy of methadone treatment. *International Journal of the Addictions*, 26, 769-776.
- Morral, A.R., Belding, M.A. y Iguchi, M.Y. (1999). Identifying methadone maintenance clients at risk for poor treatment response: Pretreatment and early progress indicators. *Drug and Alcohol Dependence*, 55, 25-33.
- Neale, J (1998). Drug users' views of prescribed methadone. *Drugs: Education, Prevention & Policy*, 5, 33-45.
- Nunes, E.V., Coyne, T.H., Young, S., Hoffman, M., Woytek, R., Bertino, L., Koger, J. y Amann K. (1997). Group psychotherapy for treatment refractory methadone maintenance patients: A clinical experience. *Journal of Maintenance in the Addictions*, 1(1), 103-113.
- Pascual-Fernández, C. (1999). Calidad asistencial en drogodependencias. *Trastornos Adictivos*, 1, 48-63.
- Pérez, K., Rodés, A., Meroño, M. y Casabona, J. (2001). Comportamientos de riesgo en usuarios

- de drogas por vía parenteral en tratamiento con metadona. *Medicina Clínica*, 116, 315-316.
- Rodríguez, M., Jiménez-Lerma, J.M., Iraurgi, I., Murua, F., Bacigalupe, L., Chavarri, M.R. y Balsategi, B. (2002). Evaluación de la satisfacción con el tratamiento en un centro ambulatorio de drogodependencias a través del "Treatment Perception Questionnaire" (TPQ). *Adicciones*, 14(4), 1-8.
- Ross, M. W. y Darke, S. (1992). Mad, bad and dangerous to know: dimensions and measurement of attitudes toward injecting drug users. *Drug and Alcohol Dependence*, 30, 71-74.
- Ruggeri, M. (1996). Satisfaction with psychiatric services. En: G. Thornicroft y M. Tansella (Eds.), *Mental health outcome measures* (pp. 27-51). Berlin: Springer.
- Ruggeri, M., Dall'Agnola, R., Agostini, C., y Bisoffi, G. (1994). Acceptability, sensitivity and content validity of the VECS and VSSS in measuring expectations and satisfaction in psychiatric patients and their relatives. *Social Psychiatry and Psychiatric Epidemiology*, 29, 265-276.
- Ruggeri, M., Dall'Agnola, R. y Bisoffi, G. (1996). Factor analysis of the Verona Service Satisfaction Scale-82 and development of reduced versions. *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 6, 23-38.
- Ruggeri, M., Lasalvia, A., Dall'Agnola, R., Van Wijngaarden, B., Knudsen, H.C., Leese, M., Gaité, L., Tansella, M. y the Epsilon Study Group (2000). Development, internal consistency and reliability of the Verona Service Satisfaction Scale - European Version. *British Journal of Psychiatry*, 177(Suppl. 39), s41-s48.
- Sanders, L.M., Trinh, C., Sherman, B.R. y Banks, S.M. (1998). Assessment of client satisfaction in a peer counseling substance abuse treatment program for pregnant and postpartum women. *Evaluation and Program Planning*, 21, 287-296.
- Schütz, C.G., Rapiti, E., Vlahov, D. y Anthony, J.C. (1994). Suspected determinants of enrollment into detoxification and methadone maintenance treatment among injecting drug users. *Drug and Alcohol Dependence*, 36, 129-138.
- Sorensen, J.L. y Copeland, A.L. (2000). Drug abuse treatment as an HIV prevention strategy: A review. *Drug and Alcohol Dependence*, 59, 17-33.
- Stein, M.D. y Friedmann, P. (2002). Need for medical and psychosocial services among injection drug users: A comparative study of needle exchange and methadone maintenance. *American Journal on Addictions*, 11, 262-270.
- Stone, E. y Fletcher, K. (2003). User views on supervised methadone consumption. *Addiction Biology*, 8, 45-48.
- Strain, E.C. y Stitzer, M.L. (Eds.) (1999). *Methadone treatment for opioid dependence*. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press.
- Strang, J., Marsden J., Cummins, M., Farrell, M., Finch, E., Gossop, M., Stewart, D. y Welch, S. (2000). Randomized trial of supervised injectable versus oral methadone maintenance: Report of feasibility and 6-month outcome. *Addiction*, 95, 1631-1645.
- Tober, G. y Strang, J. (Eds.) (2003). *Methadone matters: Evolving community methadone treatment of opiate addiction*. London: Martin Dunitz.
- Torres, M.A. y Guillot, J. (2001). Evaluation of heroin-addicts in methadone program using the questionnaires MAP and TPQ. En: U. Nazzoli y C. Covri (Eds.), *Evaluation of the medical, psychological, socio-educational interventions* (pp. 97-130). Lisboa: Federation of European Professionals Working in the Field of Drug Abuse.
- Trujols, J., Fidel, G., Escuder, G., Haro, G., Sánchez, N., Pascual, C., Valderrama, J.C., Valero, S. y Pérez de los Cobos, J. (2004, febrero). ¿Satisfecho? "Sí, un poco... ¿y?": Elementos para un análisis crítico de las encuestas de satisfacción con los programas de mantenimiento con metadona. Póster presentado al I Congreso Iberoamericano de Trastornos Adictivos, Santiago de Compostela.
- Trujols, J., Salazar, J.I. y Salazar, I. (1999a). Los usuarios de drogas como ciudadanos: Los programas de reducción de daños. En: E. Becoña, A. Rodríguez y I. Salazar (Eds.), *Drogodependencias V. Avances* (pp. 343-378). Santiago de Compostela: Universidade de Santiago de Compostela.
- Trujols, J., Tejero, A., Duro, P. y Casas, M. (1999b, marzo). Users' satisfaction with methadone maintenance treatment. Póster presentado a la 10th International Conference on the Reduction of Drug Related Harm, Genève.

- Wall, H. y Haga, E. (Eds.) (2003). *Maintenance treatment of heroin addiction: Evidence at the crossroads*. Oslo: Cappelen Akademisk Forlag.
- Ward, J. (2000). The case of community methadone treatment programs. En: World Health Organization (Ed.), *Evaluation of psychoactive substance use disorder treatment: Workbook 6 Client satisfaction evaluations* (pp. 32-38). Genève: World Health Organization.
- Ward, J., Mattick, R.P. y Hall, W. (Eds.) (1998). *Methadone maintenance treatment and other opioid replacement therapies*. Amsterdam: Harwood Academic.
- WHO (Ed.) (2000). *Evaluation of psychoactive substance use disorder treatment: Workbook 6 Client satisfaction evaluations*. Genève: World Health Organization.
- Zaric, G.S., Barnett, P.G. y Brandeau, M.L. (2000). HIV transmission and the cost-effectiveness of methadone maintenance. *American Journal of Public Health*, 90, 1100-1111.
- Zule, W.A. y Desmond, D.P. (1998). Attitudes toward methadone maintenance: Implication for HIV prevention. *Journal of Psychoactive Drugs*, 30, 89-97.

Situación actual de los Programas de Desintoxicación. ¿Cuándo y cómo desintoxicar?

JOSÉ EDUARDO CARREÑO RENDUELES⁽¹⁾; RAFAEL CAMPOS CLOUTE⁽²⁾; JULIO BOBES GARCÍA⁽³⁾.

(1) Director médico de la Clínica Médico Psicológica Asturias de Gijón. Director médico de Eurodetox (España)

(2) Encargado de la Unidad de tratamiento de Adicciones de Mijas.

Exjefe de la Unidad de desintoxicación hospitalaria del Hospital de la Cruz Roja de Málaga

(3) Catedrático de Psiquiatría de la Universidad de Oviedo. Jefe de Servicio del Área Sanitaria IV (Oviedo) de Asturias.

Enviar correspondencia a: Dr. J.Eduardo Carreño Rendueles. Clínica Médico Psicológica Asturias. C/ Asturias, 8 - 5º.
33206 Gijón - Asturias. Tel: 985341607 Fax: 985171553 e-mail: cmedico@telecable.es

RESUMEN

El cambio en los pacientes dependientes de opiáceos que demandan tratamiento en la actualidad, y el mejor conocimiento del trasfondo neurobiológico que subyace en el desarrollo de la adicción a opiáceos, ha provocado un cambio consecuente en los modelos de abordaje de la misma. No obstante, la desintoxicación física continua manteniendo un lugar predominante entre las diversas aproximaciones al paciente opioidependiente.

En el presente capítulo, presentaremos los avances en el conocimiento de los procesos que subyacen en la fisiopatología del sdr. de abstinencia opioide, poniendo en relación los mismos con los elementos de los diferentes programas de desintoxicación existentes en nuestro medio. Se describen cada uno de ellos y se discuten las características de aplicación de los mismos.

En el momento actual, dada la existencia de numerosos protocolos, que han demostrado su eficacia en el proceso de desintoxicación física. El verdadero problema, es definir adecuadamente las indicaciones y contraindicaciones de cada uno de ellos, es decir su marco de uso, basado como es preceptivo en la actualidad en la evidencia científica. En este contexto, se han de resolver aun, una serie de elementos de discusión (indicaciones, complicaciones...) de alguno de estos programas, principalmente los de antagonización rápida, que todavía limitan su aplicación.

Para terminar, se exponen los parámetros, que a nuestro entender, configuran el marco futuro de los programas de desintoxicación, dentro del cambio que se esta operando en los diversos sistemas de salud.

Palabras clave: *Desintoxicación, opiáceos, evidencia científica, protocolos.*

ABSTRACT

The change in the dependent patients of opiate who demand treatment at the present time, and the best knowledge in the neurobiology that underlies in the development of the addiction to opiate, has caused a consequent change in the models of boarding of the addiction. Nevertheless, the physical detoxification still has a predominant place among the diverse approaches to the dependent patient of opiate.

In this chapter, we will show the advances in the knowledge of the processes that underlie in the fisiopathological of the abstinence opioide, putting them in relationship with the elements of the different programs of existent detoxifications in our country. Each one of them is described and the characteristics of application are discussed.

Nowadays, given the existence of several protocols, those have proved their efficacy in the physical detoxification process. The real problem consists in defining properly their indications and counter indications that is their field of application. This is based, as it is compulsory now, on the scientific evidence. In this context, we still have to give solution to a series of elements of discussion (indications, problems...) of any these programs specially those of fast antagonization, that still limit their application.

To finish, we expose the parameters that, to our understanding, configured the future mark of the desintoxicación programs, within the change that is operating in the diverse systems of health.

Key words: *Heroin, Detoxification, opiate, scientific evidence, protocols.*

1.- INTRODUCCIÓN:

El objetivo de los programas de desintoxicación física, es aportar al paciente dependiente de opiáceos, un medio de abandonar el consumo de la sustancia de la cual depende, de un modo que le resulte soportable y sin riesgos. O en palabras del Group for the Advancement of Psychiatry Committee on Alcoholism and the Addictions, el proceso o procesos por los cuales un paciente drogodependiente, deja de consumir la sustancia motivo de dependencia, sin experimentar los efectos del síndrome de abstinencia correspondiente⁽¹⁾.

El modelo de abordaje de las adicciones, y en particular de la dependencia de opiáceos, ha experimentado oscilaciones radicales a lo largo del tiempo. De la extensión de los programas de mantenimiento con agonistas opiáceos, durante las décadas de los 80s y 90s, y entendida sobre todo desde una perspectiva de bienestar social. Se ha pasado, con el avance de los conocimientos en neurobiología de las conductas adictivas, a una perspectiva "reparadora" de los sistemas cerebrales alterados durante el consumo, en cuyo contexto, el estado libre de drogas representa el objetivo óptimo.

El paciente dependiente de opiáceos, que aspire a una abstinencia continuada, bien en un programa libre de drogas, o tras un programa de mantenimiento con agonistas (pues esta claro que estos también pueden tener una limitación temporal y hoy se insiste en el carácter dinámico de las orientaciones de tratamiento), tendrá necesidad de un programa de desintoxicación física, que aumente la efectividad y eficacia de su intento.

Sobre los programas de desintoxicación, pesa una polémica, a la que no son extraños criterios "sociales" que con frecuencia inspiran interpretaciones diferentes a la evidencia científica y que vienen a condicionar los diversos enfoques de la asistencia al drogodependiente. Esta claro que la desintoxicación no es un proceso suficiente por si mismo y que debe considerarse como una fase inicial de un tratamiento integral de duración pro-

longada, pero iniciar el proceso terapéutico con un paciente adicto, mediante una adecuada desintoxicación, presenta indudables ventajas: lograr la desintoxicación haciendo de la abstinencia una experiencia tolerable, produce mayores tasas de retención en esta fase del tratamiento; consigue periodos de abstinencia (limitados pero útiles); refuerza la alianza terapéutica consiguiendo la confianza de los pacientes (recordemos que aun hoy, el "miedo al mono" es uno de los factores que mas limita el acceso de los pacientes al sistema sanitario); y permite que mas pacientes accedan a los siguientes escalones del proceso terapéutico.

En la actualidad, se han desarrollado protocolos eficaces, rápidos y seguros que permiten desintoxicar adecuadamente a cada vez mayor numero de pacientes dependientes de opiáceos, evitando de paso la sobrecarga del sistema de salud y la consiguiente dilación de la asistencia, responsable de una gran parte de recaídas.

2.- FISIOPATOLOGÍA DEL SÍNDROME DE ABSTINENCIA DE OPIÁCEOS:

En otros capítulos de esta monografía, se describen ampliamente tanto el sistema opioide endógeno, como las acciones que sobre el ejercen los agonistas y antagonistas opiáceos. Solo recordaremos aquí brevemente, los cambios morfofuncionales y neuroquímicos que tienen lugar durante el síndrome de abstinencia de opiáceos (en adelante SAO), y cuyo control es el objetivo de los diferentes programas de desintoxicación.

Al cesar el aporte de opiáceos, tras un periodo de consumo mas o menos prolongado, se producen fenómenos de rebote, entre los que destaca el incremento agudo de AMPc mesolímbico y amigdalino y en consecuencia, de los mediadores intracelulares que participan en su vía. Estos cambios son los responsables de la sintomatología somática (conductual y vegetativa) y emocional de la abstinencia.

Durante la abstinencia, se ha observado una hiperactividad en áreas mesolímbicas, de modo semejante a lo que sucede en la fase de consumo, sobre todo en la amígdala y amígdala extendida, así como en otras áreas como el locus coeruleus, la sustancia gris periacueductal y el hipotálamo. Los cambios en las áreas límbicas se relacionan con la sintomatología emocional del SAO, mientras que los otros centros participarían en sintomatología somática (conductual y autónoma) del SAO⁽²⁾.

Durante el SAO, se detecta un gran aumento de dopamina en la corteza prefrontal, junto con una disminución acentuada de la liberación de dopamina en el núcleo accumbens. Los cambios en la corteza prefrontal, son de naturaleza tanto compensatoria como agravante del síndrome. El aumento de DA prefrontal disminuye la gravedad somática del SAO (ejemplo de mecanismo homeostático), pero, de modo reactivo, disminuye la actividad dopaminérgica en el núcleo accumbens, que es la clave del desarrollo de la disforia propia del SAO⁽³⁾. Esta disforia, también se debe al aumento de AMPc intracelular en dicho núcleo, que ocasiona la liberación de dinorfinas que actúan sobre receptores kappa del área tegmental ventral, inhibiendo la actividad de las neuronas dopaminérgicas de esta región.

Además, se detecta un aumento en la tasa de liberación de serotonina en la amígdala extendida y en la corteza cerebral, que responde a un mecanismo homeostático antidisfórico, que justifica (por ejemplo), el uso de fármacos ISRS en los protocolos de control de la abstinencia⁽⁴⁾.

Por otra parte, existe un importante aumento de la actividad noradrenérgica cortical y límbica durante la abstinencia, que se relaciona con la gravedad del síndrome. Antes se creía que este fenómeno se debía a una hiperactividad en el locus coeruleus (fuente principal de noradrenalina del cerebro), pero en la actualidad este hecho se encuentra a discusión pues existen trabajos de investigación a favor y en contra de la influencia de este núcleo en el SAO, tras su lesión o ablación quirúrgica^(5, 6). Si se ha demostrado, que la actividad noradrenérgica que se origina en los núcleos noradrenérgicos espinales (A1-A2) e incide principalmente en la amígdala extendida, es clave en la sintomatología somática del SAO⁽⁷⁾.

Finalmente, en el área gris periacueductal se detecta una hiperactividad gábergica que podría relacionarse con la gravedad vegetativa del SAO, junto con el aumento de la actividad del eje hipotálamo-hipofisario-adrenal, que se manifiesta por el aumento del CRF, de la hormona adrenocorticotropa, y de corticoides sanguíneos⁽²⁾.

La sintomatología típica (pues hay gran variación individual) del SAO, cursa en varias fases (tabla 1), oscilando su duración (en su curso natural) entre 3 y 5 días, con una fase de resolución posterior donde persisten algunos síntomas residuales, como el insomnio y los cambios de temperatura, de hasta 5 días más⁽⁸⁾. El objetivo de los programas de desintoxicación física, es precisamente controlar esta sintomatología, y para ello, nos valdremos de diferentes estrategias como veremos seguidamente.

Tabla 1. SIGNOS Y SÍNTOMAS DEL SAO

1ª Fase	2ª Fase	3ª Fase	4ª Fase
De 4 a 8 h.	A partir de 12 h.	De 18 a 24 h.	De 24 a 36 h.
Ansiedad	Midriasis	Insomnio	Vómitos
Bostezos	Piloerección	T.A. > 160/95	Diarrea
Lagrimo	Dolores O-M	Aumento de Temp.	Leucocitosis
Rinorrea	Irritabilidad	Pulso > 90 l/min.	Calambres musc.
Sudoración		Taquipnea	Fiebre
		Nauseas	Eyacuación espontánea

3.- MODELOS DE DESINTOXICACIÓN:

Los diferentes abordajes farmacológicos de la desintoxicación de opiáceos, buscan controlar los síntomas, anteriormente descritos, mediante la normalización de los cambios neuroquímicos que se producen durante el SAO, o bien de modo puramente sintomático. Para ello, en la actualidad contamos con los recursos que se describen seguidamente.

Modelos de supresión brusca, libres de fármacos:

La cuestión de medicar o no medicar, con el fin de disminuir la incomodidad de la abstinencia, ha sido muy debatida y existen razones a favor y en contra de ambas posturas. Sin embargo, desde el punto de vista sanitario, no se puede considerar ético, someter a un paciente a todo o parte del SAO, si contamos con los medios necesarios para disminuir o evitar su aparición. Además, el hecho de realizar una correcta desintoxicación suprimiendo el SAO por procedimientos farmacológicos (los únicos posibles por el momento), reúne también una serie de ventajas nada desdeñables y ya enumeradas.

En el momento actual, las terapias “*drug-free*” solo se realizan en el marco de algunas Comunidades Terapéuticas (generalmente no profesionales). El planteamiento, es que la sintomatología del SAO, no es intrínsecamente “mala”, sino que debe verse como una muestra de la liberación de la dependencia, y es una forma de valorar el interés del paciente por conseguir la abstinencia, e implicarse en el tratamiento posterior, atribuyéndosele también efectos supuestamente aversivos contra nuevos consumos. Este planteamiento, tiene tres inconvenientes principales: En primer lugar, que como ya hemos señalado, el miedo al “mono”, es probablemente el factor que mas influye en el retardo a iniciar un programa terapéutico; en segundo lugar, se ha demostrado que los estímulos aversivos (refuerzo negativo), no son los mas implicados en el mantenimiento de la abstinencia⁽⁹⁾; por ultimo, como ya se ha mencionado, para

cualquier profesional sanitario, es prioritario evitar sufrimientos a los pacientes y por tanto, no nos parece ético obligar a los pacientes a experimentar todo o parte del SAO, si existen medios eficaces de controlarlo.

Actualmente, las propias CT que no realizaban desintoxicaciones farmacológicas, asumen cada vez mas la necesidad de realizarlas (incluso con medios externos), y algunas incluso las recomiendan previas al ingreso, lo que indica, que la causa real para no llevarlas a cabo, es no disponer de medios para ello.

Modelos con agonistas opiáceos y agonistas parciales:

Consiste en sustituir el opioide de semivida corta (heroína) por otro agonista (completo o parcial) de semivida mas larga (metadona, buprenorfina, dextropropoxifeno o codeína) y reducir paulatinamente sus niveles, de manera que no se desencadene el SAO, o bien que este se produzca de manera paulatina y con tiempo para la adaptación por parte del paciente. Este método, que desde luego parece el más lógico, presenta indudables ventajas, pero también algunos inconvenientes (tabla 2), que condicionan su uso. Debemos comentar alguno de ellos.

El principal inconveniente de estos programas, es que, dada su larga duración (de siete a 21 días según el consumo y el agonista utilizado), aumentan los riesgos de recaídas en el consumo durante el tratamiento, disminuyendo su efectividad. Además, la necesidad de respetar un intervalo de “*opioid free*” (variable según la vida media del agonista utilizado) antes de comenzar un programa con antagonistas, aumenta aun más la posibilidad de recaída, reduciendo el porcentaje de éxito de estos programas que se sitúa entre el 40 y el 60% según se realicen en medio ambulatorio u hospitalario.

En los protocolos, se utilizan fundamentalmente: metadona, y propoxifeno. La codeína, no presenta ventajas sobre el propoxifeno, y si tiene la desventaja de la gran constipación que produce, y su difícil manejo por su diferente biodisponibilidad. Es importante utilizar

Tabla 2. Ventajas y desventajas de los tratamientos con agonistas

Ventajas	Inconvenientes
• Es un método muy fisiológico	• Duración muy prolongada (entre 7 y 21 días)
• Puede realizarse en la mayor parte de los pacientes	• Posibilidad de sobredosificación (accidental o intencionada)
• Tiene gran aceptación por parte de los pacientes	• Necesidad de un tiempo libre de tratamiento antes de comenzar programas con antagonistas
• Controla muy bien los síntomas de SAO	• Tratamientos regulados por disposiciones legales
• Mínima repercusión económica	• Escasa efectividad

Tabla 3. Equivalencias entre agonistas opiáceos

Sustancia	(mg)	Duración
• Morfina	1 (V.I.V.)	4-5 h.
• Metadona	2 (V.O.)	4-8 h.
• Propoxifeno	40 (V.O.)	4-6 h.
• Codeína	20 (V.O.)	4-6 h.
• Heroína	0.66 (al 100% vía inhal.)	-
• Buprenorfina	0.013 (V. Sublingual)	6-8 h

las equivalencias adecuadas⁽¹⁰⁾ entre fármacos (tabla 3), siendo un gran inconveniente para realizar una correcta dosificación, la diferente pureza de la heroína utilizada por los pacientes. Si añadimos a esto, lo dicho anteriormente acerca de la experiencia subjetiva del "mono", nos encontraremos con tendencias a sobredosificar la medicación para hacer más confortables las pautas, esto, según el agonista utilizado puede presentar complicaciones (p. ej. si utilizamos propoxifeno, no se debe pasar de 1200 mg/día, por el riesgo de aparición de psicosis tóxicas, o si utilizamos codeína, no deberíamos sobrepasar los 500 mg/día), por lo que se añaden habitualmente, benzodiacepinas, neurolepticos sedantes... que también pueden producir problemas por interacción con el agonista utilizado. Un método para disminuir la cantidad de agonista necesaria, puede ser utilizar conjuntamente un agonista α -2-adrenérgico (como se comentara más adelante).

Las pautas utilizadas habitualmente, se resumen seguidamente, pudiendo modificar-

se en función de la experiencia y disponibilidad de los diferentes equipos terapéuticos.

Pautas con Metadona: Los criterios de dosificación para utilizar la metadona en desintoxicación, son algo diferentes a los usados en programas de mantenimiento con este mismo fármaco. La razón es evidente, en la desintoxicación, no estamos buscando una estabilización de niveles plasmáticos, sino un aclaramiento paulatino de los mismos, evitando cuidadosamente la acumulación del fármaco.

Existen en nuestro medio, diversas pautas, pero dos, son las más comúnmente usadas⁽¹¹⁾:

- **Pauta 1:** (solución extemporánea)
 - Ajustar la dosis inicial según equivalencias, administrándola por vía oral fraccionada cada 12 h.
 - Mantener la dosis inicial 48 h.
 - Reducir un 10% diario (repartiendo la reducción entre las dos tomas)
- **Pauta 2:** (comprimidos)

- Ajustar la dosis inicial según equivalencias, fraccionándola cada 8 h.
- Mantener 48 h. (en algunos pacientes puede ser necesario aumentar la dosis en 5-10 mg)
- Reducir 5 mg./día

En el caso de la metadona, es muy importante esperar un intervalo de tiempo, antes del comienzo del tratamiento con antagonistas, en caso de que este se vaya a realizar, hasta la completa desaparición de la metadona de los receptores opioides, con el fin de evitar SAOs diferidos. Este intervalo oscila entre 3 y 7 días según los autores.

Pautas con Propoxifeno y Codeína: Son los fármacos mas comúnmente usados a nivel ambulatorio, por sus excelentes resultados, seguridad y facilidad de manejo⁽¹²⁾. Tienen además la ventaja sobre la metadona, de que el intervalo "opioid free" necesario antes de introducir un antagonista, es mucho mas corto (algunos autores contemplan solo 24h. si se acompaña la inducción de Naltrexona con un agonista alfa-2, que minimice posibles reacciones).

La pauta mas común, se presenta seguidamente (tabla 4). Es importante seguir el

esquema de reducción, para asegurar la máxima acción de los fármacos.

La medicación, se puede administrar en forma abierta (conociendo el paciente los fármacos que componen la pauta), o cerrada (la medicación va encapsulada y el paciente desconoce su composición). Este segundo método, es el mas aconsejable según diversos autores⁽¹⁰⁾, ofrece las siguientes ventajas: la medicación actúa en un sujeto libre de perjuicios (dado que la gran mayoría de drogodependientes poseen abundante experiencia en el uso ilegal de estos medicamentos), existe menor riesgo de derivación al mercado ilegal y si se entregan dosis limitadas (para pocos días) hay menos riesgo de sobredosificación. En este caso, es necesario que el paciente firme el correspondiente consentimiento informado, y que la composición de la medicación permanezca a disposición del personal sanitario que la pudiera necesitar (por ejemplo, incluyendo dicha información en un sobre cerrado en poder de un familiar responsable).

Pautas con Buprenorfina: La buprenorfina es un tratamiento particularmente atractivo porque, cuando se compara con otros

Tabla 4. Propoxifeno / Codeína

<ul style="list-style-type: none"> • Dosificar según equivalencias, hasta un máximo de 1.200 mg/día (propoxifeno), o 500 mg/día (codeína) • Reducir 150 mg/día (p) / 60 mg/día (c) según esquema 		
Posología	DIA:	Caps. / 8 h.
	1	3 - 3 - 3
	2	3 - 2 - 3
	3	3 - 2 - 2
	4	2 - 2 - 2
	5	2 - 1 - 2
	6	2 - 1 - 1
	7	1 - 1 - 1
	8	1 - 0 - 1
	9	1 - 0 - 0
	10	0 - 0 - 0
<ul style="list-style-type: none"> • Utilizar Bzd. de vida media corta durante el día (tipo alprazolam) y de vida media larga, por la noche (tipo Clorazepato). • En caso necesario, se pueden añadir hipnóticos (midazolam) o neurolépticos sedantes. • Si la dosis consumida por el paciente, supera la equivalencia de 1200 mg, se pueden añadir a la pauta α-2-adrenérgicos (clonidina) o imidazólicos (lofexidina) 		

medicamentos como la metadona, origina efectos opiáceos más débiles y es menos probable que cause problemas de sobredosis. La buprenorfina también produce un nivel menor de dependencia física, por lo que los pacientes que descontinúan el medicamento generalmente tienen menos síntomas de abstinencia que aquellos que descontinúan la metadona. Debido a estas ventajas, la buprenorfina puede ser apropiada para usar en una variedad mayor de ambientes de tratamiento que los medicamentos opiáceos actualmente disponibles en nuestro país⁽¹³⁾.

Como se ha mencionado en capítulos previos de esta monografía, la buprenorfina, es un derivado tebaínico, con efecto agonista μ de larga duración (a dosis bajas y medias), agonista parcial μ (a dosis altas), y antagonista κ (a cualquier dosis)⁽¹⁴⁾. Este perfil farmacológico, nos ofrece muy interesantes alternativas para su uso en desintoxicaciones. En primer lugar, los receptores opiáceos, se van ocupando lentamente por lo que los síntomas del SAO, van apareciendo secuencialmente y son más fáciles de manejar. La ocupación receptorial es duradera, y se liberan muy lentamente, lo que ha posibilitado incluso modelos de desintoxicación con dosis únicas elevadas de buprenorfina⁽¹⁵⁾. El efecto antagonizador sobre los receptores κ contribuye a disminuir la disforia percibida.

Como en todos los casos de tratamiento con agonistas, las pautas de dosificación responden a un esquema, en que se busca una equivalencia inicial con el opiáceo de abuso, y una reducción lenta⁽¹⁶⁾ (que algunos autores señalan que puede ser de hasta el 50% de la dosis diaria). El problema en nuestro país, es que las presentaciones disponibles (comprimidos de 0,2 mg, inyectables de 0,3 y parches transdérmicos de 0,8 1,2 y 1,6 mg) hacen difícil una adecuada dosificación. Esperamos que la próxima introducción en nuestro país de nuevas presentaciones comerciales de este fármaco resuelva el problema.

Quizá el mayor problema del uso de buprenorfina, es que al ser un agonista parcial se acopla a los receptores de forma muy fuerte y en caso (afortunadamente poco frecuente)

de depresión respiratoria el antídoto naloxona actuaría con dificultad.

En aquellos países que al principio optaron por la buprenorfina las razones fueron (a nuestra manera de ver), económicas y políticas, no farmacológicas. La metadona tiene un perfil de seguridad mayor, es más fácil de metabolizar y en España al menos es mucho más barata. No obstante, tanto revisiones Cochrane⁽¹⁷⁾, como trabajos de evaluación coste-eficacia⁽¹⁸⁾, sitúan este fármaco como uno de los más prometedores en tratamientos de desintoxicación.

Modelos con agonistas α -2-adrenérgicos e imidazólicos: Dado que el predominio noradrenérgico, es clave en el desarrollo de la sintomatología somática de abstinencia, como ya hemos comentado. Parece lógica la utilización de estos fármacos en el control del SAO. A partir de los trabajos de Gold⁽¹⁹⁾ en los años 70s y 80s, su uso se ha generalizado y aun permanecen como los más usados en nuestro país.

Tras la retirada de la Guanfacina, en 1997, el único representante del grupo de los α -2-agonistas es la Clonidina, fármaco ampliamente utilizado en nuestro país en el tratamiento de la desintoxicación de opiáceos. No obstante esta amplia utilización, el fármaco presenta algunos inconvenientes, principalmente⁽²⁰⁾:

- Aunque controla los síntomas de abstinencia, no bloquea de igual modo la vivencia del SAO, por lo que no es muy confortable para los pacientes, lo que disminuye la efectividad de estas pautas.
- Tiene numerosas interacciones y efectos secundarios, lo que origina contraindicaciones, que muy a menudo no son tenidas en cuenta.
- Puede enmascarar un síndrome de abstinencia a benzodiazepinas, lo que dado lo frecuente del consumo mixto en nuestros pacientes, es un inconveniente importante.

La dosificación de la clonidina en las pautas de desintoxicación (Tabla 5), responde a las características de cantidad de opiáceo consumida y peso del paciente. Esta dosificación por peso es muy importante para evitar pro-

Tabla 5. Protocolos de Desintoxicación con Clonidina

Día	Pauta 1 Consumo $\leq \frac{1}{4}$	Pauta 2 Consumo $\frac{1}{4}$ -1/2	Pauta 3 Consumo 1/2-1	Pauta 4 Consumo ≥ 1
Peso del paciente	< 60 Kg // > 60 Kg	< 60 Kg // > 60 Kg	< 60 Kg // > 60 Kg	< 60 Kg // > 60 Kg
1	0-2-2 // 0-2-3	0-2-3 // 0-2-3	0-2-3	0-3-3
2	2-2-2 // 2-2-3	2-2-3 // 3-2-3	3-2-3	3-3-3
3	2-2-2 // 2-2-3	2-2-2 // 3-2-2	3-2-3	3-3-3
4	2-1-2 // 2-2-2	2-1-2 // 2-2-2	3-2-2	3-2-3
5	1-1-2 // 2-1-2	2-1-1 // 2-1-2	3-2-2	3-2-2
6	1-1-1 // 1-1-2	1-1-1 // 2-1-1	2-2-2	2-2-2
7	1-0-1 // 1-1-1	1-0-1 // 1-1-1	2-1-2	2-1-2
8	1-0-0 // 1-0-1	1-0-0 // 1-0-1	2-1-1	2-1-1
9	0-0-0 // 1-0-0	0-0-0 // 1-0-0	1-1-1	1-1-1
10			1-0-1	1-0-1
11			1-0-0	1-0-0
12			0-0-0	0-0-0
Dosis expresadas en comprimidos de 0,150 mgr				

blemas de hipotensión y bradicardia, que son los principales riesgos de estas pautas.

Aunque estos fármacos, sean de los mas usados en nuestro medio, las dificultades de su empleo ambulatorio, los han restringido cada vez mas al ámbito hospitalario, en el que se dispone de mejores recursos. Por ello proponemos que se limite su utilización a la estabilización previa en pautas cortas (como mas adelante comentaremos), o a su uso coadyuvante en pautas con agonistas opiáceos en caso de consumidores de altas dosis.

Los fármacos imidazólicos (lofexidina, moxonidina, rilmenidina...), comparten con los α -2-adrenérgicos, el control de los síntomas de predominio noradrenérgico, mediante el estímulo de receptores presinápticos imidazólicos-1⁽²¹⁾. La lofexidina, no esta por el momento disponible en España, pero ha sido muy utilizada en el Reino Unido⁽²²⁾ tanto en pautas clásicas como en combinación con antagonistas. Su perfil farmacológico es más favorable que el de la clonidina, y presenta menos efectos secundarios, con una dosificación equivalente. La moxonidina ha sido utilizada en España, en un estudio de investigación de nuestro grupo⁽²³⁾ en comparación con clonidina en una pauta de antagonización rápida, es mucho mas dosis dependiente, y

sus resultados clínicos no mejoran a los de los fármacos α -2-adrenérgicos.

Pautas de desintoxicación cortas y ultracortas: Quizá sean los programas mas controvertidos y sobre los que se ha generado mas polémica en los últimos diez años. Con todo con ello, al contrario que en otros países (lo que no se publica en ingles, no existe para Medline y Cochrane), en España, constituyen una alternativa de tratamiento rutinariamente ofrecida en recursos tanto privados como públicos⁽²⁴⁾ y muchos de los aspectos que fuera de nuestro medio aún se encuentran en revisión, aquí no generan ya ninguna discrepancia.

Estos procedimientos de desintoxicación se basan en cuatro importantes hallazgos clínicos:

- Blachly en 1973⁽²⁵⁾, comprueba que la administración de naloxona a un dependiente de opiáceos, si bien precipitaba e incrementaba la sintomatología del SAO, también era capaz de reducir la duración del mismo.
- Gold, en 1980⁽²⁶⁾, demuestra que la clonidina es capaz de reducir o suprimir los síntomas de abstinencia en pacientes dependientes, con supresión brusca del consumo.

- La utilización de naltrexona, precozmente y a dosis altas, disminuye la cantidad de clonidina necesaria para controlar los síntomas, y acorta el síndrome de abstinencia a opiáceos sin aumentar su sintomatología (Kleber et al(27); Vinnig et al(28); Brewer et al(29); Loimer(30).
- Es más fácilmente controlable (o asumible por el paciente), un SAO moderado y de corta duración, que uno más leve y prolongado (Brewer et al(29); Oliveros et al(31)).

En esencia, estos procedimientos de desintoxicación, consisten en desencadenar un SAO mediante la administración de un antagonista opioide, y controlar sus síntomas mediante agonistas α -2-adrenérgicos, entre otros fármacos.

Las pautas cortas de desintoxicación, llamadas así por su duración (de tres a cinco días), consisten en una pauta de reducción de agonistas adrenérgicos combinada con una administración de dosis progresivamente aumentadas de Naltrexona, con el uso o no de otros fármacos coadyuvantes. Las más utilizadas en nuestro medio, son modificaciones de la de Oliveros et al⁽³¹⁾, de 1990. Sin embargo, estas pautas están cada vez más en desuso, y ya no se recomiendan como de elección en tratamientos de desintoxicación pues presentan una serie de inconvenientes importantes, los principales de los cuales son: el alto riesgo de recaídas en tres o cinco días, sobre todo en pacientes que ya han demostrado su predisposición a las mismas; que los síntomas se reducen en el tiempo, pero no en el tipo ni en la intensidad, lo que origina una sobrecarga asistencial comparativamente mayor; y principalmente, que hasta el final de las mismas,

no se consigue un bloqueo completo, con el consiguiente riesgo de sobredosis en casos de producirse nuevos consumos⁽³²⁾.

El antecedente directo de lo que hoy conocemos como Pautas de Antagonización Rápida (P.A.R.), fue el trabajo de Loimer et al⁽³³⁾, que en 1993, consiguieron una pauta de desintoxicación con la combinación de antagonistas opiáceos (naloxona/naltrexona), y agonistas α -2-adrenérgicos (clonidina), en régimen hospitalario (UCI), con una duración de 24 h. A partir de los trabajos del grupo de Loimer, se sucedieron las publicaciones con adaptaciones de su pauta, a las diferentes realidades asistenciales, pero con una característica común. En todas ellas la desintoxicación se realizaba en unidades de hospitalización completa, y en la mayoría de los casos en UCI.

En 1996, nuestro equipo sistematiza las pautas aplicadas en ámbito ambulatorio⁽³⁴⁾, desarrollándolas durante los siguientes años, hasta los protocolos actualmente usados.

En la actualidad coexisten en nuestro medio protocolos en medio hospitalario y ambulatorio (tablas 6 y 7), siendo su distribución muy variable en el territorio español.

Aunque el presente escrito sea el capítulo de una monografía, y no un estudio de investigación, si nos parece conveniente ofrecer algunas conclusiones que se desprenden de nuestra experiencia en la aplicación de estos protocolos en medio ambulatorio, y que probablemente contribuyan a aclarar algunos puntos que aún se discuten.

1.- Las desintoxicaciones ultracortas, pueden realizarse tanto en medio ambulatorio,

Tabla 6. Pautas de Antagonización, Ventajas e inconvenientes según modelos

Modelos Hospitalarios		Modelos ambulatorios	
Ventajas	Inconvenientes	Ventajas	Inconvenientes
<ul style="list-style-type: none"> • Mayor control • Manejo de altas dosis • Menos sobrecarga familiar 	<ul style="list-style-type: none"> • Alto coste • Mayor riesgo • Más personal • Disponibilidad de unidades 	<ul style="list-style-type: none"> • Menor coste • Muy seguras 	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor sobrecarga familiar • Menor control • Peor manejo de dosis altas

Tabla 7. Protocolos de Antagonización Rápida

<ul style="list-style-type: none"> • Cita a primera hora de la mañana en ayunas • Evaluación de la demanda, constatación objetiva del consumo • Evaluación física completa (gestación, función cardio-pulmonar, analíticas...) • Explicación del protocolo a paciente y familiares • Aceptación y firma del "consentimiento informado" 	
Modelo Hospitalario	Modelo ambulatorio
<ul style="list-style-type: none"> • Ingreso en la unidad • Monitorización • Canalización de vía venosa 	<ul style="list-style-type: none"> • Entrega de la medicación al familiar, así como de instrucciones por escrito • El paciente inicia el tto. en su domicilio
Premedicación (T = 0): - Ondansetrón (4-8 mg) e.v. - Ranitidina (50 mg) e.v. - Clonidina (0.15 mg) s.c. - Atropina (1/2 amp.) s.c.	Premedicación (T = 0): - Octeotrido (200 µg) s.c.
+ 30 min: - Propofol y Midazolam en bolos (3P/1M) hasta conseguir la sedación adecuada - Colocación sonda nasogástrica	+ 1 hora: - Famotidina (40 mg) v.o. - Ondansetrón (12 mg) v.o. - Midazolam (22.5 mg) v.o. - Clorazepato dp (50 mg) v.o. - Clonidina (0.450 mg) v.o.
+ 60 min: - Naltrexona (75 mg) por la sonda - Almagato (1.5 gr) por la sonda - Clonidina (0.150 mg) s.c. Octeotrido (0.05 mg) en bolo y (0.05 mg) a perfundir en 2 h. Con la sonda pinzada	+ 105 min: - Metoclopramida (10 mg) v.o. - Naltrexona (50 mg) v.o.
Mantenimiento de la sedación: - Propofol y Midazolam en perfusión	+ 165 min: - Clonidina (0.300 mg) v.o. - Metoclopramida (10 mg) v.o. - Hioscina (20 mg) v.o.
+ 300 min: - Clonidina (0.150 mg) s.c. - Atropina (1/2 amp) s.c.	
+ 420 min: - Naltrexona (25 mg) por la sonda	
+540 min: - Clonidina (0.150 mg) s.c. - Atropina s.c.	
<ul style="list-style-type: none"> • Al recuperar la conciencia traslado a planta 	
<ul style="list-style-type: none"> • A las 24 h. Valoración completa del paciente • Medicación sintomática si precisa • Inicio de P.M.N. reglado 	

como hospitalario (hospitalización parcial, total o U.C.I.), dependiendo del nivel de sedación deseado.

2.- El nivel de severidad de la adicción de los pacientes, no condiciona el resultado de la desintoxicación, pudiendo realizar esta, independientemente del mismo. Tampoco el tipo de opiáceo utilizado (heroína, metadona...), si la pauta se continua con una programa de antagonistas, sin solución de continuidad, que evite Saos diferidos. Lo que si la condiciona es el grado de consumo del paciente. En el caso de consumos superiores a 2 gr de heroína diarios, o equivalente, deberían utilizarse otras alternativas.

3.- Con el cumplimiento estricto de los diferentes protocolos, estas pautas son seguras para los pacientes. Nunca se han referenciado accidentes ni eventos graves con el uso de pautas con sedación leve, pero si en el caso de pautas bajo anestesia.

4.- La eficacia, efectividad y eficiencia, de las pautas de antagonización ambulatorias, son muy superiores a las de las pautas clásicas y ultracortas hospitalarias.

5.- La evolución de los pacientes en el tratamiento posterior a la desintoxicación, no depende del tipo de esta, sino del modelo de asistencia que se implemente seguidamente.

Dicho esto, la gran y principal ventaja de estos procedimientos, es el poder acceder a tratamientos posteriores de mantenimiento con antagonistas, sin respetar ningún intervalo "opioid free", disminuyendo así las pérdidas de pacientes entre el tratamiento de desintoxicación, y el de deshabituación.

4.- CONTEXTO DE TRATAMIENTO:

Los programas de desintoxicación, pueden llevarse a cabo tanto en dispositivos ambulatorios como hospitalarios. La elección de este contexto se debe basar en las exigencias del plan de tratamiento elaborado para el paciente concreto, en el estado clínico del mismo y en

las características de los diversos contextos disponibles: disponibilidad de diversas posibilidades terapéuticas, limitación relativa del acceso a sustancias o participación en otras conductas de riesgo, las horas de funcionamiento y el ambiente global y la filosofía de tratamiento. Sin olvidar nunca los deseos al respecto de paciente y familiares, dentro de las disponibilidades de la oferta, y teniendo en cuenta, que los pacientes deben ser tratados en el contexto menos restrictivo posible en el que sea probable la aplicación segura y eficaz de las medidas terapéuticas⁽³⁵⁾.

Respecto a la eficiencia del recurso, Growing y colaboradores realizaron una revisión Cochrane de 218 estudios internacionales de desintoxicación y calcularon los porcentajes medios de pacientes internados y en régimen ambulatorio que habían terminado el tratamiento de desintoxicación de opioides siendo del 75% y del 35%, respectivamente, cuando se usaba metadona, y del 72% y el 53%, respectivamente cuando se usaba un agonista adrenérgico⁽³⁶⁾. Describiremos seguidamente ambos modelos.

Unidades de desintoxicación hospitalarias:

La gama de servicios disponibles en los programas de base hospitalaria incluyen la desintoxicación, la evaluación y el tratamiento de los trastornos médicos generales y psiquiátricos; las terapias de grupo, individuales y familiares; la psicoeducación y el consejo o asesoramiento motivacional. Otros elementos importantes de los programas de tratamiento de base hospitalaria son la voluntad y la capacidad de introducir a los pacientes en grupos de autoayuda y elaborar un plan de asistencia posterior al alta del hospital que incluya estrategias para la prevención de recaídas y, cuando ello sea apropiado, para la rehabilitación⁽³⁷⁾.

Los contextos de tipo hospitalario, pueden ser cerrados o permitir la entrada y salida de pacientes y visitantes de una forma supervisada. Los cerrados han de plantearse para los pacientes con trastornos psiquiátricos asociados cuyo estado clínico requeriría habi-

tualmente la asistencia en una unidad de este tipo (p. ej. Pacientes con conductas suicidas activas). En los pacientes con un mal control de los impulsos y con poca capacidad de juicio que en presencia de una “puerta abierta” es probable que abandonen el programa u obtengan drogas, debe utilizarse también probablemente una unidad cerrada.

En general, la duración del tratamiento de base hospitalaria debe venir dada por la necesidad actual del paciente de ser tratado en un contexto restrictivo y por la capacidad que tenga de participar de manera segura y aprovechar el tratamiento aplicado en un contexto menos restrictivo.

En nuestro país, dado el modelo de desarrollo de la red asistencial, competencia de las distintas comunidades autónomas, nos encontramos muy diversos tipos de recursos hospitalarios. En general se encuentran concatenados en la red asistencial pública, como un recurso más de ésta y reciben pacientes derivados de centros de tratamiento ambulatorio para llevar a cabo únicamente el proceso de desintoxicación. Otros reciben pacientes por otras vías diferentes y realizan además seguimiento ambulatorio posterior. Otra particularidad que las hace diferentes de unas comunidades a otras es la diferente adscripción del recurso dentro del hospital. En unos casos dependen de los servicios de psiquiatría (quizás la tendencia mayoritaria), en otros de medicina interna, etc.

Muy diferente También de unas comunidades a otras es la dotación en número de camas, los tipos de tratamientos realizados (desintoxicaciones con pautas clásicas, cortas u ultracortas con o sin sedación) y las características físicas del recurso en cuanto a disponibilidad o no de zonas adicionales para actividades de los pacientes (terapias grupales, talleres, salas de ocio, etc.).

Los criterios para la hospitalización de pacientes⁽³⁹⁾ se exponen seguidamente:

1. Pacientes que han sufrido sobredosis de drogas y no pueden ser tratados con seguridad en el medio ambulatorio o en el servicio de urgencias (por ejemplo, pacien-

tes con depresión respiratoria severa o en estado de coma).

2. Pacientes en abstinencia con riesgo de síndrome de privación complicado (por ejemplo, politoxicómanos, antecedentes de delirium tremens) o en los que no es posible una valoración, monitorización o tratamiento adecuados en un marco alternativo.
3. Pacientes con enfermedades médicas generales, agudas o crónicas, que hacen que la desintoxicación ambulatoria o residencial sea insegura (por ejemplo, pacientes con cardiopatías severas).
4. Pacientes con antecedentes documentados de fracasos en tratamientos en medios menos intensivos (residencial o ambulatorio).
5. Pacientes con comorbilidad psiquiátrica importante que representa un peligro para sí mismos o para otros (por ejemplo, pacientes deprimidos con ideas de suicidio, episodios psicóticos agudos).
6. Pacientes con uso de sustancias u otras conductas que representen un riesgo para sí mismos o para otros.
7. Pacientes que no han respondido a intentos previos de tratamiento en medios menos intensivos y cuyo/s trastorno/s por uso de sustancias representa un riesgo progresivo y permanente para su salud física y mental.

En los últimos años, y según recoge la última memoria publicada del Plan Nacional sobre Drogas, correspondiente a datos del 2002⁽³⁹⁾, se aprecia una estabilización en todas las comunidades autónomas del número de usuarios atendidos en las unidades de desintoxicación. En total, fueron atendidos 4.162 usuarios en ese periodo de tiempo. Si comparamos los datos con los de los ocho años anteriores se observa, al igual que para el resto de los programas llamados “libres de drogas”, un ligero descenso en el número de usuarios que han utilizado las 49 unidades de desintoxicación hospitalaria existentes en nuestro país.

El ingreso en una Unidad de Desintoxicación Hospitalaria, se produce en nuestro país de forma voluntaria, siendo derivado el paciente desde un Centro de Tratamiento Ambulatorio que le ha evaluado previamente y valorado la indicación del recurso.

Desde el centro ambulatorio, se cursa el informe o protocolo de ingreso correspondiente a la unidad de gestión de listas de espera y/o la propia unidad hospitalaria de destino que se encargará de avisar al centro de referencia y al paciente de su fecha de ingreso. Hasta entonces, el centro ambulatorio continuará siendo el referente para el paciente y su familia, manteniéndose activo el proceso de tratamiento que debe centrarse en el trabajo sobre la motivación del paciente al ingreso, conocimiento de la dinámica de su estancia en el hospital, trabajo sobre los objetivos del ingreso, la estabilización en el consumo, normalización del estilo de vida, preparación de la salida del hospital, etc. Con la fecha y hora del ingreso se suele comunicar al paciente qué efectos personales debe y cuales no debe llevar al hospital, siendo conveniente hacerlo por escrito.

Al ingreso, se debe presentar al paciente un modelo de "Consentimiento Informado" en el que, aparte de las explicaciones sobre la modalidad de tratamiento farmacológico a que se va a someter, sus efectos y riesgos, se le informa de las normas de comportamiento y actividades de la Unidad en que deberá participar, advirtiéndole de las mismas pueden traer respecto a su estancia en el hospital, incluida el alta por motivo disciplinario en su caso. La acogida del paciente debería ser neutra, pero no indiferente o falta de afectividad, carente de prejuicios morales, intentando la aproximación y transmitiendo aceptación al enfermo.

A continuación, se procede a la valoración del paciente, informándole claramente primero del motivo del ingreso, de los objetivos del mismo, del tratamiento y su posible evolución, para proseguir con la recogida de información clínica (anamnesis, exploración física por aparatos, toma de constantes,

pruebas complementarias) y, sobre su historia y situación actual respecto al consumo de sustancias: tipo de sustancias, vías de administración, dosis aproximada diaria, etc.

Durante la estancia en el hospital, la relación entre el personal sanitario y el paciente deberá aproximarse a una *relación terapéutica*: se debe proporcionar acompañamiento y apoyo, refuerzo de conductas positivas, reforzar las ideas de normalización y cambio de estilo de vida.

Se debe aprovechar la estancia en el hospital del paciente para valorar, además de los signos y síntomas de privación que pudieran presentarse, la situación psicopatológica del paciente, explorándola de modo activo mediante una valoración psiquiátrica sistematizada si es posible.

Durante la estancia se deben respetar unas normas mínimas, que pueden diferir de unas a otras unidades pero que básicamente deben recoger:

- Evitar el acceso de droga a la unidad.
- En muchos casos no se informa al paciente de los psicofármacos que se le administran, camuflándoles incluso en solución o en cápsulas neutras.
- No recibir visitas, salvo en excepciones autorizadas por el médico.

Las actividades que se realizan durante la estancia en la Unidad⁽⁴⁰⁾ pueden ser:

- Sanitarias:
 - o Desintoxicación, tratamiento y seguimiento médico.
 - o Formación en Educación para la Salud.
 - o Control de la dieta alimenticia.
 - o Normalización de hábitos en cuanto a higiene personal, limpieza del entorno, cumplimiento de normas, etc.
- Complementarias:
 - o Terapias grupales tendentes a reforzar la motivación a la continuidad del tratamiento.
 - o Actividades lúdicas y recreativas que, además, permiten una observación más directa del paciente y su evolución.

Los tipos de Altas que se dan en estos dispositivos podemos sistematizarlas en:

- Alta Terapéutica: se produce al alcanzar total o parcialmente los objetivos propuestos.
- Alta Voluntaria: cuando el paciente decide abandonar el tratamiento sin finalizar su proceso terapéutico.
- Alta Disciplinaria: por incumplimiento grave de las normas de régimen interno de la unidad, el responsable de la misma puede dar por finalizada la estancia del paciente en la misma.
- Alta Derivada: cuando el paciente debe ser derivado a otro dispositivo antes de finalizar el tratamiento debido a circunstancias ajenas al paciente y al personal de la unidad (familiares, sanitarias o judiciales). Al finalizar las circunstancias que la motivaron, se puede continuar el tratamiento, reingresando en la primera vacante disponible.

El paciente dado de alta se deriva a su centro ambulatorio de referencia, para continuar su seguimiento y proceso terapéutico, o bien, a una Comunidad Terapéutica si así estaba previamente acordado con sus terapeutas.

Unidades de desintoxicación ambulatorias:

En este apartado, debemos considerar dos tipos de recursos. Por una parte los centros específicos de tratamiento de las conductas adictivas (tanto públicos como privados), conocidos con diversas siglas según las diversas Comunidades Autónomas (CTA, CAT, CAD, CPD, UCA, UTT...), y por otra los diferentes dispositivos de la red de Atención primaria, que cada vez con más frecuencia, se hacen cargo de estos tratamientos.

En el caso de las unidades de conductas adictivas. Son centros altamente especializados en el tratamiento ambulatorio de las conductas adictivas y drogodependencias, donde se abordan estos complejos problemas desde todas las perspectivas, derivándose además a centros de internamiento a aquellos pacientes en los que el planteamiento del tratamiento ambulatorio no es posible. Desde la atención primaria se pueden y se deben atender no

obstante los casos menos complejos, para los que es necesario que los médicos de Asistencia Primaria (AP), conozcan tanto los protocolos farmacológicos, como las técnicas psicoterapéuticas.

Ambos tipos de dispositivo reúnen ventajas e inconvenientes. En las UCA, la atención es más compleja que la simple evaluación y desintoxicación. Se incide más y mejor en la posible patología dual del paciente, y la continuidad del entorno de tratamiento con intervenciones posteriores favorece el acceso y cumplimiento de las mismas. Por otra parte, la AP, es seguramente el primer punto de contacto del paciente adicto con el sistema sanitario, bien por consulta directa, o por ser detectada esta patología en el curso de otras consultas. Además, al estar estructurada la AP alrededor de la familia, el profesional de AP, conoce a la perfección el entorno del paciente y es quien mejores condiciones reúne para su evaluación conjunta y derivación en su caso al recurso más adecuado. Por el contrario, los principales problemas de la AP para hacerse cargo de estos tratamientos, son la actual saturación de las consultas, incompatible con las necesidades de tiempo requeridas para la adecuada atención a este tipo de pacientes, y la falta de formación específica en adicciones de sus profesionales.

Con los protocolos actuales, es posible desintoxicar ambulatoriamente al 90% de los pacientes que lo soliciten, reservando el medio hospitalario únicamente para los casos enunciados en el epígrafe anterior, siendo las actuaciones, evaluaciones y condiciones de alta clínica análogas.

5.- PROTOCOLO DE ACTUACIÓN:

Ante una demanda de desintoxicación física, deberemos seguir un protocolo, claramente estructurado:

Evaluación de la demanda:

Tendremos que considerar varios aspectos:

- Si la demanda es del propio paciente o de un familiar, en cuyo caso basaremos nuestra actuación en obtener una primera consulta con el paciente.
- Estado de consumo del paciente: sustancia, cantidad, vía de administración, tiempo de evolución, otras sustancias, tratamientos anteriores.
- Motivo de la demanda: voluntaria, diferida, por imperativo legal...
- Si el contexto elegido es hospitalario. Ingresara el paciente, se cubrirá el correspondiente control de enfermería y se comenzara el tratamiento pautado.
- Si el contexto es ambulatorio, se entregara la medicación correspondiente al familiar responsable, en modo cerrado (enmascarado), con la cantidad justa hasta la siguiente visita de evaluación. En sobre aparte debidamente sellado, y dirigido al servicio de urgencia que lo pudiera necesitar, indicaremos la composición de la medicación suministrada.

Evaluación del paciente:

En orden a tres factores:

- Severidad o gravedad de la adicción, si es posible, incluso con instrumentos objetivos (EuropASI).
- Diagnóstico clínico; tanto de patologías físicas como psiquiátricas. Incluyendo reconocimiento físico completo, y pruebas complementarias (EKG, analítica...) si es posible.
- Situación socio-familiar y legal, medios y recursos del paciente para acoplarse al tratamiento.

Inicio del tratamiento:

Una vez asumida la pertinencia del tratamiento de desintoxicación, y elegido el modelo a aplicar (tipo de programa y contexto del mismo):

- Se explica al paciente y en su caso a los familiares el desarrollo del programa elegido, y las razones de dicha elección.
- Se obtiene el correspondiente documento de Consentimiento informado (preceptivo en todos los casos).
- Se comprueba objetivamente (analítica) el estado de consumo del paciente. Nunca debemos saltarnos esta comprobación, pues se puede dar el caso de someterse a tratamiento para obtener beneficios legales. Siempre haremos constar el resultado en la preceptiva historia clínica.

- Siempre fijaremos una fecha concreta para la siguiente visita de evaluación. En caso de desintoxicaciones ambulatorias, no es deseable que los intervalos entre evaluaciones sean mayores de 48 h.

Controles sucesivos:

En cada uno de ellos comprobaremos los síntomas de abstinencia (incluso con escalas clínicas si es posible), y ajustaremos la medicación de ser necesario. En cada uno de estos controles continuaremos con la evaluación del paciente, e iremos afianzando nuestra alianza terapéutica con la mira puesta en posteriores intervenciones. Es muy importante aprovechar los controles de seguimiento, para ir motivando al paciente cada vez más, e implicándole en futuras intervenciones.

Alta:

Se ha discutido mucho sobre la conveniencia o no de terminar un tratamiento de desintoxicación con una prueba o test de naloxona, para comprobar si el paciente esta libre de opiáceos antes de comenzar un tratamiento con antagonistas, o simplemente como comprobación objetiva del cumplimiento del tratamiento. En la actualidad, esta comprobación se obvia en la mayoría de los casos, pues con la observación del intervalo *opioid free* correspondiente al opiáceo utilizado, no suelen aparecer síntomas de abstinencia, y si aparecen son leves y fácilmente controlados con fármacos α -2-adrenérgicos.

Siempre es preceptivo entregar un informe de alta, con el desarrollo del tratamiento, sus incidencias, y guardar copia del mismo en la historia clínica.

6.- ALGORITMO DE DECISIÓN EN DESINTOXICACIONES:

Como hemos apuntado, en la actualidad el problema es la elección entre la gran cantidad de opciones disponibles, presentaremos seguidamente (Figura 1) el árbol de decisión utilizado habitualmente en nuestro medio.

7.- A MODO DE COROLARIO:

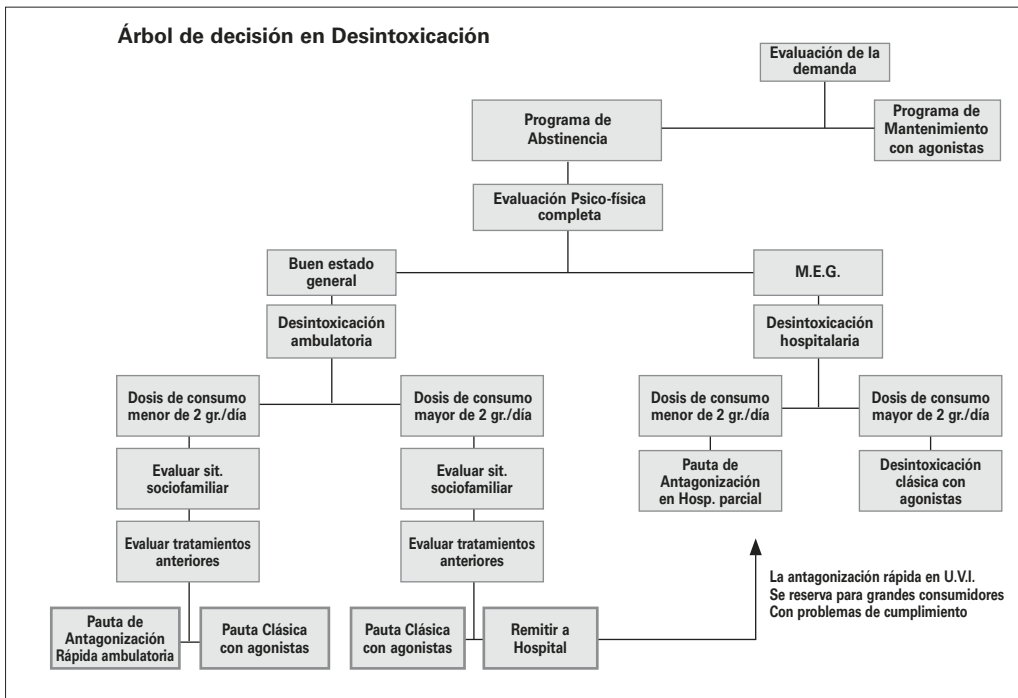
Actualmente nos encontramos en puertas de un profundo proceso de reevaluación de las redes asistenciales para drogodependien-

tes. El papel que van a jugar los diferentes recursos va a cambiar, sin duda, en los próximos años. Las carteras de servicios de estos mismos recursos habrán de ajustarse a la realidad de un fenómeno que, los datos disponibles permiten afirmar, consolidarán el cambio. Este cambio del que hablamos, tiene a nuestro modo de ver, tres componentes:

En primer lugar, los recursos financieros sufren un ajuste, que supondrá un cierto grado de crisis en el sistema. La población drogodependiente, privilegiada en medios asistenciales en comparación con otros colectivos desfavorecidos, habrá de incorporarse a redes normalizadas de servicios generales. En mayor medida en cuanto a que la sociedad, conforme sigue disminuyendo su alarma social ante el fenómeno, cuestiona cada día más el esfuerzo presupuestario en una situación, que entienden, de menor riesgo.

En segundo lugar, la propia evolución del fenómeno de las drogodependencias, ha motivado un cambio en la demanda de tra-

FIGURA 1



tamientos y en la presión asistencial, desplazándola hacia otros consumos y otros tipos de consumidores (incluso dentro de los propios dependientes de opiáceos). La planificación nos señala que sólo tiene sentido hacer funcionar los servicios que tienen razón de ser, es decir, aquellos en que existe, necesidad y demanda de los mismos.

Por último, en tercer lugar, los avances en el conocimiento de la fisiopatología de las conductas adictivas, nos hacen plantear, cada vez con más evidencia, nuevos tratamientos, para los que el contexto y métodos tradicionales han quedado obsoletos.

En este contexto, las unidades de desintoxicación, tienden a jugar un papel más importante dentro de la oferta de las redes asistenciales, por lo que deberá realizarse un esfuerzo en adecuar la cartera de servicios (programas y adicciones a tratar), ante la realidad de las nuevas demandas.

REFERENCIAS:

- Group for the Advancement of Psychiatry Committee on Alcoholism and the Addictions. "Substance Abuse Disorders: A Psychiatric priority" *Am J Psychiatry* 1991; 148(10): 1291-1300
- Koob GF, Maldonado R, Stinus L. "Neural substrates of opiate withdrawal" *TINS* 1992; 15: 186-191
- Nestler E. "Molecular basis of long-term plasticity underlying addiction" *Nature Reviews Neurosci* 2001; 2: 119-128
- Caillé S, Fernández-Espejo E, Stinus L. "Involvement of serotonin neurotransmission in opiate dependence" *Behav Pharmacology* 1999; 10: S14
- Caillé S, Fernández-Espejo E, Reneric JP, Cador M, Koob GF, Stinus L. "Total neurochemical lesion of noradrenergic neurons of the locus coeruleus does not alter either naloxone-precipitated or spontaneous opiate withdrawal nor does it influence the ability of clonidine to reverse opiate withdrawal" *J Pharmacol Exp Therap* 1999; 290: 881-892
- Gao G, Wang X, He S, Li W, Wang Q, Liang Q, Zhao Y, Hou F, Chen L, Li A. "Clinical study for alleviating opiate drug psychological dependence by a method of ablating the nucleus accumbens with stereotactic surgery" *Stereotact Funct Neurosurg* 2003; 81 (1-4): 96-104
- Delfs JM, Zhu Y, Druhan JP, Aston-Jones G. "Noradrenaline in the ventral forebrain is critical for opiate withdrawal-induced aversion" *Nature* 2000; 430: 430-434
- Kleber HD. "Opioids detoxification" En: Gallanter M. and Kleber HD. "Text book of substance abuse treatment" 1.ª ed. Washington: American Psychiatric Press, 1994
- Wickler A. "Conditioning factors in opiate addiction relapse". En: "Narcotics" Wilner DM, Kassebaum GG. Ed. McGraw-Hill. New York, 1965
- Díaz González RJ, Hidalgo I. "Guía de actuación en la clínica psiquiátrica" Ed. You & Us, S.A. Madrid, 1999: 110
- Carreño JE, Bobes J, Álvarez CE, San Narciso GI, Bascarán MT, Cerceda A. "Programas de desintoxicación física en dependientes de opiáceos". En: Bobes J, Casas M, Gutiérrez M. "Manual de evaluación y tratamiento de drogodependencias" Ed. Ars Médica; Barcelona 2003: 218-231
- Cabrera Bonet R, Torrecilla Jiménez JM. "Manual de Drogodependencias" 1ª ed. Madrid: Cauce editorial; 1998
- Jasinski DR, Fudala PJ & Johnson RE. "Sublingual versus subcutaneous buprenorphine in opiate abusers". *Clin Pharmacol Ther* 1989; 45:513-519
- Heel RC, Brogden RN, Speight TM, et al. "Buprenorphine: A review". *Drugs* 1979;17:82-110
- Assadi SM, Hafezi M, Mokri A, Razzaghi EM, Ghaeli P. "Opioid detoxification using high doses of buprenorphine in 24 hours: a randomized, double blind, controlled clinical trial" *J Subst Abuse Treat* 2004; 27 (1): 75-82
- Lintzeris N. "Buprenorphine dosing regime in the management of out-patient heroin withdrawal". *Drug Alcohol Rev* 2002; 21(1):39-45
- Amato I, Davoli M, Ferri M, Gowing L, Perucci CA. "Effectiveness of interventions on opiate withdrawal treatment: an overview of

- systematic reviews." *Drug Alcohol Depend.* 2004;73(3):219-26
18. Doran C, Shanahan M, Bell J, Gibson A. "A cost-effectiveness analysis of buprenorphine-assisted heroin withdrawal" *Drug Alcohol Rev* 2004, 23 (2): 171-175
 19. Gold MS, Pottash ALC, Extein I, Stoll A. "Clinical hability of Clonidine in opiate withdrawal" En: "Problems of drugdependence" Ed. Harris LS. NIDA Res Monogr. Rockville: 1980: 95-100
 20. Camí J, de Torres S, Solé A, Guerra D, Rodríguez H, Eugenia B. "Cambios cardiovasculares y neuropsicológicos durante la desintoxicación de heroinómanos a base de Clonidina" *Med Clin*, 1984; 82: 429-432
 21. Goodman A, Rall T, Nies A, Taylor P. "Las bases farmacológicas de la terapéutica" 8.ª ed. México: Medicina Panamericana, 1994
 22. Akshurst JS "The Use of Lofexidine by Drug Dependency Units in the United Kingdom:" *Eur Addict Res* 1999; 5(1):43-49
 23. Álvarez CE, Carreño JE, San Narciso GI, Sáiz-Martínez P, Bascarán MT, Bobes J. "Moxonidina Vs. Clonidina en las Pautas de Antagonización Rápida Ambulatoria" *Psiquiatría Biológica*, 2000; 7(2): 57-64
 24. Carreño JE, Bobes J, Sánchez del Río J, Álvarez CE, San Narciso GI, Pérez SF, García M. "Pautas de Antagonización Rápida Ambulatoria en dependientes de opiáceos. Análisis comparativo" *Rev Esp Drogodependencias*, 1998; 23 (3): 261-284
 25. Blachly, P.H. "Naloxone for diagnosis in methadone programs." *JAMA*, 1973; 224: 334-335.
 26. Gold, M.S.; Pottash, A.C.; Sweeny, D.R.; Kleber, H.D. "Opiate withdrawal using clonidine." *JAMA*, 1980; 243: 343-346
 27. Kleber, H.D.; Topazian, M.; Gaspari, J.; Riordan, C.E.; Kosten, T. "1987). Clonidine and naltrexone in the outpatient treatment of heroin withdrawal." *American Journal Drug Alcohol Abuse*, 1987; 13 : 1-17
 28. Vining, E.; Kosten, T.R.; Kleber, H.D. "Clinical utility of rapid clonidine-naltrexone detoxification for opioid abusers." *British Journal Addiction*, 1988; 83: 567-575
 29. Brewer, C.; Rezae, H.; Bailey, C. "Opioid withdrawal and naltrexone induction in 48-72 hours with minimal drop-out, using a modification of the naltrexone-clonidine technique." *British Journal of Psychiatry*, 1988; 153: 340-343
 30. Loimer, N. "Similar efficacy of abrupt and gradual opiate detoxification." *American Journal of Drug Alcohol Abuse*, 1991; 17 (3): 307-312
 31. Oliveros, S.C.; Caballero, L.; Iruela, L.M. "Clonidina-naltrexona: una nueva técnica para la desintoxicación de adictos a opiáceos." *Medicina Clínica*, 1990; 95: 627-629
 32. Carreño JE, Pérez SF, Álvarez CE, San Narciso GI, Bascarán T, Bobes J. "Las desintoxicaciones ultracortas en medio ambulatorio" @Boletín IEA [publicación periódica on line] 1998 Nov-Dic [8 pantallas]. Disponible en: URL: <http://W3.Arrakis.es/iea/boletin.htm>
 33. Loimer N, Hofmann P, Chaudhry H. "Ultrashort Noninvasive Opiate Detoxification" *Am J Psychiatry*, 1993; 150 (5): 839
 34. Carreño JE, Sánchez J, Ortíz R, Calvo R, Álvarez CE, Pérez SF. "Pautas de Inducción Rápida. Modelos ambulatorios en Asturias" *Psiquiatría Biológica*, 1996; 3 (6): 207-216
 35. Sociedad Española de Psiquiatría "Consenso de la Sociedad Española de Psiquiatría sobre Diagnóstico y Tratamiento del alcoholismo y otras dependencias" Madrid: Aula médica; 2000
 36. Gowing LR, Ali RL and White JM, *The Management of Opioid Withdrawal, Drug and Alcohol Review*, n 19, 2000, 309-318
 37. Dackis CA, Gold MS. "Psychiatric hospitals for treatment of dual diagnosis in Substance Abuse: A Comprehensive Textbook". Edited by Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB. Baltimore, Williams & Wilkins, 1992
 38. Guía Clínica de la American Psychiatric Association (APA) para el tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias, Mirin S M, Presidente del grupo de trabajo, *Ars Medica* (2001).
 39. Memoria del Plan Nacional Sobre Drogas 2002. Ministerio del Interior.
 40. Programa de Intervención en Unidades de Desintoxicación Hospitalaria en Andalucía. Comisionado para las Drogodependencias. Junta de Andalucía (2003)

Situación actual de los programas con naltrexona en la dependencia de opiáceos. Revisión de su efectividad.

ENRIQUETA OCHOA⁽¹⁾; AGUSTÍN MADDOZ-GÚRPIDE⁽²⁾

(1) Servicio de Psiquiatría. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid.

(2) Centro de Salud Mental de San Blas. Madrid.

Enviar correspondencia a: Enriqueta Ochoa. Servicio de Psiquiatría. Hospital Ramón y Cajal. Ctra. de Colmenar. Km 9.1. 28034 Madrid. echoam@terra.es

RESUMEN

En el tratamiento de la dependencia de opiáceos, los tratamientos con antagonistas opiáceos (naltrexona) se incluyen dentro de los programas libres de drogas, que junto con las terapias con agonistas opiáceos constituyen hoy día las principales alternativas terapéuticas de la dependencia de opiáceos. Ambas terapéuticas no caben considerarse opuestas y excluyentes sino necesarias y complementarias para el tratamiento de una patología de curso crónico, que busca disminuir el número e intensidad de las recaídas como paso previo a la plena abstinencia. Se revisan los programas de naltrexona valorando la efectividad de la misma en los diferentes parámetros usualmente admitidos (en especial la tasa de retención), destacando aquellos factores sociodemográficos y sanitarios que se relacionan con el pronóstico del tratamiento, y recogiendo el perfil de paciente para el que la literatura señala una mayor probabilidad de éxito terapéutico. Se benefician más, en principio, sujetos con buen apoyo familiar, escaso deterioro social, altamente motivados, que presenten recaída reciente, que procedan de programas de comunidad terapéutica o que se encuentren abstinentes pero percibiendo situación de riesgo. La naltrexona se muestra como una alternativa terapéutica efectiva en el tratamiento de la dependencia de opiáceos, siendo necesario clarificar el perfil de paciente que mejor se beneficie, en un momento dado de la evolución de la adicción, de dicha terapia.

Palabras clave: *Naltrexona, dependencia, retención, efectividad, factores pronósticos, perfil de indicación, revisión.*

ABSTRACT

There exist two main therapeutic strategies in order to treat opioid dependence. One of them is based on the use of an opiate agonist; the other one, called drug-free therapy, includes opiate antagonistic treatment programme (naltrexone). At the present time, we can not consider these two choices as reciprocally exclusive, but as necessary and complementary in the treatment of heroin dependence, a chronic pathology. In this article, we review naltrexone maintenance programmes and their effectiveness (specially retention rates); we summarize those social, demographic, medical, and treatment factors that predict outcome; and we indicate subject profile pointed as successful by literature. Those with adequate family and/or social involvement or with high motivation, users fear of relapse or those with recent relapse, those admitted from Therapeutic Community, gain more from the naltrexone program. Naltrexone appears to be an effective choice in the opioid dependence treatment. Nonetheless, it's necessary to clarify the patient profile that better takes advantage of this therapy in a specific stage of his addiction evolution.

Key words: *Naltrexone, Dependence, Retention, Effectiveness, Predictors, Profile, Review.*

INTRODUCCION

La adicción a heroína continúa siendo hoy día un problema sociosanitario de especial impacto. Se calcula en el mundo una prevalencia anual de 0.14%, con aproximadamente 8 millones de dependientes a opiáceos¹. En Europa se cifra en cerca de 1.5 millones la población dependiente² (0.27%; y un 0.4% tiene problemas con ella, aun cuyo no cumplen criterios de dependencia). En nuestro país la prevalencia del consumo de heroína era del 0.1% en el año 2000, y en 0.4% el porcentaje de personas que la habían probado alguna vez³. La importancia de este consumo no se circunscribe únicamente a la prevalencia del diagnóstico, sino se refleja también en los indicadores de las diferentes áreas de impacto de la patología, como número de detenciones, tasa de infección de VIH... Cabe destacar que durante la última década las tasas de consumo en el entorno occidental han tendido a su estabilización⁴.

Los recursos a disposición de los drogodependientes han presentado en los últimos años un importante incremento en cantidad y calidad. Dos son las opciones principales en el tratamiento de la adicción a heroína. Por un lado, las terapias con agonistas opiáceos concebidas como la introducción de adictos en programas en los que reciben de forma controlada la dosis de opiáceos necesaria para mantenerse estables⁵, de otra parte y considerándolos de una manera amplia, los programas libres de drogas, dentro de los cuales se incluyen los tratamientos con antagonistas opiáceos (naltrexona). Hoy día no cabe considerar las diversas alternativas terapéuticas como opuestas y excluyentes sino como necesarias y complementarias para el tratamiento de una patología de curso crónico, que busca disminuir el número e intensidad de las recaídas como paso previo a la plena abstinencia^{6,7}. Esto supone una modificación en áreas no directamente referidas al uso de sustancias, así como una evitación de aquellos factores de riesgo que puedan provocar una recaída.

PROGRAMAS CON ANTAGONISTAS OPIÁCEOS.

Estos programas se basan en el empleo de sustancias que compiten con la heroína para ocupar los receptores específicos en el sistema nervioso central, siendo la naltrexona elegida por su perfil farmacológico⁸.

Los antagonistas opiáceos son definidos como sustancias químicas que poseen la capacidad de bloquear el acceso del agonista al receptor opiáceo a nivel molecular, evitando así los efectos de los agonistas opiáceos, entre ellos la analgesia, la euforia y los cambios fisiológicos que producen estos agonistas. Por ello también impiden el desarrollo de dependencia física y de tolerancia de los opiáceos. Además, al tener mayor afinidad por el receptor, desplazan a los agonistas y precipitan abstinencia en individuos dependientes⁹.

Los programas con naltrexona, sustancia sintética derivado ciclopropilo de la oximorfona^{10,11}, son relativamente tardíos. La Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso clínico de la naltrexona en el año 1984^{12,13}, siendo introducida en España de manera controlada en 1986 y comercializada hacia finales de la década de los ochenta (1989)^{14,15,16}. La síntesis inicial de la molécula, por parte de Matossian, tuvo lugar en 1963^{17,18}, si bien su estudio definitivo lo realizan Dayton y Blumberg en 1965^{17,19}. Previamente a la naltrexona, otras sustancias fueron estudiadas para el mismo fin: N-alilnorcodeína^{8,10,19,20}, nalorfina^{10,20,21}, ciclorfano²⁰, ciclazolina^{9,21,22}, naloxona^{10,17}... rechazándose su empleo clínico como terapias para la deshabituación de opiáceos por motivos diversos.

El impulso definitivo para el desarrollo de la naltrexona surge de la descripción del síndrome de abstinencia condicionado por parte de Wikler^{18,23,24,25}. Como tal se señala la existencia comprobada de una serie de factores y situaciones, ajenos a los puramente biológicos, que pueden conducir al craving y a la recaída aún a pesar de llevar el paciente un largo tiempo de abstinencia²⁶. El empleo de antagonistas evita el efecto reforzador que en tales circunstancias ambientales tendría

el consumo de heroína, por lo que la falta de refuerzo repetido conduce a la extinción de las respuestas de búsqueda de sustancias y de consumo²⁷. Cumple así la naltrexona con los requerimientos de una sustancia eficaz en el mantenimiento con antagonista^{10,28}. Carece de efectos agonistas²⁹; es capaz de bloquear los efectos euforizantes y reforzantes del consumo de heroína³⁰; carece de capacidad de generar dependencia, adicción y tolerancia³¹; su administración es sencilla por vía oral, con posología cómoda dada su alta potencia³² y duración de acción³³; así como escasos y poco significativos efectos secundarios incluyendo nula toxicidad hepática a las dosis habituales recomendadas^{17,19,20,34,35}.

El mecanismo de acción de la naltrexona se realiza por fijación competitiva a los receptores opiáceos cerebrales y el desplazamiento de los agonistas opiáceos. Al ocupar los receptores bloquea los efectos de los opiáceos que se administran posteriormente, y por tener mayor afinidad que la morfina por el receptor la desplaza del mismo, por lo que puede desencadenar un síndrome de abstinencia en los dependientes que no han sido desintoxicados previamente¹⁰. Tanto el tratamiento agudo como el crónico con naltrexona antagoniza los efectos de las drogas opiáceas^{30,33}. El pretratamiento con naltrexona bloquea las respuestas objetivas y subjetivas producidas por opiáceos y extingue las conductas de búsqueda de droga por bloqueo de la euforia y del refuerzo producido por la autoadministración de opiáceos^{20,36}. La capacidad de antagonizar está limitada por la dosis de agonista y antagonista, y también puede modificarse por las condiciones farmacológicas, así la hipersensibilidad de receptores por la administración crónica de antagonistas disminuye su acción³⁷. La naltrexona previene el desarrollo de dependencia física y precipita el cuadro de abstinencia en dependientes de opiáceos^{30,38}. Es de larga duración, y efectiva tras la administración oral. 50 mg tienen capacidad de antagonizar los efectos euforizantes de la morfina, bloqueando 25 mg de heroína i.v. durante 24 horas. 100-200 mg de naltrexona la bloquean durante 48 horas^{10,38,39}. El

efecto del bloqueo, en duración y magnitud, es efectivo en la mayoría de las situaciones clínicas. En pacientes que reciben 100 mg de naltrexona oral, el bloqueo a la respuesta subjetiva a 25 mg de heroína i.v. a las 24 horas fue del 99%, a las 48 horas, del 92%, y a las 72 horas, del 57%^{33,40}. Presenta poco potencial de abuso debido a la falta de efectos agonistas, falta de euforia, falta de efectos desagradables iniciales y no crea dependencia física ni aparecen síntomas de abstinencia al discontinuar el tratamiento⁴¹. Aunque existe la posibilidad de sobredosis por administración de agonistas a dosis elevadas bajo el bloqueo con naltrexona, no ha sido un problema en la práctica¹².

Es necesario un plan de tratamiento, utilizándose dosis adecuadas de naltrexona, ya que cuando los adictos bajo tratamiento con naltrexona observan efectos agradables con el consumo de heroína la evolución empeora⁴². La naltrexona se administra vía oral. Los pacientes pueden recibir 50 mg diarios o 150 mg los lunes y 200 mg los jueves, pero la mayoría de los programas han utilizado el régimen de 100 mg los lunes y los miércoles y 150 mg los viernes, que fue señalado desde los primeros estudios como la pauta de administración más adecuada^{10,42}.

Las fases del tratamiento se dividen en inducción, estabilización y mantenimiento. La fase de inducción comprende unas dos semanas, incluye el cuadro de abstinencia y desde el fin de la desintoxicación hasta que, mediante el incremento de las dosis diarias, se alcanza la dosis de mantenimiento necesaria, que suele situarse en 350 mg/semana. Previamente a la introducción de la naltrexona se realiza la desintoxicación, y aunque ha sido aconsejado de 5 a 7 días de abstinencia para los opiáceos de vida media corta y de 10 a 14 días para los de vida media larga (salvo en los programas de desintoxicación rápida, que se describirán posteriormente)^{10,43}, nosotros no hemos observado un incremento de los síntomas de abstinencia al administrar la naltrexona después de tan solo tres días de abstinencia de heroína^{44,45}. La inducción es la fase del tratamiento más problemática por el

gran número de abandonos. Existen discrepancias respecto a si es más efectivo iniciar la inducción en régimen hospitalario o de forma ambulatoria. Algunos estudios han mostrado tasas de retención mayores en los pacientes ingresados (60-65% vs 50-35%)⁴⁶, aunque a las 4 semanas de tratamiento estas tasas se igualan, e incluso pueden resultar más elevadas en el grupo no hospitalizado⁴³. Las dificultades en la inducción del tratamiento junto con la tasa de abandonos que aparece en ese periodo y durante la desintoxicación, han llevado al desarrollo de las desintoxicaciones rápidas que permiten acortar el proceso sin aumentar la intensidad del SAO, presentan mayores porcentajes de éxito en la desintoxicación, y permiten iniciar un mantenimiento con naltrexona en menor tiempo, con una continuidad entre la desintoxicación y este tratamiento^{47,48,49}. La fase de estabilización comprende el primer mes tras la inducción, y durante la misma se selecciona la pauta de tratamiento. En esta fase persisten los altos porcentajes de abandonos debido, entre otros factores, al síndrome de abstinencia prolongado y a la persistencia del "craving"^{43,50}. El "craving" suele desaparecer en la mayoría de los adictos durante el primer mes⁵¹, mientras que los síntomas de abstinencia prolongada pueden durar meses. Es elevado el porcentaje de pacientes que intenta comprobar que el bloqueo que produce la naltrexona sobre los efectos opiáceos es efectivo⁴³, lo que puede valorarse por las referencias de los adictos y también por los análisis de orina⁵². Siempre que se pueda deben añadirse sistemas de soporte al mantenimiento. Es necesaria una supervisión estrecha del cumplimiento de las normas terapéuticas. No se recomienda que sea el propio adicto el que se auto-administre la naltrexona. Es importante supervisar la ingesta del fármaco, y vigilar el consumo de otros tóxicos que el paciente puede mantener o iniciar durante el tratamiento. La implicación familiar en el tratamiento es esencial⁵³. Ya que la familia a menudo ignora los signos obvios de abuso de droga en los adictos⁴⁶ es conveniente confrontarla con los planes del tratamiento. La fase de mantenimiento, en general, no ha de ser inferior a seis

meses y se debe complementar con otras medidas psicoterapéuticas⁵⁴ y un programa de rehabilitación psicosocial⁵⁵. En esta fase es también importante el papel que juegan los soportes externos, que pueden incluir psicoterapia, asesoramiento, familia, amigos, trabajo y soporte legal^{41,56}. En este periodo se debe producir un cambio en el estilo de vida respecto al empleo, los amigos y la familia. La asociación de terapia conductual, familiar o de consejo parece favorecer el cumplimiento del tratamiento. Los estímulos condicionados al consumo pueden precipitar las recaídas y las técnicas conductuales pueden ser útiles para evitarlas.

En la búsqueda de mejorar el cumplimiento y evitar las recaídas se están desarrollando en los últimos años los implantes y depots de naltrexona, con períodos variables de duración^{48,57,58,59}.

EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LOS PROGRAMAS DE NALTREXONA.

La escasa homogeneidad de las muestras, las dificultades debidas al tipo de paciente para la inclusión y mantenimiento en terapia, las tasas altas de recaída... entre otras causas, unido a la evolución de la concepción que sobre la toxicomanía ha venido sufriendo la sociedad en general y el modelo médico en particular, han hecho desde sus inicios dificultosa la tarea de evaluar la efectividad de los tratamientos.

Tres han sido los parámetros principales, aun habiendo otros, que los distintos autores han venido empleando para medir la efectividad de los diversos programas de tratamiento de los pacientes dependientes, entre ellos los de antagonistas opiáceos^{60,61,62}. Ninguno de ellos se ha mostrado definitivamente concluyente, siendo hoy por hoy el de retención el más empleado y reconocido como medida de efectividad.

El primero de los parámetros propuestos fue el de la plena abstinencia, estimador este que en la actualidad no se puede aceptar de

manera estricta. Ello supondría ignorar la conceptualización actual de la toxicomanía antes expresada, además de desprestigiar la repercusión que en otras variables no puramente toxicológicas tiene la recuperación del sujeto, como la mejora de sus relaciones sociales, familiares, la estabilidad laboral, el estado de salud^{63,64}... Además, el consumo esporádico de heroína es relativamente frecuente entre los usuarios de naltrexona (como autocomprobación habitualmente)^{43,52,65} en especial en etapas iniciales de la terapia⁶⁶, sin que ello deba considerarse marcador de recaída⁴⁵.

La tasa de retención (y en menor medida su opuesto, la de abandono) es sin lugar a dudas el parámetro más aceptado en la literatura. Puede expresarse dicho estimador como el porcentaje o número de pacientes que siguen en terapia pasado cierto tiempo, incluso como media de días en la terapia. Sin embargo en la actualidad parece adecuado referirse a la tasa de retención en términos estadísticos de probabilidad de supervivencia para un determinado tiempo t ^{52,67,68,69,70,71}. De esta manera, los resultados se adecuan y adaptan al factor temporal, y respetan mejor que las técnicas puramente descriptivas la peculiar distribución de la muestra a lo largo del proceso (y en consecuencia, del tiempo), que no es una distribución normal.

La retención a los 6 meses oscila alrededor del 32%⁴³-35%⁵⁰, aunque también se refieren cifras más altas como 53%⁷²-55%⁷³. Valores extremos son referidos entre 20%⁷⁴ y 63%⁷⁵. En nuestro medio, las tasas de retención para el mismo periodo de tiempo varían desde un 30%⁷⁶, hasta un 61%⁷⁷; pasando por tasas de 37%⁷⁸, 42% sobre una muestra de 1966 pacientes⁶⁶, 45%^{52,79}, 50%⁵³, 51%⁴⁵, 59%⁸⁰. Al año, algunos sitúan la tasa de retención en un 40%⁸¹ mientras que otros refieren que el 18% de su muestra se mantiene en el programa pasado ese periodo de tiempo⁸². (Tabla I).

La tercera de las vías importantes para evaluar la efectividad del tratamiento es el reflejo que tiene el desarrollo terapéutico sobre diferentes variables no estrictamente relacionadas con el consumo, como pueden ser la salud general y la problemática aso-

ciada al VIH en particular⁸³, la sintomatología psiquiátrica⁸⁴... Una de las áreas más visiblemente afectadas durante el tratamiento es el área legal y criminal⁸⁵. El seguimiento adecuado de las terapias supone para el sujeto un menor riesgo de cometer actos delictivos⁸⁶. Diferentes estudios en programas de naltrexona ratifican estas hipótesis^{45,87}. Igualmente, el seguimiento correcto de la terapia favorece la estabilidad social y familiar del sujeto^{44,79}, así como la de su situación laboral. Mayores discusiones se encuentran en la valoración que sobre el consumo de otras sustancias tiene el tratamiento adecuado de la adicción. De manera genérica se admite un impacto positivo que se refleja en el descenso en el uso de otras drogas^{44,88,89}, como la cocaína, cannabis, benzodiazepinas, si bien pudiera producirse un aumento de su empleo en el inicio de la terapia⁶⁶. En cuanto al consumo de alcohol, en general se admite un descenso del mismo a largo plazo con la terapia, aun admitiendo que en fases iniciales, quizás buscando efectos compensadores a la abstinencia de heroína, su uso aumenta^{43,44}.

FACTORES ASOCIADOS A LA EVOLUCIÓN DE LA TERAPIA.

Numerosas variables de diferentes ámbitos han sido citadas como asociadas a evolución en las terapias de deshabituación en general, y en los programas de naltrexona en particular. Factores individuales y socio-ambientales han sido referidos y estudiados como predictores de respuesta. Se señala mejor pronóstico en terapias con antagonistas entre quienes tengan cierta estabilidad emocional⁴¹. La posesión en el inicio del tratamiento de estabilidad laboral^{66,75}, la mayor estabilidad e implicación familiar^{10,45,53,90,91}, el nivel profesión superior^{72,75}, la motivación para la terapia^{66,92,93}... son predictores de buena respuesta. Sin embargo, aquellos datos de severidad de la adicción señalan mal pronóstico^{57,94}, así como el de consumo de alcohol^{68,95}, y otras sustancias^{55,96}. Igualmente se considera marcador de mala evolución la presencia de historia criminal

Tabla I. Tasas de retención en programas de naltrexona.

Autores	Año	n	Meses ttº	Resultados
Schechter et al. ¹⁸	1974	50	16	Retención media: 25d
O'Brien et al. ³⁹	1975	54	2	Retención a los 2m: 28%
Resnick et al. ¹²²	1976	81	12	Abstinencia al año: 33%
Lewis et al. ¹²³	1978	22	24	Abstinencia a las 45 semanas de final: 58%
Resnick et al. ⁵⁶	1978	19	12	Abstinencia al año: 33%
Hollister et al. ⁸⁹	1978	735	>6 m	Retención en ttº: 20%
Sideroff et al. ⁵¹	1978	19	9	Retención a los 3m: 50%
Judson et al. ⁴²	1981	119	6	Retención media: 45d
Greenstein et al. ⁴³	1984	327	12	Retención media: 42d Abstinencia a los 6 m tras final: 32%
Judson y Goldstein ¹²⁰	1984	40	12	Abstinencia al año: 64%
Kleber y Kosten ⁵⁰	1984	160	6	Retención a los 6m: 35%
Ling y Wesson ⁷²	1984	60	24	Retención media: 8m Retención a los 6m: 53%
Tennant et al. ¹⁰⁸	1984	160	12	Retención media: 51d Retención al mes: 40% Retención a los 3m: 17%
Gold et al. ⁷⁴	1984	114	6	Tasa de retención a los 6m: 80% Retención media: 132d
Washton et al. ⁷⁵	1984	114	12	Tasa de retención a los 6m: 63%
Capone et al. ¹²⁴	1986	50	24	Retención media: 70d Abstinencia a los 18 m tras final: 64%
García-Alonso et al. ¹⁴	1989	150	6	Retención a los 6 m: 42%
López-Ibor et al. ¹²⁵	1990	50	6	Retención a los 2m: 70% Retención a los 6m: 46%
Ochoa et al. ¹⁶	1990	50	12	Retención media: 195d Retención a los 6 m: 46%
Lerner et al. ⁸¹	1992	15	12	Abstinencia al año: 40%
Ochoa et al. ⁹⁶	1992	365	12	Retención media: 198d Retención al mes: 85% Retención a los 6 m: 52%
Ariño et al. ⁷⁹	1993	28	6	Retención a los 6m: 45%
Avila et al. ⁷⁷	1993	28	6	Retención a los 6m: 61%
Ochoa et al. ⁴⁴	1993	657	12	Retención media: 256d Retención a los 6 m: 58%
Ochoa et al. ⁵³	1994	129	6	Retención a los 6m: 50%
Shufman et al. ⁶²	1994	32	3	Retención media: 56.3d
Bedate et al. ⁶⁶	1995	1966	12	Abstinencia a los 6 m: completa: 42% Abstinencia a los 6 m: incompleta: 55%
Gutiérrez et al. ⁷⁸	1995	123	6	Retención a los 6m: 37%
Arias et al. ⁴⁵	1996	82	6	Retención a los 6m: 51%
Melus y Gutiérrez ¹²¹	1996	47	6	Retención media: 132d Retención a los 6m: 43%
Lana Beaumont ⁸²	1996	181	36	Retención media: 11m
Pino ⁷⁶	1996	50	6	Retención a los 6 m: 30%
Iraurgi et al. ⁵²	1997	481	6	Retención media: 151d Retención a los 6m: 45%
D'Ippoliti et al. ⁸²	1998	216	12	Retención al año: 18%
Bell et al. ⁷⁴	1999	30	3	Retención a los 3m: 20%
Albanese et al. ⁷³	2000	120	6	Abstinencia a los 6m: 55%
Elizagarate et al. ⁸⁰	2001	91	6	Retención a los 6m: 59%
Roozen et al. ⁵⁴	2003	44	12	Retención a los 6m: 58% Retención a los 12m: 55%

previa^{97,98}, así como la situación de deterioro orgánico⁹⁹ y la presencia de psicopatología previa⁹⁹. Otras variables individuales como la raza^{100,101}, la edad^{92,97,100,101}, el nivel educativo^{102,103} y el factor género^{66,104}, no han demostrado concluyentemente su implicación en la determinación pronóstica de la terapia¹⁰⁵.

Además de los factores individuales, diferentes variables de la terapia y los terapeutas^{100,106} se han estudiado como posibles predictores de evolución terapéutica. Se admite en general que una indicación rápida favorece la retención, así como una introducción temprana de la naltrexona durante la fase de desintoxicación¹⁰⁷, sin que influya el tipo de desintoxicación ofertada⁴³. Sí influye, sin embargo, la procedencia del paciente, con mejor pronóstico para quienes acuden con motivación alta^{72,75,87}; la duración del tratamiento^{16,72,88}; y el empleo de un programa estructurado, con dosis adecuadas³⁹ y complementado por terapias psicológicas^{46,56,87,108,109,110,111,112,113,114}. El desarrollo de programas, durante el ingreso, de alta relación con el staff^{115,116} (excesiva presencia e intervención del terapeuta) favorecen el fracaso terapéutico y el abandono del usuario.

PERFIL DE INDICACIÓN.

Las investigaciones actuales se encaminan hacia la definición de un perfil que señale a los sujetos que mejor se adapten a este tipo de programas. Una valoración profesional previa y la motivación del usuario se muestran necesarias para la correcta adecuación de la terapia. Se beneficiarían más satisfactoriamente, en principio, sujetos con buen apoyo familiar, escaso deterioro social, pacientes altamente motivados, que presenten recaída reciente, que procedan de programas de comunidad terapéutica o que se encuentren abstinentes pero percibiendo situación de riesgo^{110,117,118,119}.

CONCLUSIONES.

La efectividad comprobada de los programas de naltrexona sitúa a este tipo de

terapia como una de las armas disponibles en el tratamiento de las toxicomanías. Su empleo concomitante con otros recursos (Comunidades Terapéuticas, psicoterapias...) supone un aumento de la probabilidad de éxito, permitiendo la actual concepción de la toxicomanía una relación de complementariedad que no de exclusión con otros programas terapéuticos para tratar la dependencia de heroína. Las líneas actuales de estudio se encaminan a distinguir perfiles de pacientes que mejor se benefician, para un momento dado de la evolución de la adicción, de cada una de las terapias.

REFERENCIAS

- 1 Van der Burgh C. A review of the drug abuse situation en the world. En: Epidemiologic trends in drug abuse. NIDA 1999; 135-40.
- 2 Hartnoll R. Drug trends in the European Union. In: Epidemiologic trends in drug abuse. NIDA, 1999; 49-58.
- 3 Observatorio Nacional sobre Drogas. Informe nº 4. Plan Nacional de Drogas. Ministerio del Interior, 2001.
- 4 Ochoa Mangado E. Dependencia de sustancias. En: Ochoa Mangado E. Antagonistas opiáceos en las dependencias. Clínica de la Naltrexona. Col. Psiquiatría 21. Dir. Prof. Sáiz Ruiz J. Barcelona: Ed. Ars Medica. Psiquiatría Editores SL; 2001; 1-13.
- 5 Fernández Miranda JJ. Efectividad de los programas de mantenimiento con metadona. Una revisión de los resultados de los estudios de evaluación. Med Clin (Barc) 2001; 116: 150-4.
- 6 Goldstein A. Heroin addiction: sequential treatment employing pharmacologic supports. Arch Gen Psychiatry 1976; 33: 353-8.
- 7 Miller NS, Gold MS. Dependence syndrome: a critical analysis of essential features. Psychiatr Ann 1991; 21: 282-91.
- 8 Arias F, Ochoa E. Programas de deshabituación con naltrexona. En: Ochoa E. Tratamientos en la dependencia de opiáceos. Monografías de Psiquiatría 1998; 6: 20-33.

- 9 Julius DA. Research y development of naltrexone: a new narcotic antagonist. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 782-6.
- 10 Gonzalez JP, Brogden RN. Naltrexone. A review of its pharmacodynamic y pharmacokinetic properties y therapeutic efficacy in the management of opioid dependence. *Drugs* 1988; 35: 192-213.
- 11 Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología humana*. Barcelona: Masson S.A. 3ª ed.; 1997.
- 12 Kleber HD. Naltrexone. *J Subst Abuse Treat* 1985; 2: 117-22.
- 13 O'Brien CP, Woody GE. The role of naltrexone in the treatment of opioid dependence. *Res Adv Alcohol Drug Probl* 1986; 9: 245-60.
- 14 García-Alonso F, Gutierrez M, San L, et al. A multicentre study to introduce naltrexone for opiate dependence in Spain. *Drug Alcohol Depend* 1989; 23: 117-21.
- 15 Ochoa E, Arias F, Somoza JC, Vicente N, Jordá L. Retención en un programa de mantenimiento con naltrexona: dos años de seguimiento. *Adicciones* 1992; 4: 207-14.
- 16 Ochoa E, López-Ibor JJ, Pérez de los Cobos JC, Cebollada A. Tratamiento de deshabituación con naltrexona en la dependencia de opiáceos. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1992; 20: 215-29.
- 17 Blumberg H, Dayton HB. Naloxone, naltrexone y related noroxymorphones. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1974; 8: 33-43.
- 18 Schecter A. The role of narcotic antagonists in the rehabilitation of opiate addicts: a review of naltrexone. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1980; 7: 1-18.
- 19 Bedate J, Roig-Traver A. Utilidad de la naltrexona en el tratamiento de los adictos a opiáceos. *Rev Esp Drogodependencias* 1987; 12: 83-97.
- 20 Gold MS, Dackis CA, Pottash ALC, Sternbach HH, Annitto WJ. Naltrexone, opiate addiction, y endorphins. *Med Res Rev* 1982; 2: 211-46.
- 21 Martin WR, Fraser HF, Gorodetzky CW, Rosenberg DE. Studies of dependence producing potential of the narcotic antagonist cyclazocine. *J Pharm Exp Ther* 1965; 150: 426-36.
- 22 Kleber HD. Clinical experiences with narcotic antagonist. En: Fisher S, Freedman AM (Eds). *Opiate addiction, origins y treatment*. New York: 1973; 211-20.
- 23 Crabtree BL. Review of naltrexone, a long-acting opiate antagonist. *Clinical Pharmacy* 1984; 3: 273-80.
- 24 Wikler A. Conditioning factors in opiate addiction relapse. En: Wilner DM, Kassebaum GG (eds). *Narcotics*. New York: McGraw-Hill; 1965.
- 25 Childress AR, McLellan AT, O'Brien CP. Abstinent opiate abusers exhibit conditioned craving, conditioned withdrawal y reductions in both through extinction. *Br J Addict* 1986; 81: 655-60.
- 26 McAuliffe WE. A test of Wikler's theory of relapse: the frequency of relapse due to conditioned withdrawal sickness. *Int J Addict* 1982; 17: 19-33.
- 27 Ambrosio E. Modelos animales con naltrexona. En: Ochoa Mangado E. *Antagonistas opiáceos en las dependencias*. Clínica de la Naltrexona. Col. *Psiquiatría* 21. Dir. Prof. Sáiz Ruiz J. Barcelona: Ed. Ars Medica. *Psiquiatría Editores SL*; 2001; 69-81.
- 28 Ochoa Mangado E. Características generales de la naltrexona. En: Ochoa Mangado E. *Antagonistas opiáceos en las dependencias*. Clínica de la Naltrexona. Col. *Psiquiatría* 21. Dir. Prof. Sáiz Ruiz J. Barcelona: Ed. Ars Medica. *Psiquiatría Editores SL*; 2001; 15-25.
- 29 Irwin S, Kinohi RG, Cooler PM, Bottomly DR. Acute time-dose response effects of cyclazocine, naltrexone y naloxone in man. *Committee on Problems on Drug Dependence* 1974; 931-47.
- 30 Bhargava HN. The effects of naltrexone on the development of physical dependence on morphine. *Eur J Pharmacol* 1978; 50: 193-202.
- 31 Gritz ER, Shiffman SM, Jarvik HE, Schlesinger J, Charuvastra VC. Naltrexone: physiological y psychological effects of single doses. *Clin Pharm Ther* 1976; 19: 773-6.
- 32 Goldberg SR, Morse WH, Goldberg DM. Acute y chronic effects of naltrexone y naloxone on schedule-controlled behavior of squirrel monkeys y pigeons. *J Pharm Exp Ther* 1981; 216: 500-9.
- 33 Mello NK, Mendelson JH, Bree MP. Naltrexone effects on morphine y food self-administration in morphine-dependent rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 218: 550-7.
- 34 Renault PF. Treatment of heroin dependent persons with antagonist: current status. *NIDA Res Monogr* 1981; 28:11-22.

- 35 Brewer C, Wong VS. Naltrexone: report of lack of hepatotoxicity in acute viral hepatitis, with a review of the literature. *Addict Biol.* 2004; 9: 81-7.
- 36 Altman JL, Meyer RE, Mirin SM, McNamee HB, McDougale M. Opiate antagonists y the modification of heroin self-administration behavior in man: an experimental study. *Int. J. Addict* 1976; 11: 485-99.(37 Young AM, Woods JH. Limitations on the antagonistic actions of opioid antagonists. *Fed Proc* 1982; 41: 2333-8.
- 38 Valentino RJ, Katz JI, Medzihradsky F, Woods JH. Receptor binding antagonist y withdrawal precipiting properties of opiate antagonists. *Life Sciences* 1983; 32: 2887-96.
- 39 O'Brien CP, Greenstein RA, Mintz J, Woody GE. Clinical experience with naltrexone. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1975; 2: 365-77.
- 40 Resnick RB, Volavka J, Freedman AM, Thomas M. Studies of EN-1639A (Naltrexone): a new narcotic antagonist. *Am J Psychiatry* 1974; 131: 646-50.
- 41 Schecter AJ, Friedman JG, Grossman DJ. Clinical use of naltrexone (EN-1639A): Part I: Safety y efficacy in pilot studies. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1974; 1: 253-69.
- 42 Judson BA, Carney TM, Goldstein A. Naltrexone treatment of heroin addiction: Efficacy y safety in a double-blind dosage comparison. *Drug Alcohol Depend* 1981; 7: 325-46.
- 43 Greenstein RA, Arndt IC, McLellan AT, O'Brien CP, Evans B. Naltrexone: A clinical perspective. *J Clin Psychiatry* 1984; 45: 25-8.
- 44 Ochoa E, Arias F, Ciudad A, Martín MJ. Deshabitación con naltrexona en la dependencia de opiáceos: un estudio evolutivo. *Rev Esp Drogodep* 1993; 18: 233-46.
- 45 Arias F, López-Ibor JJ, Ochoa E. Predictores evolutivos en un programa de mantenimiento con Naltrexona. *Adicciones* 1996; 8: 479-500.
- 46 Kosten TR, Kleber HD. Strategies to improve compliance with narcotic antagonists. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1984; 10: 249-66.
- 47 Ochoa E. Desintoxicación ultracorta bajo sedación profunda en dependientes de opiáceos. *Trastornos Adictivos* 2001; 3 (Monog. 1): 44-53.
- 48 Carreño JE, Alvarez CE, Narciso GI, Bascaran MT, Diaz M, Bobes J. Maintenance treatment with depot opioid antagonists in subcutaneous implants: an alternative in the treatment of opioid dependence. *Addict Biol* 2003; 8: 429-38.
- 49 Prieto IJ, Poyo-Guerrero R, Fernández R, Ochoa E. Ultrarapid high-dose methadone detoxification. *Psychopharmacology* 2003; 165: 430.
- 50 Kleber HD, Kosten TR. Naltrexone induction: Psychologic y pharmacologic strategies. *J Clin Psychiatry* 1984; 45: 29-38.
- 51 Sideroff SI, Charuvastra VC, Jarvik ME. Craving in heroin addicts maintained on the opiate antagonist naltrexone. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1978; 5: 415-23.
- 52 Iraurgi I, Jimenez-Lerma JM, Herrera A, Murua F, Gutierrez M. Tasas de retencion y consumo en un programa de antagonistas opiáceos. Un análisis de supervivencia. *Adicciones* 1997; 9: 7-21.
- 53 Ochoa E, Cebollada A, Ibañez A. Implicación familiar como predictor en un tratamiento de mantenimiento con antagonistas opiáceos. *Adicciones* 1994; 6(1): 51-60.
- 54 Rozen HG, Kerhoh AJ, van der Brink W. Experiences with an outpatient relapse program (community reinforcement approach) combined with naltrexone in the treatment of opioid-dependence: effect on addictive behaviors y the predictive value of psychiatric comorbidity. *Eur Addict Res* 2003; 9: 53-8.
- 55 Simpson DD, Joe GW, Lehman WE, Sells SB. Addiction careers: etiology, treatment y 12-year follow-up outcomes. *J Drug Issues* 1986; 16: 107-21.
- 56 Resnick RB, Washton AM, Thomas MA, Kestenbaum RS. Naltrexone in the treatment of opiate dependence. *Int Chall Drug Abuse* 1978; 32: 321-32.
- 57 Brewer C, Stree E. Implantes de naltrexona: un avance terapéutico tanto comportamental como farmacológico. *Adicciones* 2003; 15: 299-308.
- 58 Foster J, Brewer C, Steele T. Naltrexone implants can completely prevent early (1-month) relapse after opiate detoxification: a pilot study of two cohorts totalling 101 patients with a note on naltrexone blood levels. *Addict Biol* 2003; 8: 211-7.
- 59 Modesto-Lowe V. Naltrexone depot (Drug Abuse Sciences). *Drugs* 2002; 5: 835-8.
- 60 McGlothlin WH, Anglin MD. Long-term follow-up of clients of high- y low-dose methadone

- programs. Arch Gen Psychiatry 1981; 38: 1055-63.
- 61 Peachey JE, Franklin T. Methadone treatment of opiate dependence in Canada. Br J Addict 1985; 80: 291-9.
 - 62 Shufman EN, Porat S, Witztum E, Gyacu D, Bar Hamburger R, Ginath Y. The efficacy of naltrexone in preventing reabuse of heroin after detoxification. Biol Psychiatry 1994; 35: 935-45.
 - 63 Greene MH, Brown BS, DuPont RL. Controlling the abuse of illicit methadone in Washington D.C. Arch Gen Psychiatry 1975; 32: 221-6.
 - 64 Newman RG. Methadone treatment. Defining y evaluation success. N Eng J Med 1987; 317: 447-50.
 - 65 Greenstein R, O'Brien C, Mintz J, Woody G, Hanna N. Clinical experience with naltrexone in a behavioral research study: an interim report. NIDA Res Monogr 1976; 9: 141-9.
 - 66 Bedate J, Bobes J, Ochoa E, Solé J. Evaluación del tratamiento de los heroínómanos con naltrexona. Estudio multicéntrico. Avances en Neurociencias 1995; 129-60.
 - 67 Allgulanyer C, Fisher LD. Survival analysis (or time to an event analysis), y the Cox regression model - methods for longitudinal psychiatric research. Acta Psychiatr Scy 1986; 74: 529-35.
 - 68 Ling W, Wesson DR, Charuvastra C, Klett CJ. A controlled trial comparing buprenorphine y methadone maintenance in opioid dependence. Arch Gen Psychiatry 1996; 53: 401-7.
 - 69 Juez Martel P, Díez Vegas FJ. Probabilidad y estadística en Medicina. Madrid: Ed. Díaz de Santos; 1996.
 - 70 Ferrán Aranaz M. SPSS para Windows. Programación y análisis estadístico. Madrid: McGraw-Hill; 1997.
 - 71 Zhang Z, Friedmann PD, Gerstein DR. Does retention matter? Treatment duration y improvement in drug use. Addiction. 2003; 98: 673-84.
 - 72 Ling W, Wesson DR. Naltrexone treatment for addicted health-care professionals: A collaborative private practice experience. J Clin Psychiatry 1984; 45: 46-8.
 - 73 Albanese AP, Gevirtz C, Oppenheim B, Field JM, Abels I, Eustace JC. Outcome y six month follow up of patients after Ultra Rapid Opiate Detoxification (UROD). J Addict Dis 2000; 19:11-28.
 - 74 Bell JR, Young MR, Masterman SC, Morris A, Mattick RP, Bammer G. A pilot study of naltrexone-accelerated detoxification in opioid dependence. Med J Aust 1999; 171: 26-30.
 - 75 Washton AM, Pottash AC, Gold MS. Naltrexone in addicted business executives y physicians. J Clin Psychiatry 1984; 45: 4-6.
 - 76 Pino Serrano C. Desintoxicacion rapida de opiáceos. Estudio descriptivo sobre cincuenta pacientes heroínómanos y su seguimiento a uno, tres y seis meses. Psiquiatría Pública 1996; 8: 279-91.
 - 77 Avila JJ, Ortega L, Rodríguez F, Pérez A, Izquierdo JA, Garrido E. Tratamiento de pacientes dependientes a opiáceos con naltrexona y abordaje psicoterapéutico. XVII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Salamanca, 1993.
 - 78 Gutiérrez M, Ballesteros J, González-Oliveros R, Ruíz J. Retention rates in two naltrexone programmes for heroin addicts in Vitoria, Spain. Eur Psychiatry 1995; 10: 183-8.
 - 79 Ariño J, Tejero JA, Pérez I, Mendia A, Estebanez A. Evaluación de un programa de naltrexona en un servicio ambulatorio de toxicomanías. Adicciones 1993; 5: 53-66.
 - 80 Elizagarate Zabala E, Dorado Martínez ML, Rodríguez Montes MJ. Seguimiento de un programa de naltrexona tras antagonización rápida de opiáceos. Trastornos Adictivos 2001; 3: 38-43.
 - 81 Lerner A, Sigal M, Bacalu A, Shiff R, Burganski I, Gelkopf M. A naltrexone double blind placebo controlled study in Israel. Israel J Psychiatry Related Sci 1992; 29: 36-43.
 - 82 D'Ippoliti D, Davoli M, Perucci CA, Pasqualini F, Bargagli AM. Retention in treatment of heroin users in Italy: the role of treatment type y of methadone maintenance dosage. Drug Alcohol Depend 1998; 52: 167-71.
 - 83 Villalbí JR, Brugal MT. Sobre la epidemia de heroína, su impacto, su contexto y las políticas sanitarias. Med Clin (Barc) 1999; 112: 736-7.
 - 84 Dole VP, Nyswyer ME. A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction. JAMA 1965; 193: 80-4.
 - 85 Kosten TR, Rounsaville BJ, Kleber HD. Multidimensionality y prediction of treatment

- outcome in opioid addicts: 2.5-year follow-up. *Compr Psychiatry* 1987; 28: 3-13.
- 86 Nurco DN, Ball JC, Shaffer JW, Hanlon TE. The criminality of narcotic addicts. *J Nerv Ment Dis* 1985; 173: 94-102.
- 87 Brahen LS, Henderson RK, Capone T, Kordal N. Naltrexone treatment in a jail work-release program. *J Clin Psychiatry* 1984; 45: 49-52.
- 88 Sánchez-Carbonell J, Brigos B, Camí J. Evolución de una muestra de heroinómanos dos años después del inicio del tratamiento (proyecto EMETYST). *Med Clin (Barc)* 1989; 92:135-39.
- 89 Hollister LE. Clinical evaluation of naltrexone treatment of opiate-dependent individuals. Report of the National Research Council Committee on Clinical Evaluation of Narcotic Antagonists. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 335-40.
- 90 Madanes J, Dukes J, Harbin H. Family ties of heroin addicts. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 889-94.
- 91 Kaufman E. Family systems y family therapy of substance abuse: An overview of two decades of research y clinical experience. *Int J Addict* 1985; 20: 897-916.
- 92 Lana Beaumont E. Antagonistas opiáceos. Nuestra experiencia con el uso de naltrexona. *Informaciones psiquiátricas* 1996; 143: 93-104.
- 93 Warner EA, Kosten TR, O'Connor PG. Pharmacotherapy for opioid y cocaine abuse. *Med Clin North Am* 1997; 81: 909-15.
- 94 Arias F, Ochoa E. Retención en los programas de deshabituación con naltrexona. En: Ochoa Mangado E. Antagonistas opiáceos en las dependencias. *Clínica de la Naltrexona*. Col. *Psiquiatría* 21. Dir. Prof. Sáiz Ruiz J. Barcelona: Ed. Ars Medica. *Psiquiatría Editores SL*; 2001; 83-94.
- 95 Rounsaville BJ, Weissman MM, Kleber HD. The significance of alcoholism in treated opiate addicts. *J Nerv Ment Dis* 1982; 170: 479-88.
- 96 Ochoa E, Arias F, Somoza JC, López-Ibor JJ. Tratamiento con naltrexona en dependientes de opiáceos: dos años y medio de seguimiento. *Arch Neurobiol* 1992; 55: 224-7.
- 97 Allison M, Hubbard RL. Drug abuse treatment process: A review of the literature. *Int J Addict* 1985; 20: 1321-45.
- 98 Madoz-Gúrpide A, Sais-Amorim A, Baca-García E, Ochoa E. Aspectos criminológicos en pacientes adictos a heroína: Relación entre toxicomanía y delincuencia. *Actas Esp Psiquiatr* 2001; 29: 221-7.
- 99 Arias F. Comorbilidad de trastornos psiquiátrico y trastornos adictivos. En: Ochoa Mangado E. Antagonistas opiáceos en las dependencias. *Clínica de la Naltrexona*. Col. *Psiquiatría* 21. Dir. Prof. Sáiz Ruiz J. Barcelona: Ed. Ars Medica. *Psiquiatría Editores SL*; 2001; 105-25.
- 100 Cottler LB, Compton WM, Ben-Abdallah A, Horne M, Claverie D. Achieving a 96.6 percent follow-up rate in a longitudinal study of drug abusers. *Drug Alcohol Depend* 1996; 41: 209-17.
- 101 Hser YI, Hoffman V, Grella CE, Anglin MD. A 33-year follow-up of narcotics addicts. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 503-8.
- 102 Szapocznick J, Ladner R. Factors related to successful retention in methadone maintenance: a review. *Int J Addict* 1977; 12: 1067-85.
- 103 Dole VP, Joseph HJ. Long term outcome of patients treated with methadone maintenance. *Ann NY Acad Sci* 1978; 311:181-9.
- 104 Forteza J, Mestre L, Serra J, Gallo J, Altes J. Nuestra experiencia en 100 tratamientos con naltrexona. *Adicciones* 1989; 1: 83-95.
- 105 Madoz-Gúrpide A, Ochoa E, Baca-García E. A review of naltrexone maintenance programs: effectiveness, predictors y profile. *Med Clin (Barc)*. 2002; 119:351-5.
- 106 Murphy GM Jr. Assessing therapist success. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 195-99.
- 107 Gerra G, Zaimovic A, Rustichelli P, Fontanesi B, Zambelli U, Timpano M, Bocchi C, Delsignore R. Rapid opiate detoxication in outpatient treatment: relationship with naltrexone compliance. *J Subst Abuse Treat* 2000; 18: 185-91.
- 108 Tennant FS, Rawson RA, Cohen AJ, Mann A. Clinical experience with naltrexone in suburban opioid addicts. *J Clin Psychiatry* 1984; 45: 42-5.
- 109 Landabaso MA, Fernández B, Sanz J, Ruíz de Apodaca J, Pérez B, Gutiérrez-Fraile M, Estudio de la evolución (1990-1993) de adictos a opiáceos en programas de antagonistas. *Adicciones* 1996; 8: 67-74.

- 110 Stone-Washton N, Resnick RB, Washton AM. Naltrexone y psychotherapy. NIDA Res Monograph 1981; 41: 505-7.
- 111 O'Brien CP, Woody GE, McLellan T. Psychiatric disorders in opioid-dependent patients. J Clin Psychiatry 1984; 45: 9-13.
- 112 Kirchmayer U, Davoli M, Verster A. Naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev 2000 (2): CD001333.
- 113 Anton RF, Hogan I, Jalali B, Riordan CE, Kleber HD. Multiple family therapy y naltrexone in the treatment of opiate dependence. Drug Alcohol Depend 1981; 8: 157-68.
- 114 Rothenberg JL, Sullivan MA, Church SH, Seracini A, Collins E, Kleber HD, Nunes EV. Behavioral naltrexone therapy: an integrated treatment for opiate dependence. J Subst Abuse Treat 2002; 23:351-60.
- 115 Rawson RA, Tennant FS. Five-year follow-up of opiate addicts with naltrexone y behavior therapy. NIDA Res Monogr Ser 1984; 49: 289-95.
- 116 Craig RJ, Rogalski C, Veltri D. Predicting treatment dropouts from a Drug Abuse Rehabilitation Program. Int J Addict 1982; 17: 641-53.
- 117 Craig RJ. Reducing the treatment drop-out rate in drug abuse programs. J Subst Abuse Treat 1985; 2: 209-19.
- 118 Madoz-Gúrpide A, Barbudo E, Navio M, Villoria L, Ochoa E. Addiction characteristics as prognostic factors in opiate dependence treated with naltrexone. Actas Esp Psiquiatr 2004; 32:199-210.
- 119 Brewer DD, Catalano RF, Haggerty K, Gainey RR, Fleming CB. A meta-analysis of predictors of continued drug use during y after treatment for opiate addiction. Addiction 1998; 93: 73-92.
- 120 Judson BA, Goldstein A. Naltrexone treatment of heroin addiction: one-year follow-up. Drug Alcohol Depend 1984; 13: 357-65.
- 121 Melus R, Gutierrez T. Programa de mantenimiento con naltrexona: seguimiento a los 12 meses. Adicciones 1996; 8: 5-18.
- 122 Resnick R, Aronoff M, Lonborg G, et al. Clinical efficacy of naltrexone: a one year follow up. NIDA Res Monogr 1976; 9: 114-7.
- 123 Lewis DC, Mayer J, Hersch RG, Black R. Narcotic antagonist treatment: clinical experience with naltrexone. Int J Addict 1978; 13: 961-73. (124 Capone T, Brahen L, Condren R, Kordal N, Melchionda R, Peterson M. Retention and outcome in a narcotic antagonist treatment program. J Clin Psychol 1986; 42: 825-33.
- 125 López-Ibor AJ, Perez de los CJ, Ochoa E, Hernandez HM. Tratamiento de mantenimiento de la dependencia a opiáceos en una clinica de naltrexona. Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines 1990; 18: 296-305.

Programas de prescripción de heroína

MIGUEL MARSET

Jefe Clínico en el Servicio de Abuso de Sustancias. Director del Programa de Prescripción de Heroína. PEPS.
Departamento de Psiquiatría. Hospitales Universitarios de Ginebra.

Enviar correspondencia a: Dr. Miguel Marset. Programme PEPS. Service d'abus de substances. 22, rue du Nant, 1207 Genève Suisse.
Teléfono: +41228499690. Fax: +41228499699. e-mail: miguel.marset@hcuge.ch

RESUMEN

Los programas de prescripción de heroína se sitúan en el marco de un abordaje terapéutico y de reducción de daños. Estos tienen su propia especificidad clínica en relación a otros programas con agonistas: 1) la prescripción diversificada e individualizada de agonistas opioides apoyados en la diacetilmorfina (heroína), 2) El abordaje de la vía intravenosa como vía de administración de tratamientos que permite la integración del trastorno físico a la dinámica psicológica del sujeto y una aproximación al placer inherente a todo consumo de heroína y, 3) la intensidad en el seguimiento que permite el establecimiento de un programa terapéutico global e interdisciplinar, muy estructurado, que responde al abordaje del policonsumo y de los trastornos psiquiátricos y al seguimiento del proceso de ruptura del drogodependiente con la marginalidad y con la ilegalidad.

Aunque la heroína se prescribe para el tratamiento de dependientes a opioides en el Reino Unido desde 1926 es, sin embargo, desde la experiencia suiza que estos programas se inspiran y se extienden en Europa. Desde esta perspectiva se aborda el presente trabajo, aportando un modelo terapéutico contrastado a un enfoque que admite las particularidades propias de cada contexto socio-cultural, sanitario y político.

La prescripción de heroína es técnicamente posible, puede llevarse a cabo de un modo seguro, es clínicamente eficaz en la gran mayoría de los casos y constituye un recurso más, complementario en una red de atención al drogodependiente.

Palabras clave: heroína, diacetilmorfina, agonistas opioides, comorbilidad psiquiátrica, reducción de daños.

ABSTRACT

The programs of heroine prescription are situated within a structure of therapeutic approach to treatment and reduction of harm to the subject. These have their own clinical specificity in relation to other programs with agonists: 1) the diversified and individualized prescription of agonists opiates supported in the diacetylmorphine (heroin) 2) The intravenous method administration of treatments allows the integration of physical dysfunction with the patient's psychological dynamics and an approximation of the inherent pleasure of heroine consumption and, 3) the intensity in the treatment that allows the establishment of a very structured global therapeutic and interdisciplinary program so that the subject responds to the treatment of the policonsumption of the psychiatric dysfunctions and to marginalization in society the process of breaking the drug dependency including the illegality of drug use.

Heroin is prescribed for the treatment of subjects addicts to opiates in the United Kingdom since 1926, however, the Swiss experience that with these programs inspire and extend to Europe. With this perspective in mind we approach the present chapter, contributing a therapeutic model contrasted to a focus that it admits the particular characteristics of each socio-cultural sanitarian and political context.

Heroin's prescription is technically possible; it can be carried out in a safe way, it is clinically effective in a great majority of the cases and it constitutes an additional complementary resource in a network which focuses on drug dependency.

Key words: heroin, diacetylmorphine, agonist's opiates, comorbidity psychiatric, harm reduction.

*“Cambiar es una operación
extremadamente dolorosa en el
campo de las drogodependencias”*

Annie Mino

INTRODUCCION

Los programas de tratamiento a base de agonistas opioides se han presentado clásicamente como antagonicos a un proyecto de abstinencia y su introducción en España y en otros países de nuestro entorno no ha estado exenta de una gran polémica, social, política y científica. Estos eran planteados desde ópticas de reducción de daños, limitando la accesibilidad y desarrollándose en ocasiones como tratamientos paliativos o compasivos. La epidemia del SIDA con los drogodependientes como una de las poblaciones más castigadas y según Annie Mino, también la toma de conciencia de nuestras propias limitaciones terapéuticas, han sido factores determinantes para promover el replanteamiento y caminar hacia la diversificación y aún más hacia la integración de nuestras opciones terapéuticas. Las propuestas de reducción de daños dirigidas a la población drogodependiente nos han aportado resultados positivos y pruebas de su eficacia y viabilidad. Los drogodependientes son retenidos en la red sanitaria. Su salud física, psíquica, su integración social y su calidad de vida mejoran. Existe, sin embargo, una población de usuarios gravemente afectada, que escapa de los programas asistenciales clásicos, que siguen pidiendo ayuda social y tratamiento médico y para los que van destinados los programas de prescripción de heroína (PPH).

Aunque la heroína se ha prescrito, desde 1926, para el tratamiento de dependientes a opioides en el Reino Unido es, sin embargo, desde la experiencia suiza que estos programas se inspiran y se extienden en Europa, aportando los elementos terapéuticos necesarios para alcanzar su validez y eficacia en el tratamiento de la población a la que van

destinados. Se puede por tanto afirmar, después de una década de tratamiento a aproximadamente 1700 usuarios con dependencia severa, que la diacetilmorfina (DAM) se puede prescribir en condiciones de seguridad y con eficacia terapéutica. Desde esta perspectiva se aporta en este artículo un modelo terapéutico contrastado a un enfoque que admite las particularidades propias de cada contexto socio-cultural y político.

Los PPH se sitúan en el marco de un abordaje terapéutico y de reducción de daños integrado en la red asistencial pública para drogodependientes. Estos no reemplazan a los programas de acercamiento y acogida ni son salas de consumo higiénico. Estas últimas son iniciativas más próximas a los usuarios que no plantean el abordaje terapéutico de la adicción, sino el reconocimiento de la misma y su práctica en las mejores condiciones de higiene, así como intervenciones de emergencia social desde el abordaje de la marginación y del deterioro socio-sanitario que estas personas padecen.

ANTECEDENTES DE LOS PROGRAMAS DE PRESCRIPCIÓN DE HEROINA

La heroína es un derivado semisintético del opio sintetizado a finales del siglo XIX por H. Dreser por acetilación de la morfina base y fue en su origen ensayada para el tratamiento de la tos y de la disnea en pacientes asmáticos y tuberculosos. En el año 1900 se habla de sus ventajas sobre la morfina y se propone como remedio contra la morfomanía y la opiomanía pretendiendo carecer de propiedades adictógenas. Como ventaja se le atribuía, además, un efecto estimulante del estado de ánimo. Pasando por la adopción de diferentes medidas de control, su venta ha sido libre durante muchos años. En 1951 la OMS la proscribió de la farmacopea. En 1961 la Convención Única de los Estupefacientes la clasifica entre las drogas particularmente peligrosas pero le reserva un status experimental en el contexto de es-

tudios estrictamente controlados. Desde su exclusión la cuestión de la legalización de la heroína aparece regularmente en la literatura científica en el marco del tratamiento del dolor (Mino, 1999).

Reino Unido

La heroína se prescribe en el Reino Unido desde principios del siglo XX. En 1926 se diseñó una política definida como «*Britsch System*» caracterizándose por la flexibilidad y la diversidad. Para los clínicos británicos la política prescriptiva comportaba todos los opioides de la farmacopea. La dependencia opiácea alcanzaba a una población en general bien insertada en la sociedad, cuyo origen era habitualmente iatrogénico. Hacia el final de la década de los 50, aumentó el número de drogodependientes y se modificaron sus características, siendo más una población joven que consumía de manera recreativa. Se observó un cierto laxismo del sistema y el llamado «*Brain Committee*», en 1964, reafirmó el «*Britsch System*» pero redefinió el marco legal de la prescripción de opioides con la notificación obligatoria de los drogodependientes, la instalación de clínicas para la dependencia de drogas y la restricción de la libertad de prescripción de opioides inyectables a los médicos con una licencia especial. De 1968 a 1986, se desarrolló una vasta red de atención al drogodependiente focalizada sobre la desintoxicación y la reinserción fuera del campo médico, pasando de la heroína intravenosa a la metadona intravenosa y de ésta a la metadona oral. Las Unidades de Drogodependencias (UDDs) se orientaban hacia la abstinencia y a la sustitución con metadona. La prescripción de heroína aparecía, sin embargo, como una de las recomendaciones del Consejo de Vigilancia del consumo de drogas en relación a los problemas del SIDA de 1988 a 1989 y se hablaba de que la política de reducción de daños, de la cual la política prescriptiva era sólo una parte constituyente, no era antagónica de un objetivo de abstinencia en el futuro, siendo ésta una etapa más en un largo proceso de cambio.

En 1980 las UDDs se establecieron en la región de Merseyside, la ciudad de Liverpool y sus alrededores, con las experiencias de John Marks cuyo objetivo fundamental era la mejora de la accesibilidad de los usuarios. Se implantó un programa amplio de reducción de daños que incluía el intercambio de jeringas. Sobre el terreno se desarrolló la participación de usuarios y ex-usuarios que realizaban un trabajo de acercamiento, dirigido por Allan Parry de 1986 a 1991 implicando a los pequeños traficantes en la distribución de material de inyección. La política de prescripción de opioides comprendiendo las formas inyectable fue muy importante desde 1985 en esta región, en la que se podía prescribir metadona, heroína, cocaína, anfetaminas por vía oral, fumada e inyectada. Los resultados pueden considerarse como muy aceptables en cuanto a la reducción de daños. Esta es la región que menos tasas de seropositividad VIH tiene en todo el Reino Unido con datos basados en los usuarios de los programas de intercambio de jeringas (0,1% en relación al 7% del RU), así como una disminución importante de las conductas de riesgo (el 10% dice compartir jeringas y el 90% las intercambia, contra el 30% y el 60% en el resto del RU). En 1990 la prevalencia por el VIH es la más baja del país (1% contra el 13,5% de la media nacional). A pesar de ello, la heroína prescrita descendió en un 40% entre 1971 y 1978. Las prescripciones se limitaban aún en el tiempo y en las dosis. Progresivamente se instaló una visión claramente prohibicionista que aisló la experiencia de Jhon Marks hasta su marginalización y cese en 1994. En abril de 1995 se vio obligado a abandonar la clínica de Widnes donde la experiencia de Liverpool había comenzado 10 años antes. Sus cifras muestran, sin embargo, que la prescripción de heroína y cocaína lejos de generalizarse formaban parte del conjunto de prestaciones sanitarias propuestas y concernían a una minoría de drogodependientes, respondiendo al principio de diversificación de la oferta asistencial. En sus dos primeros años la Hop Street Clinic trató 1019 pacientes, y sólo cinco fueron tratados con heroína. En 1991 en sus tres clínicas de la región de Liverpool

se habían tratado 3459 adictos de los cuales sólo 200 recibieron heroína o cocaína. El resto participaba en programas de metadona (Henman, 1985).

A pesar de esta experiencia las evaluaciones científicas son escasas. El único ensayo clínico con asignación aleatoria que se realizó fue a mediados de los años 70 (Hartnoll, Mitcheson, Battersby, Brown, Ellis, Fleming, et al., 1980). Sus resultados demostraron la factibilidad y la seguridad de la prescripción de heroína inyectada pero no demostraron de forma concluyente la superioridad de la heroína inyectada sobre la metadona oral. La mejoría fue en términos de tasas de retención y de la disminución de las actividades ilegales. Caben destacar algunos problemas metodológicos, entre ellos que la prescripción de heroína no representa el grupo experimental sino el grupo control. Por otro lado las dosis administradas fueron muy bajas (60 mg/día) ya que en ese momento no se habían establecido las bioequivalencias entre la heroína inyectada y la metadona oral. Estudios más recientes de tipo observacional, (McCusker y Davies, 1996; Metrebian, Shanahan, Wells, y Stimson, 1998) utilizaron dosis más elevadas aunque todavía insuficientes, entre 160 y 200 mg/día, confirmando los resultados anteriores. Desde hace algunos años se observa un regreso hacia la situación anterior de prescripción de heroína inyectable (Strang y Gossop, 1996). Actualmente está en estudio un protocolo, siguiendo el modelo suizo.

Holanda

En Holanda, se discutió la administración de opioides inyectables a los drogodependientes desde principios de los años 70. De 1962 a 1972, Amsterdam se convirtió en un punto de atracción de los movimientos de protesta con la llegada masiva de heroína barata y el aumento vertiginoso del número de usuarios. La situación era muy conflictiva con un aumento importante de la delincuencia y del mercado ilegal y, la estigmatización y criminalización de los consumidores de

drogas. El deterioro constante del estado sanitario y social de los mismos promovió el desarrollo de los programas de reducción de daños junto a la represión del tráfico. La aplicación de la ley ofreció, sin embargo, multitud de posibilidades a los drogodependientes desde el punto de vista terapéutico. En Holanda se prescribía ampliamente la metadona oral ya sea en programas de bajo umbral o en programas orientados hacia la abstinencia, coexistiendo con los llamados « libres de drogas ». Con objeto de mejorar la accesibilidad de los adictos a la red sanitaria se propusieron en varias ocasiones la puesta en marcha de PPH, especialmente en 1977, en 1979, en 1982, en 1985 y en 1988. Estas 3 últimas en relación con el problema del SIDA y la de 1988 con objetivos humanitarios. Un ensayo clínico a principios de los años 80 merece ser reseñado. Un médico privado prescribía morfina y anfetaminas. La experiencia carecía del apoyo institucional necesario para hacer frente a todas las demandas y ofrecer una calidad asistencial mínima y acabó fracasando. A finales de 1981 se autorizó una distribución de morfina a título experimental para un máximo de 60 pacientes pero sólo participan 37. El programa comenzó en 1983 y los últimos pacientes lo terminaron en mayo de 1987. Esta inconsistente experiencia permitió, sin embargo, sacar algunas conclusiones interesantes. La primera fue que la cantidad de morfina podía mantenerse con dosis relativamente estables por lo que el miedo a un aumento constante de las dosis por efecto de la tolerancia parecía injustificado. Un efecto negativo fue el consumo de anfetaminas con el probable fin de aumentar el efecto euforizante y obtener una sensación subjetiva próxima a la de la heroína. No aparecieron problemas importantes de consumo de cocaína ni de alcohol, y el consumo de benzodiazepinas y de otros hipnóticos fue insignificante.

Estados Unidos

Los Estados Unidos constituyen la cuna de la política prohibicionista desde principios

del siglo XX. A pesar de ello existen intensos debates entre partidarios de la prohibición, de una política sanitaria que permita la sustitución con opioides y de una política abiertamente liberal. En EE.UU se pueden distinguir 4 periodos (Mino, 1999):

Hasta 1914: la drogodependencia era considerada como un problema médico definido como una enfermedad crónica para la que no hay curación sino tratamientos sintomáticos gracias a la sustitución.

Desde 1914 hasta 1923: aparecen los movimientos de templanza, originados ya a finales del XIX, y se instala la política prohibicionista. En principio nada impide a los médicos la prescripción pero con fines legítimamente terapéuticos. Sin embargo los tratamientos para morfinómanos y heroínómanos no se conciben como portadores de « fines terapéuticos » moralmente aceptables. Para hacer frente a esta nueva situación aparecen las « narcotics clinics ». Unas realizaban desintoxicaciones rápidas y otras mantenimiento. La más característica fue la de la ciudad de Shreveport que abrió un servicio de desintoxicación y de tratamiento de las enfermedades venéreas. Se prescribía esencialmente morfina (98%). El resto heroína o codeína. Las inyecciones se realizaban por vía subcutánea o intravenosa. El 80% de las dependencias eran de origen iatrogénico (enfermedades venéreas, reumatismos, trastornos respiratorios y secuelas de cirugías). La estabilidad de la dosis se alcanzaba fácilmente y los pacientes no presentaban ni sedación ni euforia. No se observaron sobredosis ni complicaciones somáticas en relación a la prescripción.

Entre 1923 y 1965 la política sobre drogas se orientó absolutamente hacia la abstinencia. En 1955 la Academia de Medicina de Nueva York protestó contra la reglamentación federal que impedía a los médicos la prescripción de opioides a los adictos con el fin de favorecer una vida normal hasta que considerasen su desintoxicación. En 1959 esta misma academia junto a la Asociación de Juristas Americanos pidió la flexibilidad de las penas aplicadas a los adictos y el esta-

blecimiento de un programa experimental de sustitución. Estas recomendaciones fueron reiteradas por la Academia y por la Comisión consultiva del Presidente Kennedy sobre drogas. En 1963, Dole y Nyswander emprenden las primeras experiencias de sustitución y publicaron en 1965 sus resultados con metadona. Su objetivo era controlar las manifestaciones de abstinencia y bloquear los efectos euforizantes de la heroína, permitiendo la puesta en marcha de programas psico-sociales. El objetivo no era la abstinencia sino la reinserción psico-social.

A partir de los años 70, reaparecen los debates sobre los mantenimientos con metadona o con heroína y se proponen tres experiencias: una en Michigan con heroína, otra, también con heroína en Nueva York y otra la propone Goldstein en California, el programa STEPS. Se trataba de un programa de tratamiento secuencial con un encuadre psico-social importante con objetivos de rehabilitación y que utilizaba en diferentes etapas morfina, primero por vía intravenosa y después por vía subcutánea, metadona, LAAM, naltrexona tras el paciente desintoxicado y posteriormente sin ningún producto se trabajaría en su reinserción. Ninguna de ellas se puso en marcha. En este periodo, en el contexto norteamericano, el mantenimiento es considerado como el fracaso de la desintoxicación y por lo tanto de la capacidad de vivir sin dependencia. En la actualidad, los esfuerzos se dirigen hacia la optimización de los programas de metadona, mejorando de la accesibilidad y la calidad de los mismos.

Australia

En Australia se presentó un proyecto muy ambicioso de prescripción inyectable de DAM en cuatro fases: establecimiento de los principios conceptuales de base, viabilidad logística, estudio piloto y ensayo clínico. La propuesta para el diseño del ensayo sería la asignación aleatoria a un grupo experimental que utilizaría la DAM y/o la metadona en inyección, fumada y/o por vía oral y a un

grupo control de metadona oral. A pesar de que esta iniciativa fue aprobada en 1997 por el Consejo Ministerial de Estrategias sobre Drogas, la fase de ensayo se bloqueó políticamente (Bammer, Douglas, Moore y Chap-pell, 1992).

Otros Países: Canadá, Suecia, Italia, Bél-gica y Francia

Otros países han propuesto también, en algún momento, iniciativas que incluían prescripciones inyectables de opioides. En Cana-dá, en 1984, se propone la reintroducción de la heroína como antiálgico y en 1997 para tra-tamiento de drogodependientes. En Suecia, su deficiente estructuración llevo al fracaso a un proyecto de prescripción de morfina y de anfetaminas en los años 60. En Italia, entre 1980 y 1982 se prescribió metadona oral y morfina inyectable. Hay muy poca documen-tación al respecto y no se practicó ninguna evaluación. Algunos países, como Bélgica y Francia, han mostrado también su interés a través de proyectos de investigación que no han tenido aún la autorizaciones político-ad-ministrativas necesarias.

Suiza

Los PPH en Suiza se enmarcaron a la ne-cesidad de dar una respuesta a la grave situa-ción que ciertos drogodependientes por vía intravenosa presentaban y que por diferentes razones no habían respondido a los progra-mas clásicos de tratamiento. Hasta 1986, la política oficial suiza estaba esencialmente enfocada hacia la abstinencia, incluyendo, se-gún los diferentes cantones, la prescripción de tratamientos con metadona. Desde 1986 a 1991, el fracaso de las escenas abiertas de Berna y Zurich y la situación desencadenada por la epidemia del SIDA, abrió un proceso de reflexión que desembocó en la realización de un informe federal con el fin de actualizar los diferentes estudios científicos en materia de prescripción bajo control médico de heroína y morfina a nivel internacional. Este infor-

me concluyó que las políticas de reducción de daños, de las que la prescripción inyecta-ble de heroína o de morfina era un aspecto difícilmente dissociable de los demás, aporta-ban pruebas que validaban sus hipótesis. Los adictos estaban mejor retenidos en la red sanitaria, su salud física y psico-social me-joraban, los mensajes preventivos eran asi-milados de manera sensiblemente superior y la delincuencia en relación a la búsqueda del producto disminuía. El informe aconsejó el desarrollo de estrategias terapéuticas en un contexto experimental y evaluable (Mino, 1994 a y b).

Las escenas abiertas, que en principio pretendían ejercer un control sobre el con-sumo y el tráfico de drogas, generaron innu-merables problemas en términos de daños asociados al consumo. Sin embargo permitió hacer visible el fenómeno, sensibilizando a la opinión pública y a la clase política. El Instituto de Medicina Social y Preventiva de la Universidad de Lausanne a demanda del Departamento Federal de Salud Pública (OFSP) realizó una encuesta entre enero y febrero de 1994 sobre las actitudes y opiniones de la opinión pública frente a los problemas relacionados con las drogas. Los resultados más significativos fueron los siguientes: más de la mitad de la población (60%) se consideraba afectada por estos problemas. La droga era ante todo percibida como un problema social (76%) y el adicto como un enfermo (67%). La drogodepen-dencia era una enfermedad curable (75%). A pesar de todo, al usuario se le vía como a un marginal y se le tenía miedo. El 83% declaró no tener inconveniente en que se instalase un centro de tratamiento en su barrio. El 75% era partidario de la prescripción bajo control médico y un porcentaje similar era partidario de los locales de inyección. Por el contrario, el consumo o la venta libre de las llamadas "drogas duras" era rechazado por más del 80%.

En 1992, el gobierno suizo decidió apoyar la prescripción de morfina y de metadona in-yectables bajo control médico y secundaria-mente, de heroína, con el objetivo de tratar a

los usuarios que hubieran fracasado en otros tratamientos. En 1995 se cerraban los últimos lugares de encuentro visibles de usuarios. En enero de 1994 se abrió el primer PPH en Zurich. En 1996, vistos los primeros resultados positivos de los ensayos clínicos, se revisó la ley federal sobre estupefacientes para mantenerlos, pero además se despenalizó el consumo así como la posesión para uso personal. En mayo de 1998 se mantuvo la reforma y se ampliaron las plazas de tratamiento. En octubre del mismo año se acabó la fase experimental y los programas de heroína se convirtieron en un recurso más en la red de atención a drogodependientes. Desde Julio de 2002 estos tratamientos están integrados y financiados por el sistema de salud.

La política general sobre drogodependencias se estructuró, en Suiza y en Ginebra, sobre cuatro pilares de intervención: la prevención, la represión según el principio de oportunidad para someterse a tratamiento, la terapia y la reducción de daños. Entre 12.000 y 13.000 usuarios siguen en programas de metadona. Existen 1.300 plazas de tratamiento en comunidades terapéuticas y, entre 3.000 y 4.000, tienen un seguimiento ambulatorio sin sustitución. Esta política, en Ginebra, ha dado resultados muy positivos en cuanto al seguimiento y a la reducción de daños. Alrededor del 60% de los usuarios están en tratamiento y el 90% han estado de una u otra manera en contacto con la red sanitaria. El 52% de los que empezaban una tratamiento, en 1985, con metadona eran seropositivos al VIH. En 1995, el 8%. La prevalencia al VIH en los tratamientos de mantenimiento con metadona, en 1985, era del 37%. En 1995 del 10%. La seroconversión en los programas de MTD es inferior al 1% y en las desintoxicaciones ambulatorias, que es con frecuencia el primer tratamiento que realiza un usuario Ginebra, la tasa de seroprevalencia es inferior al 4%.

Evaluación de los PPH suizos

Los PPH suizos se han evaluado en dos estudios. El primero, un estudio prospectivo

simple multicéntrico (Uchtenhagen, 1997), llegó a las siguientes conclusiones: a) En relación a los aspectos farmacológicos y toxicológicos, la heroína presentó menos aspectos negativos que la morfina y la metadona i.v; y no se describieron contraindicaciones mayores para la prescripción de heroína aunque se aconsejó mucha precaución en caso de epilepsia; el riesgo de sobredosis continuo siendo real en caso de utilización concomitante de sustancias no prescritas aunque no se observó ninguna sobredosis mortal; b) la atracción y la retención en tratamiento era significativamente mejor con heroína (retención a los 6 meses fue del 89% y a los 18 meses del 69%); c) en relación a los usuarios más gravemente afectados; se observó una mejoría significativa de la salud mental y física con elevado cumplimiento de los tratamientos médicos y psiquiátricos prescritos; todos los participantes tuvieron un alojamiento a los 6 meses; el número de desempleados aumentó ligeramente aunque el trabajo estable también aumentó; el consumo de heroína ilegal y de cocaína disminuyó rápida y significativamente, el de benzodiazepinas descendió más lentamente, los consumos de cannabis y de alcohol continuaron estables; d) disminución significativa de las actividades delictivas y además la prescripción de heroína fue también factible en un centro penitenciario.

El segundo estudio específico de Ginebra (Perneger, Giner, Del Rio, y Mino, 1998) era un ensayo clínico con atribución aleatoria, en el que se comparó la prescripción diversificada de agonistas opioides apoyada en la DAM (con metadona o morfina) con un grupo control en lista de espera (la mayoría en programas de metadona). Los resultados para el grupo tratado con DAM fueron significativamente diferentes en relación al grupo control con una mejoría generalizada en todos los parámetros estudiados: mejoría significativa de la salud mental, disminución de las tentativas de suicidio, aumento de los tratamientos emprendidos por problemas de tipo psicológico; mejoría del funcionamiento social, disminución del consumo de heroína

ilegal y del consumo no médico de benzodiazepinas; disminución de los procesos penales, de las ganancias derivadas del tráfico de drogas y de los actos delictivos (tenencia y consumo de drogas, robos). Desde la perspectiva médica, los pacientes fueron seguidos regularmente por sus enfermedades, no se observaron seroconversiones al VIH con una mejoría significativa de los problemas dermatológicos, del estado nutricional y del sistema venoso.

La evaluación se complementó con otros estudios sobre la calidad de vida (Dadorz, Broers, Giner y Mino, 1998) y en el que observó una mejoría en casi todas las áreas estudiadas, siendo significativas especialmente en las que se refieren al tiempo libre, los recursos económicos, las preocupaciones y las relaciones de pareja y otro estudio sobre el impacto sobre la delincuencia y la criminalidad en el que se observó una disminución global de la delincuencia del 80% en los pacientes seguidos en los PPH (Killias, Aebi, Ribeaud y Rabasa, 2002).

En definitiva se llegó a la conclusión de que los PPH, en el contexto socio-cultural y político en el que se desarrollaban y para la población de adictos a la que iban destinados, eran eficaces y perfectamente factibles. Este aspecto fue reconocido por el comité de expertos encargados de evaluar estos programas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Ali, Auriacombe, Casas, Cottler, Farrel, Kleiber, et al., 2000), destacando la calidad asistencial y la mejoría clínica y social de los drogodependientes tratados. Esta evaluación, concluye además en señalar ciertos errores metodológicos y aconsejar la realización de nuevos ensayos clínicos controlados que confirme las hipótesis iniciales y determine cuál sería el opioide de elección y la vía de administración de elección en el tratamiento de pacientes adictos a la heroína. Estos deberían incluir tratamientos con agonistas de larga vida media por vía oral y apoyo psicosocial permitiendo la evaluación de la contribución de estos a los beneficios de los tratamientos farmacológicos.

Es importante señalar que los ensayos clínicos con este tipo de población son de difícil aplicabilidad al mundo clínico asistencial fuera del marco experimental. La inestabilidad clínica, propia de una población con un perfil de gravedad de la dependencia importante, que se somete a tratamiento en situación de crisis y habiendo fracasado en todas las tentativas anteriores dificulta la protocolización de la intervención y la metodología del ensayo hasta el punto de comprometer su viabilidad. Esta población queda con frecuencia fuera de los ensayos clínicos controlados (Marset, Hevia, Carrasco, Perea, Aceijas, Ballesta, et al., 2002).

La OMS, impulsora de una red internacional de tratamientos para adictos a opioides manifiesta su interés en la definición de estándares de tratamiento, en su duración óptima, en clarificar el lugar de la DAM en el contexto de los demás programas con agonistas y el establecimiento de un marco común del análisis de la eficacia y de la relación coste-beneficio de los tratamientos de la dependencia a la heroína (Monteiro, 2001). Un estudio sobre la evaluación de los costes y beneficios de los programas suizos concluye en la rentabilidad de estos programas (Frei, 2000). Los costes en 1997, fueron evaluados en aproximadamente 34€ al día. Sin embargo esta población sin tratamiento (urgencias psiquiátricas y somáticas, hospitalizaciones psiquiátricas, traumatológicas, infecciosas, estancias en prisión, costes de la delincuencia, estancias en prisión, ayuda social, etc.) genera unos costos que se elevan a 64€ al día. La ganancia resultante ha sido pues estimada en 30€. Un nuevo cálculo realizado en 2001 estima la ganancia en 40€ por persona y por día (OFSP, 2001).

Finalmente, la integración social del programa ha sido satisfactoria viéndose reflejada en el respaldo popular que ha recibido en varias ocasiones, especialmente en Septiembre de 1997 con un 82% de rechazo a una iniciativa que los pretendía eliminar y en Junio de 1999 con un 60% de apoyo frente a otra iniciativa que los pretendía regular.

SITUACIÓN ACTUAL DE LOS PROGRAMAS DE PRESCRIPCIÓN DE HEROÍNA

En la actualidad, los PPH están integrados en la red asistencial para drogodependientes en Suiza y en Holanda. Al margen de estos dos países, tres proyectos se encuentran en fase experimental en Alemania y en España.

Alemania

En Alemania, un ensayo multicéntrico se puso en marcha en Julio de 2002 comparando, con asignación aleatoria, el tratamiento de DAM inyectable con un grupo control de metadona oral. Además evalúa el impacto del tratamiento psico-social (Lindlahr, 2001).

España

En España, la comunidad de Andalucía, en 2003, y la de Cataluña en 2004 han puesto en marcha respectivamente dos ensayos clínicos que se encuentran en fase de experimentación. Cataluña lo hace con DAM por vía oral comparándola con asignación aleatoria en doble ciego a la morfina y a la metadona así mismo por vía oral en un ensayo multicéntrico en la ciudad de Barcelona. El proyecto andaluz, inspirado del ginebrino y diseñado metodológicamente en la Escuela Andaluza de Salud Pública realiza, en Granada, un ensayo clínico aleatorizado en fase III que trata de demostrar que la prescripción diversificada, individualizada y protocolizada de agonistas opioides apoyada en la DAM por vía intravenosa es más eficaz que la metadona oral, ambas con apoyo médico-psico-social, en la mejoría de la salud física y mental y en la integración social de sujetos dependientes a opioides por vía intravenosa que hayan fracasado anteriormente en, al menos, dos tratamientos convencionales disponibles. El grupo experimental es tratado con heroína intravenosa y con metadona oral y el grupo control con metadona oral (Marset et al., 2001; Marset, François, Broers y Croquette-Krokar, 2003; Zunzunegui, Perea-Milla, Romero, March, Carrasco, Giner, et al., 1999).

Holanda

Tras los primeros resultados de los programas suizos, en Holanda se aceptó en 1998, el inicio de un ensayo clínico de prescripción de heroína a los usuarios severamente dependientes que hubieran fracasado en varios tratamientos (Van den Brink, Hendriks, Blanken, Huijsman y Van Ree, 2003). Se diseñó un ensayo clínico aleatorio multicéntrico en el que participaron 652 sujetos y que diversificó la prescripción de opioides adaptándola al perfil de consumo de sus usuarios. Este consistía en la co-prescripción de metadona por vía oral con DAM por vía intravenosa y por vía inhalada frente a metadona por vía oral, en diferentes tiempos de evaluación. La población del estudio estaba constituida por adictos a la heroína resistentes a tratamiento, en una situación de cronicidad y sometidos en el momento del reclutamiento a programas de tratamiento con metadona. Se analizaron separadamente los resultados de los grupos tratados por vía intravenosa y por vía inhalada. Tras la fase experimental de 12 meses se realizó una fase de seguimiento de 6 meses en el que se ofrecían diferentes alternativas terapéuticas. El objetivo principal era la mejora del estado físico y mental, la integración social y los cambios en el consumo de drogas ilegales. Los objetivos secundarios incluían la comparación de los efectos de la heroína co-prescrita a 6 y a 12 meses, la evaluación de los efectos de la discontinuación de la co-prescripción tras 6 y 12 meses, la evaluación en relación a la satisfacción de los pacientes y la investigación de los factores pronósticos del éxito del tratamiento. Los resultados mostraron que el tratamiento experimental de DAM junto con la co-prescripción de metadona era más efectivo que el grupo control de metadona oral, y ello independientemente de la vía de administración utilizada. El tamaño del efecto alcanzado de la heroína inyectada tuvo una diferencia del 25% en relación a su control y del 23% en lo que se refiere al efecto de la heroína inhalada. En relación a los efectos adversos los investigadores señalaron que el tratamiento era factible y se podía adminis-

trar en condiciones de seguridad. Ninguna de las complicaciones encontradas fue consecuencia directa de la heroína prescrita. Tras los resultados de esta experiencia, el gobierno holandés ha autorizado el aumento de plazas hasta 1000, para un total de 15 centros de tratamiento.

Suiza

En Suiza, hay 23 centros autorizados, de los cuales dos están situados en centros penitenciarios, y existen en la actualidad 1.272 usuarios tratados sobre 1.379 plazas autorizadas con una tasa de ocupación del 92%. Desde 1994 hasta 2002, alrededor de 1.700 personas fueron tratadas y 456 (26,5%) dejaron el tratamiento. De éstos, 134 (30,2%) pasaron a un tratamiento basado en la abstinencia y 162 (36,6%) a un tratamiento de metadona. Sólo 27 (6,1%) fueron excluidos y 11 (2,5%) encarcelados, 66 casos (14,9%) abandonaron sin dar explicaciones. La duración media del tratamiento se ha establecido en 3,3 años. De todos modos ésta no se puede estandarizar ya que depende de los objetivos parciales y globales individuales alcanzados (OFSP, 2004). Un estudio realizado sobre el devenir de los pacientes después de haber dejado el tratamiento (n = 22) en el PPH de Ginebra muestra que alrededor de dos tercios se reorientaron hacia tratamientos de metadona y un tercio siguieron programas de desintoxicación aunque en un caso fue en prisión. Según este estudio, seis casos (30%) han seguido una buena evolución, en seis casos (30%) su evolución es fluctuante y ocho casos (40%) evolucionaron negativamente (François, Marset, Mino, y Broers, 2003). Se sugiere que la dependencia primaria de cocaína con consumo compulsivo asociada a una comorbilidad psiquiátrica grave, especialmente trastorno múltiple o psicopático de la personalidad son factores que pueden precipitar el fracaso terapéutico o la interrupción tratamiento como consecuencia de los trastornos somáticos y/o psiquiátricos concomitantes (Marset, Chevalley, Broers, Davidson, Krok, y Mino, 1999a).

LA ESPECIFICIDAD CLÍNICA DE LOS PROGRAMAS DE PRESCRIPCIÓN DE HEROÍNA.

Los objetivos de los PPH son atraer y retener a los drogodependientes más gravemente afectados al sistema público de salud, con el fin de reducir los daños derivados del consumo de drogas: abandonar el consumo de heroína ilegal, prevenir las enfermedades transmisibles por vía intravenosa y/o sexual, mejorar la salud física, psíquica y la integración social. En definitiva, mejorar su calidad de vida e integrarles progresivamente en un proceso terapéutico de cambio que se define y se programa en el transcurso de la terapia. Con la prescripción de heroína nos situamos en el centro de la demanda del individuo: vivir la drogodependencia de una manera controlada, no problemática, abandonando la marginalidad y la ilegalidad. En un PPH, el usuario no es sujeto pasivo de su dependencia, pudiéndose iniciar en un proceso de motivación al cambio. Esta dinámica de cambios plantea, según el modelo teórico de Prochaska y Di Clemente (1984), que el camino hacia la abstinencia constituye un proceso, lejos de la dicotomía consumo / abstinencia en la que hasta hace pocos años estábamos inmersos. Los drogodependientes en los PPH, se encuentran en una fase de acción, no hacia la abstinencia, sino hacia la modificación de hábitos y comportamientos ligados a su consumo y en una fase de ambivalencia o de contemplación en la resolución de su drogodependencia. La abstinencia, que no se plantea como objetivo al inicio del tratamiento, puede aparecer como final de un largo proceso terapéutico.

El perfil del usuario tratado en un programa como el ginebrino presenta las siguientes características: la mayoría son varones, el 75%, con una edad media de 38 años de edad. El más joven participante tenía 21 años y el más mayor 54 años. La duración media de la drogodependencia intravenosa es de 18 años, habiendo fracasado en una media de 3 tratamientos de desintoxicación y 4 de mantenimiento con metadona. La mayoría tienen

graves problemas sociales al principio del tratamiento de tipo conductas de riesgo, prostitución, delincuencia. La comorbilidad psiquiátrica es del 79%. Los problemas somáticos son igualmente graves: la prevalencia VIH es la más elevada en el colectivo de drogodependientes de Ginebra (10%), esta alcanza en el PEPS el 25%, la Hepatitis C el 84%. A la entrada el policonsumo es igualmente importante. La mayoría consumen cocaína, heroína, cannabis, tranquilizantes y/o alcohol.

Los PPH tienen su propia especificidad en relación a otras alternativas terapéuticas:

1. Las características farmacológicas de los agonistas opioides utilizados que permite prescribirlos de manera diversificada e individualizada.

2. El abordaje de la vía intravenosa como vía de administración de tratamientos permite la integración del trastorno físico a la dinámica psicológica del sujeto y una aproximación al placer inherente a todo consumo de heroína. (Marsset,1999).

3. La intensidad en el seguimiento permite el establecimiento de un programa médico-psico-social sólido con un cuadro terapéutico muy estructurado que responde al abordaje de los trastornos psiquiátricos de esta población y al seguimiento del proceso de ruptura del drogodependiente con la marginalidad y con la ilegalidad.

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DE LA PRESCRIPCIÓN DE AGONISTAS OPIOIDES.

La diversificación está planteada desde la prescripción de DAM, agonista principal, combinada con metadona oral o con pentasulfato de morfina en su forma retardada (MST®) que son utilizados como productos de sustitución aprovechando sus propiedades farmacodinámicas comunes y sus diferencias farmacocinéticas: vida media, metabolización, liposolubilidad y sensaciones subjetivas percibidas. La DAM es la sustan-

cia que va a permitir la obtención del efecto deseado y la metadona, el efecto opioide sostenido. Esto repercutirá en una mayor estabilidad física, emocional en el abordaje de las enfermedades subyacentes o en el establecimiento de las relaciones sociales. La diversificación permite adaptar la prescripción a las características bio-psico-sociales de los usuarios y ayuda al manejo de una población clínicamente muy inestable y con un fuerte componente de exclusión social. Así mismo, ofrece una alternativa a partir de la cual favorecer la adopción de una vía terapéutica normalizada.

La heroína o 3,6-diacetilmorfina (DAM)

La heroína o 3,6-diacetilmorfina se metaboliza rápidamente a través de un proceso de desacetilación mediado por esterasas plasmáticas y hepáticas en 6-monoacetilmorfina (6-MAM) en el cerebro y en la periferia de este. Esta a su vez se transforma completamente hasta convertirse en morfina a través de la escisión del segundo grupo acetilo, en el hígado. La morfina se conjuga principalmente con el ácido glucurónico y en menor medida con el ácido sulfúrico produciéndose los metabolitos activos morfina-6-glucurónico y morfina-6-sulfato que tienen un efecto análogo a la morfina así como el morfina-3-glucurónico que es inactivo. La DAM y la MAM se caracterizan por su alta liposolubilidad penetrando en el cerebro más rápidamente que la morfina y proporcionando una analgesia más potente y mayor euforia.

La administración intravenosa de DAM provoca a los pocos segundos un efecto subida o "flash", que define el tiempo de invasión del lugar anatómico cerebral. Esta sensación que disminuye entre 10 y 30 segundos tiene una duración aproximada de 2 minutos. Este consiste en una percepción subjetiva muy agradable de calor y de penetración con posterior euforia. Seguidamente aparece el llamado *flooding* o sensación de bienestar, que puede durar unos 20 minutos, coincidiendo con su pico plasmático. Su vida

media se encuentra entre 5 y 8 horas por lo que debe administrarse 3 veces al día, evitando la aparición del síndrome de abstinencia. De todos modos la utilización de la metadona o la morfina retard hace que los síntomas de abstinencia en un PPH sean inexistentes o de baja intensidad.

La administración intramuscular de DAM tiene efectos similares pero menos intensos y retardados en aproximadamente, media hora. La biodisponibilidad es alta, 90%. La vía intramuscular es utilizada excepcionalmente cuando la intravenosa no es posible utilizarla a causa del mal estado del sistema venoso, aparición de flebitis o cuando el paciente no consigue inyectarse adecuadamente. Además, en función de su hiperosmolaridad, (DAM HCl a 10%) puede provocar necrosis tisular con induraciones y fibrosis. Estos problemas se pueden mejorar cambiando frecuentemente de lugar de inyección y utilizando crema heparinada después de la inyección. Algunos usuarios eligen esta vía en el proceso de descondicionamiento de la inyección o de la sustancia en un eventual un proyecto de abstinencia. Desde una perspectiva farmacocinética la administración oral e intramuscular de DAM es segura incluso con el rango alto de dosis que estos adictos a opioides requieren (Girardin, Rentsch, Schwab, Maggiorini, Pauli-Magnus, Kullak-Ubick, et al., 2003).

La administración oral de DAM se encuentra en proceso de experimentación con un ensayo clínico que determina su seguridad y tolerabilidad. Los comprimidos de DAM no provocan euforia pero los usuarios refieren un cierto *flooding* con sensación de plenitud y de tranquilidad subjetiva que empieza a los 30 minutos después de la toma del comprimido. Aunque la administración oral de DAM conlleva a insignificantes concentraciones plasmáticas de DAM y de MAM, a pesar de ser administradas a altas dosis, los sujetos refieren mayor estabilidad que con la morfina retard especialmente en lo que se refiere a la ansiólisis y al sueño. Este efecto es debido a que con la administración de DAM oral la biodisponibilidad de la morfina (67-72%) es

mayor que la de la morfina MST® (20-40%) lo que conlleva a concentraciones de morfina estables y sostenidas. Es decir la DAM oral proporciona concentraciones plasmáticas más elevadas de morfina que la morfina oral (Girardin et al., 2003). Además la cinética de la DAM oral tiene un pico de absorción rápida que explicaría la sensación subjetiva de ligera subida y *flooding* que los pacientes experimentan. La biodisponibilidad de la DAM oral se sitúa en el 30% aproximadamente. Las indicaciones son el consumo por inhalación y el deterioro grave del sistema venoso. Existen 2 formas: comprimidos de liberación inmediata con una vida media de 3 a 4 horas y un pico plasmático de 1 hora y los de liberación retardada con una vida media de 8-10 horas y un pico plasmático de 3 horas. La administración combinada proporciona un efecto inicial de mayor intensidad asociado con un efecto sostenido retardado.

Metadona

La metadona oral puede administrarse en combinación con la DAM intravenosa de manera segura como lo prueban las diferentes experiencias realizadas en Suiza, Holanda y Andalucía. Con una adaptación adecuada de las dosis, el efecto opioide prolongado aportado por la metadona, no impide a los pacientes experimentar "el efecto subida" consecutivo a cada dosis de DAM. Este efecto de base aporta, según nuestra experiencia, una estabilidad clínica mayor a los consumidores compulsivos de cocaína que con la administración de DAM intravenosa en monoterapia. Las bioequivalencias utilizadas quedan reflejadas en la tabla 1.

Morfina

El pentasulfato de morfina en su forma retardada (MST®) se absorbe con facilidad en el tracto gastrointestinal pero debido al efecto de primer paso hepático su biodisponibilidad es de 20-25%. La absorción por vía subcutánea o intramuscular es buena. Su

efecto comienza a los 30 minutos y su efecto máximo se alcanza al cabo de 1 hora, persistiendo durante 4 -5 horas. Su menor liposolubilidad complica su administración por esta

vía ya que los efectos secundarios, sobretudo de tipo histamínico, aparecen antes que los efectos placenteros.

Tabla 1. Dosis equivalentes entre la heroína y la metadona oral. Dosis válidas para la DAM prescrita en los programas de prescripción de heroína. No válidas para la heroína ilegal. Fuente: «Traitement avec prescription d'héroïne, directives, recommandations, informations». OFSP, 2001.

DAM i.v./día	Metadona/día	DAM i.v./día	Metadona/día
20-60	20	221-340	95
61-80	25	341-360	100
81-100	30	361-400	105
101-120	35	401-460	110
121-140	40	461-500	115
141-160	50	501-560	120
161-180	60	561-600	125
181-200	65	601-660	130
201-220	70	661-700	135
221-240	75	701-760	140
241-280	80	761-800	145
281-300	85	801>1000	150
301-320	90		

Debido al efecto acumulativo y al mayor tiempo de latencia de la metadona, el paso de la DAM a la metadona y viceversa necesita ciertos ajustes para evitar sobredosisificaciones o la aparición prematura de síntomas de abstinencia con el consiguiente riesgo de consumo ilegal. Esta situación se puede presentar al inicio del tratamiento y cuando los pacientes se van o vuelven de vacaciones. Este paso no conlleva problemas desde el punto de vista cinético. En el paso de la DAM i.v. a la metadona el efecto en los primeros días es insuficiente debido a una menor acumulación. Este puede establecerse en unos días de transición en el que se combinan las dos sustancias antes de pasar a la dosis completa de metadona. Seidenberg propone que, o bien la acumulación restante de metadona se compensa con un aumento del 50% de las dosis durante los dos primeros días de vacaciones o bien que la metadona se consumía

de forma adicional unos días antes de las vacaciones calculada sobre la dosis total equivalente de opioides. Las bioequivalencias entre la DAM y la morfina MST® utilizadas en los programas suizos son las siguientes: 10mg de morfina equivale a 5mg de heroína. Esto es válido para dosis moderadas (<50mg). En la práctica, para drogodependientes en las dosis utilizadas en los programas de mantenimiento 500 mg de heroína i.v. corresponden a 600 mg de morfina MST® (Seidenberg y Honegger, 1997). Las equivalencias entre la DAM i.v. y la DAM oral son de, aproximadamente, 1/3.

Existen ciertos parámetros límite para la prescripción de heroína intravenosa:

- Una dosis de 15 mg es soportable en individuos no tolerantes a los opioides. Sin embargo una dosis inicial de 20 mg de heroína puede llevar a una parada respiratoria. La dosis inicial de seguridad es pues

de 15 mg. Bajo una supervisión directa de las dosis se pueden administrar 15 mg suplementarios después de 30 minutos. Este es el tiempo de espera mínimo hasta la próxima inyección. Esto es válido para el periodo de inducción.

- Un aumento de dosis diario de 50% hasta la dosis individual de estabilidad se considera seguro. Las dosis deben, sin embargo, estar siempre calculadas en función de la tolerancia y la reacción clínica del paciente.
- Se puede considerar que tras 5 días de abstinencia el sujeto pierde su tolerancia a opioides. Después del consumo de metadona, la tolerancia a los opioides persiste durante más tiempo que con otros opioides que tienen una vida media más breve. Cuando los pacientes no acuden a la clínica durante varios días, no es posible basarse en sus indicaciones sobre el consumo ilegal de opioides en esos días para realizar una prescripción segura. En estos casos, se debe comenzar con una dosis inicial de 15 mg y una dosis diaria total del 20% de la dosis habitual aumentando el 20% diariamente hasta llegar en 5 días a la dosis habitual (Seidenberg y Honegger, 1997). En general, según la experiencia del PPH de Ginebra, cada día que el paciente este sin tratamiento ni sustitución de opioides, se debe disminuir la dosis del 20% e ir recuperando así mismo a razón de un aumento del 20% al día hasta alcanzar la dosis habitual.

La dosis de tolerancia a la DAM se corresponde con el efecto máximo alcanzable. Esta dosis se sitúa entre 600 y 700 mgr al día. Por consiguiente el consumo de heroína no aumenta exponencialmente en función de la tolerancia a partir de una dosis techo. Esta marcaría una hipotética dosis de saturación de receptores opioides. Dosis superiores conllevan a un aumento de los efectos secundarios y a una atenuación creciente del efecto « flash ». A partir de esta dosis, la mayoría de los drogodependientes en un PPH tienden a bajar sus dosis y, paradójicamente,

la sensación subjetiva de euforia y de placer es mayor. Por consiguiente, la euforia o el “efecto subida” se obtiene con dosis progresivamente decrecientes.

El uso, abuso o intoxicación repetida que desemboca en una dependencia de opioides va a provocar un fenómeno de neuroadaptación que media la disminución su sensibilidad a las acciones agonistas o desensibilización receptorial, lo que hace que los pacientes desarrollen muy poca euforia, entrando en una dinámica de fases de no abstinencia con otras de abstinencia cuando desaparece el opioide. Con la prescripción controlada de DAM, al disminuir lentamente las dosis, se produce un fenómeno de hipersensibilización receptorial con aumento de la respuesta de los receptores opioides a la acción de los agonistas. En función de los objetivos fijados en el programa terapéutico, el sujeto irá disminuyendo y estabilizando muy lentamente la dosis global a dosis cada vez menores. Por ejemplo algunos de los pacientes mejor estabilizados pasaron de dosis de 900 mg/día a situarse entre 150 y 200 mg/día tras 5 años de tratamiento y entre 60 y 80 mg/día tras 9 años de tratamiento. Esta disminución de dosis puede generar síntomas ligeros de abstinencia, que son en general, bien tolerados. Este fenómeno representa un estímulo extraordinario para progresar en el marco de la terapia. Este « límite » de dosis, nunca antes experimentado, permite al usuario alcanzar también « un límite » en su problema que tenderá a generalizarse a otros aspectos de su vida relacional. Los consumidores de heroína ilegal rara vez toman las dosis necesarias para alcanzar el efecto máximo de la heroína. El usuario que consume heroína ilegal lo hace paralelamente con estas sustancias para reforzar el efecto euforizante de aquella (alcohol, cocaína, metacualona, flunitrazepan....) En el PPH la mayor parte de los sujetos al inicio del programa abusan de estas sustancias. El hecho de poder alcanzar el efecto deseado con la heroína prescrita permite, a la mayoría de estos sujetos, renunciar al consumo paralelo y abordarlo desde el plano terapéutico.

El programa PEPS

El programa PEPS está constituido por un programa de heroína inyectada y otro de heroína oral. Una minoría consume por vía intramuscular. Existen también tratamientos combinados. Según la población tratada en este programa, el 54% toman únicamente DAM. El resto, 46% toman un tratamiento combinado de opioides; 15% lo hacen con metadona, 26% con morfina retard y 4% con DAM oral. La dosis media de opioides equivale a 420 mg de heroína (720 mg/día, la dosis máxima y 60 mg/día, la dosis mínima). Estos han reducido sus dosis considerablemente. Los pacientes que comenzaron en 1995 (18, 39%) han reducido sus dosis de la mitad (48%) y Los que empezaron en 1998 (18,43%) lo hicieron en un 39%. Es necesario resaltar, en relación a las críticas expresadas a estos programas, que los pacientes tratados, antes de su admisión, estaban suficientemente dosificados en los programas de metadona. Los que entraron en 1995 tenían prescritas dosis medias de metadona de 165 mg/día (mediana=150 mg/día). La más alta era de 380 mg/día y la más baja de 60 mg.

La heroína y la morfina carecen de interacciones medicamentosas clínicamente significativas ya que no utilizan la vía de los citocromos P450 en su metabolismo, como es el caso de la metadona. Es por ello que los pacientes no están sujetos a problemas de metabolización, ni por inducción, provocando metabolizaciones rápidas y por consiguiente una disminución de la vida media del opioide de sustitución ni por inhibición enzimática, provocando sobredosificaciones. En general se obtiene una mayor estabilidad en las dosis y una mejor respuesta en cuanto a las eventuales interacciones medicamentosas en el tratamiento de sus enfermedades de base: depresiones, terapias antituberculosas o SIDA. Además de las interacciones derivadas de una mala función hepática o de la suma de efectos sedativos al mezclar con otras sustancias como el alcohol o las

benzodicepinas, solo se han descrito con el ritonavir aunque no ha podido establecerse su repercusión clínica. Este inhibe los isoenzimas 3A4 y 2D6, entre otros, que son dos de los que intervienen en el metabolismo de la metadona con lo que es necesario ajustar sus dosis. El ritonavir es un potente inhibidor de la glicoproteína P, pudiendo actuar sobre el transporte transmembrana de la morfina. El ritonavir disminuiría las concentraciones plasmáticas de morfina (Antoniou y Tseng, 2002). En la práctica no se observan problemas de dosificación en los pacientes tratados de forma concomitante con DAM.

ASPECTOS CLÍNICOS DE LA PRESCRIPCIÓN DE DAM

El tratamiento de la drogodependencia comporta la farmacoterapia de mantenimiento con agonistas opioides (DAM y/o metadona o morfina), el abordaje de la comorbilidad psiquiátrica y de los trastornos del comportamiento derivados del consumo concomitante de otras drogas: cocaína, alcohol, benzodicepinas; el tratamiento incluye igualmente el tratamiento médico de los problemas asociados o no a la drogodependencia por vía intravenosa, la prevención de daños, la coordinación con la red sanitaria externa y la evaluación, los consejos y el abordaje de los problemas sociales existentes. Existen otros programas específicos que intentan responder a la realidad clínica y a las dificultades con las que estos pacientes se encuentran en la vida cotidiana y entre los que destacan el "programa cocaína", el "programa alcohol" y los "grupos de salud" donde se realiza, entre otras actividades, un abordaje de las técnicas de inyección en la mejores condiciones de asepsia, prevención de enfermedades infecto-contagiosas, consejos de higiene corporal y dietéticos, promoción de hábitos saludables, primeros auxilios en caso de sobredosis y técnicas de reanimación cardio-pulmonar.

Fase de inducción.

1. Si el paciente viene trasferido de un programa de MTD se supone que tiene un grado suficiente de tolerancia a los opioides. Se puede pasar directamente de la metadona a la DAM según el cuadro de equivalencias (tabla 1). La dosis diaria equivalente se administra en 3 dosis. Se le pide al paciente o a su centro de referencia que la última dosis de metadona se tome por lo menos 24 horas antes y no se tiene en cuenta para el establecimiento de la dosis inicial la heroína consumida en la calle. La primera dosis se realiza en 3 administraciones con el fin de testar la tolerabilidad a la DAM. La primera es de 15 mg. La segunda, tras 30 minutos, es la que falta hasta completar la mitad de la dosis correspondiente. El resto de la dosis se realiza media hora más tarde. El paciente recibe la misma dosis a mediodía y por la tarde. Por ejemplo; siendo la dosis de metadona en el centro de referencia de 105 mg. Esta se corresponde con una dosis equivalente de DAM de 360 mg (120 – 120 – 120). La 1ª dosis es de 120 mg en 3 administraciones con un intervalo de 30 minutos entre cada inyección (15 mg + 45 mg + 60 mg). La 2ª y 3ª dosis sería de 120 mg. Estas dos últimas dosis se pueden realizar en administración única. El aumento de las dosis en los días sucesivos es en general del 10-20%. En esta fase rara vez se producen síntomas de abstinencia significativos ya que el sujeto está protegido los dos o tres primeros días por el efecto acumulativo del tratamiento de metadona que estaba tomando.

2. Si el usuario no tiene prescrita la metadona antes de llegar al programa, se debe empezar con una dosis inicial de 15 mg y 30 mg 30 minutos más tarde. Las 2 dosis restantes serían de 45 mg a mediodía y por la tarde. Es decir se empezaría el tratamiento con una dosis de 135 mg al día. Los días sucesivos se va aumentando la dosis en función del estado clínico del paciente sin sobrepasar el 50% de la dosis anterior.

Esta fase es de duración variable pero en general dura entre 1 semana y 10 días.

En todo momento la observación clínica es necesaria pudiéndose ajustar las dosis en función de lo observado o de la percepción subjetiva del paciente.

Fase de mantenimiento

Al cabo de un mes del inicio del tratamiento se puede obtener una estabilización física que consiste en evitar los síntomas de abstinencia y otra psicológica que está relacionada con el confort y con la obtención del efecto flash. En esta fase se pone el acento sobre el desarrollo del programa médico-psico-social.

La mayoría de usuarios generalmente no ven la necesidad de dejar de consumir y pretenden vivir su drogodependencia sin riesgos. En estos casos el objetivo es alcanzar una dosis de mantenimiento que les asegure el confort y la obtención del "efecto flash y flooding" y la reducción al mínimo de los efectos secundarios. El seguimiento es siempre necesario y la prudencia se impone si existe un consumo concomitante de otras sustancias. Otros usuarios quieren llegar a la abstinencia y disminuyen las dosis progresivamente de manera individual. Estas disminuciones deben tener un seguimiento médico ya que pueden acarrear aumento de la ansiedad y de irritabilidad con trastornos del comportamiento.

La administración de tratamientos

La administración de tratamientos constituye el acto terapéutico clave en un PPH. En ella tres enfermeros están continuamente presentes:

–En **la sala de acogida**. Los pacientes esperan 10 minutos antes de que el tratamiento sea administrado. Este tiempo permite evaluar una posible intoxicación previa y estar disponibles para abordar otro tipo de situaciones o de problemas de orden relacional. Si el paciente está intoxicado deberá esperar 30 minutos. Si

esta intoxicación persiste, el tratamiento es aplazado hasta la siguiente administración.

- En la **sala de preparación de tratamientos** para inyectar (DAM) o para llevar (metadona o morfina).
- En la **sala de tratamientos**, donde el enfermero aconseja sobre la inyección, cuida que la asepsia y la limpieza se mantenga en la sala en todo momento y, proporciona los cuidados de enfermería necesarios. Evalúa e interviene igualmente sobre las intoxicaciones que pudiesen aparecer después de la inyección. En estos casos se puede aconsejar también que el paciente se quede media hora en el centro antes de marcharse en caso de intoxicación post-inyección ya que en ese caso, la sobredosis en los 20 minutos siguientes no puede excluirse.

El momento de la administración de DAM es también, para los pacientes menos autónomos, el de otros medicamentos: tratamientos somáticos y psiquiátricos. Este hecho contribuye a la buena observancia del tratamiento y por consiguiente, a la buena evolución de las enfermedades de base. En cuanto a las prácticas de reducción de daños, los pacientes tienen que lavarse las manos y desinfectarse antes y después de cada inyección así como utilizar su propio compresor.

Abordaje de los trastornos somáticos

Los pacientes se encuentran seguidos regularmente por sus enfermedades, la salud física en general mejora con el cumplimiento de los tratamientos prescritos y la mejoría de las enfermedades de base, sobretudo de los problemas dermatológicos, del estado nutricional y del sistema venoso superficial. Esto se debe al aprendizaje de la anatomía del cuerpo y de las técnicas de inyección: la asepsia y la utilización de material estéril, de heroína pura sin adulterantes, de la compresión venosa y la utilización de crema heparinada después de cada inyección con la

presencia de una enfermera en la sala que aconseja y ayuda a los pacientes, si lo necesitan. No se han observado seroconversiones al VIH y las 2 seroconversiones al HCV se han producido en el marco de consumos concomitantes de cocaína.

La heroína es un medicamento bien tolerado y que administrado de forma controlada, es seguro. En todo el desarrollo del programa no ha habido sobredosis mortales y las intoxicaciones graves, que no han necesitado traslado al hospital, han estado relacionados con el abuso concomitante de otras drogas sedativas. Existen, de todas formas, una serie de protocolos de urgencias, de los que todo PPH debe estar provisto, para el tratamiento de crisis epilépticas, reacciones anafilácticas, urgencias psiquiátricas y sobredosis de opioides o de benzodiazepinas.

Abordaje de la patología dual

El perfil psiquiátrico de la población de usuarios en los programas de prescripción de heroína hace que uno de sus pilares fundamentales en el tratamiento de las dependencias sea el abordaje de la patología dual: síndromes clínicos, trastornos mentales y conductuales derivados del abuso concomitante de otras sustancias psicoactivas y trastornos de la personalidad. Los usuarios de los PPH presentan una comorbilidad psiquiátrica muy importante, comparable a la de otros programas de las mismas características sobretudo en lo que se refiere a los trastornos de personalidad. Dos estudios, uno realizado en Basilea (Stohler y Ladewig, 1997) y otro en Ginebra (Marsset, 1999c), utilizando como instrumento diagnóstico el CIM 10 SCL, muestran una prevalencia del 87% y del 71% respectivamente.

En la práctica clínica se puede observar con cierta frecuencia a pacientes afectados de trastornos graves de la personalidad que son dependientes a varias sustancias. Este consumo provoca aún una nueva comorbilidad psiquiátrica que desestabiliza la primera

y perpetúa de alguna manera el consumo de tóxicos cuya utilización crónica daría lugar a otro tipo de trastornos. Por ello, para el tratamiento de la patología dual, se ha adoptado un « modelo integrado » que permite el abordaje conjunto del consumo de sustancias con la presencia de una comorbilidad psiquiátrica, previa o concomitante, sin disociarlo del aspecto somático y social y de los trastornos mentales y conductuales derivados del consumo paralelo de otras sustancias. Se utiliza la farmacoterapia psiquiátrica y el tratamiento de mantenimiento con los agonistas opioides que repercute muy favorablemente en la estabilidad psicológica de los pacientes, así como el abordaje

Efectos secundarios

Los efectos secundarios clásicos de los opioides se siguen observando en los PPH pero la regularización de los hábitos de vida que aporta el tratamiento hace que algunos no sean tan evidentes. Aquellos sobre los que se debe prestar atención son:

El carácter epileptógeno. a pesar de que las crisis epilépticas observadas son excepcionales esta es una posibilidad que siempre hay que contemplar.

Las propiedades histamínicas: las reacciones alérgicas son muy frecuentes, aunque las reacciones anafilácticas severas son muy raras. Se observan sobretudo reacciones urticariales eritematosas locales y a veces más generalizadas: rubor, prurito y sudoración. Con frecuencia es necesaria la administración de antihistamínicos.

Efectos cardio-respiratorios: la bradicardia, hipotensión, bradipnea et hipoxia. Necesitan vigilancia según casos individuales. Estos efectos adversos son dosis dependiente, pero también dependen del consumo paralelo de otras sustancias sedativas o de otros factores como la fatiga y la malnutrición pudiendo conducir a estados de sobredosis, malnutrición, así como la función pulmonar alterada.

Efectos gastrointestinales: las náuseas y vómitos al inicio del tratamiento.

Otros: los problemas urinarios y el estreñimiento aunque son relativamente frecuentes mejoran por la regularización de los ritmos vitales y de la mejora de la alimentación. Los trastornos de la libido y la oligomenorrea también tienden a mejorar y la mayoría de las pacientes recuperan sus ciclos menstruales. El impacto sobre el sistema inmunológico de la heroína ha sido investigado en el marco de los PPH. En la experimentación animal se ha observado una disminución de la función fagocitaria de los macrófagos así como una disminución del tiempo de supervivencia de los animales a las infecciones bacterianas o víricas. En el hombre, parece ser que el consumo irregular con fases de intoxicación y de abstinencia, la adulteración y el stress inherente a su búsqueda del producto y a la vida en la marginalidad y en la ilegalidad, así como las condiciones no estériles de la inyección son los responsables de la mayoría de las alteraciones de los parámetros inmunológicos y de la producción de enfermedades infecto-contagiosas. El estudio realizado por el Departamento de Inmunología y Alergología del Hospital Universitario de Ginebra no ha encontrado ninguna anomalía significativa en los parámetros inmunológicos estudiados en pacientes seguidos en los PPH (Broers et al., 2000).

Neurotoxicidad: la repercusión del tratamiento crónico de opioides sobre la neurotoxicidad ha sido igualmente estudiada en animales de experimentación y en el hombre, poniendo en evidencia, entre otras, diferentes alteraciones morfológicas como la reducción del número de neurofilamentos de las neuronas del área tegmental ventral, la alteración en el transporte axónico de estas neuronas y un aumento de las concentraciones de la proteína glial GFAP (Beitner-Jhonson, Guitart y Nestler, 1992; Beitner-Jhonson y Nestler, 1993), la alteración de las proteínas del citoesqueleto neuronal, la reducción del tamaño y del calibre de las dendritas y del cuerpo celular de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral de las ratas tratadas

crónicamente con morfina (Sklair-Tavron, Shi, Lane, Harris, Bunney, y Nestler, 1996) o una disminución en la cantidad y en el estado de fosforilación de las distintas subunidades de neurofilamentos del cortex prefrontal de drogodependientes fallecidos por sobredosis que se puede asociar a alteraciones neuronales (Ferrer-Alcón, Garcia-Sevilla, Jaquet, La Harpe, Riederer, Walzer, et al., 2000; Garcia-Sevilla, Ventayol, Busquets, La Harpe, Walzer, y Guimón, 1997). Sin embargo estos cambios morfológicos podrían corresponder a lesiones neuronales o a cambios adaptativos asociados a modificaciones del estado funcional de las neuronas dopaminérgicas (Roques, 1999). Además, ningún estudio epidemiológico ha confirmado todavía estos resultados. Por otro lado, una incidencia mayor de enfermedades neurodegenerativas ligada de manera específica al consumo de heroína o al tratamiento con metadona no ha podido ser establecida (Novick, Richman, Friedman, Friedman, Fried, Wilson, et al., 1993).

Consumos paralelos

El consumo paralelo de otras drogas en un programa de prescripción de heroína, tras el periodo de estabilidad, obedece a una dosificación deficiente de DAM, a la dificultad de abandonar el medio marginal, a la búsqueda de automedicación en la resolución de trastornos de tipo ansiedad, insomnio o depresión y a la existencia de otra dependencia primaria: cocaína, cannabis, alcohol o benzodiazepinas. La detección de estos es esencial con el fin de garantizar la máxima seguridad en la administración de DAM. Los métodos que se utilizan son los siguientes : análisis de orina mensual; análisis semicuantitativo de saliva para dependientes de cocaína; alcohol-test antes de cada inyección para los dependientes al alcohol, estableciéndose que la alcoholemia de seguridad no debe sobrepasar de 0'5 gr%^{oo} por la mañana y 0,8 gr%^{oo} al mediodía y por la tarde; determinación de acetilcodeína (ACOD) en orina como marcador del consumo de heroína ilegal. La ACOD es una impureza de fabricación que aparece

en todas las heroínas ilegales (Staub, Marset, Mino y Mangin, 2001); trastornos del comportamiento o signos y síntomas característicos del abuso de sustancias psicoactivas.

Incluso si los consumos paralelos disminuyen significativamente en los primeros meses de tratamiento es importante desarrollar programas específicos para las dependencias primarias o secundarias, especialmente a las benzodiazepinas, evitando la prescripción de aquellos que tienen una absorción rápida que provocan un efecto euforizante con desinhibición y agresividad. En los PPH la sustitución de estas por otras de vida media larga como el clonacepan, el cloracepato o el alprazolam retard es muy frecuente así como el tratamiento de la dependencia alcohólica y del abuso y dependencia de cocaína que representa en la actualidad un gran desafío clínico para los próximos años en los programas de tratamiento a base de agonistas opioides.

CONCLUSIONES

Los Programas de Prescripción de Heroína constituyen una alternativa a la difícil situación que muchos drogodependientes atraviesan desde el plano médico, psicológico y social. Estos son un ejemplo de la prescripción y administración individualizada y diversificada de agonistas opioides apoyada en la DAM, indisociable de un abordaje médico-psico-social, global y pluridisciplinar. Esta es técnicamente posible, puede llevarse a cabo de un modo seguro, es clínicamente eficaz en la gran mayoría de los casos y constituye un recurso más, complementario, en una red de atención al drogodependiente.

AGRADECIMIENTOS

En reconocimiento al conjunto de clínicos, investigadores y responsables del Programa Experimental de Prescripción de Heroína de Andalucía (PEPSA) por haber dado, contraco-

riente, respuesta digna a una realidad escondida, la del usuario adicto a la heroína en su universo íntimo de marginación y miseria.

REFERENCIAS

- Ali, R., Auriacombe, M., Casas, M., Cottler, L., Farrel, M., Kleiber, D., et al., (1999). External Evaluation Panel. Report of The External Panel on the Evaluation of the Swiss Scientific Studies of Medically Prescribed Narcotics to Drug Addicts. Ginebra: Organización Mundial de la Salud (Substance Abuse Department).
- Antonioni, T. y Tseng, A.L. (2002). Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother*, 1598, 613.
- Bammer, G., Douglas, D., Moore, M. y Chappell, D. (1992, marzo). ¿Un ensayo experimental con heroína en el territorio australiano?. Perspectivas de investigación. Libro de ponencias presentadas en la 3ª Conferencia Internacional de Reducción de Daños asociados al consumo de drogas. Melbourne, Australia. Traducción de Mariluz Martínez de Pablo para el Grup Igia.
- Beitner-Jhonson, D., Guitart, X. y Nestler, E. J. (1992). Neurofilament proteins and the mesolimbic dopamine system: common regulation by chronic morphine and chronic cocaine in the rat ventral tegmental area. *J. Neurosci*, 12, 2165-2176
- Beitner-Jhonson, D. y Nestler, E.J. (1993) Chronic morphine impairs axoplasmic transport in the rat mesolimbic dopamine system. *NeuroReport*, 5, 57-69.
- Broers, B., Roux-Lombard, P., Becciolini-Lebas, E., Curchod-Fernandez, C. y Mino, A. (2000, en prensa). Heroin Maintenance treatment and immunity: a 12 months follow-up study. *Drug and Alcohol Dep*.
- Dazord, A., Broers, B., Giner, F. y Mino, A. (1998). Qualité de vie de patients toxicomanes traités dans un programme de prescription médicalisée d'héroïne. *Ann Médico-psychologiques*, 156, 681-693.
- Ferrer-Alcón, M., Garcia-Sevilla, J.A., Jaquet, P.E., La Harpe, R., Riederer, B.M., Walzer, C., et al. (2000). Regulation nonphosphorylated and phosphorylated forms of neurofilament proteins in the pre-frontal cortex of human opioid addicts. *J. Neurosci. Res*, 61, 338-349.
- François, A., Marset, M., Mino, A. y Broers, B. (2003). Follow-up of substance abusers having left the heroin prescription program in Geneva. *Basic and Clinical Science of Opioid Addiction*. Bibliotheca Psychiatrica, 170.
- Frei, A. (2000). Socioeconomic evaluation of heroin maintenance treatment. En: Gutzwiller, F. y Steffen, .T (Eds.): *Cost-benefit Analysis of Heroin Maintenance Treatment*. Medical prescription of narcotics. Vol 2. Ed. Karger. Basel.
- García-Sevilla, J., Ventayol, P., Busquets, X., La Harpe, R., Walzer, C. y Guimón, J. (1997). Marked decrease of immunolabelle 68Kda neurofilament (NF-L) proteins in brains of opiate addicts. *Neuroreport* 8, 1561-1570.
- Girardin, F., Rentsch, K.M., Schwab, M.A., Maggiorini, M., Pauli-Magnus, C., Kullak-Ubick, G.A., et al. (2003). Pharmacokinetics of high doses of intramuscular and oral heroin in narcotic addicts. *Clinical Pharmacology & therapeutics*, 74, 341-352.
- Hartnoll, R.L., Mitcheson, M.C., Battersby, A., Brown, G., Ellis, M., Fleming, P., et al. (1980). Evaluation of heroin maintenance in a controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 37, 877-884.
- Henman, A. (1995). *Drogues légales: L'expérience de Liverpool*. Editions du Lezard.
- Killias, M., Aebi, M., Ribeaud, D. y Rabasa, J. (2002, setiembre). Rapport final sur les effets de la prescription de stupéfiants sur la délinquance des toxicomanes. Institut de police scientifique et de criminologie. Université de Lausanne.
- Lindlahr, P. (2001, febrero). Realización de un estudio sobre el tratamiento con heroína: opciones y problemas en Alemania. Reunión Internacional de los programas de heroína. Berna.
- Marset M. La prescripción controlada de heroína: un enfoque médico-psico-social de reducción del daño para toxicodependientes. Publicaciones de la Universidad de Rosario (Argentina). Diciembre de 1998.
- Marset, M., Chevalley AF, Broers B, Davidson C, Krokhar M, Mino A. Evaluación y tratamiento de la patología dual en un programa de prescripción de heroína. *Actas del IV Encuentro Nacional sobre drogodependencias y su*

- enfoque comunitario. Chiclana de la frontera. 3 al 5 de Noviembre de 1999.
- Marset, M., Becciolini-Lebas, E., Broers, B. y Mino, A. (1999b, marzo). A specific intervention for cocaine-abusers in a heroin maintenance programme. Comunicación presentada en la 10ª Conferencia Internacional de Reducción de Daños relacionados con las drogas, Ginebra.
- Marset, M. (1999c). De l'héroïne à la diacetylmorphine. Revista La Cène.
- Marset, M., Hevia, A., Carrasco, F., Perea, E., Aceijas, C., Ballesta, R., et al. (2002, mayo). Estudio comparativo, aleatorizado y abierto entre la prescripción diversificada de agonistas opioides apoyada en la diacetilmorfina administrada por vía intravenosa y la prescripción de metadona por vía oral - ambas en procedimientos individualizados, y protocolizados, con apoyo medico-psico-social - durante nueve meses en el tratamiento de pacientes dependientes de opioides que hayan fracasado en tratamientos anteriores: programa experimental de prescripción de estupefacientes en Andalucía (PEPSA). Escuela Andaluza de Salud Pública. Aprobado por la Agencia Nacional del Medicamento de España.
- Marset, M., François, A., Broers, B. y Croquette-Krokar, M. (2003). Enfoque clínico y científico de los programas de prescripción de heroína. Revista de la Sociedad Española Interdisciplinar sobre el SIDA, 14, 5.
- McCusker, C. y Davies, M. (1996). Prescribing drug of choice to illicit heroin users: the experience of a U.K. Community drug team. J Subst Abuse Treat, 13, 521-531.
- Metrebian, N., Shanahan, W., Wells, B. y Stimson, G.V. (1998). Feasibility of prescribing injectable heroin and methadone to opiate-dependent drug users: associated health gains and harm reductions. Med J Australia, 168, 596-600.
- Mino, A. (1994a). Les nouvelles politiques de la drogue exemple genevois. Psychiatrie de l'enfant, 2, 577-600.
- Mino, A. (1994b). Análisis científico de la literatura sobre la prescripción controlada de heroína o morfina. Informe solicitado por l'Office Fédéral de la Santé Publique Suisse. Ed. Citran.
- Mino, A. (1999). Les prescriptions d'opiacés injectables : histoire-situation actuelle. Exemple genevois. Tesis Doctoral no publicada. Genève : Faculté de Médecine, Université de Genève.
- Monteiro, M. (2001, febrero). Normas de tratamiento para los adictos a opioides: los desafíos de la red internacional. Reunión Internacional de los programas de heroína. Berna.
- Novick, D.M., Richman, B.L., Friedman, J.M., Friedman, J.E., Fried, C., Wilson, J.P., et al. (1993). The medical status of methadone maintenance patients in treatment for 11-18 years. Drug Alcohol Depend, 38, 235-245.
- Office fédéral de la santé publique (2001, noviembre). Traitement avec prescription d'héroïne, directives, recommandations et informations. Berne.
- Office fédéral de la santé publique. (2004, setiembre). HeGeBe - info.
- Perneger, T., Giner, F., Del Rio, M. y Mino, A. (1998). Randomised trial of heroin maintenance programme for addicts who fail in conventional drug treatments. BMJ, 317(7150),:13-8.
- Prochaska, J.O. y Di Clemente, C.C. (1984). The transtheoretical approach: crossing traditional boundaries of therapy. New York. Daw-Jones Irwin.
- Roques, B. (1999). La dangerosité des drogues. Rapport au secrétariat d'État de la Santé. Editions Odile Jacob.
- Seidenberg, A. y Honegger, U. (2000). Metadona, heroína y otros opioides. Manual para el tratamiento ambulatorio de mantenimiento con opioides. Madrid: Diaz de Santos.
- Sklair-Tavron, L., Shi, W.X., Lane, S.B., Harris, H.W., Bunney, B.S. y Nestler E. J. (1996). Chronic morphine induces visible changes in the morphology of mesolimbic dopamine neurons. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93, 11202-11207.
- Staub, C., Marset, M., Mino, M. y Mangin, P. (2001). Detection of acetylcodeine in urine as an indicator of illicit heroin use: method validation and results of a pilot study. Clinical Chemistry, 47, 301-307.
- Stohler, R. y Ladewig, D. (1997). Sind doppel-diagnose-abteilungen geeignete Einrichtungen zur Behandlung von Patient (inn) en mit Störungen durch psychotrope Substanzen und zusätzlichen psychiatrischen Störungen? in "doppeldiagnosen bei abhängig keitserkrankungen. Theorie und neue Behandlungsmodelle" Abhängigkeiten : Lausanne, 1997.
- Strang, J. y Gossop, M. (1996). Heroin prescribing in the British System: a historical review. Eur Addiction Res, 2, 185-193.

- Uchtenhagen, A. (1997) Essais de prescription médicale de stupéfiants. En : Uchtenhagen, A., Gutzwiller, F. y Dobler-Mikola, A. (eds). Rapport de synthèse. Rapport final de mandataires de la recherche. Zurich.
- Van den Brink, W., Hendriks, V.M., Blanken, P., Huijsman, I.A. y Van Ree, J.M. (2003). Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: two randomised controlled trials. *BMJ*, 327(7410), 310.
- Zunzunegui, M.V., Perea-Milla, E., Romero, M., March, J.C., Carrasco, F., Giner, F., et al. (1999). Es la prescripción médica de heroína una opción de tratamiento para la adicción a la heroína? *Rev Med Clin (Barcelona)*, 113, 219-221.

Programas de jeringuillas

**MANUEL ROMERO VALLECILLOS⁽¹⁾; EUGENIA OVIEDO-JOEKES⁽¹⁾;
JOAN CARLES MACH CERDÀ⁽¹⁾; IÑAKI MARKEZ ALONSO⁽²⁾**

(1) Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada

(2) Ekimen2000-Investigación sobre Salud mental y Sustancias. Bizkaia.

Enviar correspondencia a: Eugenia Oviedo Joeques. Tlfno: 958027514. e-mail: eugenia.oviedojoekes.easp@juntadeandalucia.es. Escuela Andaluza de Salud Pública. Cuesta del Observatorio 4. Campus Universitario de Cartuja. Granada 18080

RESUMEN

En el presente trabajo se realiza una revisión de los programas de jeringuillas en Europa, y en el Estado Español. Los programas de intercambio de jeringuillas (PIJs) se dirigen a la población usuaria de drogas por vía intravenosa (UDI) en consumo activo, facilitando material de inyección esterilizado, para minimizar el riesgo de contagio de virus transmisibles por sangre, asociados al uso compartido de dicho material. Tras los primeros programas de jeringuillas en Ámsterdam en 1984, varios países adhirieron a esta iniciativa. En el Estado Español surgen a partir del año 1989, principalmente desde asociaciones implicadas en la lucha contra el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA), extendiéndose a los programas de atención a toxicómanos y luego presentes en los planes autonómicos y nacionales, y, a partir de 1997, en algunas prisiones. En este trabajo analizamos las distintas modalidades de PIJ y las intervenciones que se llevan a cabo desde los programas, analizando sus fortalezas y debilidades, centrándose en modalidades de intervención especialmente innovadoras como los PIJs en farmacias o en prisión. Además de este recorrido histórico y de sus peculiaridades según los distintos modelos, se han revisado las evaluaciones que de estos dispositivos se han llevado a cabo, las cuales indican que los PIJs son efectivos y eficaces en la reducción de las tasas de virus de inmunodeficiencia humana (VIH) entre los consumidores, contactar con UDIs que no acceden a otros servicios, disminuir el número de jeringuillas usadas en circulación, ofrecer educación y consejo para un consumo más seguro, y posibilitar la entrada a tratamientos de drogodependencias. Se proponen algunos aspectos a tener en cuenta a la hora de implantar un programa de reducción de daños y riesgos de estas características, enmarcado en un abordaje comunitario, que combinase la prevención, el tratamiento y las estrategias de reducción de daños.

Palabras clave: *Programas de jeringuillas. Reducción de daños. Heroína. Virus de inmunodeficiencia humana.*

ABSTRACT

The aim of this study is to review the syringes programs in Europe principally in Spain. Syringes programs exchange programs (SEP's) are designed to active UDI population, facilitating sterilized injection paraphernalia, to diminish the risk of blood born virus transmission, associated to this material sharing. After the first programs of syringes in Amsterdam in 1984, several countries adhered to this initiative. In the Spanish State they arise as of the year 1989, mainly from associations implied in the fight against the AIDS, extending to drug addicts attention programs and soon present in the autonomic and national plans and, as of 1997, in some prisons. In this review, we examine the modalities of SEP, specially innovating modalities like the SEP in pharmacies or prison, and other interventions carried out from this programs, analysing their strengths and weaknesses. In addition to this historical route and its peculiarities according to the different models, the evaluations of these devices have been reviewed, showing that SEP's are effective in the reduction of HIV incidence among IDU's, contact with IDU's who have no access to other services, minimize the number of circulating used syringes, provide education and counselling for a safer drug use, and facilitate the entrance to drug treatment. We suggest aspects to consider at the time of implanting a program of these characteristics, in a framework of a community approach, combining prevention, treatment and harm reductions strategies.

Key words: *Syringe programs. Harm reduction. Heroin. Human immunodeficiency virus*

1. INTRODUCCIÓN

A principios de los años 70 se registró un incremento del consumo de heroína por vía inyectada en Europa, el cual se extendió rápidamente entre finales de los 70 y los 80, dejando de ser un problema individual para convertirse en un problema de la comunidad en general y de salud pública en particular.

La aparición del virus de inmunodeficiencia humana (VIH) a inicios de los 80 encontró en el consumo de heroína por vía inyectada una forma extremadamente rápida y eficaz de propagarse, convirtiendo a los usuarios de drogas por vía intravenosa (UDIs) en el grupo más afectado por este virus. Desde 1990 España se sitúa a la cabeza en tasas de incidencia de síndrome de inmunodeficiencia adquirida SIDA en Europa, siendo la vía parenteral la principal forma de transmisión, que al 30 de junio de 2003 da cuenta del 65,1% de los casos registrados en la población adulta ¹.

Como respuesta a la rápida expansión del VIH entre las personas UDIs, surgieron las políticas de reducción de daños. El concepto de reducción de daños apunta a reducir o prevenir consecuencias negativas para la salud asociadas a determinados comportamientos. Los programas de reducción de daños y riesgos en relación al uso de drogas, proponen una alternativa pragmática en medidas socio-sanitarias para aquellas personas que no quieren o no pueden dejar la droga pero sí quieren dejar de estar excluidos socialmente por su condición de toxicómanos. Para muchas personas la abstinencia total no es una opción viable a corto plazo, por lo que otras opciones son necesarias posibilitando, por ejemplo, un uso menos frecuente y/o más seguro de la vía inyectada, un consumo más seguro para el usuario en particular y la comunidad en general. Por lo tanto, las intervenciones de reducción de daños no sólo se apoyan en el conocimiento científico y la vigilancia en salud, sino en el sentido común y los derechos humanos.

Los motivos que llevaron a que se implantaran los programas de reducción de daños

en general, y en el estado español en particular, surgieron de una visión realista y pragmática de la problemáticas de las drogas. La población usuaria de opiáceos estaba anclada en su adicción, y presentaba un deterioro notable tanto de su salud, como de sus condiciones sociales, con un aumento vertiginoso de la incidencia de enfermedades infecciosas. Éstas personas no eran captadas por los centros de salud, y los programas terapéuticos libres de drogas fracasaban una y otra vez en el tratamiento, empujando a los usuarios a entrar y salir constantemente de éstos programas ². Por ello, se estimó que la abstinencia no podía ser la única alternativa posible y que no conseguía hacer frente a todas las problemáticas asociadas al consumo de drogas. Se debía facilitar el acceso de los toxicómanos a la red asistencial, propiciar una mejora en su calidad de vida, favorecer un consumo más seguro para ellos mismos y la comunidad, objetivos hacia los que se orientan las políticas de reducción de daños.

Existen diferentes formas de reducción de daños entre personas UDIs, como lo son las terapias sustitutivas (mantenimiento con metadona, buprenorfina, LAAM), prescripción médica de heroína, dispensación de material de inyección y condones, consejo sobre formas seguras de consumo, entre otras. Los programas de jeringuillas, en su mayoría programas de intercambio de jeringuillas (PIJs) pueden considerarse una modalidad prototípica de la reducción de daños ², puesto que se dirigen a la población UDI en consumo activo, para minimizar el riesgo de contagio de virus transmisibles por sangre, asociados al uso compartido de material de inyección infectado. Hace 20 años, a mediados de la década del 80, se realizaron los primeros intercambios y dispensación de jeringuillas y material de inyección a UDIs, cuya finalidad principal era promover el uso de jeringas esterilizadas como forma de prevención de la transmisión del VIH. Actualmente, más allá de las diferentes modalidades, los objetivos de los PIJ se pueden resumir de la siguiente manera:

- Proveer de material de inyección esterilizado a cambio de jeringuillas usadas.

- Distribuir materiales necesarios para un consumo con menos riesgo de infección (toallas, alcohol, etc.)
- Entregar preservativos e información sobre transmisión del VIH.
- Brindar información, educación y consejo sanitarios para un consumo más seguro.
- Contactar con UDIs que no son alcanzados por otros servicios socio-sanitarios.
- Posibilitar a las personas UDIs el acceso a tratamientos de drogodependencia y a otros recursos socio-sanitarios.
- Mantener un contacto estable y continuo con los usuarios de este servicio, a fin de adaptarlo a sus necesidades.

2. EVOLUCIÓN DE LOS PIJS

Los primeros PIJs surgieron a mediados de los años 80, en Holanda (1984), Australia (1986) y el Reino Unido (1986)³. El objetivo principal era reducir el riesgo de contagio de VIH y hepatitis B entre UDIs por el uso de material de inyección infectado. Se pretendía promover el uso de jeringas y agujas limpias, accesibles y gratuitamente, proporcionando también información sobre el VIH ⁴. A partir de entonces, muchos países se unieron a esta iniciativa aunque no sin controversias, de fondo y forma. Dependiendo de las políticas de drogas de cada región y de las características de la población UDI, se desprendieron diferentes consideraciones y modalidades de éstos programas. Por ejemplo, Holanda a finales de los 70 orientó su política de drogas hacia una visión más pragmática, lo que abrió un espacio concreto para el ingreso de las acciones de reducción de riesgos. En 1984 el servicio de salud de Ámsterdam, junto con la asociación de drogadictos (*junkie's union*) organizaron el reparto de jeringas y agujas esterilizadas a cambio las usadas, entre UDIs⁴. Por el contrario, las políticas de tolerancia cero como única opción y la guerra a las drogas generaban otras formas, como es el ejemplo de los Estados Unidos, donde

las leyes restringían la posesión y distribución de jeringas y agujas, lo que impedía un desarrollo operativo de los PIJs ⁵, llegándose a intercambiar y dispensar jeringuillas de forma "ilegal" durante años⁶ teniéndose que adquirir el material de inyección en el mercado negro, con el consiguiente riesgo de no estar realmente esterilizado ⁷, cosa que no ocurría en otros países donde se podían adquirir las jeringas en farmacias incluso antes de la aparición de los PIJs. Otros ejemplos lo tenemos en países como Francia, donde demoraron en entender la gravedad de la epidemia del SIDA, y si bien los PIJs están disponibles desde 1989, no se los reconoció oficialmente hasta el año 1995 ³.

A finales de los años 80, en general, el concepto de reducción de daños no había encontrado un respaldo consumado ni un reconocimiento abierto en las políticas sanitarias. Muchos de los obstáculos que encontraron los PIJ se derivaron de ello, puesto que chocaban con los aspectos políticos imperantes, con la filosofía subyacente sobre las drogas ilegales, sobre si las personas adictas tienen capacidad de decisión o si hay que decidir por ellos, o si son delincuentes que deben estar separados de la sociedad en general. Por otra parte se presentaban otros obstáculos a la implantación de los PIJs, como por ejemplo, en algunos casos, la oposición de los vecinos a que se ubicaran en su barrio tales centros. Muchas personas no querían tener en su barrio un centro de intercambio puesto que temían que su lugar de residencia se viera invadido por "*junkies*" atraídos por este servicio, y que sus espacios públicos se llenasen de jeringuillas, con el consiguiente miedo al contagio de VIH por accidentes fortuitos. Por estos reclamos, se llegaron a cerrar algunos PIJs ⁸, a pesar de que en teoría (se da una jeringuilla a cambio de otra) y en la práctica (no se han encontrado mayor número de jeringuillas tiradas cerca de los PIJs) no se han confirmado tales temores ^{9,10}. Así mismo, otra reticencia a la instauración de los PIJs, se refiere al temor de estar fomentando con ello el uso de la vía endovenosa. Repartir jeringuillas era sinónimo de incitar al uso de la

vía inyectada, relación que nunca ha sido probada. Además, el hecho de que el material de inyección facilitado se destinase al consumo de sustancias ilegales conllevó en algunos lugares un extenso debate sobre la "legalidad" de repartir dicho material y de portarlo, llegando incluso a ser decomisado.

2.1. Programas de Intercambio de Jeringuillas en España

Las primeras iniciativas de distribución e intercambio de jeringuillas en España se llevaron a cabo por parte de asociaciones no gubernamentales que trabajaban estrechamente en la prevención de SIDA. Las primeras experiencias se llevaron a cabo en Bilbao ¹¹ y Barcelona ¹², en 1988. En el verano de 1988, la Comisión Ciudadana Anti-SIDA de Bizkaia comienza a intercambiar y dispensar gratuitamente jeringuillas y material de inyección a UDIs, además de proporcionar otros servicios a este colectivo. En ese momento, las farmacias en general no dispensaban jeringuillas por unidades sino en paquetes de 100 o se ofrecían las de cristal con no pocas reticencias. Así, los integrantes de la Comisión Anti-SIDA, constituida por usuarios de drogas y personas cercanas a esta problemática, se acercaban a los pisos y zonas en donde se consumía y vendían heroína y cocaína, donde se distribuían jeringuillas y se ofrecían contenedores de plástico para desechar las usadas. Tras unos meses, este trabajo de aproximación a los locales de consumo, donde se solía llevar lejía y otros elementos de limpieza, sirvió para que los UDIs se acercaran al programa de intercambio en los locales de la Comisión habilitados para ello. Estos primeros meses de funcionamiento y la buena acogida de las personas usuarias, sirvieron para que estos programas se diseminaran a otras Comisiones Ciudadanas y surgieron otras asociaciones en las diferentes Comunidades Autónomas del Estado Español.

Un año más tarde se pone en marcha en las farmacias vascas gracias a los esfuerzos de los profesionales del Plan Sida de Euskadi, el primer Kit Antisida vendido en farmacias, que contenía una jeringuilla con su funda para

su deshecho sin peligro de pinchazo, toalla de alcohol, preservativo, ampolla de agua y mensaje sanitario. Años después se uniría a esta iniciativa de la farmacia Comunitaria, la dispensación de metadona desde este dispositivo. La instauración en farmacias de un verdadero programa de intercambio de jeringuillas, se hizo esperar un poco, pues aunque el material estaba garantizado, la recogida del material de inyección sucio en contenedores disponibles en farmacias llegó más tarde.

Los PIJ en dispositivos móviles aparecen en Barcelona (Ciutat Vella) en 1991, y años más tarde, en 1997 se da la primera experiencia piloto de intercambio de jeringuillas en una prisión. La prisión de Basauri en Bizkaia, acoge esta iniciativa, dónde el intercambio se desarrolla por el equipo de toxicomanías de este centro y también el sanitario. Desde esta primera experiencia hasta ahora, si bien España es uno de los países de Europa que ofrece este programa en prisiones, pocos Centros Penitenciarios han implementado estos programas o evaluado la posibilidad de hacerlo. También se instauraron máquinas de dispensación. Dentro de la estrategia de diversificación de programas de intercambio de jeringuillas, aparece una experiencia interesante de dispensación de jeringuillas con medios mecánicos en Cataluña. En 1999 se pone en marcha en Tarrasa y Reus, dos dispositivos mecánicos de recuperación de jeringuillas usadas y dispensadoras de material estéril de inyección.

De aquella época, en la que los programas de dispensación formaban parte de las actividades de prácticamente de todas las ONG's que ya trabajaban en el campo de las drogas, no sólo se ha transformado el tipo de drogas que con más frecuencia son consumidas (de la heroína a la cocaína y/o a la mezcla de ambas), sino también la vía de consumo. A pesar de que aún son algunas las zonas en las que la vía inyectada sigue teniendo una gran importancia (Norte de la península, Cataluña, Mallorca y País Vasco), se ha constatado como el cambio de vía de consumo (de la vía intravenosa a la inhalada y/o fumada), ha tenido como una de las consecuencias más

evidentes el cambio simultáneo de las prioridades de las instituciones financiadoras de estos proyectos con el consecuente cambio en la metodología de los mismos entre otros. Así de la situación que se daba hasta finales de los 90 en que era casi lógico que toda asociación, ONG u otro tipo de entidad que trabajara en el campo de las drogas y el SIDA tuvieran entre sus actividades, con más o menos organización programática, este tipo de proyectos, pasada una década se puede afirmar que de la cantidad hemos pasado a la calidad y a la especialización en las entidades que aún hoy siguen trabajando en ellos. Comisiones Antisida, Hontza (Caritas-País Vasco), SAPS (Creu Roja-Barcelona), Can Tunis (ABD-Cataluña), Médicos del Mundo (Andalucía, Madrid, País Vasco), así como algunas otras ONG's han debido diversificar sus Programas de Jeringuillas especializándose en un perfil concreto de población y/o adhiriéndose a una metodología que forma parte del conjunto de actuaciones destinadas a reducir daños. Se han ido implantando los intercambio nocturnos, programa de acercamiento en escenas abiertas de consumo o a una población concreta, como es el caso de las personas que trabajan el sexo o son inmigrantes.

La mayor parte de las ONG's han abandonado la coexistencia de programas de intercambio por la mayor presencia en esta tarea de Centros de salud, urgencias sanitarias, y especialmente por una de las razones más lógicas: la creación de los centros de venopunción higiénica y los centros de emergencia social que han asumido como uno de sus pilares esta actividad. De gran importancia ha sido la incorporación de los programas integrales de farmacias, algunas prisiones y especialmente en centros asistenciales de carácter sanitario en los que las disposición de materiales preventivos forman parte de su oferta de servicios. Sin que ello signifique que los programas han tomado un gran protagonismo, éstas instituciones han asumido el carácter de depósitos, en los que la tenencia de material de inyección y condones, asegura no sólo la disponibilidad inmediata para los

usuarios, sino también el que las demás entidades, que hasta dichas fechas dedicaban un espacio entre sus programas para adquirir su propio material, tienen al alcance el mismo sin necesidad de dedicar recursos económicos para su adquisición.

3. MODALIDADES DE PIJS

Si bien los programas de intercambio tienen un objetivo específico concreto, entregar jeringuillas esterilizadas a cambio de otras usadas, la forma en la que este intercambio se lleva a cabo difiere en base a las políticas sobre drogas de cada región, las características de la población diana, el mercado de drogas y los demás recursos disponibles. Por ejemplo, la implantación de un PIJ en una zona donde las farmacias no dispensan material de inyección tendrá características diferentes a otro que cuente con esta alternativa. Restricciones en el número de jeringuillas intercambiables por usuario por día, tipo de droga de mayor consumo (heroína o cocaína), entre otras cuestiones, conllevan diferentes modalidades de PIJ.

No obstante, y a modo ilustrativo, podemos agrupar los programas en el estado Español a partir de ciertas características más notorias: móviles, fijos, máquinas dispensadoras, farmacias y prisiones.

3.1. Programas en locales y dispositivos estables

En el Estado Español no se han creado locales específicos para el intercambio de jeringuillas, sino que se ha integrado este servicio en recursos existentes (ONGs, Centros de atención a las Drogodependencias, Centros de Salud). Podríamos decir que los únicos dispositivos específicos de intercambio de jeringuillas son los móviles. Si bien existen otros dispositivos (salas de venopunción, centros de día, centros de noche, albergues, etc.), que también brindan este servicio, tienen otros objetivos.

Puesto que en sus inicios, las dispensaciones e intercambio de jeringuillas se realizaban desde los locales de las ONGs, el conocimiento que tenían los usuarios sobre su ubicación física, por haber hecho uso en algún momento de los servicios que prestaban, facilitó la puesta en marcha de estos programas.

El conocimiento general de la disponibilidad en estos centros de jeringuillas o preservativos se dio por “el boca a boca”. En general no hubo un rechazo hacia los mismos por los vecinos de los locales, puesto que dichos programas fueron implantados discretamente y dentro de la oferta general de actividades de las distintas asociaciones.

El gran número de convocatorias públicas para la financiación de estos programas, le dio tal impulso a los mismos que casi el 100% de dichas asociaciones incorporaron programas de jeringuillas a sus actividades iniciales. Sin necesidad de habilitar espacios especiales, sólo se requería contar con los medios materiales y especialmente cómo deshacerse de la acumulación de contenedores repletos de jeringuillas usadas que sólo con convenios con hospitales (para ser destruidas en sus incineradoras) dieron solución al problema.

Los programas se fueron integrando en centros asistenciales y específicos de atención a drogodependencias. Los centros asistenciales generalmente dispensan jeringuillas en las urgencias sanitarias, por ser el lugar más adecuado dada la diversidad de intervenciones que realiza además de causar menor rechazo ante la presencia de drogodependientes que demandan una jeringuilla nueva. Podríamos decir que, excepto contadas excepciones, no son programas específicos de intercambio de jeringuillas en sí mismos, al carecer de las condiciones, características y objetivos que requiere una actividad programada.

Ventajas:

Se pueden integrar en instituciones que brindan otros servicios a la población UDI; Permite aprovechar el acercamiento a estos dispositivos para trabajar sobre otros fines complementarios que ofertan los dispositivos;

Son estables y constantes; Cuenta con equipos multidisciplinares para dar una respuesta amplia a las necesidades de la población diana; La estructura de dichos dispositivos permite realizar evaluaciones más profundas y existe un menor rechazo ciudadano por estar habituados los vecinos al perfil y visitas de drogodependientes

Inconvenientes:

Su ubicación geográfica puede condicionar su uso, al estar alejado de los puntos de reunión de la población diana; las restricciones de horarios y la imposibilidad de mantener el anonimato.

3.2.1 Programas en farmacias

Además de vender jeringuillas, algunas farmacias del Estado Español se han incorporado al programa de dispensación de jeringuillas y dispensación de metadona. Si bien a inicios de los años '90 hubo cierto rechazo por parte de algunos farmacéuticos a vender jeringuillas, con temor a la posible pérdida de clientela, con el paso de los años, se fueron implicando gran parte de profesionales farmacéuticos en los programas especialmente diseñados para las farmacias, dónde los usuarios acudían demandando el KIT AntiSida. Así, las farmacias han ofrecido el conjunto de materiales mínimo que se considera necesario para evitar no sólo el utilizar jeringuillas usadas, sino además de resto de materiales que pueden favorecer dicha infección. Dentro de los compromisos adoptados por los Colegios de Farmacéuticos que se sumaron a esta medida, además de facilitar los materiales, simultáneamente ofrecían, si el usuario lo demandaba, información sobre recursos asistenciales, dudas sobre educación para la salud, entre otras medidas cuyas evaluaciones recientes han dado unos resultados alentadores. En algunas zonas y barrios concretos han obtenido un protagonismo tan alto, que en la encuesta realizada por la Fundación Bartolomé de Carranza en Enero del 2002¹³, son apreciadas como uno de los puntos de referencia mejor considerados por los usuarios de dichos programas.

Ventajas:

Mayor disponibilidad de horarios.

Más discretos.

Refuerza el papel socio-sanitario de los profesionales acercándolos a una función que la misma industria reclama hace tiempo.

La red amplia de farmacias facilita el acercamiento de drogodependientes a un dispositivo sanitario de fácil acceso.

Inconvenientes:

Menor posibilidad de realizar labores educativas.

El miedo a la pérdida de los clientes tradicionales ha limitado la implicación de un gran número de farmacias.

Se requiere una gran concienciación sobre el problema central de las toxicomanías, y formación específica.

3.2.2. Máquinas dispensadoras /intercambiadoras

Las máquinas que intercambian jeringuillas estériles lo hacen a cambio de otras usadas o monedas. Estos dispositivos pueden implementarse por sí mismos, o complementarse con algunos de los programas de intercambio de jeringuillas ya existentes. Si bien varían en modelos. Además también se pueden crear KITS con preservativo y con agua destilada, que la misma maquina expende.

Beneficios:

Permite, en horarios distintos de los comerciales, el acceso a estos materiales.

La privacidad está garantizada.

Permite mantener un dispositivo estable en zonas donde no se cuenta con locales de intercambio.

Aspectos negativos

Impide cumplir con uno de principales objetivos del intercambio: el contacto son el usuario.

Requieren de una gran inversión inicial.

Su utilización se ve condicionada por la ubicación física de las máquinas.

3.2. Unidades móviles:

Los dispositivos móviles acercan los PIJs a los lugares que los UDIs frecuentan. Son programas que cuentan con el beneficio de acceder a perfiles de drogodependientes de difícil localización. Estos dispositivos móviles, además de realizar el intercambio de jeringas, ofrecen la posibilidad de realizar pequeñas curas, atender demandas sociales y simultáneamente recogen información de las personas que a ellos acuden con el fin de poder facilitarles el acceso a pensiones, paquetes de comida, ropa y una gama amplia de ofertas que tienen como fin que la demanda de jeringas o preservativos se vea acompañada por otro tipo de servicios que suelen abordar "la salud global" (vivienda, hijos, resolución de problemas judiciales, etc.) de los pacientes que acuden a los mismos. Algunas de éstas unidades móviles suelen trabajar con equipos multidisciplinares (educadores de calle, médicos, trabajadores sociales, psicólogos, etc.).

El diseño de una Unidad Móvil, suele tener dos ofertas de servicios diferenciados. Una oferta exterior que permite y facilita mediante una ventana la entrega de materiales y diseñada para que el intercambio o dispensación pueda realizarse con el máximo de rapidez y sin que deban existir a priori más que el suficiente contacto para poder realizar dicha actividad. En su interior tiene dos partes diferenciadas, una en la que se atenderán las demandas que requieran de mayor tiempo y que tiene la misma configuración que un despacho y una zona contigua adaptada a la realización de atenciones médicas. En otro tipo de servicios de similares características, se suele cambiar algunos de las anteriores ofertas por lo que se denomina "café-calor".

Requiere de un pequeño espacio para que aquellas personas que lo deseen puedan descansar en su interior mientras toman un café o algún tipo de alimento reparador. Algunas de éstas unidades móviles integran en su evolución el desarrollo de programas de segunda generación o de afianzamiento de cambios así como oferta de medicamentos y dispensación de metadona.

Los recorridos y horarios de estas Unidades suelen responder a la localización previa y a los resultados de estudios y protocolos de intervención que previamente a la puesta en marcha del servicio se llevaron a cabo. Esto permite que los demandantes sepan con anterioridad la frecuencia y las zonas donde el dispositivo va a estar realizando su trabajo.

No todos los programas móviles pueden contar con un recurso tan gravoso como un vehículo con las características mencionadas anteriormente. Algunos de los considerados como móviles, lo son por el hecho de que los trabajadores del servicio se desplazan a las zonas donde previamente han detectado la presencia de personas usuarias de drogas por vía intravenosa. En otros casos se sitúan en los lugares cercanos a donde se venden o reúnen un gran número de UDIs y realizan el intercambio como única tarea, siendo que, no obstante, suelen aprovechar los contactos que por este motivo se producen para ofertar otro tipo de ayudas que requerirían de una intervención posterior en un centro específico. Así, estos programas se enmarcan entre los programas móviles a pesar de no contar los trabajadores con un dispositivo de esas características. Su mayor valor lo da el que, generalmente, las personas que realizan este trabajo han sido antiguos toxicómanos o personas próximas que cuentan con un gran conocimiento del terreno, y el respeto por parte de los posibles usuarios. Los "agentes de salud" provistos de sus respectivos conjuntos de KITS, se dirigen a las zonas y horarios que conocen por su experiencia, portando además un barril, para que los materiales usados sean introducidos en el mismo por los propios usuarios, además de guantes

y pinzas para la recogida de posibles jeringas encontradas en las zonas de consumo.

Ventajas:

Su mayor valor reside en el acercar sus ofertas a un gran número de puntos de consumo y a zonas donde el establecimiento de locales o dispositivos estables sería imposible.

La movilidad permite estar en diferentes puntos adaptando los mismos en función de los cambios que vendedores y compradores van realizando por motivos de seguridad y otros.

Posibilidad de abarcar en poco tiempo un mayor número de lugares de contacto.

Mayor difusión pública de la actividad al ser el autobús un reclamo acercando su conocimiento a la población en general.

Favorece la complicidad entre los trabajadores del PIJ y los usuarios del mismo al incluir entre sus actividades la disponibilidad de café, "calor", pequeñas curas, etc.

Permite el uso anónimo del dispositivo.

Inconvenientes:

Al ser dispositivos llamativos, son aprovechados por la policía para la localización de personas en situación ilegal.

Lo claro de su actividad facilita el enfrentamiento con los vecinos de las zonas donde se ubica.

Requieren de un buen conocimiento por parte de los usuarios del servicio sobre las zonas y horarios donde se ubicará en los trayectos que realiza.

Aleja a potenciales usuarios por la relación clara entre el servicio que ofrece y el rechazo que producen las personas que a él acuden.

Dificulta el control, registro y seguimiento posterior de aquellos que realizan demandas incluidas entre su oferta de recursos.

Resultan gravosos de mantener, especialmente en la primera fase de dichos proyectos donde la adquisición del dispositivo y los horarios nocturnos encarecen el mantenimiento de estos programas.

Requieren de la realización de estudios previos o protocolos de intervención a fin de incorporar un conocimiento exhaustivo sobre las zonas a visitar, los horarios de más presencia de toxicómanos y otros aspectos que aumenten la seguridad para los posibles usuarios del programa.

4. PROGRAMAS EN PRISIÓN:

Las prisiones juegan un papel fundamental en la expansión de enfermedades infecciosas debido al hacinamiento, nutrición pobre, acceso limitado a los cuidados médicos, el uso de drogas y las prácticas de riesgo ligadas a dicho consumo, relaciones sexuales sin protección y la práctica de tatuajes. Gran parte de la población reclusa proviene de grupos excluidos socialmente, como los UDIs, con un riesgo elevado de infección por VIH¹⁴. En la mayoría de los casos, los altos índices de la infección del VIH en prisiones se ligan a compartir material de inyección y encuentros sexuales sin preservativo.

Las tasas de infección de VIH, de hepatitis B y C (VHB; VHC) son mayores en la población reclusa que en la comunidad en general, y las cárceles albergan un alto número de personas usuarias de drogas. Dado el riesgo asociado al consumo de drogas y otras prácticas de riesgo (tatuajes, sexo no seguro), la prisión es un espacio particular para la expansión del VIH, VHC y otras enfermedades infecciosas. Además, existe un constante movimiento de la población hacia y fuera de la prisión, por lo que no podemos considerar que éste sea un problema sólo de la población reclusa, sino que atañe a la comunidad en general¹⁵. Si bien muchos UDIs dejan de inyectarse en prisión, en ese ámbito el consumo por vía endovenosa alberga mayores riesgos debido a la escasez de material, lo que conlleva a compartir agujas y jeringas con mayor frecuencia, donde una misma aguja puede ser utilizada por 15 o 20 reclusos, y a veces son fabricadas por ellos mismos, causándose daños e infecciones¹⁶.

En las cárceles europeas en general, y del estado español en particular, más del 50% de los reclusos consumen drogas. Si bien el consumo en la cárcel merma con respecto al consumo fuera de ella, la gran mayoría de los reclusos no cesan el consumo, y algunos se inician dentro de la cárcel. Las políticas de drogas en prisiones se han orientado en general, a la abstinencia, siendo que la implementación de medidas de reducción de daños ligados al consumo de drogas ha encontrado muchas resistencias.

Si bien en algunos países los programas de jeringuillas están disponibles desde mediados de los '80, su implantación en prisiones ha sido más lenta. A pesar de que se cuenta con evidencia a favor de estos programas, pocas prisiones en el mundo han puesto en marcha programas de intercambio de jeringuillas. En 1993, la Organización Mundial de la Salud (OMS) realizó un informe sobre las directrices para prevenir el VIH en las prisiones, donde establece que: *"Todos los prisioneros tienen el derecho de recibir atención médica y medidas preventivas, equivalentes a las que están disponibles en la comunidad en general [...] Las medidas preventivas (del VIH) deben orientarse a las conductas de riesgo que efectivamente tienen lugar en las prisiones, principalmente el compartir material de inyección y las relaciones sexuales sin protección. [...] En aquellos países en los que se dispone de material de inyección esterilizado para los UDIs de la comunidad, se debe considerar el proveer del mismo, durante la detención, a los prisioneros que así lo solicitasen"*¹⁷. No obstante, estas recomendaciones de la OMS, sobre proveer material estéril en las prisiones, no se han derivado en una masiva implementación de los PIJs en las cárceles europeas¹⁸. Si bien se reconoce que el número de reclusos con VIH, VHC y VHB es alta, con una importante probabilidad de nuevas infecciones por el uso clandestino de drogas por vía parenteral, las instituciones penitenciarias se resisten a adoptar medidas de reducción de daños. Los argumentos que se han esgrimido en contra de la implementación de los PIJs en prisión, Stöver¹⁹ los resume de la siguiente manera: darán lugar a amenazas al personal y

a otros reclusos; incrementará el consumo de drogas; inducirá al consumo de la vía inyectada entre los no UDIs y no usuarios de drogas; se opone a los objetivos de abstinencia y es una manera de mandar un mensaje erróneo sobre el uso de drogas.

En 1992, y tras una iniciativa del médico de la prisión que luego se institucionalizó, se puso en marcha el primer PIJ en una prisión Europea, en Suiza ²⁰. A partir de allí, se han realizado estos programas en otras prisiones europeas, teniéndose constancia en 2003 de haberse implementado en 41 centros penitenciarios en Suiza, Alemania, España y Moldova (sur de Rusia) ¹⁹. Los PIJs se han llevado a cabo en prisiones tanto de hombres como de mujeres, en general de pequeño tamaño (no más de 600 reclusos) y baja seguridad, siendo que las modalidades del intercambio han sido básicamente o bien con máquinas expendedoras o a través de profesionales sanitarios, tanto de la prisión como de fuera de ella.

Las evaluaciones de las experiencias con programas de intercambio en prisión han arrojado resultados alentadores. Si bien todos los autores coinciden en que dichos resultados no son extrapolables a otras prisiones debido a las particularidades de cada una de ellas, también coinciden en que se ha demostrado que la implementación de los PIJs en prisión es una alternativa absolutamente viable. En los resultados obtenidos en diferentes estudios ^{15;18-24} tras evaluar el funcionamiento del programa podemos destacar lo siguiente:

- Drástico descenso del uso compartido de jeringas.
- Estabilidad en el consumo de drogas o descenso.
- En gran parte de las prisiones no se han registrado seroconversiones (VIH, VHB ó C) a partir del PIJ.
- Derivación de los participantes del PIJ a otros tratamientos de drogas.
- Las tasas de retorno del material de inyección es prácticamente de 1:1 (entre el 82%, en Basauri ²¹, y 98,9% en Vechta ¹⁹).

- No se ha registrado una sola incidencia violenta en relación con la posesión de agujas provistas por el programa.

Los profesionales evalúan positivamente la experiencia, prefiriendo el intercambio cara a cara, puesto que permite mayor control y posibilidades de intervención. Los UDIs evalúan positivamente el PIJ, prefiriendo las máquinas intercambiadoras por ser más discretas.

En el Estado español, los primeros programas de intercambio de jeringuillas en prisión, se llevaron a cabo en la prisión de Basauri, Bilbao, en 1997 ²¹, y en 1998 en el Centro Penitenciario de Pamplona ²⁴. Solamente en 9 cárceles estaba implantado este tipo de programas en el año 2003 ²⁵, en cárceles de Canarias, Galicia, Navarra y el País Vasco, habiéndose generalizado posteriormente la indicación y las referencias a su interés preventivo. En Catalunya, donde fueron transferidas las competencias en materia penitenciaria, de las nueve cárceles existentes sólo en Tarragona y en Ponent (Lleida) se lleva adelante el programa en la actualidad. No obstante, las resistencias a la normalización de estos programas siguen siendo notorias en muchas cárceles.

Desde el inicio y a lo largo de dos años de funcionamiento del PIJ en Basauri, se llevó a cabo una evaluación del mismo, cuyos resultados, al igual que en Pamplona, reflejan la viabilidad de estos programas en el contexto penitenciario. En este Centro, el intercambio de jeringuillas fue llevado a cabo por un equipo sanitario externo a la prisión. Tras la implementación del PIJ no se ha producido un aumento significativo del consumo de drogas, ni de su uso por vía parenteral, siendo que se reduce la reutilización y el préstamo de jeringuillas. Los internos juzgan positivamente el programa, valorando la atención personalizada por gente joven y empática y reconociendo que no han tenido problemas derivados del uso del PIJ ni con otros internos ni con los funcionarios. Los funcionarios también evalúan positivamente el PIJ, aludiendo que no ha generado ninguna clase de conflictos, aunque estiman que las normas de

su implementación deben ser rígidas y que debe ser ejecutado por personal de la prisión. La evaluación por parte del equipo ejecutor del PIJ acentúa el hecho de que el programa ha facilitado la labor educativa y sanitaria, y la derivación de los usuarios a programas de tratamiento. El equipo médico de la prisión reconoce que la implantación de este programa ha permitido conocer la realidad del consumo de drogas en prisión, que no se han producido patologías asociadas a dicho consumo, y que no se han registrado episodios en donde las agujas se hayan utilizado como armas ²¹. La evaluación de la experiencia en el Centro Penitenciario de Pamplona también ha mostrado resultados positivos, siendo que, por ejemplo, desde la implantación del PIJ hasta 2001, no se produjo ningún caso de seroconversión a VIH, VHB ó C. El consumo de drogas fue estable, disminuyó el uso compartido y la reutilización de jeringuillas, se llevaron a cabo derivaciones a tratamiento por drogas y se obtuvo una tasa de retorno del 94,1%. Sí se produjo un aumento de consumo de cocaína inyectada, lo cual, tras petición de los internos, derivó en la incorporación al PIJ de otro tipo de jeringuilla ²⁴.

La Secretaría del Plan Nacional sobre el SIDA en colaboración con la Dirección General de Asuntos Penitenciarios en un documento presentado en Abril del año 2000 ²² aportaba las condiciones básicas por las que debían regirse todos los programas de jeringuillas en prisiones. Dicha normativa sería el resultado del estudio particular en cada Centro Penitenciario sobre las circunstancias relacionadas con el consumo de drogas por vía endovenosa y del número de reclusos que demandarán las mismas. Estas serían tres de las consideraciones a seguir para la implantación del servicio:

Adaptarse a las necesidades y circunstancias del centro y de los diferentes usuarios

Garantizar la confidencialidad de los usuarios de los programas.

Evitar actitudes coercitivas y moralizantes con los usuarios atendidos.

Las normas de funcionamiento deben ser claras en su exposición y de fácil comprensión por los posibles usuarios de dicho programa. Debe primarse el intercambio (con el fin de hacer desaparecer del centro las jeringas usadas) frente a la dispensación. Otro criterio a seguir es evitar las sanciones en beneficio del diálogo y de los mensajes sanitarios, acompañando el programa con intervenciones socio-educativas relacionadas con el sexo seguro y la forma de inyectarse con el menor riesgo posible. Respecto a la ubicación física en cada Centro, los lugares designados garantizarán la máxima accesibilidad física, psicológica (el lugar debe estar en una zona discreta que evite al usuario sentirse controlado o vigilado), que no sea un lugar excesivamente transitado. Los horarios para realizar la actividad se adaptaran a normas que procuren la adaptación al régimen interno y la adherencia de los internos a dicho acceso con la menor de las dificultades posibles.

Las Instituciones Penitenciarias no son ni el lugar ni el contexto más adecuado para tratar las drogodependencias. En general, no es posible dar en prisión el adecuado tratamiento individual acorde a la historia adictiva de cada paciente, dado que no se cuenta ni con el personal especializado ni con los materiales necesarios para ello ^{23,25}. Proveer de material de inyección para el uso de drogas ilegales en prisión a muchos les resulta paradójico ¹⁵. No obstante, los programas de intercambio de jeringuillas en prisiones deben realizarse en el marco de las estrategias de reducción de daños y no como experiencias aisladas. Los estudios reseñados muestran la importancia de que éstas estrategias estén coordinadas, con normas claras, teniendo en consideración las necesidades de los usuarios y las características del centro. Además, la posibilidad de implantar un PIJ previo pilotaje, permite la colaboración por parte de todos los implicados en el diseño del mismo. Si bien el PIJ no es un programa para todas las cárceles, en todas las cárceles debería evaluarse la posibilidad o necesidad de implementarlo ²³.

5. EVALUACIÓN DE LOS PIJS

La provisión de material de inyección esterilizado es uno de los principales abordajes para la reducción del riesgo de infección de VIH en UDIs. Los PIJs se asocian a una menor incidencia de VIH entre UDIs^{5,7,26,27}, a una reducción de conductas de riesgo, como compartir material de inyección^{28,29}, y a la entrada en tratamiento³⁰, siendo que no se han demostrado asociados a un mayor uso de la vía endovenosa³¹.

Los estudios que evalúan la eficacia de los programas de intercambio versan principalmente sobre el número de jeringuillas recogidas y dispensadas, la prevalencia o incidencia de VIH asociada a los PIJs, y los cambios en las conductas de riesgo relacionadas con el consumo de drogas por vía endovenosa.

La evaluación del número de jeringas esterilizadas dispensadas y la tasa de retorno provee evidencia del funcionamiento de los PIJs, siendo que cuanto mayor es esta tasa, podemos estimar que el material usado está en circulación por menos tiempo. En un estudio de revisión sobre las tasas de retorno en varios países, se ha demostrado que los PIJs parecen tener éxito en recoger aproximadamente el mismo número de jeringas dispensadas³².

En general, el efecto protector asociado al uso de los PIJs, con relación a la infección por VIH es considerable. Varios estudios asocian la disponibilidad de éstos programas a una menor incidencia de VIH y cambios en conductas de riesgo relacionadas. Des Jarlais y colaboradores estudiaron la incidencia de VIH entre UDIs que usaban o no los PIJs, no con un modelo de causa y efecto, sino buscando asociaciones, controlando una larga lista de variables confundentes e interacciones posibles. Sus análisis mostraron que no usar los PIJs resultaba en un riesgo mayor de incidencia del VIH, en comparación con los que sí lo hacían⁷. En otro estudio se presentaron evidencias de que los PIJs se asocian a una reducción de la expansión del VIH, con un diseño ecológico, comparando su prevalencia y cambios en el tiempo a lo largo de ciuda-

des que cuentan o no con estos programas⁵. Tras evaluar 81 ciudades (29 de ellas con PIJ), los resultados mostraron que, con el paso del tiempo, en aquellas que disponían de programas de intercambio la prevalencia del VIH no se había modificado mucho, pero en cambio subió considerablemente en las ciudades sin PIJs. En cuanto a los cambios conductuales, se ha asociado el uso de los PIJs, por ejemplo, con una menor frecuencia de la acción de compartir material de inyección. Un estudio prospectivo que compara las conductas de riesgo para el VIH entre clientes y no clientes de un PIJ, encuentra un riesgo dos veces mayor entre los no clientes. Más aún, comparando entre aquellos UDIs que tienen y no tienen a su alcance otra fuente de provisión de jeringuillas, el efecto del programa en éstos últimos, es seis veces más protectoro²⁷. Gibson y colaboradores³³ realizaron una revisión de la evidencia publicada sobre la efectividad de los PIJs para reducir las conductas de riesgo asociadas al VIH y la seroconversión al VIH entre UDIs. Analizaron 42 estudios publicados entre 1989 y 1999, la mayoría en Estados Unidos, Canadá, Reino Unido y Holanda. De los 42 estudios examinados, 28 encontraron efectos positivos de los PIJs (por ejemplo los estudios de Des Jarlais⁷ y Blunthenthal³⁴), 2 negativos (en los estudios canadienses^{35,36}) y 14 no encontraron asociación alguna (por ejemplo en Amsterdam³⁷ y Vancouver³⁸).

La evaluación de los programas de intercambio presenta serias dificultades éticas y metodológicas que permitan concluir sin lugar a dudas que son efectivos *per se*. Algunos estudios no han encontrado los efectos protectivos que hemos citado antes^{35,39}. Los estudios poblacionales en general no pueden separar los efectos del uso de los PIJs de otras intervenciones presentes y muchas veces la evaluación de la efectividad de los PIJs depende de entender cuál es el grupo de comparación, puesto que, por ejemplo, en algunas ciudades se tiene acceso al material esterilizado en farmacias, y en otras no⁴⁰. Para poder decir que los PIJ *per se* son efectivos se requeriría, en teoría, un ensayo

clínico aleatorizado, que si fuese factible sería extremadamente complicado de organizar porque, por ejemplo, siempre encontraríamos diferencias en las poblaciones y políticas de intervención en las comunidades a comparar ⁴¹ y resultaría en una violación de principios éticos, puesto que estaríamos conduciendo experimentos donde le negaríamos a las personas deliberadamente el acceso a un programa que sabemos que se asocia a una menor incidencia del VIH ⁴².

Las investigaciones Canadienses de Vancouver y Montreal suscitaron toda una revisión sobre la efectividad de estos programas, la forma de evaluarlos, los indicadores, y las conclusiones a las que llevan los estudios sobre ellos. Los PIJs de Vancouver, en 1996, llegaban a intercambiar 2,3 millones de jeringuillas al año, considerándose los responsables de las bajas tasas de incidencia de VIH. No obstante, a partir de finales de 1994 se produjo un rápido incremento en las tasas de infección por VIH entre UDIs, realizándose una investigación en 1995 donde el compartir jeringas y otros determinantes sociales (como una vivienda inestable), se asociaban independientemente a una reciente seroconversión al VIH ⁴³. En 1996 se llevó a cabo otro estudio ³⁶, con más de mil UDIs, para evaluar la tasa de incidencia del VIH, donde hacer uso de los programas de intercambio más de una vez a la semana era un predictor de la seroconversión, junto con otras variables como problemas de vivienda, bajo nivel educativo, prostitución, compartir jeringuillas, inyectarse en grupo, entre otras. En Montreal, un estudio llevado a cabo en 1995 ³⁵, realizó un seguimiento a 974 UDIs, seronegativos al inicio del estudio, durante unos 15 meses de media. Entre los 89 casos de seroconversión, la tasa de incidencia entre los usuarios del PIJ fue de 7,9 por cien por año, comparada a los no usuarios, con una tasa de 3,1. Tras controlar una serie de variables confundentes, quienes utilizaban los PIJs presentaban 1,7 veces más riesgo de seroconversión, en comparación con los que no.

El principal argumento para explicar estos resultados ha sido que a los programas de

intercambio de jeringuillas recurren los usuarios de droga intravenosa con un perfil de mayor exclusión social, y que están *a priori* a mayor riesgo de padecer VIH y hepatitis (B y C). Por ejemplo, algunos estudios realizados en Amsterdam sugieren que los usuarios de los PIJs, comparados con lo no usuarios, se inyectan con mayor frecuencia, y por más tiempo ^{44,45}. En el citado estudio de Montreal, los usuarios de los PIJs, en relación a los que no, tendían a compartir jeringas con más frecuencia, a usar "chutaderos" (*shooting galleries*), a inyectarse más frecuentemente, tener una prevalencia de VIH y hepatitis B mayor, haber ejercido la prostitución en mayor medida, frecuentar un mayor número de personas VIH, haber compartido material de inyección con un mayor número de personas VIH positivas, haber bombeado sangre hacia la jeringa con más frecuencia (*booting*) y haber estado menos en tratamientos por su dependencia ³⁵. Por ello, para algunos autores, estos estudios sugieren que los PIJs son programas efectivos y absolutamente necesarios, ya que han tenido éxito al poder atraer a los UDIs en situación de mayor vulnerabilidad y riesgo ^{42,46}. Por otro lado, las posibles inconsistencias entre estudios, además de ser atribuidas a cuestiones metodológicas, son vistas por algunos autores como un llamado de atención sobre la implementación de acciones aisladas. Los datos disponibles sugieren que los programas de intercambio de jeringuillas, por sí mismos, no son suficientes para cambiar las conductas de riesgo asociadas al consumo de drogas por vía endovenosa ^{37,41}, y que son efectivos en tanto y en cuanto se enmarcan en estrategias de reducción de daños, coordinadas con otros servicios y ofreciendo un amplio abanico de recursos.

En el año 2002, se llevó a cabo una evaluación sobre los dispositivos de intercambio y suministro de jeringuillas en Navarra ¹³. El objetivo del estudio fue conocer el impacto de los dispositivos en el colectivo UDI, el grado de satisfacción de las personas usuarias, las repercusiones en las prácticas de riesgo y el coste-efectividad de los programas. En general, los usuarios/as dicen estar satisfechos

con el programa. De las 79 personas encuestadas que han acudido alguna vez al PIJ, el 81% se encuentran satisfechas con el dispositivo. Valoran positivamente el trato recibido, la información disponible, los profesionales implicados, y negativamente la accesibilidad y los horarios reducidos. Los profesionales tienen una perspectiva diferente. Si bien hacen una valoración positiva del Programa en el pasado, en cuanto a sus logros y eficacia, en relación al momento presente, ofrecen visiones y valoraciones más críticas. Estas valoraciones versan sobre las características estructurales y funcionales del propio PIJ, y en su relación con otros programas conexos que gestiona su organización. Tampoco muestran opiniones y valoraciones muy positivas acerca del futuro del Programa. Lo positivo que resaltan del programa es el "estar", y la labor educativa que realizan. Entre otras cuestiones, aluden a la necesidad de adaptar los programas a las necesidades actuales de la población diana, y a estar más integrados en las redes asistenciales. Si bien los análisis no han verificado de manera clara ningún tipo de influencia del PIJ en las prácticas de riesgo, tomando el programa de intercambio de jeringuillas y la dispensación de KITS y jeringuillas en farmacias, como parte de un conjunto de intervenciones, los datos sugieren que la disponibilidad de material de inyección en estos dispositivos es un factor protector fundamental, no sólo para reducir la práctica de compartir jeringuillas, sino también otras prácticas de riesgo asociadas al uso inyectado de drogas.

Algunos autores sugieren que son necesarios más estudios que evalúen la efectividad de los PIJs ⁴⁷. Tales estudios deberían tener como objetivo no sólo la efectividad de los PIJs en la reducción de daños, sino una evaluación constante que permita estar actualizados en relación a las necesidades actuales de los usuarios /as, incluyendo datos cualitativos ⁴⁸. Así mismo, se estima necesario coordinar los estudios sobre los PIJs, para poder comparar los resultados. Las evaluaciones de los PIJs deberían estar destinadas a mejorar

estos programas y no meramente a justificar su existencia ⁴⁹.

6. ALGUNOS ASPECTOS A TENER EN CUENTA EN LA IMPLANTACIÓN DE LOS PIJS

La elección de la oportunidad y decisión para la implantación de programas de jeringuillas es a menudo un problema arduo, especialmente en lo relativo a la ubicación correcta y características del PIJ. Igualmente es importante, encontrar un justo equilibrio entre los criterios de accesibilidad y de aceptabilidad. El Programa debería realizarse en un lugar fácilmente accesible para los usuarios de drogas, aunque igualmente ser aceptado por la población circundante. La elección del lugar de implantación debe por lo tanto descansar sobre el perfecto conocimiento de los hábitos de vida de los toxicómanos y de los habitantes, tanto en el caso de PIJs en locales, de calle, de farmacias y de prisiones. Es de suma importancia implicar en la decisión a las asociaciones de lucha contra el SIDA y la toxicomanía, así como otros agentes sociales y de influencia en la comunidad. Estas instituciones tendrían que, en consecuencia, coordinarse, apoyando los objetivos que van en paralelo a la distribución de materiales y apoyar el trabajo de explicación dirigido a los usuarios y vecinos para que no vivan la puesta en marcha del programa como una amenaza.

De una manera general, algunas recomendaciones pueden ser formuladas de la siguiente manera:

- Evitar estigmatizar las zonas concretas de influencia del PIJ y mantener el programa lo más accesible a las personas que por su perfil harán uso de él y simultáneamente evitar que las actividades del PIJ irrumpen en una comunidad determinada, afectando especialmente a las normas de convivencia establecidas en las zonas donde se implante.

- Evitar la ubicación excesivamente próxima de los lugares de venta, elegir un sitio en el itinerario de los toxicómanos.
- Privilegiar las calles con circulación, con pasaje de peatones y anchas, y evitar absolutamente los lugares muy retirados o muy a la vista de las viviendas (para los PIJs estables). Tener en cuenta las escuelas, las áreas de juego, las farmacias, los locales de las asociaciones y los puestos de policía (en el caso de PIJs móviles las zonas por donde realizarán sus recorridos y efectuarán sus paradas).
- Elección adecuada e idónea del personal que realizará su trabajo en contacto con personas afectadas por una problemática que requerirá de una gran sensibilidad y motivación.
- Realizar un estudio previo sobre la situación, número, hábitos de consumo, tipos de drogas preferentes, horarios, tipo de programas disponibles.
- Adecuación de los materiales a dispensar o intercambiar acordes con los hábitos que existen en la zona o ciudad donde se establecerá el programa.
- Implicación e información previa a la implantación del programa de todos los "agentes sociales" y con influencia en la comunidad para poder desarrollar la tarea con el máximo de apoyos.
- Contar con una buena guía de recursos de derivación y apoyo para que los objetivos paralelos a la entrega de materiales y que suelen ir acompañando los objetivos de estos programas puedan "cerrar el círculo" de ayuda con el máximo de éxito.
- Implicar, antes de la descripción de las actividades a realizar en el PIJ, a todos los dispositivos y recursos que serán necesarios para que la actividad "no muera" por falta de apoyos (ya sean instituciones sanitarias, casas de acogida, comedores, trabajadores sociales, etc.).
- Adecuar las características y objetivos del programa a la población que con mayor intensidad se adherirá al mismo (conocer si el consumo de cocaína intravenosa está muy extendido, carencias de necesidades sociales, otros problemas que afectan a la zona donde se ubicará el programa como vivienda, falta de recursos sanitarios, etc.).
- Incorporar entre las actividades del PIJ otras que puedan beneficiar a la comunidad en general y a los usuarios/as en particular (limpieza de zonas de inyección, actividades deportivas paralelas, etc.).
- Buscar los suficientes apoyos económicos y políticos para que el programa tenga asegurada su continuidad.
- Coordinar las acciones de la institución promotora del PIJ, evitando duplicar los recursos y las ofertas, conjugar, en el caso de que más de una institución realice la dispensación o el intercambio en la misma ciudad, la distribución de ésta en zonas y especialmente en lugares de alta demanda de los materiales y objetivos que se ofertan.

7. CONCLUSIONES

En España, entre 1994 y 2001, ha habido un marcado descenso de la incidencia anual de nuevos diagnósticos de SIDA asociados al uso de drogas por vía inyectada. No obstante, si bien no se puede hablar de un aumento destacable, a partir de 2002 se ha producido una estabilización en el número de casos. La prevalencia entre UDIs de infección por VIH y de conductas de riesgo (compartir material de inyección, relaciones vaginales o anales sin protección) continúan siendo muy elevadas, por lo que es necesario mantener los programas preventivos que han venido desarrollándose ⁵⁰.

Si bien en el año 1991 el consumo de heroína por la vía intravenosa agrupaba al 74,7% de los usuarios ⁵¹, ya en el 2002 descendía a un 23,9% ⁵². Este descenso del uso de la vía intravenosa, que varía mucho por comunidades autónomas, ha ido acompañado de una disminución de la incidencia de infección de VIH entre los usuarios de heroína ⁵³. No obs-

tante, es importante tener en cuenta que el uso de la vía la pulmonar no descarta posibles transiciones hacia la inyectada⁵⁴, asociada ésta última con una pérdida del control de consumo, marginación y mayor tiempo de consumo⁵⁵. Por otro lado, la progresiva expansión del uso de la cocaína nos impele a mantener la alerta constante, dado que su uso por vía endovenosa presenta grandes riesgos, principalmente porque requiere varias inyecciones al día, aumentando la posibilidad de reutilización y el uso compartido de jeringuillas.

Los programas de intercambio de jeringuillas, como una herramienta dentro del marco de las estrategias de reducción de daños y riesgos, son efectivos a la hora de evitar la expansión de enfermedades infecciosas, modificar conductas de riesgo, contactar con UDIs que no acceden a otros servicios, disminuir el número de jeringuillas usadas en circulación, ofrecer educación y consejo para un consumo más seguro, y posibilitar la entrada a tratamientos de drogodependencias.

Ante todo lo expuesto anteriormente sobre los programas de intercambio de jeringuillas, podemos concluir lo siguiente:

- Repartir jeringuillas no es sinónimo de incitar al uso de la vía inyectada.
- La experiencia demuestra que la puesta en marcha de un PIJ es realizable y adaptable a diversos entornos, previo estudio de una serie de características que harán mejor el programa como.
- El PIJ induce cambios conductuales de disminución de riesgos asociados al uso inyectado de drogas.
- El PIJ facilita la derivación de usuarios a programas de tratamiento de las drogodependencias permitiendo la vinculación de los usuarios a otros programas.
- La implantación de un PIJ no aumenta el consumo de drogas en general ni el consumo de heroína y cocaína por vía parenteral, en particular.
- Un PIJ debe operar con cierta flexibilidad, individualizando los distintos casos en función de sus peculiaridades, pero sin

olvidar las condiciones de ejecución marcadas por cada programa.

A pesar de la existencia de programas libres de drogas y de mantenimiento con sustitutivos opiáceos, lo cierto es que todavía existe un importante, aunque cada vez menor, número de personas que por diferentes motivos no quieren o no pueden abandonar el consumo. Una de las grandes ventajas de este programa es que se reduce considerablemente el número de jeringuillas abandonadas, que pueden suponer un riesgo para otros consumidores y para terceras personas. La distribución de material preventivo además de ser un fin en sí mismo es un medio que nos permite contactar con aquellos usuarios que no acuden a otros servicios socio-sanitarios, hacer de puente entre ellos y trabajar la modificación de los comportamientos de riesgo. Numerosos estudios han demostrado que la implantación de estos programas han conseguido que se establezca e incluso que se reduzca, de alguna manera, el número de nuevas infecciones en aquellos lugares donde se llevan a cabo. Al contrario de los puntos de vista que mantienen algunos, todavía queda en duda la eficacia del intercambio de jeringuillas. Se han logrado unos resultados positivos en los programas que combinan el intercambio de jeringuillas con otros métodos, así como la educación para la prevención. El papel del intercambio de jeringuillas no se ha desvinculado de ellos todavía. Los estudios que encontraron un aumento en las tasas de infección entre los usuarios de los PIJs, han conseguido demostrar que no existe una relación causal entre los PIJs y el VIH, y que dicha asociación se debe a que éstos programas son altamente efectivos a la hora de congregarse UDIs en mayor riesgo, con un perfil socio sanitario más deteriorado y un elevado consumo de cocaína inyectada^{38,56}. Aunque fuera posible desarrollar programas de intercambio de jeringuillas absolutamente efectivos y eficaces en la reducción de las tasas de VIH entre los consumidores, sigue siendo un método de salud pública mínimo al compararse con un amplio abordaje comunitario, que

combinase la prevención, el tratamiento y las estrategias de reducción de daños.

REFERENCIAS

1. Instituto Nacional de Estadística. Casos de SIDA. Actualización a 30 de junio de 2003 por edad y categoría de transmisión. [Página Web]. Disponible en <http://www.ine.es> . (consultado el 30/10/2004).
2. Markez I, Póo M. Drogodependencias: reducción de daños y riesgo. Vitoria-Gasteiz: Observatorio Vasco de Drogodependencias. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco, 2000.
3. Emmanuelli J. [Harm reduction policy related to drug use: the needles exchange programs]. *Med Sci (Paris)* 2004;20:599-603.
4. Buning EC, Coutinho RA, van Brussel GH, van Santen GW, van Zadelhoff AW. Preventing AIDS in drug addicts in Amsterdam. *Lancet* 1986;1:1435.
5. Hurley SF, Jolley DJ, Kaldor JM. Effectiveness of needle-exchange programmes for prevention of HIV infection. *Lancet* 1997;349:1797-800.
6. Henman AR, Paone D, Des Jarlais DC, Kochems LM, Friedman SR. Injection drug users as social actors: a stigmatized community's participation in the syringe exchange programmes of New York City. *AIDS Care* 1998;10:397-408.
7. Des Jarlais DC, Marmor M, Paone D, Titus S, Shi Q, Perlis T *et al.* HIV incidence among injecting drug users in New York City syringe-exchange programmes. *Lancet* 1996;348:987-91.
8. Broadhead RS, van Hulst Y, Heckathorn DD. The impact of a needle exchange's closure. *Public Health Rep* 1999;114:439-47.
9. Doherty MC, Garfein RS, Vlahov D, Junge B, Rathouz PJ, Galai N *et al.* Discarded needles do not increase soon after the opening of a needle exchange program. *Am J Epidemiol* 1997;145:730-7.
10. Doherty MC, Junge B, Rathouz P, Garfein RS, Riley E, Vlahov D. The effect of a needle exchange program on numbers of discarded needles: a 2-year follow-up. *Am J Public Health* 2000;90:936-9.
11. Segador Elvira M. Primer programa de reparto e intercambio de material de prevención para UDI en el Estado Español. *Rev Ibero-Latinoamericana de E.T.S.* 1994;8:483-6.
12. Royo J, Carme Viladrich M, Guirado MV, Bayes R [carta]. Factores innovadores en un programa de intercambio de jeringuillas para usuarios de drogas en Barcelona. *Med Clin (Barc)* 1994;102:397-8.
13. Fundación Bartolomé de Carranza. Evaluación pluridisciplinar de los dispositivos de suministro e intercambio de jeringuillas en Navarra. 2002.
14. Rotily M, Weilandt C, Bird SM, Kall K, Van Haastrecht HJ, landolo E *et al.* Surveillance of HIV infection and related risk behaviour in European prisons. A multicentre pilot study. *Eur J Public Health* 2001;11:243-50.
15. Nelles J, Fuhrer A, Hirsbrunner H, Harding T. Provision of syringes: the cutting edge of harm reduction in prison? *BMJ* 1998;317:270-3.
16. Bollini P. HIV in prisons. A reader with particular relevance to newly independent states. Geneva: World Health Organization., 2001.
17. World Health Organization. Global programme on AIDS: WHO guidelines on HIV infection and AIDS in prisons. Geneva: World Health Organization., 1993.
18. Dolan K, Rutter S, Wodak AD. Prison-based syringe exchange programmes: a review of international research and development. *Addiction* 2003;98:153-8.
19. Stöver H, Nelles J. Ten years of experience with needle and syringe exchange programmes in European prisons. *Int J Drug Policy* 2003;14:437-44.
20. Nelles J, Harding T. Preventing HIV transmission in prison: a tale of medical disobedience and Swiss pragmatism. *Lancet* 1995;346:1507-8.
21. Departamento de Sanidad. Gobierno Vasco. El Programa de Intercambio de Jeringuillas de la prisión de Basauri (Bizkaia) (1997-99). Disponible en: http://www.euskadi.net/sanidad/salud/sida_basauri.htm (Consultada el 30/10/2004).
22. Grupo de trabajo sobre Programas de Intercambio de Jeringuillas en prisiones. Elementos clave para la implantación de Programas de Intercambio de Jeringuillas en Prisión. 2000. Secretaría del Plan Nacional Sobre el SIDA. Dirección General de Instituciones Penitenciarias. Disponible en: <http://www.msc>.

- es/Diseno/informacionProfesional/profesional_prevenccion.htm (Consultada el 30/10/2004).
23. Jacob J., Stöver H. The transfer of harm-reduction strategies into prisons: needle exchange programmes in two German prisons. *Int J Drug Policy* 2000;11:325-35.
 24. García Villanueva M. Programa de Intercambio de Jeringuillas en el Centro Penitenciario de Pamplona. *Rev Esp Sanid Penit* 2002;4:18-23.
 25. Markez, I., Merino, P., and Póo, M. Atención a las drogodependencias en los centros penitenciarios. XXII Congreso de la AEN: 11-14 de Junio de 2003, Oviedo.
 26. Heimer R. Syringe exchange programs: lowering the transmission of syringe-borne diseases and beyond. *Public Health Rep* 1998;113 Supl 1:67-74.
 27. Gibson DR, Brand R, Anderson K, Kahn JG, Perales D, Guydish J. Two- to sixfold decreased odds of HIV risk behavior associated with use of syringe exchange. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2002;31:237-42.
 28. Braine N, Des Jarlais DC, Ahmad S, Purchase D, Turner C. Long-term effects of syringe exchange on risk behavior and HIV prevention. *AIDS Educ Prev* 2004;16:264-75.
 29. Bluthenthal RN, Kral AH, Gee L, Erringer EA, Edlin BR. The effect of syringe exchange use on high-risk injection drug users: a cohort study. *AIDS* 2000;14:605-11.
 30. Kuo I, Brady J, Butler C, Schwartz R, Brooner R, Vlahov D *et al.* Feasibility of referring drug users from a needle exchange program into an addiction treatment program: experience with a mobile treatment van and LAAM maintenance. *J Subst Abuse Treat* 2003;24:67-74.
 31. Fisher DG, Fenaughty AM, Cagle HH, Wells RS. Needle exchange and injection drug use frequency: a randomized clinical trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2003;33:199-205.
 32. Ksobiech K. Return Rates for Needle Exchange Programs: A Common Criticism Answered. *Harm Reduct J* 2004;1:2.
 33. Gibson DR, Flynn NM, Perales D. Effectiveness of syringe exchange programs in reducing HIV risk behavior and HIV seroconversion among injecting drug users. *AIDS* 2001;15:1329-41.
 34. Bluthenthal RN, Kral AH, Erringer EA, Edlin BR. Use of an illegal syringe exchange and injection-related risk behaviors among street-recruited injection drug users in Oakland, California, 1992 to 1995. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retroviral* 1998;18:505-11.
 35. Bruneau J, Lamothe F, Franco E, Lachance N, Desy M, Soto J *et al.* High rates of HIV infection among injection drug users participating in needle exchange programs in Montreal: results of a cohort study. *Am J Epidemiol* 1997;146:994-1002.
 36. Strathdee SA, Patrick DM, Currie SL, Cornelisse PG, Rekart ML, Montaner JS *et al.* Needle exchange is not enough: lessons from the Vancouver injecting drug use study. *AIDS* 1997;11:F59-65.
 37. van Ameijden EJ, van den Hoek JA, van Haastrecht HJ, Coutinho RA. The harm reduction approach and risk factors for human immunodeficiency virus (HIV) seroconversion in injecting drug users, Amsterdam. *Am J Epidemiol* 1992;136:236-43.
 38. Schechter MT, Strathdee SA, Cornelisse PG, Currie S, Patrick DM, Rekart ML *et al.* Do needle exchange programmes increase the spread of HIV among injection drug users?: an investigation of the Vancouver outbreak. *AIDS* 1999;13:F45-51.
 39. Hartgers C, van Ameijden EJ, van den Hoek JA, Coutinho RA. Needle sharing and participation in the Amsterdam Syringe Exchange program among HIV-seronegative injecting drug users. *Public Health Rep* 1992;107:675-81.
 40. Vlahov D, Graham N, Hoover D, Flynn C, Bartlett JG, Margolick JB *et al.* Prognostic indicators for AIDS and infectious disease death in HIV-infected injection drug users: plasma viral load and CD4+ cell count. *JAMA* 1998;279:35-40.
 41. Coutinho RA. Needle exchange, pragmatism, and moralism [letter]. *Am J Public Health* 2000;90:1387-8.
 42. Lurie P. Invited commentary: le mystere de Montreal. *Am J Epidemiol* 1997;146:1003-6; discussion 1007-10.
 43. Patrick DM, Strathdee SA, Archibald CP, Ofner M, Craib KJ, Cornelisse PG *et al.* Determinants of HIV seroconversion in injection drug users during a period of rising prevalence in Vancouver. *Int J STD AIDS* 1997;8:437-45.
 44. Hartgers C, Buning EC, van Santen GW, Verster AD, Coutinho RA. The impact of the needle and syringe-exchange programme in Amsterdam on injecting risk behaviour. *AIDS* 1989;3:571-6.

45. Archibald CP, Ofner M, Strathdee SA, Patrick DM, Sutherland D, Rekart ML *et al.* Factors associated with frequent needle exchange program attendance in injection drug users in Vancouver, Canada. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;17:160-6.
46. Vlahov D, Junge B. The role of needle exchange programs in HIV prevention. *Public Health Rep* 1998;113 Supl 1:75-80.
47. Glantz LH, Mariner WK. Needle exchange programs and the law—time for a change. *Am J Public Health* 1996;86:1077-8.
48. Delgado C. Evaluation of needle exchange programs. *Public Health Nurs* 2004;21:171-8.
49. Ksobiech K. Assessing and improving needle exchange programs: gaps and problems in the literature. *Harm Reduct J* 2004;1:4.
50. Plan Nacional sobre Drogas. Informe 6. Ministerio del Interior. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, 2003.
51. Plan Nacional sobre Drogas. Informe 3. Ministerio del Interior. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, 2000.
52. Plan Nacional sobre Drogas. Informe 5. Ministerio del Interior. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas., 2002.
53. Torres-Tortosa M, Ruiz Lopez de Tejada MR, Fernandez-Elias M, Perez-Perez C, Fernandez-Conejero E, Ugarte I *et al.* Cambios en la vía de administración de la heroína y frecuencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. *Med Clin (Barc)* 1995;104:249-52.
54. Strang J, Griffiths P, Powis B, Abbey J, Gossop M. How constant is an individual's route of heroin administration? Data from treatment and non-treatment samples. *Drug Alcohol Depend* 1997;46:115-8.
55. Neaigus A, Miller M, Friedman SR, Hagen DL, Sifaneck SJ, Ildefonso G *et al.* Potential risk factors for the transition to injecting among non-injecting heroin users: a comparison of former injectors and never injectors. *Addiction* 2001;96:847-60.
56. Wood E, Tyndall MW, Spittal PM, Li K, Hogg RS, Montaner JS *et al.* Factors associated with persistent high-risk syringe sharing in the presence of an established needle exchange programme. *AIDS* 2002;16:941-3.

Consumo de menos riesgo: técnicas de inyección más segura y prevención de sobredosis

CÉSAR PEREIRO GÓMEZ

Médico Psiquiatra. Unidad Asistencial de Drogodependencias de A Coruña (ACLAD). Plan de Galicia sobre Drogas

Enviar correspondencia a: cesarpereiro@telefonica.net

RESUMEN

En los últimos años muchos países de nuestro entorno han realizado enormes esfuerzos por facilitar a los usuarios de drogas medios y cuidados que puedan contribuir a reducir el consumo por vía intravenosa o al menos a disminuir los problemas asociados al mismo. Facilitar el acceso a equipos de inyección higiénicos, a través de los denominados programas de intercambio de jeringuillas, es un buen ejemplo de estas prácticas que han reportado beneficios incuestionables aunque todavía insuficientes. Es posible desarrollar, de forma complementaria, otras intervenciones preventivas que tienen como objetivo contribuir a la introducción de cambios en las técnicas de inyección, para disminuir muchos de los riesgos, como infecciones o sobredosis, derivados de las prácticas incorrectas durante el consumo de las distintas drogas. Cuando el objetivo de la prevención no es la población de potenciales consumidores, sino los usuarios de drogas en activo, puede ser interesante contar con la colaboración de los propios drogodependientes, tratando de convertirlos en agentes educativos que puedan participar en acciones dirigidas a adiestrar o entrenar en un consumo más seguro de las distintas drogas a sus pares. Los Talleres de Consumo de Menor Riesgo pueden constituir el modelo idóneo de referencia para intentar actuar en la divulgación y adiestramiento de técnicas de consumo más seguras y conductas para la prevención de sobredosis. Para reducir los riesgos asociados al consumo, otras estrategias, como facilitar kits de naloxona, a determinados consumidores, pueden ser acciones a tener también en cuenta en la medida que su eficacia se vaya demostrando.

Palabras clave: *reducción de daños, higiene, prevención, uso de drogas*

ABSTRACT

In recent years many countries next to ours have made huge efforts to provide drugs users with resources and care which can contribute to diminish endovenous consumption or at least to reduce problems associated with it. Providing access to hygienic injection kits, by means of the so-called syringes interchange programs, is a good example of these practices which have brought unquestionable although yet insufficient benefits. It's feasible to develop, in a complementary way, other preventive interventions aiming to bring changes on injection methods, and so reducing many of the risks, as infections or overdoses, due to incorrect practices in drugs consumption.

When the focus of prevention is not the population of potential consumers but drugs active users, it can be interesting to rely on assistance from addicts themselves, trying to turn them into educational agents which can participate in actions directed to train their peers in a more safety use of the different drugs. Workshops on Least Risk Consume can be a suitable reference model for trying to act in popularizing and training of more safe consume skills and overdoses prevention behaviours. To diminish the risks associated with consumption other strategies, as providing naloxone kits to certain users, can also be actions to bear in mind as their efficacy should be proved.

Key words: *harm reduction, hygiene, prevention, drug use*

INTRODUCCIÓN

La historia de las drogas es tan antigua como la historia de la humanidad. Sin embargo, los problemas derivados del consumo de algún tipo de drogas son relativamente recientes en nuestro país. Todavía más reciente es su consideración como un problema de salud pública ya que hasta finales de los años ochenta tenían la consideración casi exclusiva de un problema social o judicial. Será precisamente con la aparición y expansión del SIDA, que modificó de forma radical la problemática derivada del consumo de drogas y también la percepción social de este fenómeno, cuando la drogodependencia pasará a considerarse un grave problema de salud pública^{1,2}.

El concepto de *reducción de riesgos* comenzó a utilizarse, en nuestro país, a finales de los años ochenta en respuesta a dos factores concretos: el primero la epidemia producida por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana, el segundo fue la sospecha creciente de que las estrategias que se habían adoptado para afrontar el consumo de drogas no habían sido suficientemente eficaces para incorporar a las redes sociosanitarias al mayor número posible de usuarios de drogas y para modificar su conducta hacia comportamientos de menor riesgo en relación con la transmisión de infecciones³. Si a esto añadimos un cierto grado de autocrítica por parte de los profesionales respecto a las limitaciones en el conocimiento neurobiológico sobre las adicciones y los modelos terapéuticos vigentes, no debería extrañar la progresiva aceptación de las políticas "reduccionistas".

En los últimos años se ha producido un cambio drástico en nuestra forma de intervenir en todo lo relativo a intentar reducir las consecuencias negativas relacionadas con el consumo de drogas. Quizás no sea exagerado afirmar que el cambio más importante consistió en una aproximación a una "nueva concepción" de la drogodependencia como enfermedad recidivante o con tendencia a hacerse crónica y la aceptación cada vez mayor de las denominadas políticas de reducción de daños

o de riesgos, que intentan mejorar la calidad de vida de los adictos. Conseguir que los drogodependientes se mantengan vivos antes que libres de drogas constituye el postulado básico de actuación de las políticas paliativas que estamos mencionando. Dicho de otro modo, la abstinencia a las drogas pasa a convertirse en un objetivo más de las acciones que realizamos pero no el único⁴.

Sin renunciar en ningún momento a las acciones dirigidas a la prevención del consumo (hablamos en todo momento de complementariedad, no de exclusión), no debemos olvidar las limitaciones con que nos enfrentamos a la hora de reducir el acceso a las drogas por parte de muchas personas. Tampoco debemos olvidar que los resultados de los distintos tratamientos son limitados. Siendo esto así, por desgracia, a pesar de los esfuerzos dirigidos para que las personas, especialmente determinados grupos de jóvenes, no lleguen a contactar con las drogas, van a ser muchos los que lo hagan, todo ello a pesar de los mensajes sobre las consecuencias negativas de su uso. En este sentido, un reto que tenemos que afrontar de cara al futuro es educarlos en un uso menos arriesgado o más seguro de las drogas, de todas ellas, las legales y las ilegales. Del mismo modo, atendiendo a los resultados limitados de las terapéuticas actuales, también debemos llevar a cabo acciones dirigidas a minimizar los daños derivados del consumo hasta donde sea posible en los dos niveles referidos, consumidores noveles que pueden estar iniciando una carrera adictiva o viejos consumidores en los que parecen no funcionar los tratamientos para la abstinencia.

ESTABLECIENDO PRIORIDADES: CONSUMO INYECTADO Y SOBREDOSIS

Es bien conocida la importancia que la vía inyectada tiene en la transmisión de infecciones, algunas de las cuales acarrearán severas complicaciones para los usuarios de drogas (VIH/SIDA, hepatitis, endocarditis, infecciones

cutáneas, etc.)⁵⁻⁸. Los expertos en adicciones coinciden en que son muchas las variables que influyen en la elección de la vía inyectada a la hora del consumo de sustancias. Entre ellas estarían algunos factores relativos al mercado ilícito de sustancias tales como la disponibilidad de las drogas, su pureza o el precio de venta. Son numerosas las investigaciones que señalan la influencia de las actividades preventivas, entre las que se incluyen la provisión de equipos de inyección estériles o la información sobre técnicas correctas de inyección, en la elección de la vía de consumo o en los cambios a la hora de administrarse distintas drogas⁹⁻¹¹.

En los últimos años muchos países, entre ellos el nuestro, han realizado enormes esfuerzos por facilitar a los usuarios de drogas medios y cuidados que puedan contribuir a reducir el consumo por vía intravenosa o al menos disminuir los problemas asociados al mismo. En este sentido, la extensión de los programas de sustitución con agonistas opiáceos ha sido un objetivo básico para todos los responsables sanitarios en nuestro entorno. También, en distinta medida, se ha promovido en los últimos años el acceso a equipos de inyección higiénicos a través de los denominados programas de intercambio de jeringuillas. Los beneficios de estas prácticas son incuestionables¹²⁻¹⁵ y están fuera de toda duda pero todavía son insuficientes para determinados grupos o poblaciones de adictos. Así, por ejemplo, la práctica clínica cotidiana nos sigue mostrando como pacientes que acuden a nuestras consultas, a pesar de utilizar equipos de inyección estériles, siguen utilizando técnicas de inyección incorrectas o peligrosas.

En este sentido, cabe destacar acciones, como las que se presentan a continuación, que tienen como objetivo contribuir a la introducción de cambios en las técnicas de inyección, para disminuir muchos de los riesgos derivados de las prácticas incorrectas a la hora de realizar consumos de las distintas drogas. En definitiva, se trata ya no sólo de proveer a los consumidores de equipos de inyección estériles, sino además de formarlos

y adiestrarlos en su utilización, de modo que puedan beneficiarse lo máximo posible de su uso adecuado y disminuir los daños derivados de los riesgos que supone el consumo de drogas inyectadas¹⁶.

Como se refleja en otro capítulo de esta Monografía, la muerte por reacción aguda de drogas (sobredosis) se ha convertido en la primera causa de muerte para los consumidores de drogas una vez ha comenzado a remitir la epidemia del SIDA en muchos países de nuestro entorno¹⁷. De nuevo el consumo de drogas por vía intravenosa supone un mayor riesgo frente a una eventual sobredosis¹⁸. Sabemos, sin embargo, que las posibilidades de intervención con éxito para impedir el fallecimiento de una persona, una vez ha sufrido un episodio de sobredosis, son muy elevadas¹⁹. Si esto así, no debemos renunciar a orientar nuestros esfuerzos en esta dirección para tratar de reducir hasta donde sea humanamente posible las negativas consecuencias del consumo de drogas.

AMPLIANDO APOYOS: CONTAR CON LOS USUARIOS

Antes mencionábamos las dificultades que tenemos para hacer llegar a los jóvenes mensajes preventivos en relación con el consumo de las distintas drogas.

Probablemente no es exagerado afirmar que gran parte del contenido de los mensajes preventivos carece de credibilidad para aquellos a quien van dirigidos, entre otras razones porque solo informan sobre los aspectos negativos del consumo de las drogas. También porque quienes los elaboran contemplan las drogas e incluso a los potenciales consumidores desde una óptica personal no exenta de prejuicios de tipo moral e ideológico, sin conocer ni reconocer las motivaciones principales de los consumos de drogas.

Cuando el objetivo de la prevención es no ya la población de potenciales consumidores sino los usuarios de drogas en activo, las dificultades son todavía mayores. Es obvio

que no sirven los mismos códigos de comunicación y que los contenidos de nuestras intervenciones no pueden ser iguales²⁰.

En el caso de usuarios de drogas activos habría que modificar las estrategias preventivas para dar paso a una información que contemple de una manera más rigurosa todos los efectos de las drogas: los buscados o deseados cuando se usan, los negativos o no buscados, los relativos al entorno o contexto en que se consumen y las medidas a poner en práctica cuando las cosas no salen como uno preveía (intoxicación, sobredosis, etc.).

Desde nuestro punto de vista, las posibilidades de éxito en el trabajo con usuarios de drogas, a la hora de transmitir mensajes dirigidos a que modifiquen su conducta en relación con el consumo, pasa por condiciones básicas e imprescindibles como el respeto y la credibilidad. Esto supone informar sobre las drogas de una manera distinta a como le hemos hecho en muchos casos en los últimos años.

Para el que nunca lo haya hecho, quizás nada pueda ser tan sorprendente y grato a la vez como trabajar con un colectivo de usuarios de drogas cuando el objetivo del trabajo no es cuestionar el consumo sino cómo llevarlo a cabo con el menor riesgo¹⁶. En este sentido, facilitar consejo sobre como consumir drogas de una forma más segura va a ser mucho más eficaz que plantear interrogantes sobre por qué se realiza sin aportar estrategias minimizadoras de daños para futuros consumos.

Vayamos un poco más allá todavía. A todos los diabéticos insulino-dependientes no sólo se les proporcionan medios de inyección estériles sino que además se les instruye detenidamente en el manejo de los mismos para evitar daños en relación con su uso. Al fin y al cabo es lógico, son enfermos que necesitarán inyectarse de forma reiterada a lo largo de su vida. Resulta curioso observar como en el caso de los drogodependientes, que también son enfermos, esto no ha sido así con carácter general. Lamentablemente, para muchos todavía resulta escandalosa la imagen de una enfermera, u otro personal del

ámbito sanitario, adiestrando a un adicto en el uso correcto de la jeringuilla y las técnicas de inyección adecuadas²¹.

A nadie escapa que la introducción en el mundo de las drogas casi siempre viene de la mano de un "usuario más o menos experto". Conviene recordar aquí que las diferencias en la educación recibida en nuestra sociedad para las drogas ilegales difieren claramente de la facilitada para las drogas socialmente admitidas como por ejemplo el alcohol. El aprendizaje en el consumo se realiza en la propia familia o amigos pero desde el principio se reciben pautas sobre modos de beber más seguros, excepciones que permiten sobrepasar los límites socialmente aceptados, etc. Para las drogas ilegales el acercamiento es claramente distinto, ya que la introducción o el adiestramiento en su consumo lo realiza en mayor medida fuera del ámbito familiar e incluso del denominado grupo de pares. Así pues el interés de convertir a los usuarios de drogas en agentes educativos para enseñar o entrenar en un consumo más seguro de las distintas drogas es básico si queremos reducir las consecuencias negativas de su uso²⁰.

Sobre esto último conviene realizar una observación. En contra de la idea ampliamente extendida sobre los usuarios de drogas como personas que únicamente se preocupan por conseguir drogas y que permanecen al margen de todo lo que les rodea, existen muestras suficientes en los colectivos de usuarios e innumerables acciones conjuntas entre profesionales y agentes de salud usuarios de drogas que nos demuestran que esta afirmación no sirve para todos ellos. Muy al contrario, los usuarios de drogas tienen intereses y preocupaciones como su trabajo, su familia y también sus compañeros de consumo. En los últimos años, aparecen cada vez con más fuerza, colectivos u organizaciones de drogodependientes que han desempeñado y desempeñan papeles clave en prevenir las consecuencias negativas del consumo de drogas²². Su preocupación por impedir la progresión de la infección por el VIH, las hepatitis o prevenir la muerte por sobredosis son algunos ejemplos de las tareas valiosas que

están realizando. Conseguir un acercamiento a estas personas y por medio de ellas a los usuarios de drogas o a potenciales usuarios es una tarea de presente y futuro que no debíamos perder de vista y que sin duda contribuirá a mejorar algo que señalábamos como necesario a la hora de intervenir con drogodependientes activos, conseguir una mínima credibilidad hacia el contenido de nuestros mensajes que de otro modo posiblemente no obtendremos.

ASPECTOS GENERALES RELATIVOS A LA DIFUSIÓN DE LAS TÉCNICAS DE INYECCIÓN MÁS SEGURA Y PREVENCIÓN DE SOBREDOSIS

Distintos estudios demuestran la necesidad de la complementariedad entre todo el abanico de posibles intervenciones en materia de Educación para la Salud y provisión de tratamiento con usuarios de drogas²³⁻²⁵. Las intervenciones de acercamiento (outreach) son eficaces para contactar con usuarios de drogas y prevenir la transmisión de infecciones o la sobredosis y también son útiles para derivarlos a tratamiento y reforzar la retención²⁶⁻³⁴. Los Programas de Intercambio de Jeringuillas tienen como objetivo el suministro de material estéril de inyección, fomentar el acceso de los usuarios a servicios básicos de sociosanitarios y derivar pacientes a los programas específicos de tratamiento³⁵⁻⁴³. Los programas formales de tratamiento, además de suministrar los servicios relacionados directamente con éste, debieran proporcionar a todos sus clientes: servicios de educación y prevención, etc. Cada realidad local, cada población de usuarios de drogas, habrán de definir la forma final de este tipo de intervenciones y la metodología específica de las mismas. En cualquier caso, el espacio que habitualmente denominamos **Taller o Grupo de Trabajo** podría constituir el modelo idóneo de referencia para intentar actuar en la divulgación y adiestramiento de técnicas de consumo de menos riesgo y conductas para la prevención de sobredosis.

En primer lugar, en lo relativo al marco teórico en el que fundamentar las actividades o talleres que se realizarán, son varias las teorías de referencia para explicar la influencia de los diferentes factores personales y sociales en la adopción de conductas saludables o de riesgo. Desde la Teoría del Aprendizaje Social y el Conductismo^{44,45}, al modelo de Creencias de Salud⁴⁶, se podrán obtener referentes teóricos para entender la conducta de los usuarios de drogas y las estrategias que faciliten cambios dirigidos a disminuir los riesgos del consumo.

Por lo que atañe a la realización de las actividades formativas o de adiestramiento, llevadas a cabo con drogodependientes, habrá que tener en cuenta varios aspectos desde el punto de vista práctico, todos ellos como antes comentábamos mediatizados por cada realidad local⁴⁷. Así, habrá que valorar: a) el espacio físico en el que se realizarán los encuentros (preferentemente accesible, cómodo, etc); b) los recursos materiales (medios audiovisuales, material de inyección, maniquís para RCP, material gráfico, etc.); c) lenguaje (es obvio que un lenguaje no formal y adaptado a la comunicación habitual entre usuarios de drogas facilitará la comunicación), d) reconocimiento material (gratificar a los mediadores o reclutadores por el aporte de sujetos al taller, a los asistentes por su colaboración, a los mediadores por su colaboración, etc.); e) duración (a nuestro juicio un condicionante a tener siempre en cuenta es la duración de las actividades que nunca han de rebasar las posibilidades de atención y participación de los asistentes, en este sentido somos partidarios de sesiones cortas y recuerdos periódicos antes que cursos de larga duración); f) la difusión (más allá de los anuncios en espacios formales planteamos siempre el reclutamiento activo contando con la colaboración de los propios usuarios de drogas); g) "reglas de juego" (es imprescindible que todos los participantes en las actividades organizadas tengan claro el objetivo de las mismas, los roles que cada uno desempeña, la condiciones exigidas para la participación –puntualidad, respeto, estado cognitivo, inte-

rrupciones-, etc.); otros aspectos como el número de participantes en cada sesión, la posibilidad de repetición de sesiones, etc. también serán aspectos a valorar detenidamente en cada caso.

Tan importante como valorar aspectos relativos a los drogodependientes participantes en los Talleres de Consumo de Menos Riesgo, será observar detenidamente los contenidos para los mismos y de modo especial las características o condiciones que habrán de reunir los formadores. Comenzando por estas últimas, vaya por delante que desde nuestro punto de vista es preferible que sean dos personas las que se responsabilicen de la realización de estos tipos de talleres y si fuese posible que al menos uno de ellos sea un usuario de drogas.

Las posibilidades de mediación que facilita esta situación es algo que nunca debiera desaprovecharse y aún contando con que el peso del desarrollo de las sesiones recaiga de modo especial en uno de los dos formadores, el papel que el otro puede jugar como observador o de apoyo es fundamental. Aunque pudiese parecer innecesario, recalamos la conveniencia de que los formadores tengan siempre muy presente el perfil de los sujetos con los que trabaja: drogas consumidas, nivel cultural, sexo, idioma, etc. En este sentido reiterar que es imprescindible una conocimiento detallado de la realidad sobre la que se quiere intervenir (aspectos locales, argot, prácticas habituales, etc.). A todo esto habría que añadir algunos aspectos o condiciones que debiera reunir toda persona que quiera dinamizar cualquier tipo de grupo: conocimientos o habilidades necesarios para motivar y facilitar las intervenciones de los participantes, generar el clima de confianza necesario para que los miembros del grupo estén confortables durante su desarrollo, respetar los objetivos de cada sesión de trabajo evitando las desviaciones, administrar el tiempo, resolver o minimizar los conflictos que surjan, etc.

En lo que atañe a los contenidos de los talleres varios son los temas que debieran tratarse si nos atenemos a las prioridades señaladas con anterioridad. Será básico plantearse

como objetivo de primer orden en la transmisión de información que los posibles daños para la salud, en relación con el consumo de drogas, vienen derivados de situaciones de riesgo que tienen que ver con las sustancias que se consumen, las formas de consumo o algunas conductas peculiares que mantienen muchos usuarios de drogas. Aunque no es posible hablar de un consumo de drogas totalmente seguro, porque algunos factores de riesgo no se pueden modificar (por ejemplo, el desconocimiento sobre las características reales de una sustancia adquirida en el mercado negro y sin control sanitario) si será posible reducir o minimizar los riesgos en relación con el consumo de drogas modificando algunos comportamientos.

De todos los posibles daños asociados al consumo de drogas, la forma de consumo, referida a la vía por la que las drogas son introducidas en nuestro organismo, constituye el factor de riesgo de mayor gravedad⁴⁸. De este modo, el uso de drogas inyectándolas supone el camino más fácil para la entrada en nuestro cuerpo distintos microorganismos que pueden causar numerosas enfermedades, fundamentalmente de tipo infeccioso. La entrada en el torrente sanguíneo de impurezas, partículas mal diluidas, etc., puede causar también distintos problemas para la salud. La inyección de sustancias supone además severos riesgos para la producción de una reacción aguda o "sobredosis"¹⁷⁻¹⁹. Está claro que de todas las formas de consumo, el consumo inyectado, y especialmente la administración intravenosa debiera ser la opción a evitar para prevenir problemas. Así pues, para reducir los riesgos relativos al consumo intravenoso habrá que tener en cuenta algunas recomendaciones relativas al material empleado para la inyección, a las drogas consumidas, a la técnica de inyección y al lugar o contexto en el que se realiza el consumo. De este modo, los contenidos de un taller sobre consumo de menor riesgo habrán de facilitar: a) una descripción detallada de las vías de administración de drogas; b) de todos los componentes del equipo de inyección (jeringa, aguja, diluyente, recipientes para realizar la mezcla, acidificantes, filtros, desinfectante, torniquete, etc.); c) de

las técnicas de inyección higiénicas, información sobre aspectos anatómicos elementales (diferencias arteria-vena, elección del lugar de inyección, etc.); d) un análisis detenido de los acontecimientos previos al consumo o relacionados con el contexto en el que éste se realiza (adquisición de las drogas, consumo sólo o acompañado, en casa o en la calle, etc.), e) un repaso a las incidencias más importantes relacionadas con el consumo (extravasaciones, transmisión de infecciones, lesiones locales, sobredosis, etc.), f) la provisión de alternativas para cuando surjan estas incidencias (carencia de jeringas limpias y lavado-desinfección de material usado, tratamiento de infecciones en tejidos blandos o flebitis, técnicas de reanimación, etc.).

En nuestra experiencia es importante dedicar un tiempo de los talleres a transmitir información destinada a promover cambios de conducta que contribuyan a mejorar la auto-percepción y la imagen social de los adictos¹⁶. Insistimos mucho en que dejar las jeringuillas tiradas en la calle es una práctica que acarrea varios problemas que no deben olvidarse. En primer lugar es un acto que contribuye a crear una imagen social muy negativa de los adictos "no se preocupan por nada ni por nadie..." "sólo piensan en drogarse..." etc. Algunas experiencias muestran que cuando los usuarios de drogas se preocupan de depositar en lugar seguro las jeringuillas que utilizan, son aceptados socialmente en mayor medida. Sabemos además que, las jeringuillas tiradas en la calle, además de trasladar una imagen negativa de los usuarios de drogas, también suponen riesgo y que alguien accidentalmente pueda pincharse con ellas, con los riesgos que esto supone para la transmisión de enfermedades. Por último, también cabe la posibilidad de que en situaciones de "emergencia", alguien que no posee una jeringuilla para inyectarse, utilice una que encuentre en el suelo, corriendo de este modo riesgos innecesarios en relación con la transmisión de enfermedades. Así pues, consideramos un elemento importante de nuestras intervenciones los cambios de comportamiento relativos no sólo al momento del consumo sino

también a la implicación de los usuarios en la retirada de los elementos relacionados con el mismo propiciado o no por los programas de intercambio de jeringuillas.

Hasta ahora, en lo relativo a contenidos de los talleres de consumo de menos riesgo hemos enumerado elementos relacionados básicamente con el consumo inyectado y en algún momento hicimos referencia a las sobredosis. Quizás merezca la pena detenerse un poco más al detallar que aspectos relacionados con las reacciones agudas tras consumo de drogas pueden ser objeto de nuestras intervenciones.

A nuestro juicio los aspectos básicos serían cuatro: a) ¿qué es una sobredosis? b) como identificarla c) como actuar si llegara a ocurrir y d) que podemos hacer para prevenirla. Estará pues indicado tratar de informar sobre los distintos mecanismos que intervienen en una sobredosis (tolerancia farmacológica, policonsumo, contaminantes tóxicos y reacciones alérgicas), sobre las circunstancias relacionadas con el momento del consumo (proveedores, pureza de sustancias, consumo en solitario, etc.), circunstancias personales del momento (uso simultáneo de varias drogas o fármacos, períodos previos de abstinencia, etc). Nosotros hacemos especial hincapié en el adiestramiento en la técnicas de resucitación cardiopulmonar a un nivel elemental y en tratar de que los usuarios con los que trabajamos lleguen a interiorizar una especie de protocolo de actuación por si en algún momento se ven envueltos en un caso de posible sobredosis (llamar a una ambulancia, comprobar consciencia, posición de seguridad, etc.)¹⁶.

Para finalizar, es preciso señalar que en el capítulo de posibles acciones dirigidas a prevenir las consecuencias de las sobredosis estaría la provisión a determinados adictos, de los denominados *kits* de naloxona. Este tipo de experiencias que han generado importantes expectativas y no menos controversias⁴⁹⁻⁵⁴ todavía están pendientes de un análisis definitivo en cuanto a sus posibles beneficios ya que los resultados obtenidos todavía no pueden considerarse concluyen-

tes. Un estudio Delphi realizado en la Unión Europea recientemente entre profesionales que trabajan en el campo de las adicciones mostraba las divergencias en los distintos países a la hora de argumentar en contra o a favor de este tipo de prácticas.

Aunque lo ideal sería poder conseguir la curación de los adictos a drogas (al menos su normalización social, abstinencia consolidada, etc.), lo cierto es que se trata de un objetivo lejano para un importante porcentaje de los mismos, al menos por ahora. En este sentido, por suerte para los propios consumidores de drogas, también para los profesionales, hace ya algunos años que hemos entendido y asumido que cabían otro tipo de intervenciones con unos objetivos intermedios, lo que se ha denominado políticas de reducción de daños. Las intervenciones que hemos descrito debieran ser un elemento importante de las acciones en este ámbito.

REFERENCIAS

1. Lacoste JA. Reducción de daños y riesgos: Una respuesta de Salud pública a la infección por VIH entre usuarios de drogas. *Adicciones* 1995; 7: 299-318.
2. Minno, A. Evolución de un pensamiento-experiencias personales y algunos datos cifrados. En: *Avances en Drogodependencias*. Barcelona: Edit. Neurociencias, 1995.
3. O'Hare PA, Newcombe R, Matthews A, Buning EC, Drucker E (eds.). *The reduction of Drug-related Harm*. Londres: Routledge, 1992.
4. Marlatt GA. Reducción del daño: Principios y estrategias básicas. En *V Encuentro Nacional sobre Drogodependencias y su Enfoque Comunitario*. Cádiz: Centro Provincial de Drogodependencias de Cádiz, 1998.
5. OMS. Guía para la valoración y respuesta rápida sobre el uso de drogas endovenosas. (UDE-VRR). Organización Mundial de la Salud. Borrador. Ginebra, 1998.
6. Trautmann F, Barendregt. *Manual europeo de apoyo entre compañeros*. Utrecht: NIAD, 1994.
7. Trimbos Institute. Stichting Mainline. European Commission. DG V. *Rate your risks. The facts about infections*. Amsterdam, 1998.
8. Derricot J, Preston A. *The safer injecting briefing HIT*. Liverpool, 1999.
9. Watters J, Estilo M, Kral A et al. HIV infection among female injection-drug users recruited in community settings. *Sex Transm Dis* 1994; 21: 321-328.
10. Watters JK, Estilo MJ, Clark GL, Lorvick J. Syringe and needle exchange as HIV/AIDS prevention for injection drug users. *JAMA* 1994; 271: 115-120.
11. Stimson GV. Aids and Injecting Drug Use in the United Kingdom, 1987-1993: The Policy Response and the Prevention of the Epidemic. *Social Sci Med* 1995; 41: 699-716.
12. Paone D, Des Jarlais DC, Caloir S, Friedman PB, Ness I, Friedman SR. New York City syringe exchange: An overview. In *Proceedings of the National Academy of Sciences Workshop on Needle Exchange and Bleach Distribution Programs*. Washington D.C.: National Academy Press, 1994.
13. National Academy of Sciences. Report from Panel on Needle Exchange and Bleach Distribution Programs. London, 1994.
14. Lurie P, Reingold AL (eds.). *The Public-Health Impact of Needle-Exchange Programs in the United States and Abroad. Conclusions, and Recommendations*. University of California, San Francisco. San Francisco: Institute for Health Policy Studies, 1993.
15. US General Accounting Office. *Needle Exchange Programs: Research Suggests Promise as an AIDS Prevention Strategy*, Report to the Chairman, Select Committee on Narcotics Abuse And Control, House of Representatives. Washington: US House of Representatives, US GAO, 1993.
16. Pereiro C. *Reduce os riscos diminue os danos*. Dirección Xeral de Saúde Pública. Edit. Xunta de Galicia. Santiago: Consellería de Sanidade, 2002.
17. Pereiro C. *Muerte por reacción aguda tras consumo de drogas en Galicia (1992-1997)*. Edit. Universidad de Santiago, 1999.
18. Pereiro C, Bermejo A, Fernández P y Tabernero MJ. Deaths from drug abuse in northwestern Spain, 1992 – 97 *Addict Biol* 2003 (8): 89-95.

19. Zador D, Sunjic S, Darke S. Heroin-related deaths in New South Wales, 1992: toxicologic findings and circumstances. *Med J of Aust* 1996; 164: 204-207.
20. De Andrés M, Hernández T. Estrategias de acercamiento a usuarios de drogas. Madrid: Edit. Fundación CREFAT, 1998.
21. O'Hare PA, Newcombe R, Matthews A, Buning EC, Drucker E (eds.). La reducción de daños relacionados con las drogas. Barcelona: Edit. IGIA., 1995.
22. Coyle SL, Needle RH, Normand J. Outreach-based HIV prevention for injecting drug users: A review of published outcome data. *Public Health Rep* 1998; 113 : 19-30.
23. Menoyo C, Zubia I, Urzelai A, Zulaika D. El kit antisida y otras experiencias de prevención en el Estado Español. *Jano*, 1994; XLVI (1072): 59-67.
24. Report of the Presidential Commission on the Human Immunodeficiency Virus Epidemic, 1988. Washington: National Academy of Sciences, "Controlling Aids, Update", 1988.
25. WHO. HIV infection and drug injecting intervention strategies. Ginebra, 1988.
26. Hughes P. Behind the wall of respect: Community experiments in heroine addiction control. Chicago: University of Chicago Press, 1977.
27. Watters J. K, Biemacki P. Targeted sampling: Options for the study of hidden populations. *Social Problems* 1989; 36: 416-430.
28. Wiebel, W. Combining ethnographic and epidemiologic methods for targeted AIDS interventions: The Chicago Model. In National Institute on Drug Abuse, Needle sharing among intravenous drug abusers: National and international perspectives (NIDA Research Monograph No. 80). Rockville, MD: U.S. Public Health Service, 1988.
29. Wiebel, W. Identifying and gaining access to hidden populations. In National Institute on Drug Abuse. The collection and interpretation of data from hidden populations (NIDA. Research Monograph No. 98). Rockville, MD: U. S. Public Health Service, 1990.
30. Wiebel W, Lampinen T. AIDS and intravenous drug abuse. In Drug abuse and drug abuse research: The third triennial report to Congress from the Secretary, Department of Health and Human Services (DHHS No. ADM 91-1704, 85-110). Rockville, MD, 1991.
31. Wiebel W, Lampinen T. Primary prevention of HIV-I intravenous drug users. *Journal of Primary Prevention* 1991; 12: 35-47.
32. Wiebel W, Jimenez A, Johnson, W, et al. Positive effect on HIV seroconversion of street outreach intervention with IDUs in Chicago, 1988-1992. IX International Conference on AIDS. Berlin, Germany, 1993.
33. Raymond C. Study of IV drug users and AIDS finds differing infection rate, risk behaviors. *JAMA* 1988; 260: 310-315.
34. Shick J, Wiebel, W. Congregation sites for youthful multiple drug abusers: locations for epidemiological research and intervention. *Journal of Drug and Alcohol Dependence* 1981; 7: 63-79.
35. Schoenbaum EE, Hartel DM, Gourevitch MN. Needle exchange use among a cohort of injecting drug users. *AIDS* 1996; 10 : 1729-1734.
36. Vlahov D, Junge B, Brookmeyer R. Reductions in high-risk drug use behaviours among participants in the Baltimore needle exchange program. *J AIDS Human Retrovirology* 1997; 16:400-406.
37. Watters JG, Estilo MJ, Clark GL, et al. Syringe and needle exchange as HIV/AIDS prevention for injection drug users. *JAMA* 1994; 271: 115-120.
38. Frischer M, Elliot L. Discriminating needle exchange attenders from non-attenders. *Addiction* 1993; 88:681-687.
39. Keene J, Stimson GV, Jones S, et al. Evaluation of syringe-exchange for HIV prevention among injecting drug users in rural and urban areas of Wales. *Addiction* 1993: 1063-1070.
40. Des Jarlais D, Friedman P, Hagan H, et al. The protective effect of AIDS-related behavioural change among injection drug users: a cross-national study. *Am J Public Health* 1996; 86: 1780-1785.
41. Hurley SF, Jolley DJ, Kaldor JM. Effectiveness of needle-exchange programmes for prevention of HIV infection. *Lancet* 1997; 349: 1797-1800.
42. Kaplan EH, Khoshnood D, Heimer R. A decline in HIV-infected needles returned to New Haven's needle exchange program: client shift or needle exchange? *Am J Public Health* 1994; 84:1991-1994.
43. Des Jarlais DC, Marmor M, Paone D, et al. HIV incidence among injecting drug users in

- New York City syringe-exchange programmes. Lancet 1996; 348: 987-991.
44. Bandura A. Teoría del aprendizaje social. Madrid, Espasa Calpe, 1982.
 45. Bandura A. Pensamiento y acción. Fundamentos sociales. Barcelona: Martínez Roca, 1987.
 46. Becker et al. The health belief model and personal health behaviour. New Jersey: Slack, 1974.
 47. Aguilar I. (Coordinadora). El educador social y las drogodependencias. Madrid: Edit. GID, 1995.
 48. El Problema de la Drogodependencia en la Unión Europea y en Noruega. Informe Anual 2003. OEDT. Luxemburgo, 2003.
 49. Strang J. Heroin overdose: the case for take-home naloxones. Brit Med J 1996; 312: 1435.
 50. Darke S. Te distribution of naloxone to heroin user. Addiction 1997; 92:1195-9.
 51. Strang J. Preventing opiate overdose fatalities with take-home naloxone: pre-launch study of possible impact and acceptability. Addiction 1999; 94: 199-204.
 52. Dettmer K. Take home naloxone and the prevention of deaths from opiate overdose: two pilots schemes. Brit Med J 2001; 322: 895-6.
 53. Graham C. Take home naloxone for opiate addicts. Brit Med J 2001; 323: 934.
 54. Bigg D. Chicago Experience with Take-Away Naloxone. Brit Med J 2002; 324: 678.

Salas de consumo: entre innovación y mal menor en políticas de drogas

ENRIQUE ILUNDAIN⁽¹⁾, IÑAKI MARKEZ⁽²⁾

(1) Grup Igia (Barcelona)

(2) Ekimen (Bilbao)

Enviar correspondencia a: Enrique Ilundain, Enric Granados 116, 1º. 08008 Barcelona. info@grupigia.com / enredur@arrakis.es

RESUMEN

Objetivo: Estudio de las coyunturas sociopolíticas que enmarcan la implantación de salas de consumo de drogas en el Estado Español. **Método:** Análisis breve de las coyunturas políticas que acompañaron la implantación de salas de consumo en diversas ciudades, con un enfoque especial hacia los casos de Madrid, Barcelona y Bilbao, pero también en comparación con lo ocurrido en otras ciudades de Europa y Canadá. **Conclusiones:** Las salas de consumo de drogas, además de constituir intervenciones innovadoras en reducción de daños, e independientemente de sus logros o fracasos en el nivel técnico, se revelan como escenarios en los que se ponen a prueba las políticas sobre drogas y la política general. Generalmente establecidas como escenarios de conflicto, contribuyen a clarificar los verdaderos contenidos subyacentes a los discursos “bienhablantes” de la corrección técnica y la corrección política; nos obligan a reubicar en un sentido de cruda realidad la viabilidad de intervenciones que normalmente nacen en medio de polémicas, y a tener que justificarlas ante sectores de opinión vehementes, tanto a favor como en contra.

Palabras clave: Políticas de drogas; salas de consumo higiénico; usuarios de drogas; exclusión social; conflicto social; derecho a la salud.

ABSTRACT

Aims: To study the social and political conjunctures framed around the establishment of drug consumption rooms in Spain. **Method:** Brief analysis of the political conjunctures and conflicts that accompanied the emergence of DCR's in several cities, with a special focus on the cases of Madrid, Barcelona and Bilbao, but also in comparison among, and to, those of other cities across Europe and Canada. **Conclusions:** Drug consumption facilities, beyond being innovative interventions in terms of harm reduction, and independently of their technical achievements or failures, reveal themselves as scenes where drugs policies, and general politics, are brought to trial. Scenes generally of conflict, that contribute to clarify the true contents under “well-speaking” discourses of technical correctness –and those of political correctness; that compel us to relocate in a sense of crude reality the viability of interventions usually born surrounded by polemics, and to publicly justify them in the face of vehement, pro as well as counter, public opinion sectors.

Key words: Drugs policies; drug consumption rooms; drug users; social exclusion; social conflict; health rights.

QUÉ SON LAS SALAS DE CONSUMO DE DROGAS

Los centros de consumo higiénico de drogas permiten el acercamiento de un buen número de personas a quienes se

dirige este tipo de servicios, poblaciones bien definidas. Los estudios señalan que mejora la percepción de su salud física y psíquica, se reducen el número de muertes por sobredosis y de accidentes relacionados con el consumo, descienden las prácticas de riesgo y

aumentan las derivaciones a centros de salud mental y de la red sanitaria especializada ¹⁻⁸.

Algunos autores ⁷ insisten en que la definición de 'salas de consumo' engloba sólo a "centros legalmente reconocidos donde se facilita el uso de drogas ilegales". Este sería un concepto incorrecto, pues dejaría fuera del campo de definición: a) a los centros reconocidos oficial/ oficiosamente, pero carentes aún de respaldo legal ex profeso; y b) a los dispositivos de consumo relacionados con programas de prescripción legal de sustancias psicoactivas (programas de heroína, o los de cocaína que se implementarán en Suiza). Preferimos con mucho elegir una parte de la definición de Kimber et al. ⁶ para acoger a todos los servicios que actualmente se consideran dentro del elenco internacional de salas de consumo de drogas: "[...] servicios de bajo umbral que permiten el consumo higiénico de drogas, previamente obtenidas, bajo supervisión profesional y en un ambiente no fiscalizador".

La sala de consumo es ante todo un espacio de acogida y contacto, de intervención sanitaria y educación para la salud. La gestión del consumo, la relación con las sustancias y las técnicas de consumo han sido durante años factores fundamentales y paradójicamente obviados en las intervenciones sobre drogas, e incluso en los programas de acercamiento y reducción de riesgos y daños, limitando enormemente el alcance de las intervenciones.

En el conjunto de las salas de consumo, siempre se significan de modo especial las de inyección, eclipsando la presencia de otras modalidades de consumo y los riesgos y daños que estas llevan asociados. En cualquier caso, deberían plantearse como estrategias de intervención adaptadas a cambios, modalidades y fluctuaciones en las historias, personales y colectivas, de consumo de sustancias psicoactivas. Los espacios de consumo 'seguro', 'higiénico' o 'de menor riesgo', deben en definitiva asegurar tres aspectos claves:

a) El material que se usa es estéril, de un solo uso y no se comparte, por el imperativo

de prevención de la transmisión de enfermedades.

b) El espacio físico de consumo mantiene las garantías mínimas de higiene que no se pueden obtener en un escenario abierto cualquiera de consumo de drogas.

c) En caso de producirse una intoxicación sobreaguda, accidente, reacción adversa y/o sobredosis, se dispone de asistencia sanitaria inmediata.

Hoy día, existen salas de consumo en diversos países europeos y en Canadá. Tienen distintas denominaciones: Safer Injection Room (SIR), Safer Injection Facility (SIF), Medically Supervised Injecting Center, Fixerstübli, Health Room, Consumption Room (CR). Las salas de consumo de drogas no son propiamente centros para el tratamiento de las drogodependencias, ni servicios de atención primaria o de asistencia social; son centros orientados a abordar problemas sociales y sanitarios concretos de colectivos de usuarios de drogas con exposición identificada a riesgos y daños concretos.

Las primeras salas de consumo de drogas surgieron por primera vez en Holanda y Suiza en los años 80 ^{2,9} como innovación desde la perspectiva conocida como *reducción de riesgos y daños*, en la que este país se considera uno de los pioneros principales; en los 90 se incorporó Alemania a esta corriente novedosa entre las políticas de drogas. Las salas pioneras surgieron de forma no oficial, a partir de iniciativas 'militantes' de profesionales que vieron la necesidad urgente de intervenciones que, más adelante, acertarían a discernir las autoridades a cargo de las políticas sanitarias y los representantes políticos. Con el tiempo que ha pasado, y la escasa presencia en literatura internacional -en inglés- de estos eventos, entrevemos hoy que en el ambiente progresista de la época, la implantación de estas estrategias de intervención sólo llegaron a generar polémica en su tiempo en el marco local, aun estando bien integradas en un marco más amplio de intervenciones planificadas y coordinadas desde los organismos de salud pública. De Jong ² señala la importancia del marco de las políti-

cas locales en la previsión de éxito o fracaso para las salas de consumo de drogas como servicios sanitarios.

Actualmente vivimos una “segunda ola” en otros países, en los que se están implantando salas de consumo desde ópticas y panoramas políticos, sanitarios y sociológicos diferentes de los que vieron nacer las salas pioneras. Es interesante detenernos a analizar cuáles son los nuevos condicionantes para el éxito o fracaso de estas nuevas intervenciones, y para ello convendría realizar una sucinta comparativa de los procesos de implantación de diversas salas de consumo. Describiremos algunos ejemplos internacionales, para después pasar a analizar en rasgos generales la situación sociopolítica de las salas de consumo en el Estado Español.

SALAS DE CONSUMO EN EL MUNDO

Son muchas las salas de reciente creación en un buen número de países desarrollados. Veamos apuntes sobre algunas de países tan diferentes como Australia, Suiza, Alemania, Canadá y Holanda.

Sydney, Australia ¹⁰⁻¹⁶

A finales de 1998, un grupo de presión integrado por profesionales, agentes sociales y algún representante político decidió establecer una “sala de tolerancia” (T-Room) en el sector de Kings Cross de Sydney, que concentraba el mayor volumen de muertes por sobredosis y transmisión de enfermedades por vía parenteral de la ciudad, del estado de Nueva Gales del Sur y de toda Australia¹¹. La apertura “militante” de este espacio, aun siendo de poca utilidad en su momento para los habituales usuarios de *shooting rooms* del barrio, sirvió como detonante de un movimiento que culminó en la definitiva tramitación, tras repetidos fracasos, de una ley de exención en el Parlamento regional¹¹ para las salas de consumo e inyección de drogas

ilegales. La primera sala de consumo de la ciudad fue gestionada por las Hermanas de la Caridad durante apenas unos meses, con el veto expreso de la Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (INCB) de la ONU, y se cerró tras la prohibición expresa a las monjas desde el Vaticano, por parte del cardenal Ratzinger, de seguir con dicho programa. A continuación, el programa se negoció y fue asumido por una organización socio-benéfica de la Iglesia Unitaria australiana, que ya había participado en las actividades de defensa de este centro. La sala de consumo del Medically Supervised Injection Centre (MSIC) funciona desde mayo de 2001 –establecido como proyecto piloto con duración inicial prevista para cuatro años–, y cuenta con los mejores diseños de proyecto y evaluación públicamente disponibles de toda la literatura internacional sobre salas de consumo ^{12, 13}.

Ginebra, Suiza ¹⁷⁻¹⁹

En Suiza están operativas 13 salas de venopunción repartidas sobre todo en Zúrich, Ginebra, Berna y Basilea, en donde se instaló la primera en 1986. En Suiza la reducción de daños forma parte integrante de la política gubernamental¹⁹, y el desarrollo de intervenciones como la sala de consumo de Ginebra son resultado del consenso social y político.

En diciembre de 2001 –poco después de la Primera Conferencia Latina sobre Reducción de Daños, celebrada en Barcelona–, *Groupe sida Genève* puso en marcha el “centro de acogida con posibilidad de inyección” *Quai 9* en el barrio Grottes de Ginebra, y detrás de una estación de autobuses regionales. Era la culminación, al igual que en Sydney, de un largo proceso de concertación comunitaria, de negociación política y de debates parlamentarios. En este caso, en un proceso ejemplarmente pacífico y participativo, y ejemplarmente suizo, donde siempre se manejaron razonamientos y motivaciones pragmáticas en una dinámica sin estridencias. Los excelentes informes ^{17, 18} de los gestores del

centro, la organización Groupe Sida Genève, dan fe de una extraordinaria sensibilidad tanto en la atención a la población drogodependiente como en su vigilancia constante hacia la integración del dispositivo en los entornos sociales tanto general como en la comunidad vecinal inmediata, e igualmente están disponibles a través de Internet.

Francfort, Alemania

En Alemania existen 19 salas de inyección, la primera de las cuales se abrió en 1994²⁰; están distribuidas por ciudades como Hamburgo²¹, Hannover, Bremen, Bonn, Münster, Francfort, etc. Frankfurt am Main disponía ya de tres salas²² cuando en abril de 2001 se implantó la primera conforme a las leyes federales específicas sobre salas de consumo de drogas, de marzo de 2000.

Estas salas permiten consumo de opiáceos, cocaína, anfetamina y derivados, en modalidades de intravenosa, oral, inhalada o esnifada, y cuenta con un servicio médico ambulatorio de referencia. Tienen horarios y aforos limitados, no permitiendo entrar a ningún paciente si está con intoxicación etílica o por otras sustancias. Poseen cabina con control de aire para fumadores de heroína o cocaína, y por su parte las zonas de consumo intravenoso no están compartimentalizadas. No pueden entrar menores de edad en la sala, salvo que traigan autorización escrita de sus padres. No se permiten tampoco el consumo recreativo, ni a usuarios de reciente inicio; en tales casos, se les proporciona un servicio de *counseling*.

El personal presente en la sala son dos trabajadores entrenados en reanimación para posibles casos de sobredosis. El tiempo de consumo se limita a 20 minutos en la administración intravenosa, y a 15 minutos para las vías inhalatorias.

Vancouver, Canadá

Se puede decir que la sala de consumo que actualmente opera en el Downtown

Eastside es un mérito atribuible ante todo a los propios usuarios de drogas: es un logro “desde la base” como pocas experiencias desde las originarias en los *basements* de Amsterdam y Rotterdam, en Holanda. Tras una campaña de protesta desarrollada por la asociación VANDU (*Vancouver Area Network of Drug Users*) en relación con las impresionantes cifras de morbilidad y mortalidad que padecían los drogodependientes de la ciudad²³, surgió un clima de debate ciudadano centrado en la posibilidad de implantar el que sería el primer servicio de estas características de toda América. Durante un tiempo, entre diciembre de 2002 y abril de 2003, funcionó sin autorización una sala de consumo gestionada por la asociación. Al mismo tiempo, los movilizadores del debate fueron Dean Wilson y Ann Livingston, líderes de VANDU, y el entonces alcalde conservador de la ciudad Philip Owen, que en poco tiempo dio un giro de 180 grados en su forma de entender el problema de las drogas... razón por la que su propio partido acabó desbancándolo de la candidatura para la siguiente legislatura municipal. Así y todo, la semilla que dejó este debate público y la movilización ciudadana acabó floreciendo con el siguiente consistorio conservador, que acabó por obtener una exención legal del parlamento regional y otorgar un presupuesto holgado^{24, 25}. Igualmente, se ha aprobado una planificación más progresista para las políticas de drogas de la región de British Columbia, que está ganando adeptos día a día en los sectores políticos de las demás regiones canadienses²⁶. La sala de consumo *Insite* fue inaugurada oficialmente el 15 de septiembre de 2003.

El proceso que llevó a la implantación de una sala de consumo en Vancouver está recogido de manera excelente en el documental “Fix: The Story of an Addicted City” (Nettie Wild, 2002), una pieza que merecería la pena difundir en nuestro país.

Rotterdam, Holanda

En Holanda existen 20 instalaciones de venopunción en ciudades como Rotterdam,

Amsterdam, Arnhem y Maastricht. Las primeras experiencias datan de los años setenta (1970) cuando en Amsterdam se establecieron los denominados "*Tolerance spaces*" que se cerraron posteriormente hasta 1996 donde de nuevo se abrieron espacios de consumo. En Rotterdam se abrió inicialmente por el reverendo Hans Visser de la *Paulus Kerk* una experiencia denominada "*Platform 0*" que consistió en un espacio donde estaba aceptado el consumo y la compra-venta. Posteriormente se tuvo que cerrar también por excesiva conflictividad²⁷.

Las *consumption rooms* en Holanda se plantearon como centros con los objetivos de:

- mejorar la salud en la población diana,
- mejorar la situación de molestia social por el consumo en lugares públicos, y
- permitir un espacio adecuado para contactar con los trabajadores sociales.

El estudio Gröninge²⁸ para valorar estos servicios concluyó que:

- decrece el número de situaciones molestas en los barrios,
- las molestias alrededor de la sala de consumo también decrece,
- la situación social y de salud de los usuarios ha mejorado en determinados aspectos y se ha mantenido en otros, pero el grupo de usuarios se puede estudiar mejor;
- las salas de consumo no son usadas como lugar de contacto para la asistencia social.

SALAS DE CONSUMO EN EL ESTADO ESPAÑOL

En estos ejemplos recientes hemos visto algunas de las características que De Jong² ya señalaba como fundamentales para la sostenibilidad de servicios como las salas de consumo de drogas: se trata de centros implantado tras procesos de negociación

comunitaria, y en los que se tuvieron cuidadosamente en cuenta tanto la misión de salud pública entre población consumidora de drogas como las cuestiones relacionadas con la preservación del orden público. Pero ante todo, la consolidación e integración de dichos centros deriva de un rasgo bien específico: se trató de procesos *participativos*, en los que muy diversos sectores y actores sociales (políticos, policiales, vecinales; comerciantes, profesionales y usuarios, e incluso religiosos) tuvieron ocasión de exponer y negociar las reglas de juego para que nadie se hallara agraviado por estas intervenciones de salud pública.

¿Cuál ha sido el caso para las salas de consumo en el Estado Español? Podemos adelantar que, hasta hace poco, muy distinto. No se puede decir que nuestras primeras salas de consumo hayan surgido como resultado de procesos "comunitarios", de participación ciudadana democrática. Este hecho es, por sí solo, demostrador de la escasa garantía de sostenibilidad de las mediáticamente denominadas –sin jamás recibir enmienda tal uso, desde instancia oficial– "narcosalas" españolas.

Ya en 1990, la Comisión Mixta Congreso-Senado para el Estudio de la Droga propuso diversas medidas entre las que se señalaba "habilitar, en las grandes ciudades, centros abiertos 24 horas para situaciones que requieran una atención inmediata. Posteriormente otras instituciones públicas han insistido en este tipo de medidas, y después, más recientemente, desde la Agencia antidroga de Madrid, la Dirección de Drogodependencias del Gobierno Vasco...

Así surgieron lo que en un principio se denominó *centros de emergencia social* y posteriormente *centros de encuentro y acogida* hasta llegar, siguiendo siempre con los programas de reducción de daños y riesgos, hasta los *centros de consumo higiénico*

Las salas de consumo higiénico fueron concebidos como una pragmática estrategia de reducción de daños para un colectivo de consumidores concentrados en la escena abierta del consumo de drogas, caracteriza-

dos por el gran deterioro de sus condiciones sanitarias, que además causaban alarma o mucha visibilidad pública asociada al uso, compra y venta de sustancias ilegales³. La primera iniciativa fue llevada a cabo en Suiza, en Berna, en los años 80. Desde ese momento hasta la actualidad existen dispositivos de estas características, en más de 60 ciudades por el mundo occidental: ciudades alemanas, holandesas, suizas, australianas, en Vancouver, y también en Barcelona, Madrid y Bilbao.

Las salas de consumo higiénico son espacios reservados donde es posible el consumo de sustancias ilegales en condiciones higiénicas, con las prestaciones higiénicas adecuadas para reducir o eliminar riesgos asociados al uso de drogas, favoreciendo la salud de usuarios/as y de su entorno.

Madrid: DAVE (poblado de Las Barranquillas)²⁹

La sala de consumo DAVE –Dispositivo Asistencial de Venopunción– se estableció en el poblado chabolista de Las Barranquillas en el distrito de Vallecas Villa de la Comunidad de Madrid, en la primavera de 1999, como iniciativa de la Agencia Antidroga de la C.A. de Madrid, y con el pleno apoyo y apuesta personal del entonces presidente autonómico, Ruiz Gallardón, ante la sociedad y los medios de comunicación, pero también con numerosas voces discrepantes en su propio partido y entre sus opositores políticos, y pese a las opiniones abiertamente contrarias del entonces alcalde de Madrid y del propio gabinete gubernamental.

Establecida según criterios muy similares a los planteados para la sala de Sydney, puesto que se trata de un servicio estrictamente medicalizado, de supervisión sanitaria de las prácticas de inyección de diez usuarios simultáneamente. No existe la menor posibilidad de cuestionar los procedimientos sanitarios ni la calidad de cuantas intervenciones que en su seno se llevan a cabo: se trata de un centro en que toda actividad se

halla rigurosamente controlada y protocolizada, y correspondería a un tipo de sala de consumo cien por cien “formalizada”, o “especializada” según la sencilla clasificación de Wolf et al.⁹. Se definió el espacio físico donde se asentaba el D.A.V.E. como “Consultorio Asistencial Sociosanitario para drogodependientes con dispositivo para la venopunción”.

Aunque el D.A.V.E ha sido la primera instalación de este tipo hecha en España, este planteamiento de intervención en reducción del daño ha tenido sus pródromos en experiencias como la de Alemania, Suiza, y Holanda, pero quizá sea la experiencia de Madrid del D.A.V.E la que realmente ha consolidado más la idea de espacio de consumo seguro.

Barcelona: EVA en Can Tunis³⁰, SAPS en Raval, centro piloto en La Mina

Algunos de los miembros del programa Can Tunis de Barcelona tuvieron ocasión de conocer en mayo de 2001 la experiencia del DAVE de Madrid y, empujados sobre todo por el entusiasmo del equipo y el empeño personal del Dr. Manel Anoro, decidieron impulsar la creación de un espacio de consumo en este desdichado barrio barcelonés, aun a sabiendas de que no dispondríamos de ningún apoyo presupuestario por parte de la administración que subvencionaba el programa. Empezaron a gestionarlo bajo un simple entoldado de unos nueve metros cuadrados, en condiciones precarias y multiplicando las ocupaciones de los miembros del equipo sanitario. Cuando, con el tiempo, recibieron un nuevo autobús para el programa móvil, se destinó el antiguo furgón a sala de consumo... con lo que mejoraron sensiblemente los problemas y conflictos que hasta entonces existía operando dicha intervención de reducción de daños en un espacio tan poco adecuado como una tienda de campaña. Con todo, el EVA –Espacio de Venopunción higiénica Asistida, que puede albergar a cinco usuarios simultáneos– ha venido funcionando desde septiembre de 2001 con más pena

que gloria, con grandes trabas y dificultades desde el propio programa y desde la administración pública, con varios cierres paralelos al desmantelamiento del barrio de Can Tunis. La historia edificante, aunque poco ejemplar del EVA de Can Tunis ya ha sido publicada anteriormente y descrita con más detalle³¹.

Recientemente, desde noviembre de 2003, funciona en el barrio del Raval una nueva sala de consumo, gestionada conjuntamente por el Ayuntamiento y una ONG, con capacidad (escasa) para dos usuarios. En el barrio de La Mina (St. Adrià de Besòs) se está pilotando desde verano de 2004 otro centro de acogida con una sala de consumo que acoge a dos usuarios aunque podría llegar a albergar a más. De momento, estos dos se perfilan como únicos dispositivos destinados a acoger la demanda de un espacio de inyección higiénica en Barcelona por parte de inyectores de drogas, tras la desaparición del de Can Tunis y en medio de la terrible crisis socosanitaria iniciada tras el derribo de este barrio... imputable al Ayuntamiento de Barcelona, en su imprevisión de una catástrofe anunciada claramente desde hace al menos dos años.

Las salas barcelonesas, a diferencia de las de Madrid, Bilbao y el resto de ciudades del mundo que disponen de estos servicios, son perfectamente desconocidas para los medios de comunicación y el público general, aun a pesar de figurar en todos los "elencos" de salas de consumo conocidos entre la comunidad internacional de profesionales de drogodependencias.

Bilbao: Centro de Consumo de Menor Riesgo³²

Gestionada por la organización Munduko Medikak-Médicos del Mundo, y patrocinada por la Dirección de Drogodependencias del Gobierno Vasco, este centro, que acoge una sala de inyección con capacidad para seis usuarios simultáneamente y quizá próximamente acogerá la primera sala de consumo inhalado/ fumado del Estado, es sin duda

un ejemplo a seguir sobre implantación según los principios establecidos internacionalmente^{4, 8}. Los procesos de implicación con el vecindario, de la clase política de la C.A. de Euskadi, la coordinación con los servicios sociales y sanitarios y las organizaciones del campo de drogodependencias de su entorno, y las estrategias de planificación y evaluación diseñadas³³ asientan las bases para un futuro realmente prometedor. Otro rasgo distintivo es que se ubica en pleno centro de la ciudad –a diferencia de Can Tunis y Las Barranquillas–, en ubicación accesible y normalmente visible para la mayoría de ciudadanos de Bilbao; conocida por el público a través de los medios de comunicación y con el pleno respaldo público de las administraciones –a diferencia de las salas barcelonesas–. El CCMR bilbaíno empezó a funcionar en noviembre de 2003, y cuenta con la asesoría de expertos suizos.

SALAS DE CONSUMO Y CONFLICTO

En las primeras salas de consumo estatales, de Madrid y Barcelona, se advierten algunos problemas fundamentales que pueden afectar a su sostenibilidad. El primero, es la ubicación de estas salas en reductos de marginalidad que tienden a cronificar las situaciones de marginación, de forma que acaban formando parte del entramado de alejamiento y exclusión de la vida social normalizada que en definitiva genera la mayor parte de los problemas que afectan a los drogodependientes. Esta no es una situación buscada, dado que el enfoque desde la reducción de daños que aconseja "salir a buscar al consumidor activo de drogas allí donde esté" hace que toda intervención de acercamiento tenga que implantarse en zonas de exclusión³⁶, donde el status quo ha inducido un conveniente "vacío de control" que mantenga bien apartados a los toxicómanos de los espacios del ciudadano "normal".

Otro problema, derivado en buena medida de esta adaptación al estado de cosas, es

que no ha mediado ninguna concertación social; no ha habido necesidad de negociar con vecindarios –quedando siempre claro que los de los barrios donde se venden drogas no son interlocutores políticos aceptables–, y junto a la “imposible” participación de la población usuaria de drogas más marginal, principal destinataria de elección de estos centros, en función de sus circunstancias y sus modos de vida, deja la responsabilidad (planificación, ejecución, evaluación) de estas intervenciones únicamente en manos de técnicos y cargos de las administraciones, siendo sólo su interpretación de resultados tenida en cuenta. Con lo cual, todo el proceso de actividad y evaluación viene a convertirse en algo así como un ejercicio de solipsismo.

Además, y centrándonos ahora en el caso de Barcelona, el ejercicio del secretismo y las consignas de silencio hasta hoy mismo habituales escamotean al público no sólo la existencia efectiva de las salas de consumo, sino también los argumentos que justifican su necesidad, y el conocimiento de sus beneficios para la salud del drogodependiente –que *siempre* es un ciudadano, y además hijo, padre, amigo, etc., de otros ciudadanos que pueden tener interés en su supervivencia–, y para la salud pública y la seguridad, en general. Ocultar conscientemente estas intervenciones equivale a cometer la inconsciencia de negar oportunidades para la salud tanto al drogodependiente como al resto de la sociedad. Y, también, suponen un déficit democrático. En la mente de algunos profesionales de drogodependencias barceloneses permanece aún, imborrable, la expresión de un conocido político de la ciudad según la cual “hay ciertas cosas que no debe ver el ciudadano”. Otra perla del mismo tipo de pensamiento la proporcionó el gerente de los servicios sociales de la ciudad cuando manifestó a la prensa que: “cuando desaparezca Can Tunis, desaparecerán los yonquis” (El Periódico de Catalunya, marzo de 2002).

NIMBY y conflictos de implantación

Diversos autores^{34, 35} han estudiado estos fenómenos que, aunque carentes de visión global, ocupan una buena parte de los

comentarios de café y tasca. Aparecen y se desarrollan en los períodos iniciales del desarrollo de cualquier iniciativa social o institucional orientada a la atención de subpoblaciones con mayor desarraigo, con menos recursos. Eso viene ocurriendo con espacios y programas dedicados a los “sin techo”, drogodependientes, enfermos de sida sin recursos, emigrantes, mendigos, prostitución, etc. Lo llaman el síndrome “nimby” en alusión a las iniciales de *Not in my back yard*, no en mi patio trasero, en su traducción literal. No en mi portal, no en mi barrio.

Este movimiento *nimby*, localista y defensor de intereses económicos con pretendida argumentación salubrista, se sienten *afectados*, y así se autodenominan. Su discurso se basa en consignas de rechazo y exclusión apoyándose, eso sí, en aspectos sociodemográficos de su barrio y en el temor a la mayor peligrosidad social o a la devaluación inmobiliaria. Poco importa que enfrente haya argumentos relacionados con la solidaridad, la responsabilidad social o simplemente miras más altas. Quienes rechazan, sólo están viendo el final de un proceso que ha conducido a la necesidad de este tipo de servicios. No hay conciencia del origen del problema, generado tiempo atrás y que exige iniciativas sobre lo que queremos, no sobre lo que rechazamos.

Las personas drogodependientes, al igual que cualesquiera otros considerados enfermos crónicos, tienen total derecho a atención sanitaria. Quienes no acuden a centros asistenciales son más difíciles de abordar, lo cual obliga a crear nuevos dispositivos para su acercamiento; dadas sus especiales circunstancias, la asistencia que se les ofrezca ha de presentar particulares condiciones de provisión, por el modo de vida asociado al consumo de drogas y por las condiciones de exclusión social en que este se produce. Por ello, la asistencia que se les presta ha de estar prácticamente “al pie del cañón” cuando de usuarios de drogas en activo se trata. Sabiendo además que quienes se inyectan en público o tienen mayor riesgo de contraer enfermedades de transmisión, quienes son

consumidores diarios y sin techo, son justamente las personas más necesitadas y también las más dispuestas a acudir a este tipo de centros.

Por otra parte, los vecinos y comerciantes de ciudades que han vivido experiencias de implantación de tales servicios rodeados de polémica están en condiciones de certificar que no aumentaron la delincuencia ni la inseguridad, que disminuyeron las quejas del vecindario, que se redujo el número de jeringuillas abandonadas y, en muchos casos, que la calidad de vida en sus barrios había mejorado con el tiempo.

Pese a todo lo anterior, muchas veces son las propias autoridades quienes se niegan a implantar nuevos servicios necesarios, escudándose en la suposición de 'falta de cooperación' o 'resistencia' vecinales aun sin haber dialogado con las comunidades vecinales. Tal ha sido el caso, sin ir más lejos, de lo ocurrido en Barcelona tras la desaparición de Can Tunis y la dispersión por la ciudad de los drogodependientes marginales más habituales en este barrio extinto.

POLÍTICA(S) Y LEGISLACIÓN EN LA REDUCCIÓN DE DAÑOS

Las salas de consumo de drogas ilegales, además de intervenciones novedosas desde la perspectiva de reducción de riesgos y daños, e independientemente de sus logros o fracasos en el plano técnico, constituyen *per se* escenarios en los que se ponen a prueba tanto la política general como las políticas específicas (en inglés, *policies*, en distinción de *politics*) referidas al "problema de la droga" y a la asistencia a colectivos vulnerables. Escenarios generalmente de conflicto que contribuyen a clarificar los verdaderos contenidos tras los discursos 'bienhablantes' de la corrección técnica y, sobre todo, de la corrección política; que obligan también a resituarse en un sentido de realidad cruda la sostenibilidad de intervenciones que surgen entre polémicas, y a justificarlas en público

ante sectores de opinión vehementes tanto a favor como en contra.

Pero no bastaría simplemente con generar nuevas "políticas": sigue faltando un elemento de sostenibilidad fundamental para las estrategias relacionadas con la reducción de riesgos y daños, que consiste esencialmente en emprender reformas legales³⁷. Reformas que puedan incidir no sólo en el desempeño de intervenciones, sino también en la gestión de políticas de drogas con exigencia y control político y técnico de los resultados... e incluso, si no es mucho pedir, reformas que acaben cuando menos con la persecución legal al usuario de drogas, como generadora básica de muchos de sus problemas sociales que, inevitablemente, acabarán siendo también sanitarios. Aún hoy es el día en que muchas de las intervenciones más avanzadas en este sector de drogodependencias se sostienen únicamente sobre la existencia de lagunas legales y de una difusa tolerancia, por desinterés, de las autoridades que hacen "vista gorda" hacia actividades con poco encaje en la legalidad pero que se permiten como mal menor. Ya es tiempo de que se examine con lupa, y se convierta en foco de interés y escrutinio social y político, todo lo que se hace en drogodependencias.

Con todo lo aquí analizado, nuestro mensaje consiste en que las salas de consumo de drogas acaban resultando ser microrepresentaciones de los panoramas políticos, sociológicos y asistenciales en que nacen. A partir de aquí, decida cada quién por su cuenta cómo esos entornos e instituciones sociales y políticos quedan retratados a través de las salas de consumo, y cuáles son los calificativos a aplicar según los casos.

REFERENCIAS

- 1 Broadhead RS, Kerr T, Grund J-P, Altice FL. Safer injection facilities in North America: Their place in public policy and health initiatives. *J Drug Issues* 2002; 31: 329-356.

- 2 de Jong W. Drug consumption rooms: International perspectives. 11th International Conference on the Reduction of Drug Related Harm. St. Helier, Jersey UK, 2000.
- 3 Dolan K, Kimber J, Fry C, Fitzgerald J, McDonald D, Trautmann F. Drug consumption facilities in Europe and the establishment of supervised injecting centres in Australia. *Drug Alcohol Rev* 2000; 19: 337-346.
- 4 Consumption rooms as a professional service in addictions-health: International conference for the development of guidelines. Guidelines for the operation and use of Consumption Rooms. Hannover: Carl von Ossietzky University (Oldenburg), Faculty of Addiction & Drug Research – Akzept, Bundesverband für akzeptierende Drogenarbeit und humane Drogenpolitik – German Federal Commissioner for Drugs; November 1999:18-19.
- 5 Hedrich D. European Report on Drug Consumption Rooms. Lisboa: EMCDDA, 2004.
- 6 Kimber J, Dolan K, van Beek I, Hedrich D, Zurhold H. Drug consumption facilities: an update since 2000. *Drug Alcohol Rev* 2003; 22: 227-233.
- 7 Roberts M, Klein A, Trace M. Drug consumption rooms. *Drugscope Briefing Papers*, Number Three. Amsterdam: Drugscope and The Beckley Foundation, 2004.
- 8 Schneider W, Stöver H, eds. Guidelines for the operation and use of consumption rooms. *Journal of Drug Issues* 2002; 32: 741-750.
- 9 Wolf J, Linssen L, de Graaf I. Drug consumption facilities in the Netherlands. *J Drug Issues*; 2003; 33: 649-662.
- 10 Wodak A, Symonds A, Richmond R. The role of civil disobedience in drug policy reform: How an illegal safer injection room led to a sanctioned, medically supervised injection center. *J Drug Issues* 2003; 33: 609-624.
- 11 Parliament of New South Wales - Joint Select Committee into Safe Injecting Rooms. Report on the establishment or trial of safe injecting rooms. Sydney NSW: The Committee, 1998.
- 12 MSIC Evaluation Committee. Evaluation protocol for the trial of a medically supervised injecting centre in Kings Cross (version 1.0). Sydney: NSW Department of Health – The Committee, 2001.
- 13 Kimber J, MacDonald M (res. coords.); Kaldor J, Lapsley H, Mattick RP, McPherson M, Weatherburn D, Wilson A. Final Report on the evaluation of the Sydney Medically Supervised Injecting Centre. Sydney: MSIC Evaluation Committee, 2003.
- 14 Kimber J, MacDonald M, van Beek I, Kaldor J, Weatherburn D, Lapsley H, Mattick RP. The Sydney Medically Supervised Injecting Centre: Client characteristics and predictors of frequent attendance during the first 12 months of operation. *J Drug Issues* 2003; 33: 639-648.
- 15 Runes S, Dolan K, Wodak A. Room for rent: Injecting and harm reduction in Sydney. *Austral New Zealand J Pub Health* 1997; 21:105.
- 16 van Beek I. The Sydney Medically Supervised Injecting Centre: A clinical model. *J Drug Issues* 2003; 33: 625-638.
- 17 Groupe sida Genève. Rapport d'activités spécifiques du Groupe Sida Genève 2002. Secteur réduction des risques liés à la consommation des drogues. Genève: GsG, 2003.
- 18 Mani C. Un espacio de acogida y de venopunción en Ginebra. Segunda Conferencia de Consenso sobre reducción de daños asociados al consumo de drogas. Bilbao, 6-8 junio 2002.
- 19 Rotondo T, Spreyermann C, Willen C. Locaux de consommation à moindre risque - Un projet original d'intérêt public et d'économie privée. II^{ème} Conférence latine de réduction des risques liés aux usages de drogues. Perpignan, 22-24 mai.21, 2003.
- 20 Poschadel S, Höger R, Schnitzler J, Schreckenberger D. Evaluation der Arbeit Drogenkonsumräume in der Bundesrepublik Deutschland. Zeus GmbH, August, 2002.
- 21 Zurhold H, Degkwitz P, Verthein U, Haasen C. Drug consumption rooms in Hamburg, Germany: Evaluation of the effects on harm reduction and the reduction of public nuisance. *J Drug Issues* 2003; 33: 663-688.
- 22 Kemmesies UE. The open drug scene and the safe injection room offers in Frankfurt am Main 1995. Frankfurt: Indro e.V - Coordination Bureau, European Cities on Drug Policy (ECDP), 1995.
- 23 Kerr T, Wood E, Palepu A, Wilson D, Schechter MT, Tyndall MW. Responding to an explosive HIV epidemic driven by frequent cocaine injection: Is there a role for safe injecting facilities? *J Drug Issues* 2003; 33: 579-608.

- 24 Kerr T . Safe injection facilities - Proposal for a Vancouver Pilot Project. Vancouver BC: Harm Reduction Action Society, 2000.
- 25 MacPherson D, Rowley ML. A framework for action – A four-pillar approach to drug problems in Vancouver. Vancouver BC: Office of the Drug Policy Coordinator, 2001.
- 26 Elliott R, Malkin I, Gold J. Créer des lieux sécuritaires pour l'injection au Canada: questions juridiques et éthiques. Montréal: Réseau juridique canadien VIH/sida, 2002.
- 27 van der Poel A, Barendregt C, van de Mheen D. Drug consumption rooms in Rotterdam: an explorative description. *Europ Addiction Res* 2003; 9: 94-100.
- 28 Salatz E. Consumption Rooms in NL. Gröningen, 2002.
- 29 Arrieta I. Dispositivo Asistencial de Venopunción (DAVE) de Las Barranquillas, rebautizado popularmente como 'narcosala'. *Aunar* 2002; 69: 14-17.
- 30 Anoro M, Ilundain E, Rodríguez R, Rosell E. EVA - Espacio de Venopunción higiénica Asistida: Oportunidades reales para ejercer la prevención. II^{ème} Conférence latine de réduction des risques liés aux usages de drogues. Perpignan, 22-24 mai 2003.
- 31 Anoro M, Ilundain E, Santisteban O. Barcelona's safer injection facility –EVA: A harm reduction program lacking official support. *J Drug Issues* 2003; 33: 689-712.
- 32 Munduko Medikiak. Informe de actividad de la sala de consumo supervisada tras seis meses de funcionamiento. Bilbao: Munduko Medikiak, 2004.
- 33 Comisión Mixta, Depto. Vivienda y Asuntos Sociales, Dirección de Drogodependencias - Depto. Sanidad. Informe: Necesidades de intervención para el perfil de drogodependiente que no responde a los Programas de Mantenimiento con Metadona. Valoración de los programas de dispensación terapéutica de heroína. Vitoria-Gasteiz: Comisión Mixta, 2001.
- 34 Kübler D. Politique de la drogue dans les villes suisses entre ordre et santé. Analyse des conflits de mise en oeuvre. Paris: L'Harmattan, 2000.
- 35 Kübler D. Agir sur l'entourage de la toxicomanie: les services a bas seuil et les voisinages urbains. *Dépendences* 2002; 17: 26-29.
- 36 Klein H, Levy JA. Shooting gallery users and HIV risk. *J Drug Issues* 2003; 33: 751-768.
- 37 Malkin I, Elliott R, McRae R. Supervised injections facilities and international law. *J Drug Issues* 2003; 33: 539-578.

¿Se puede prevenir el consumo de heroína?

AMADOR CALAFAT^(1,2); ELISARDO BECOÑA^(1,3)

(1) Irefrea.

(2) Director revista Adicciones.

(3) Universidad de Santiago de Compostela.

Enviar correspondencia a: Amador Calafat. Rambla, 15, 2º, 3º. 07003 Palma de Mallorca. E-mail: adicciones@socidrogalcohol.org.

RESUMEN

El consumo de heroína en los países occidentales está estancado, pero existen zonas y colectivos determinados donde hay una mayor facilidad actualmente para iniciarse en su consumo. Se advierte que en el pasado la expansión de heroína fue en ocasiones bastante rápida. La prevención de su consumo es una prioridad, como lo es el de las otras drogas. Pero los programas preventivos convencionales tanto escolares como familiares se aplican a edades anteriores normalmente al inicio del consumo de heroína, y existe poca evaluación sobre su eficacia a largo plazo sobre esta sustancia.

Se analizan factores de riesgo y protección con especial relevancia para el consumo de heroína como el género, la genética vs. ambiente, la percepción social, la influencia de la cultura recreativa,.... Analizamos las evidencias que existen sobre la hipótesis de la escalada y su relación con el consumo de heroína.

Se concluye que es importante realizar un seguimiento de las circunstancias y características, que van cambiando con el tiempo, de los que se inician con la heroína, así como de que los centros asistenciales deben adaptarse a las necesidades cambiantes de este colectivo. Es necesario investigar más sobre como la prevención primaria o prevención universal influyen al consumo de heroína. Existen necesidades preventivas específicas que tienen determinados colectivos (p. ej., presos) que deben ser tenidas en cuenta y evaluadas.

Palabras clave: heroína, prevención, factores de riesgo, hipótesis de la escalada, nuevos usuarios.

ABSTRACT

Heroin use in Western countries is stationary but there are still specific areas and collectives where there is actually a greater facility for initiation in use. We must take into account that heroin expansion was rather rapid on occasion in the past. Prevention of its use is a priority, as it is with other drugs. But both school and family orientated conventional preventive programmes are being implemented at ages normally prior to those for the commencement of heroin use, and there is little evaluation of their long-term efficacy on this substance. Risk and protective factors specific for heroin are analysed with special attention being paid to gender, genetic v. environment, social perception, the influence of the recreational culture... We analyse the available evidence on the gateway hypothesis and its relationship with heroin use. Our conclusions are that there must be a follow-up of the circumstances and characteristics affecting those who start on heroin use nowadays, because these variables are changing over time; in addition we believe that treatment centres must adapt to the changing needs of this collective of new heroin users. It is necessary to investigate further into how primary and universal prevention influences heroin use. We also discuss the specific preventive needs of certain collectives (ie. prison inmates) and the need to evaluate specific preventive programs.

Key words: prevention, heroin, new users, risk factors, gateway hypothesis.

INTRODUCCIÓN

Es claro que las consecuencias que acarrea el consumo de drogas son de una gran relevancia, tanto en la esfera individual, como sanitaria y social, pasando por la familiar, orden público, económica, etc. Aunque los problemas acarreados por alcohol y el tabaco, desde un punto de vista de salud pública, son superiores a los producidos por la heroína, los ligados a esta sustancia tienen normalmente más trascendencia social debido a la alarma social que algunas veces se asocia a su consumo (robos, violencia, sobredosis, etc.). También el consumo de heroína adquiere especial relevancia por el surgimiento del VIH, cuya expansión, por lo menos en el mundo occidental, ha estado asociado fundamentalmente al uso inyectado de heroína (Ammerman, Ott, Tarter y Blackson, 1999), al igual que ocurre con la hepatitis C. Esta asociación entre el VIH y el consumo de heroína ha ido disminuyendo paulatinamente con el abandono por parte de la población usuaria de heroína de la vía parenteral, aunque este cambio no es general ni se ha producido con la misma proporción en todas las regiones españolas (Plan Nacional sobre Drogas, 2003). En el momento actual el problema de la heroína no ha remitido, aunque sí ha descendido. Al tiempo, van surgiendo otras drogas con mayores consumos como ocurre actualmente con la cocaína, el cannabis, y el consumo abusivo de alcohol en fin de semana con un nuevo patrón de consumo distinto al nuestro tradicional. Existe tendencia a pensar que el consumo de heroína es un problema estabilizado y cronicado, donde no caben esperar ni grandes cambios, ni grandes sorpresas. Pero algunos datos aislados y la experiencia pasada y actual de otros países no garantizan precisamente esta visión estática del problema (Parker, Bury y Eggington, 1998)

¿Qué podemos hacer desde la ciencia preventiva ante este estado de cosas? Es claro que como dice el refrán es mejor prevenir que curar. Pero, ¿podemos hacer frente a un problema tan complejo como el del consumo

de heroína o de otras drogas, sean legales o ilegales? La respuesta es que técnicamente es posible. Otra cuestión es que se aporten los medios suficientes para que lo que pongamos en marcha obtenga los resultados adecuados a nivel de impacto.

Los objetivos que podemos conseguir con la prevención de las drogodependencias son los que se detallan a continuación (Becoña, 2002; Gardner, Brounstein, Stone y Winner, 2001; Paglia y Pandina, 1999; Robertson, David y Rao, 2003):

1. Retrasar la edad de inicio del consumo de drogas.
2. Limitar el número y tipo de sustancias utilizadas.
3. Evitar la transición de la prueba de sustancias al abuso y dependencia de las mismas.
4. Disminuir las consecuencias negativas del consumo en aquellos individuos que consumen drogas o que tienen problemas de abuso o dependencia de las mismas.
5. Educar a los individuos para que sean capaces de mantener una relación madura y responsable con las drogas.
6. Potenciar los factores de protección y disminuir los de riesgo para el consumo de drogas.
7. Modificar las condiciones del entorno socio-cultural y proporcionar alternativas de vida saludables.

Estos objetivos son los que tenemos que seguir. Son objetivos realistas y adecuados a lo que conocemos sobre las drogas y los consumidores. Esto es, el objetivo no es que todas las personas no consuman drogas. Lo que se pretende con los programas preventivos es alterar las características psicológicas de los individuos para incrementar los factores de protección y disminuir los factores de riesgo para que las personas no consuman drogas, cambiar el contexto ambiental que se relaciona con el consumo de drogas y modificar la interacción entre estas variables (Ammerman, R.T., Ott, P.J., Tarter, R.E. y Blackson, T.C., 1999). Esto podemos hoy hacerlo porque conocemos relativa-

mente bien varios de los anteriores factores. Además, en los últimos años se ha ampliado el campo de intervención del nivel individual, habitualmente aplicado en la escuela, al nivel de la familia y el de toda la comunidad, junto a otros lugares (ej., lugar de trabajo).

Pero debemos reconocer que hacer una revisión de los programas preventivos que tengan entre sus objetivos específicos disminuir o influir sobre el consumo de heroína no es una tarea fácil, pues estos programas prácticamente no existen, si tomamos como referencia los programas de prevención primaria, familiar o comunitaria tan frecuentes en la prevención del alcohol, tabaco, marihuana, etc. La razón más evidente para que entendamos el por qué de esta situación consiste en que el inicio en el consumo de heroína normalmente es tardío. Según datos del Informe nº 6 del Observatorio Español sobre Drogas (Plan Nacional sobre Drogas, 2003), expuestos en la tabla 1, la edad media de inicio del consumo de heroína según la encuesta domiciliaria se situaría en los 20,7 años entre la población española de entre 15 y 64 años. Aunque seguramente el margen de variación en la edad de inicio del consumo de heroína debe ser grande, y que, sin lugar a dudas, se debe adelantar bastante si nos referimos a poblaciones en riesgo y a las generaciones más jóvenes, este inicio tardío explica porque los programas clásicos de prevención no tengan como objetivo inmediato influir sobre este consumo, pues se destinan a poblaciones de más fácil acceso (escolares, familias,...) más jóvenes y que colaboren, circunstancias que no se suelen dar entre los que están iniciándose o a punto de iniciarse en el consumo de heroína. Otra circunstancia que dificulta la aplicación de los programas preventivos clásicos a las personas proclives al consumo de heroína estaría en que normalmente el uso de dicha sustancia está precedido de varios años de uso y abuso de drogas legales e ilegales, lo cual suele ir parejo a un cierto proceso de desviación social, lo cual les aleja de los recursos normalizados para la prevención.

Tabla 1. Evolución de la edad media de inicio en el consumo de heroína, España 1995-2001.

	1995	1997	1999	2001
Hombres	20,0	20,7	19,4	21,0
Mujeres	20,3	19,3	18,0	18,5
Total	20,1	20,4	18,9	20,7

Fuente: Plan Nacional sobre Drogas (2003).

Por tanto la cuestión de la prevención de la heroína plantea retos bastante distintos al de las otras drogas. Entendemos que dicha revisión debería considerar por un lado si los programas de prevención 'clásicos', dirigidos sobre todo a las drogas más habituales en la primera parte de la adolescencia como son el alcohol, tabaco, marihuana, drogas recreativas, tienen finalmente también alguna influencia sobre el consumo de heroína, bien sea directamente a través de algunos de sus componentes que tienen efectos a largo plazo, o aunque sea indirectamente a través de que sus participantes han aprendido a no usar o a hacer un uso controlado de otras drogas que suelen preceder el consumo de la heroína. Hay que profundizar en las circunstancias sociales y culturales que pueden estar detrás de los nuevos consumos que se están produciendo en la actualidad. Y, en este sentido, se trataría de analizar mejor las circunstancias especiales que concurren en la iniciación en el consumo de la heroína en circunstancias específicas, como podrían ser el caso del inicio del consumo en colectivos determinados –como las prisiones–, o en determinados ambientes o ciudades. Por último, indicar que la mayor parte del esfuerzo preventivo que se está haciendo respecto a la heroína no corresponde a lo que normalmente entendemos por prevención primaria sino que va dirigido sobre todo a la reducción del riesgo (prevención de sobredosis, paso del uso parenteral a otras vías de uso, intercambio de jeringuillas, *outreach*, prevención del sida,...) que son ciertamente actuaciones de un interés extraordinario y prioritario tam-

bién, pero que no constituyen el núcleo de esta revisión.

ALGUNAS CUESTIONES RELACIONADAS CON EL CONSUMO DE HEROÍNA RELEVANTES PARA LA PREVENCIÓN

A continuación presentamos una serie de cuestiones claves para enmarcar y entender la prevención del consumo de heroína.

Factores de riesgo y prevención

La prevención se fundamenta en gran parte en un buen conocimiento de los factores de riesgo y protección. Necesitamos por ello tener buenos conocimientos sobre cuestiones como la escalada (con que importancia y de que forma el consumo de unas drogas pueden llegar a influir sobre el consumo de heroína), la influencia del sexo, las representaciones sociales, la importancia del ambiente y de la genética, etc., en su relación con el inicio, la consolidación, y el abandono del uso de la heroína y sobre sus relaciones con las conductas de riesgo.

Hoy conocemos relativamente bien los factores de riesgo y protección asociados con el consumo de drogas, entre ellas la heroína (ver Becoña, 2002; Calafat, 1999, 2001, 2003; Calafat, A, Bohrn, K., Juan M, Kokkevi A, Maalsté, N., & et al (1999). Calafat, A., Fernández, C., Juan, M., Bellis, M.A., Bohrn, K., Hakkarainern, P., Kilfoyle-Carrington, M., Kokkevi, A., Maalsté, N., Mendes, F., Siamou, I., Simon, J., Stocco, P. y Zavatti, P. (2001). Muñoz, Graña y Cruzado, 2000). Quizás el problema está en como manejar no sólo los factores de riesgo de tipo personal, sino también los escolares, familiares y socio-comunitarios en los programas preventivos, que tienen que ser tanto escolares como familiares y comunitarios. De ahí que, en la práctica, en vez de abarcar simultáneamente una serie de factores conocidos sólo suelen abordarse una parte del todo, centrándose la mayoría de los programas preventivos en el campo escolar. A su vez, se ha descuidado frecuentemente no incidir más en los facto-

res de protección, como puede ser un ejemplo potenciar el no consumo o los consumos moderados de drogas, o conocer mejor las estrategias de los no consumidores (Calafat, A., Fernández, C., Juan, M., Anttila, A., Arias, R., Bellis, M.A. et al. (2003). Calafat, A., Fernandez, C., Juan, M., Becoña, E. y Gil, E. 2004).

Uno de los factores de riesgo claves es obviamente la propia capacidad adictiva de la sustancia consumida. Y ciertamente nadie puede dudar de esta importante capacidad adictiva en el caso de los opiáceos. En una comparación entre diversas sustancias adictivas resultaba que la proporción entre personas que habían probado alguna de ellas y las que terminaban dependiendo de ellas era para el Tabaco del 32%, para la Heroína del 23%, para la Cocaína del 17%, para el Alcohol del 15% y para el Cannabis del 9% (Anthony, Warner y Kessler, 1994). Aunque estas proporciones variaran sin duda de una población a otra, no obstante nos dan una cierta dimensión de la capacidad adictiva de la heroína. Y de la importancia que tiene evitar estos primeros contactos pues aproximadamente una de cada cuatro personas que lo prueban acabarán con problemas de dependencia.

Genética vs. ambiente

Como sabemos, tanto el uso como el abuso de cualquier droga es el resultado de la concurrencia de diversos factores de riesgo, que la prevención debe tener en cuenta. La investigación sobre estas cuestiones es clave para evitar modas que pueden conducir a interpretaciones parciales y deficientes. Este es el caso por ejemplo de las primeras interpretaciones que se dieron sobre los soldados americanos que consumieron heroína durante la guerra del Vietnam y que luego supuestamente la dejarían al regresar a su país, sobreentendiéndose con ello que el ambiente y la situación de estrés eran más determinantes que la propia capacidad adictiva de la heroína. Algún estudio cercano

todavía a los acontecimientos señalaba que el 95% de los que habían sido 'adictos' a la heroína mientras estaban en Vietnam ya no lo fueron después de regresar a su país, y que dicha droga parecía haber servido las mismas funciones adaptativas que habría desempeñado el alcohol en anteriores conflictos, y que, por otra parte, no existía demasiada evidencia acerca de que el desarrollo de las tareas normales estuviesen demasiado afectadas por el uso de la heroína (Stanton, 1976).

Pero estudios posteriores no confirman esta visión tan optimista en relación con la capacidad adictiva de la heroína. Para empezar, habría que tener en cuenta que muy pocos soldados se inyectaban la heroína durante su estancia en Vietnam, lo cual podría estar en relación con su aparente baja dependencia inicial. Pero el hecho de haber consumido en Vietnam, sí resultó ser durante su vida futura un importante factor de riesgo para la dependencia a dicha sustancia (Robins y Slobodyan, 2003). Además, como era de esperar también, el uso de heroína en Vietnam sí resultó ser un serio problema de disciplina, sobre todo a medida que se acercaba el final de la contienda, según otras revisiones (Boman, 1982). Nuevos estudios no encontraron diferencias notables en la evolución y problemas planteados entre grupos de soldados con dependencia a la heroína que habían estado en Vietnam y otros comparables que no habían estado allí (Mintz, O'Brien y Pomerantz, 1979; Frenkel, Morgan y Greden, 1977).

Delimitar el peso de los factores de riesgo ligados al ambiente separadamente de los ligados a cuestiones genéticas no es algo fácil, entre otras cosas porque estos factores interactúan entre sí. Pero si se ha podido determinar especialmente con el estudio de gemelos la importancia que puede tener la genética. En un estudio con 3.372 gemelos varones se ha encontrado que el consumo de todas las drogas, con excepción de las psicodélicas, depende de influencias genéticas específicas (es decir, que no comparten con otras drogas) y que la heroína es la que tiene

la mayor carga genética específica (Tsuang, Lyons, Meyer, Doyle, Eisen et al., 1998).

Información importante y prometedora es también la que se puede conseguir a través de la investigación de los sistemas opioides y cannabinoides cerebrales y sus distintos receptores, tanto para aclarar como el consumo de algunas drogas puede facilitar el uso de otras. Los resultados muestran como en las ratas los estímulos reforzadores del consumo de heroína vienen mediados, al menos en parte, por la activación de los receptores cannabinoides CB1 (De Vries, Homberg, Binnekade, Raaso y Schoffelmeer, 2003).

Percepción social de la heroína

Aunque hoy en día asociamos el uso de heroína a marginalidad debido principalmente a la imagen externa de conflictividad que transmite el colectivo de consumidores, no siempre ello ha sido así. En sus inicios, al igual que ocurre con muchas otras drogas, son grupos más o menos elitistas –grupos contraculturales o incluso ligados a las clases más favorecidas socialmente– los que lo empiezan usando. Y de hecho gran parte de la amplia reacción social que ha acompañado al uso de la heroína se debió no solo a los problemas de orden público ligadas a su uso, sino también a como su uso implicaba y afectaba a los hijos de la burguesía. Esta percepción social positiva inicial tiene influencia en la primera expansión del consumo de heroína, del mismo modo que la visión negativa actual que se tiene de la sustancia hace que muchos jóvenes no se interesen por la heroína. Es típico que la imagen que se tiene de las drogas fluctúe –esto lo vemos especialmente en el caso del cannabis– y también sabemos que la percepción de la peligrosidad que se tiene de las drogas es un factor importante para que la gente lo consuma (Bachman, Johnston y O'Malley, 1998). Con la heroína estas oscilaciones también se producen y a veces de un modo rápido.

Aparentemente los nuevos consumidores de drogas recreativas basan en parte su

identidad en la oposición a todo lo que representa la heroína. La proporción de personas que siguen pensando que la heroína puede provocar muchos problemas es muy elevada entre la población española. Así lo piensan un 90,4% de su consumo habitual y un 84,2% de su consumo esporádico entre la población general de 15 a 64 años (Plan Nacional sobre Drogas, 2002), pero algo preocupante es que estos niveles de preocupación bajan bastante si estudiamos la población estudiantil de enseñanza media, pues un 88,9% ven que el consumo habitual puede causar bastantes o muchos problemas, pero la proporción baja al 66,4% cuando se trata de un consumo ocasional (Plan Nacional sobre Drogas, 2003). En consecuencia, y desde un punto de vista preventivo, conviene mantener la alerta sobre esta sustancia, sin pensar que se trata de una droga del pasado. El hecho concreto es que existe bastante preocupación por una nueva subida del consumo de heroína ligado a las circunstancias culturales y sociales actuales (Dean, 1999; Millar, 1998; Rosenker 2002).

Nuevos colectivos, nuevas formas de uso

La imagen del heroinómano crónico está tan fija en la mente de todos que se ha convertido en un estereotipo a veces difícil de cambiar. Incluso en ambientes científicos y profesionales se hace referencia normalmente al problema en términos que dan por sentada esta visión de cronicidad, donde los problemas y las soluciones están bien acotadas (intercambio de jeringuillas, programas de mantenimiento con metadona, prevención de sobredosis,...). Las novedades en el enfoque, cuando las hay, estarían en las posibles ventajas del tratamiento sustitutorio con heroína o al uso de narcosalas, sin que despierte un especial interés quienes son los nuevos candidatos a consumir heroína y en que condiciones están adquiriendo su dependencia. Sin embargo la heroína va encontrando nuevos espacios de expansión, a veces lejos de los ambientes habituales con los que la asociamos. En el informe del 2003

del OEDT (2003) se señala que en al menos la mitad de los países de la UE se ha registrado cierto incremento desde mediados de la década de los 90. Aunque es un fenómeno poco estudiado todavía existen datos que asocian su consumo con ambientes recreativos de fin de semana (Gervin, Smith y Keenan, 1998; Ingold, 1998; Sherlock, 1997; Calafat et al., 1999; Parker, Buryl y Egginton, 1998). Es una situación poco frecuente pero no excepcional dado que estos jóvenes son policonsumidores y en búsqueda constante de nuevas experiencias. En ocasiones la heroína se utiliza al final de la noche para poder tranquilizarse después de consumir tantos estimulantes. El peligro de que la heroína circule entre estos ambientes de moda está en que la gente empiece a valorarla de otra forma y pierda su connotación negativa de droga peligrosa y de 'perdedores' que tiene actualmente. En el estudio de Parker, Buryl y Egginton (1998) entre 165 nuevos adictos a la heroína, encuentra que el 29% pertenecían a grupos marginales, el 7% a jóvenes integrados que correspondían al perfil de 'usuarios recreativos' y el 51% restantes correspondían a cuadros más complejos. Bastante preocupante era el hecho de que un tercio de esta misma muestra –que se limitaba a consumidores de menos de 19 años– tenía menos de 16 años.

En el Reino Unido se vienen detectando desde hace años nuevos casos de consumo de heroína ligados a zonas o ciudades donde tradicionalmente no se consumía dicha sustancia. La explicación a este fenómeno está posiblemente en que para los jóvenes de estas zonas no funciona como elementos disuasor la imagen deteriorada de los consumidores crónicos de heroína (Parker, Buryl, Egginton, 1998).

Conviene recordar aquí algunos datos del pasado acerca de la forma en que se expande la heroína. La impresión actual es que estamos ante un fenómeno estancado que se expande en todo caso lentamente a través de grandes resistencias. Pero esta visión no corresponde con lo que ha ocurrido en el pasado –sin que ello signifique nece-

sariamente que estamos ante situaciones repetibles – donde está bien documentada la capacidad epidémica de dicha droga en su expansión por ciudades americanas (Hunt y Chamber, 1976) y también europeas. En la ciudad inglesa de Wirral, de unos 340.000 habitantes, se paso a principios de los 80 de no tener prácticamente ningún heroínómano a tener cerca de 4.000 al cabo de 6 años (Parker, Baks y Newcombe, 1988). Y viceversa, en una muestra de adolescentes y jóvenes de raza negra de Harlem se pasó de un 8% de consumo durante el último año en 1970-71 a menos de un 3% durante 1975-76 (Boyle y Brunswick, 1980).

Un colectivo bien conocido como consumidor de opiáceos es el de los prisioneros tanto en España (ver tabla 2) como en otros países. Pero quizás menos conocido es el hecho de que las cárceles pueden funcionar también como lugares de iniciación en el consumo. En un estudio reciente con una amplia muestra de 3.142 presos de las cárceles inglesas y galesas se encontraba que más de una cuarta parte de los que consumían heroína se habían iniciado en el consumo en la misma cárcel (Boys, Farrell, Bebbington, Brugha, Coid, Jenkins et al., 2002).

Un grupo de riesgo especial, al que conviene prestar especial atención, es el de los hijos de los usuarios de heroína o de metadona. Al igual que se han diseñado ya programas especiales para atender a los hijos de alcohólicos como el programa Alfil (Díaz y Ferri, 2002) también empieza a existir interés en apoyar a los hijos de toxicómanos (Catalano, Haggerty, Gainey y Hoppe, 1997). Otro grupo especial está formado por los que consumen

medicamentos opiáceos conseguidos en las farmacias (antitusígenos,...). En países como Francia, donde hasta hace pocos años los tratamientos de sustitución eran escasos, era muy frecuente que muchos adictos a la heroína acudiesen a estos medicamentos como forma de controlar los cuadros de abstinencia. Pero aquí queremos hacer un especial énfasis en aquellos cuya vía de inicio puede ser el autoconsumo o debido a un efecto iatrogénico. En un estudio en Canadá entre 339 voluntarios reclutados a través de anuncios que utilizasen codeína por lo menos tres veces por semana durante unos mínimos de 6 meses, un 81% lo utilizaban por un problema de dolor crónico (Sproule, Busto, Somer, Romach y Sellers, 1999).

Género

El sexo es un elemento muy a tener en cuenta para la prevención, pues implica bastantes elementos diferenciales tanto en el inicio como en el desarrollo de la dependencia. Las pautas culturales tienen una gran influencia en como cada uno de los sexos se relaciona con las drogas. Los cambios en la socialización que están experimentando las mujeres están explicando que, según el Informe nº 6 del Observatorio Español sobre Drogas (Ministerio del Interior, 2003), en España entre 1995 y 2001 la edad media de inicio en el consumo de heroína aumentó 0,6 años, pero el comportamiento no fue homogéneo por género. Así, mientras que entre los hombres aumento un año, entre las mujeres descendió 1,8 años. De esta forma, ha cambiado el sentido de las diferencias hom-

Tabla 2. Frecuencia de consumo de distintas drogas en reclusos jóvenes

Frecuencia	D. Diseño	Cocaína	Heroína	Alcohol	Hachís
A diario		19,4	34,3	15,4	47,0
Alguna vez a la semana	17,5	23,9	6,0	43,1	21,2
Alguna vez al mes	22,2	11,9	4,5	20,0	10,6
Nunca	50,8	37,3	47,8	20,0	21,2

Fuente: Plan Nacional sobre Drogas (2002).

bre-mujer, de forma que en 1995 las mujeres iniciaban el consumo 0,3 años más tarde que los hombres y en 2001 lo hacían dos años y medio antes (ver tabla 1). Diversos estudios inciden en esta misma dirección señalando que existen diferencias tanto en la prevalencia, como en el curso o en la evolución final, pero que estas diferencias pueden estar desapareciendo en las sucesivas generaciones (Holdcraft e Iacono, 2004).

No obstante esta tendencia a la equiparación en estudios recientes demuestran como sigue siendo todavía importante entre las mujeres el hecho de que se inicien en el consumo a través de la influencia de un compañero varón. Entre adolescentes de 16 años del área metropolitana de Baltimore había más del doble de posibilidades de que hubiesen sido iniciadas por un amigo o novio varón que a través de cualquier otra influencia (Eaves, 2004).

Esta creciente equiparación de pautas no nos tiene que hacer olvidar que todavía existe un margen para la actuación desde la prevención que tiene que ver con potenciar esta mayor capacidad de percibir los problemas ligados al consumo de drogas (Spigner, Hawkins y Loren, 1993; Calafat et al., 2003). Es un tema sobre el que se debe seguir investigando para favorecer precisamente esta potencialidad preventiva.

Vía de administración

Como sabemos, la heroína puede consumirse inyectada, inhalada o fumada. Según que se utilice una u otra forma las consecuencias para la salud pueden ser radicalmente distintas sobre todo dada la capacidad de transmitir enfermedades como el SIDA o la hepatitis C –se calcula que entre un 40 a un 90% de los usuarios por vía intravenosa están afectados por la Hepatitis C en la UE (OEDT, 2003)- a través de la forma inyectable. Por tanto una de las tareas preventivas importantes consiste en evitar o retrasar el uso de la vía inyectable y, en el caso de

que la estén utilizando, ya tratar de que cambien dicha vía de administración o, de no ser ello posible, que adopten toda una serie de precauciones (no compartir jeringa, usar jeringas desechables o limpiarlas adecuadamente). Conseguir bajar el uso intravenoso es especialmente relevante en España pues es uno de los países con un mayor índice de seropositividad. Ello realmente se está consiguiendo pues el porcentaje de adictos a la heroína que acudían por primera vez a consulta utilizando la vía endovenosa ha pasado del 50.3% en 1991 al 17,5% en el 2001, que se corresponde con el aumento de los que utilizan la vía pulmonar (que ha pasado en el mismo período del 43,4% al 74,9%). Pero el éxito, por cuestiones que no se han investigado suficientemente, no es homogéneo en toda España pues existen todavía comunidades en que las primeras visitas que utilizan la vía parenteral están entre el 40 y el 60% (Aragón, Baleares, Cantabria y Navarra), mientras que otras todavía están entre el 20 y el 39% (Asturias, Cataluña, País Vasco y Rioja) (Plan Nacional sobre Drogas, 2003). Vemos que estas cifras están lejanas de las de otros lugares como Londres donde ya en 1988 el 94% de las primeras visitas ya fumaba la heroína (Strang, J., Griffiths, P., Powis, B. y Gossop, M. 1992). Estamos pues ante una necesidad preventiva de primer orden por las consecuencias sanitarias y económicas que implica, pero que necesariamente tendrá que ir precedida de investigación que aclare porque se producen estas diferencias geográficas.

Existen tendencias actuales en el uso de la heroína que pueden volver a empeorar la situación que es el uso concomitante que se está dando de dicha sustancia con la cocaína. Los datos disponibles apuntan a que los consumidores de cocaína por vía inyectable, aun cuando no pertenecen a grupos marginales, se inyectan diariamente con una frecuencia inusitada (Bobes, J., Sáez, P.A., González, M.P. y Bascarán, M.T. 2001).

DÓNDE COMENZAR LA PREVENCIÓN: HIPÓTESIS DE LA ESCALADAY CONSUMO DE HEROÍNA

El modelo que subyace a la prevención de las drogodependencias es el de la escalada del consumo de drogas desde las drogas legales (tabaco y alcohol) a la marihuana y de ésta a la cocaína y heroína. Kandel (1973, 1975) desarrolló una teoría secuencial de la implicación en el consumo de drogas en una línea semejante a la teoría de la escalada. En sus estudios encontró cuatro fases para el consumo de drogas, que iban del consumo de drogas legales a las ilegales: 1) consumo de cerveza o vino, 2) cigarrillos o licores, 3) marihuana, y 4) otras drogas ilegales. Lo cierto es que estas fases se han confirmado tanto en distintos estudios en Estados Unidos (ej., Kandel, 2002), como en otros países, entre ellos el nuestro (ej., Recio, 1995), indicando por tanto una secuencia general de progresión estable y acumulativa entre los adolescentes. Sin embargo, no hay que olvidar que esto lo hay que considerar en términos de probabilidad, no de causalidad. Esto viene a decir que aunque el uso de una droga previa no implica inevitablemente pasar a ser consumidor de la siguiente, sí que de aquellos que consumen marihuana hay pocos que previamente no han utilizado tabaco y alcohol, o los que usan otro tipo de drogas ilícitas no hayan consumido previamente tabaco, alcohol y marihuana. Sin embargo, no debe olvidarse que la progresión para el consumo de una droga específica está influenciada no sólo por el consumo de drogas previas, sino por otros factores como la personalidad, la genética, el estilo de vida y factores ambientales, como sabemos desde hace varias décadas (Yamaguchi y Kandel, 1984; Werch y Anzalone, 1995).

Los estudios longitudinales, a su vez, muestran que un subgrupo de adolescentes son vulnerables al proceso de escalada del uso de sustancias. Metodológicamente esto se ha analizado a través de análisis de regresión múltiple cuando se dispone de datos de consumo de drogas en dos tiempos, exami-

nando un tipo particular de escalada, tanto a través de estudios retrospectivos como longitudinales. Como un ejemplo de lo anterior, en el estudio de Kandel y Davies (1982) siguieron a una muestra de estudiantes de secundaria hasta la adultez para comprobar el consumo de marihuana tanto en adultos como años antes cuando eran adolescentes. El estudio encontró que el comienzo temprano, tener compañeros con conductas desviadas, baja participación religiosa, bajas expectativas educativas y consumo de sustancias por parte de los padres se relacionaba con el índice criterio, consumir marihuana.

Los estudios realizados por Stenbacka, Allebeck, Brandt y Romelsjö (1992) y Stenbacka, Allebeck y Romelsjö (1993), en muestras suecas, nos permite comprobar la clara relación entre las primeras drogas de la cadena y el posterior consumo de heroína. Concretamente Stenbacka et al. (1993) analizaron la relación que existe entre que a una persona le ofrezcan drogas, el consumo de cannabis y la progresión del uso de cannabis al abuso de drogas por vía intravenosa. La muestra era de todos los varones aptos para realizar el servicio militar en los años 1969-70 en Suecia, de ahí que sea de gran relevancia el mismo por el gran tamaño de la muestra y por su representatividad. Así, de la cohorte total de 50.465 varones fueron incluidos en el estudio 23.482. Evaluaron tanto variables demográficas como familiares, de ajuste escolar, relaciones con los amigos, uso de alcohol, tabaco, narcóticos y solventes esnifados; igualmente, si utilizaba drogas de modo intravenoso. También les evaluaron variables psicológicas de control emocional, madurez social y funciones psíquicas.

Del total de la muestra, al 42% les ofrecieron drogas ilegales y el 10.7% las probó. La primera de estas drogas ilícitas probadas fue el cannabis, en el 84% de los casos. De éstos, el 8% usó también drogas intravenosas. El consumo de alcohol, concretamente emborracharse, no se asociaba al consumo pero sí el mal control emocional en consumidores de cannabis o drogas por vía intravenosa. De los que utilizaron drogas ilegales

encontraron una alta proporción de desajuste social, bajo control emocional, abandono del hogar, uso de solventes volátiles, y problemas con la policía o con las autoridades juveniles respecto a los que no se las habían ofrecido. En el análisis univariado la variable más relevante era el haberse ido de casa, siendo el factor de riesgo más importante, incrementando por un factor de 20 (*odds ratio*) el abuso de sustancias por vía intravenosa, evaluada mediante *odds ratio*, respecto a no consumirlas por esa vía, así como el haber tenido problemas con la policía o con las autoridades juveniles. Otras *odds ratio* con valores significativos fueron, para el cannabis, por orden de importancia, el abuso de solventes, el haber abandonado el hogar, el fumar más de 5 cigarrillos diarios, problemas con la policía o con las autoridades judiciales, hábito de consumo de alcohol de su padre, emborracharse, bajo control emocional y economía familiar muy mala. Estas variables aparecen igualmente para el abuso de sustancias por vía intravenosa, con la excepción de que aquí la *odds ratio* es mucho mayor para dos variables: abandonar el hogar y tener contacto con la policía y la autoridad juvenil que es de 20.3. Las otras variables significativas, en la misma línea, tienen una *odds ratio* mucho mayor que la que vimos para el consumo de cannabis.

Por tanto, claramente el uso de otras sustancias, como alcohol, tabaco y solventes incrementa el uso de marihuana y drogas inyectadas. Además, los factores de riesgo son semejantes para una y otra sustancia. De modo más importante, este estudio encuentra que el cannabis tiene una clara relación con el abuso de drogas por vía intravenosa, y por tanto en la progresión de una a otras. Aquellos que han utilizado cannabis más de 5 veces comparados con los que lo hicieron 1-4 veces (*odds ratio* = 1), tienen una *odds ratio* de 19.5 para el análisis univariado y de 15.9 para el multivariado.

Este estudio encuentra que la clase social baja está asociada a un menor riesgo de ofrecerles drogas, probar cannabis y progresar al uso de drogas por vía intravenosa. Son otros

factores, como los hábitos de alcohol del padre o los padres divorciados, los que se asocian con un riesgo moderado para el cannabis y abuso de drogas por vía intravenosa. Nótese que algo semejante a este estudio de Suecia se ha encontrado en Estados Unidos donde la experimentación con las drogas, especialmente con la cocaína y el crack ocurre fundamentalmente en la clase media y alta (ej., Siegel, 1984).

Un resultado relevante es la relación entre drogas legales e ilegales. Aunque es cierto que sólo un pequeño número de personas pasa de las drogas legales a las ilegales (marihuana, cocaína, heroína), también lo es que hay una relación significativa entre el consumo de drogas legales y el incremento significativo de la probabilidad del consumo posterior de las ilegales. También acertadamente comentan estos autores que aunque estas variables son significativas, hay otras que lo son mucho más, y por tanto, de mayor relevancia: problemas con la policía o autoridades relacionadas con conductas desviadas juveniles y abandono del hogar. Probablemente la variable de desviación social es la que subyace a estos resultados. Aun así, no debemos olvidar que aquellos que han consumido marihuana 5 o más veces se les incrementa el riesgo de modo acusado de llegar a abusar de las drogas ilegales. También el bajo control emocional se relaciona de modo predictivo con el ofrecimiento de drogas, abuso de cannabis y posterior abuso de drogas por vía inyectada. Esto va en la línea del estudio de Kandel (1982), donde también encontró que los factores psicológicos predicen la iniciación en el abuso de drogas.

En otro estudio, Stenbacka et al. (1992) utilizaron una cohorte sueca de 8.168 varones de 18-20 años que fueron evaluados física y psicológicamente para ingresar en el servicio militar en el año 1969-70. En esa evaluación obtuvieron datos demográficos de ellos, ajuste escolar, relaciones con los padres y amigos, así como el uso de tabaco, alcohol, narcóticos, sustancias esnifadas y solventes. Además, un psicólogo se encargó de hacerles a cada uno de ellos una entrevista

estructurada para obtener información sobre control emocional, madurez social y función psíquica. Al tiempo, todas las personas detenidas en Suecia desde 1965 fueron evaluadas respecto a su consumo de drogas en relación con la vía intravenosa. Una enfermera entrenada evaluaba en los detenidos las marcas de pinchazos, cicatrices y pigmentación de la piel. En este estudio revisaron los datos de la policía de los 8.168 varones evaluados en 1969-70 desde ese momento hasta 1986. En ese tiempo detectaron que 143 de ellos, un 2% del total, tenían marcas relacionadas con el consumo previo o actual de drogas inyectadas en los registros policiales. La comparación a nivel longitudinal de las variables evaluadas en 1969-70 respecto al estado de inyectarse drogas desde ese momento al final del seguimiento en este estudio, en 1986, mostró como variables predictivas más significativas en el análisis univariado, respecto a los que no se habían inyectado, el haber tenido contacto con la policía o con autoridades de custodia juvenil, alto consumo de alcohol, trastornos psiquiátricos en el momento de la evaluación en 1969-70 y ser de clase social baja. Otras variables que incrementaban el riesgo eran el bajo control emocional y tener muchos amigos. El previo abuso de cannabis se asoció con un mayor riesgo (*odds ratio* = 3.6) y el abuso de otras drogas con un elevado riesgo (*odds ratio* = 18.3). Dentro del diagnóstico psiquiátrico los que se inyectaban drogas se caracterizaban, respecto a los que no, por un mayor número de trastornos neuróticos y trastornos de personalidad.

Otro estudio destacable es el de Tomas, Vlahov y Anthony (1990), donde analizaron la conducta previa de 222 personas que utilizaban drogas por vía intravenosa en comparación con una muestra control, donde les realizaron una entrevista clínica estructurada para evaluar la mala conducta previa y manifestaciones infantiles del trastorno de personalidad antisocial. Encontraron una *odds ratio* de 1.75 para la mala conducta previa en el grupo de consumidores de heroína respecto al resto de la población normal equivalente,

subiendo el valor de la *odds ratio* a 26.82 cuando consideraban el rango superior de la puntuación en mala conducta previa en relación al consumo de heroína por vía intravenosa. También encontraron que el consumo es más normal en minorías raciales y étnicas, en los que tenían 30-34 años y estaban divorciados, separados o solteros. Por ello, estos autores sugieren que se analicen tanto las variables de consumo de heroína como las de mala conducta previa.

La hipótesis de la escalada fue ampliamente utilizada a partir de los años 50, asumiéndose que el consumo de alcohol y tabaco conducía al consumo de marihuana, y desde ésta al consumo de heroína y cocaína. Sin embargo, este planteamiento ha tenido sus críticas. En la revisión de Werch y Anzalone (1995), donde encontraron 11 estudios que analizan la progresión del uso de drogas, de los cuales 6 son estudios longitudinales, se halla relación pero no una causalidad de las primeras a las siguientes sustancias. El que no se hayan hecho apenas estudios sobre esta cuestión ha facilitado el que la confusión haya reinado en ocasiones sobre este tema y siga incluso ahora reinando. Concretamente sobre el cannabis, son bien representativas las palabras de Hammer y Vaglum (1991), quienes después de hacer un amplio estudio sobre el inicio, mantenimiento y abandono del cannabis, sugieren que la investigación debe dirigirse a analizar los factores de personalidad y los procesos sociales que llevan a la gente joven que está en un medio de alto riesgo a ser capaz de resistir el uso de sustancias como el cannabis u otras. Esto viene a decir que tenemos un conjunto importante y al mismo tiempo "clave" de variables que se asocian al consumo de cannabis, en este caso. Algunas de ellas son las que proponen estos autores, junto a otras adicionales que habría que incluir. Así, "los factores principales que discriminan entre los adultos jóvenes que han consumido cannabis respecto a los que nunca lo han hecho son residir en zona urbana, sexo (varón), padres divorciados, problemas con la educación, desempleo, integración social y problemas

de salud. Encontramos, sin embargo, que entre aquellos que sólo han experimentado con el cannabis los problemas psicológicos no diferencian entre los que lo usan y los que no" (Hammer y Vauglum, 1990-1991, p. 905-906).

De modo semejante, Kandel (1986) encontró que la variable empleo era clave para el consumo de cannabis. Aquellos que estaban desempleados durante un largo período de tiempo y que no tenían la oportunidad de encontrar trabajo o de poder trabajar por su cuenta, tenían una mayor probabilidad de continuar consumiendo cannabis.

Pero ello no debe hacernos olvidar que sí que existe una relación significativa entre el consumo de drogas legales, alcohol y tabaco, en consumidores de cannabis respecto a los que no consumen, y que este consumo se relaciona con el consumo de heroína. Como concluyen Stenbacka et al. (1993) de su estudio "nuestros hallazgos también proporcionan evidencia del papel del cannabis como una escalada para el abuso de drogas más duras" (p. 38). Recientemente Kandel (2002) ha editado un libro en el que se revisan distintos estudios para comprobar el estado actual de la hipótesis de la escalada. En su capítulo de síntesis (Kandel y Jessor, 2002) exponen las tres proposiciones de dicha hipótesis y su apoyo empírico. Estas se exponen en la tabla 3, donde como se puede ver hay evidencia para las dos primeras pero no para la tercera, en la línea de lo que hemos expuesto hasta aquí. Ello les lleva finalmente a afirmar que "concluimos que las interpretaciones de la hipótesis de la escalada deberían estar restringidas a las proposiciones sobre la secuencia y la asociación. La proposición de la causalidad no tiene apoyo evidente en este momento" (Kandel y Jessor, 2002, p. 372).

Por todo ello, se puede concluir sobre lo que llevamos analizado que (Becoña, 1999): 1) existe una relación significativa entre el consumo de drogas legales (alcohol y tabaco) y el posterior consumo de cannabis, y entre el consumo de cannabis y el posterior consumo de heroína; 2) aunque existe relación no se puede confundir "relación" (estadística)

con "causalidad"; 3) también existen otras variables relacionadas con el consumo de heroína, como del cannabis que, a su vez, en muchos casos están en la base del consumo previo de cannabis o de heroína o cocaína que deben ser tenidas en cuenta, porque pueden ser las que explican el inicial consumo de cannabis, su mantenimiento y su progresión al consumo de cocaína o heroína y a otras conductas asociadas con dicho consumo; 4) aún así, desde una perspectiva preventiva y de salud pública, hay que intervenir tanto sobre el cannabis, como sobre las otras variables que se relacionan con el consumo, tanto las sustancias previas en la cadena de consumo (ej., alcohol, tabaco), como en variables de tipo social (aceptación, disponibilidad), biológicas (predisposición) y psicológicas (ej., rasgos de personalidad, aprendizaje); y, 5) la prevención debe, por tanto, centrarse tanto en poner en marcha acciones para frenar el consumo de drogas como igualmente para mejorar todas aquellas variables que se relacionan con el inicio, progresión y mantenimiento del consumo de las distintas drogas centrándose en las variables del individuo (ej., incrementar sus estrategias de afrontamiento) y del sistema social (ej., que tenga oportunidades), así como en otras conductas relacionadas con el consumo de drogas (predisposición, conductas delictivas, baja autoestima, etc.).

CÓMO PREVENIR EL CONSUMO DE HEROÍNA

Prevención primaria o universal para el consumo de heroína, ¿qué podemos decir?

En el campo de la prevención de las drogodependencias hasta hace unos años se hacía la diferenciación de la prevención en tres tipos, a partir de la propuesta hecha por Caplan (1980), en prevención primaria, secundaria y terciaria. Esta diferenciación equivalía, de modo muy sintético a prevenir,

Tabla 3. Proposiciones de la hipótesis de la escalada y evidencia actual de las mismas

Proposición	Evidencia
1. Entre los adolescentes hay una secuencia de desarrollo de su implicación con distintas clases o categorías de drogas, de tal modo que la iniciación en el consumo de drogas comienza con las primeras drogas de la secuencia, es decir con el alcohol y el tabaco. Luego pueden seguir las ilegales, con el cannabis entre las legales y las ilegales.	Fuerte evidencia
2. El consumo de una droga de inicio en la secuencia está asociado con un incremento del riesgo o probabilidad de utilizar otra droga de la secuencia más tarde.	Fuerte evidencia
3. El consumo de una droga temprana en la secuencia, como el alcohol o el tabaco, causa el consumo de una droga posterior de la secuencia, por ejemplo marihuana	No hay apoyo para la proposición de causalidad
Adaptado a partir de Kandel y Jessor (2002).	

curar y rehabilitar. En los últimos años una nueva terminología se ha ido imponiendo. Es la que diferencia la prevención en tres tipos (Gordon, 1987): la universal, la selectiva y la indicada. Por ejemplo, si la prevención la dirigimos a adolescentes, la *prevención universal* se dirige a todos los adolescentes, beneficiándolos a todos por igual. Son perspectivas amplias, menos intensas y menos costosas que otras que se orientan a conseguir cambios de comportamientos duraderos. Se incluirían en estos programas la mayoría de los programas preventivos escolares, como los que tratan de fomentar habilidades y clarificar valores, habilidades para la vida, etc. La *prevención selectiva* es aquella que se dirige a un subgrupo de personas, habitualmente adolescentes, que tienen un riesgo de ser consumidores mayor que el promedio de esas personas. Se dirigen a grupos de riesgo. Finalmente, la *prevención indicada* es más intensiva y más costosa. Se dirige a un subgrupo concreto de la comunidad que suelen ser consumidores o que ya tienen problemas de comportamiento, dirigiéndose los mismos tanto a los que ya son consumi-

dores como a los que son experimentadores. Se dirigen, por tanto, a individuos de alto riesgo (Eggert, 1996).

La eficacia de la prevención escolar y familiar ha sido evaluada en lo que se refiere a drogas como el alcohol, tabaco o la marihuana (Becoña, 2002; Paglia y Room, 1999; Tobler et al., 2000). Uno de los problemas para saber si estos programas de prevención clásicos (básicamente escolares y familiares) tienen también influencia sobre el consumo de heroína –cuyo consumo puede iniciarse después de años en que se ha administrado el programa– es que las evaluaciones sobre la eficacia de los programas normalmente son a corto plazo (medio año, un año, a veces dos años) con lo que no se llega a detectar normalmente si existe dicha influencia preventiva sobre el consumo de heroína. Aunque en ocasiones si se ha llegado a poder evaluar esta influencia positiva a largo plazo, cuando se han hecho estudios de seguimiento (ej., Furr-Holden, Ialongo, Anthony, Petras y Kellam, 2004).

Por otra parte, sabemos por los estudios de seguimiento en donde se han analizado los factores de riesgo y protección, como otras variables, en relación con el consumo de drogas, que si la persona a una edad temprana, o en edades medias de la vida (adolescencia o adultez temprana), no consume drogas, o las consume sin llegar a tener importantes problemas de abuso ni tener dependencia, especialmente con las drogas de mayor consumo (como son las drogas legales y el cannabis), es menos probable que consuma drogas ilegales en ese momento temporal o en la vida adulta. Esto es especialmente claro para el consumo de la heroína y de la cocaína (ver Kandel y Jessor, 2002).

Lo cierto es que la prevención de drogas para que tenga realmente eficacia debe verse y llevarse a cabo de modo amplio, en donde hay que incluir la prevención de las distintas drogas a nivel escolar, familiar y comunitario. Es a nivel comunitario donde cobra gran relevancia la valoración social que se tenga sobre las drogas, normas y actitudes hacia las mismas, sistema legal y su cumplimiento ante el consumo, etc. La clave sería conseguir un efectivo control de la oferta. Si hay un adecuado control de la oferta, el control de la demanda, que se puede conseguir con los programas preventivos eficaces actualmente existentes, nos permitiría contener y disminuir el consumo que tenemos actualmente. Sin embargo, por esto mismo que decimos, en ocasiones las condiciones son opuestas a lo que técnicamente tendríamos que hacer. Por ejemplo, si disminuye la percepción de riesgo ante distintas drogas (como ocurre con el cannabis actualmente), si se incrementa la tolerancia social ante el consumo de las distintas drogas (las legales y las ilegales), si el sistema social ve que la mejor solución para este problema es la normalización de sus consumos, y así etc., difícil va a ser obtener una adecuada conciencia social, disponer de los medios materiales necesarios, y conseguir el objetivo preventivo que sería el más adecuado para que muchas personas no tengan años después problemas de morbilidad y mortalidad, incrementándoseles el sufrimiento

innecesariamente cuando se hacen dependientes de una sustancia. Todo lo que llevamos dicho en modo alguno es incompatible con que la persona dependiente de la heroína o de cualquier otra droga tiene que disponer de adecuados tratamientos para su dependencia, orientados bien a la abstinencia, a la reducción de daños o mismo programas de mantenimiento.

¿Los programas preventivos previenen realmente el consumo de heroína?

Hoy sabemos, cara la prevención del consumo de heroína, que: 1) los programas preventivos escolares, especialmente, junto a los familiares y comunitarios, permiten prevenir el consumo de drogas en adolescentes (Nation et al., 2003), y 2) estos efectos se mantienen conforme pasan los años, en lo que se refiere a un menor consumo, respecto a un grupo de comparación de control (Paglia y Room, 1999). Por tanto, 3) previniendo el consumo de drogas legales e ilegales estamos consiguiendo, a partir de toda la información de que disponemos a nivel epidemiológico, de factores de riesgo y protección, etiología del consumo de drogas, estudios longitudinales, secuencia del inicio del consumo de drogas en distintas edades, etc., que podemos prevenir el consumo de drogas en la vida adulta y, entre ellas, también la heroína (Botvin, Scheier y Griffin, 2002). Pero como condición básica para todo lo anterior, 4) ello se consigue con programas preventivos eficaces basados en la evidencia científica y bien evaluados (Tobler et al., 2000).

Por ejemplo, es bien sabido que el alcohol juega un papel clave para una mayor o menor implicación en el consumo de distintas drogas, especialmente cuando nos referimos al abuso de alcohol, las borracheras y todo lo que ello trae acarreado. Esto suele asociarse con mayores problemas a nivel personal, familiar, escolar y social, en ocasiones siendo estos problemas antecedentes del mayor consumo de alcohol y, en otros, consecuentes de beber abusivamente. Este consumo

abusivo incrementa la probabilidad de tener distintos tipos de problemas y dificultades y también de tener una mayor probabilidad de consumir distintas drogas ilegales, como cannabis, cocaína, drogas de síntesis y heroína (Botvin, Scheier y Griffin, 2002). Hoy también sabemos que el tabaco (Becoña, 2003) y el cannabis (Calafat, 2004) están claramente relacionados con el consumo de otras drogas. En todo lo anterior, la menor edad de comienzo en el consumo de las distintas drogas es un claro factor negativo para el individuo, ya que es un elemento que facilita incrementar el consumo en esa sustancia o pasar a consumir otras sustancias a corto, medio y largo plazo. Además, el consumo de drogas no depende de un único factor sino de varios (Hawkins, Catalano y Miller, 1992) y, con frecuencia, en el consumidor están varios de estos factores de riesgo presentes.

Los estudios de psicopatología y consumo de drogas son representativos de la mayor implicación en el consumo de drogas conforme el adolescente va aumentando en su edad. La relación que existe entre drogas y psicopatología hoy está clara (Clark y Winters, 2002), en una o en otra dirección (Kendall y Kessler, 2002). Este consumo, si es importante en la edad adolescente, lleva a que se le incrementen los problemas de adulto, bien referidos al consumo de drogas o a una mayor psicopatología.

Existen pocos estudios acerca del impacto de los programas preventivos para prevenir el consumo de las últimas drogas en la secuencia de consumo. Pero los existentes (ej., Botvin et al., 1995) indican que esto se consigue, al menos para la marihuana y las anfetaminas (Pentz y Li, 2002). Dado el bajo porcentaje de consumidores de heroína es metodológicamente muy difícil poder analizar esta relación con las muestras que se utilizan actualmente. Pero en el estudio de Botvin, Griffin, Díaz, Scheier, Williams y Epstein (2000), en un seguimiento a 6 años, cuando los individuos tenían 19 años de edad, encontraron un significativo menor nivel de consumo de todas las drogas ilegales, respecto al grupo de control, consideradas todas juntas

(cocaína, heroína, anfetaminas, MDMA, etc.). De modo más concreto, también se encontró en este estudio específicamente un menor consumo de heroína y de alucinógenos en aquellos estudiantes que habían recibido el programa preventivo 6 años antes de esta evaluación, en comparación con el grupo de control.

Una última reflexión. Para conocer los efectos de la prevención tenemos que esperar 30 años (Caulkins, Pacula, Paddock y Chiesa, 2004). De ahí que nos veamos obligados en muchas ocasiones a buscar respuestas aproximadas basadas en los datos actuales, como ocurre en este caso al hablar de la prevención de la heroína, o cuando aparecen nuevas drogas o cambia el patrón de consumo o prevalencia de las existentes.

Pero lo cierto es que la prevención funciona y es eficiente. El análisis de Caulkins et al. (2004) le ha llevado a estimar el efecto de la prevención escolar sobre el consumo de drogas y si la misma es rentable, comparado con no hacer prevención, referido en su caso a los programas preventivos escolares. Concluye que el beneficio social por persona participante en un programa preventivo de drogas es de 840 dólares de ahorro, como mínimo, para un coste de 150 dólares por persona. Y, esto solo considerando los gastos ocasionados para el tabaco, el alcohol, el cannabis y la cocaína. El cálculo para la heroína no lo hacen porque estos programas se llevan a cabo a una edad donde es raro que se den los primeros consumos de heroína o los problemas de su dependencia. Pero si extrapolamos estos datos a la heroína sería claro que su impacto a nivel de ahorro sería aún mayor, especialmente porque los costes de tratamiento de un adicto a la heroína son altos, especialmente por su cronicidad. Por ello, los autores concluyen que "los programas preventivos de drogas aplicados en la escuela parecen ser una buena inversión" (p. 86) dada su buena relación coste-beneficio. En nuestra consideración, si a estos resultados añadiésemos los resultados positivos que se obtienen en los programas preventivos familiares y comunitarios, es claro que la

puesta en marcha de programas preventivos para prevenir el consumo de drogas serían aún mayores que los que se encuentran en este estudio.

UNA NOTA SOBRE LA REDUCCIÓN DE LA OFERTA

En ocasiones las intervenciones preventivas se agrupan en dos grandes bloques, el de reducción del consumo, denominado como reducción de la demanda y el de la reducción de la oferta, con vistas a disminuir la disponibilidad de la sustancia en el mercado al que accede el consumidor. Realmente, cuando hablamos de la prevención de drogas aplicada a los individuos, desde una perspectiva técnica, nos estamos refiriendo normalmente a la reducción de la demanda de drogas; esto es, lo que pretendemos es entrenar a los individuos para que si se les ofrecen drogas las rechacen y con ello se reduzca la demanda de drogas circulante en el mercado en una concreta comunidad, región o país, aunque también es promover estilos de vida más saludables, proveer lugares de encuentro de los jóvenes que no promuevan el consumo, etc. Por el contrario, la reducción de la oferta de drogas se orienta a que en el mercado haya menos cantidad de droga disponible. Para ello se establecen leyes, controles, cambios en los sistemas o en el ambiente o políticas orientadas a tal fin (Pentz, Bonnie y Shopland, 1996). Esto es aplicable tanto para las drogas legales como para las ilegales.

La prevención orientada a la reducción de la demanda se centra en el individuo (cambiar actitudes, percepciones, conductas; reducir los factores de riesgo; entrenarlo en habilidades; etc.). Cuando se realiza a un nivel más amplio, ej., escolar, familiar, comunitario, etc., el objetivo sigue siendo el individuo o grupo de individuos al que se dirige. Por el contrario, la reducción de la oferta se dirige a la sustancia, a que haya menos cantidad de sustancia disponible o circulando en el

mercado. Para ello se establecen controles desde donde se produce la sustancia (cultivo, elaboración), su transporte y almace- naje, hasta el punto de venta intermedio y final. Se relaciona con la producción, tráfico y venta de drogas, realizado por productores, elaboradores, traficantes, financiadores, transportistas, vendedores, blanqueadores de dinero, etc. Aquí la policía, los agentes de aduanas, el ejército, u otros cuerpos de seguridad, dependiendo de cada país, tienen el papel más importante. El control y lucha contra el tráfico de drogas, como así se le denomina, no se hace sólo a nivel nacional sino internacional. Existen estudios que aportan evidencias que cuando hay un exceso de oferta de heroína hay una bajada de precios, una mayor facilidad para conseguirla y una mayor pureza, y todo ello lleva a un mayor número de primeros consumos (Parker, Bury, Egginton 1998). Por tanto la prevención tiene que ver también con cuestiones geopolíticas y geoestratégicas que haga disminuir la facilidad para conseguir la droga.

Mucho es el dinero que se dedica a la reducción de la oferta. Aunque no ponemos en duda la necesidad de que es una actividad que debe seguir realizándose, si planteamos la necesidad de hacer evaluaciones exhaustivas sobre el rendimiento y el coste/ beneficio de actividades como la prevención, la represión y el tratamiento, para poder proceder a una distribución más operativa de los medios que se están utilizando. Aunque todos los tipos de intervención son necesarias, la prevención se ve como una buena alternativa para solucionar o paliar este problema (Pentz, 1999), a pesar de las dificultades inherentes al mismo. Los beneficios económicos resultantes de no aplicar prevención en las escuelas son muy superiores en casi siete veces el gasto que resulta de aplicar dichas programas según una evaluación realizada recientemente (Caulkins et al., 2004).

Con las drogas legales se puede hacer combinadamente una reducción de la oferta y de la demanda (Holder, 1999), ya que junto al entrenamiento de los adolescentes, o de los adultos, para que no consuman o abusen

de las mismas, también podemos poner en marcha medidas para que la sustancia esté menos disponible, como se puede hacer restringiendo el acceso a las mismas, incrementar los precios, incrementar la edad legal de consumo, restringir y hacer cumplir el horario legal de cierre de locales de copas, etc. Mientras que con las drogas legales las medidas de reducción de la demanda se han mostrado eficaces, como lo muestra el descenso del consumo de tabaco y alcohol en España y en otros países europeos (Calafat, 2002; Ariza y Nebot, 2004), no se puede decir lo mismo en el caso de las drogas ilegales (Holder, 1999).

Como notan Saltz et al. (1995), las intervenciones políticas y ambientales para la prevención tienen algunas importantes ventajas. No dependen de persuadir directamente a los individuos y sus efectos no decaen con el paso del tiempo. Dichas intervenciones reflejan directa e indirectamente las normas sociales acerca de lo que es y lo que no es aceptable. La evidencia de su eficacia es clara en el descenso del consumo de alcohol y tabaco.

En otros países, como en el nuestro, una polémica permanente es si primar la reducción de la oferta o la reducción de la demanda. Este es un importante debate político y social, en donde los técnicos y científicos tenemos poco peso en que nos hagan caso a lo que decimos. Es necesario un acercamiento realista al tema, establecer alianzas con los distintos sectores implicados, coordinar mejor los esfuerzos dedicados a la prevención, pero es igualmente importante coordinarse con la asistencia, el sistema penal, las escuelas, etc. Llevar la bandera de la buena práctica puede ser un buen camino para mantener los programas en el tiempo y asumir el adecuado funcionamiento de los mismos (Swisher, 2000). Como dice Nicholas Dorn (1992), con todo el pragmatismo inglés, dado que no se conoce ninguna comunidad en la que de una forma u otra no se apliquen medidas represivas respecto al uso de drogas, quizás lo inteligente es intervenir en la negociación de estas medidas represivas.

Lo cierto es que la prevención no puede ser puntual, tiene que estar mantenida en el tiempo. No puede orientarse a solucionar una crisis puntual. En el caso americano su famosa "guerra a las drogas" o "tolerancia cero" no es realista y ha sido además claramente inefectiva desde una perspectiva preventiva y pragmática, pero ello no debe impedir ver que en estos momentos casi todo el esfuerzo de investigación y evaluación en prevención se está realizando en dicho país. Y la investigación nos lleva a transmitir la clara idea de que la prevención es un labor que exige elegir programas evaluados, buscar la sinergia entre distintas actuaciones, mantenerse las actuaciones largos períodos y esperar a ver los resultados a largo plazo, no de modo inmediato o mañana mismo.

Alguna reflexión merece el mercado negro que se produce con los medicamentos prescritos para los tratamientos de mantenimiento de opiáceos. Es un fenómeno poco estudiado en España, pero en el Reino Unido está documentado que hay en estos momentos más sobredosis producidas por el consumo de metadona desviada del uso previsto que por la propia heroína. En Francia también la desviación de buprenorfina hacia mercados ilegales es frecuente.

CONCLUSIONES

1. Es necesario aumentar el conocimiento, así como realizar un seguimiento continuado, sobre las circunstancias y factores que influyen actualmente para que la gente acceda a la heroína. Es importante determinar ahora mismo si los primeros contactos con la heroína y los nuevos casos que aparecen pidiendo tratamiento surgen de colectivos donde clásicamente se viene consumiendo o bien estamos confrontados a nuevos lugares y colectivos. Para ello pueden ser necesarios estudios cualitativos que ayuden a entender estos primeros contactos y los nuevos usos que se puedan estar dando en la actualidad.

2. Aunque la apariencia de la situación de consumo actual de heroína es de estancamiento y de cronificación de los usuarios, hay que tener presente que la heroína en el pasado ha demostrado una capacidad de expansión que sigue modelos epidémicos. Si bien probablemente no se dan las circunstancias en la actualidad para que estos brotes sean tan a gran escala como en el pasado, no debemos desdeñar la idea de que se estén dando o se puedan dar pequeños brotes. Para ello deben crearse o perfeccionarse los sistemas de detección precoz de nuevos usos para poder intervenir a tiempo.

3. Muy posiblemente los servicios clásicos de tratamiento de los heroínómanos existentes en la actualidad orientados sobre todo a dar metadona, facilitar el intercambio de jeringuillas, prevenir sobredosis..., no se adapten a las necesidades de atención que requieren aquellos jóvenes que en la actualidad hagan sus primeros contactos con la heroína, e incluso cuando estén ya en las primeras fases de dependencia. No podemos pensar que es bueno incluir a todo el mundo en un programa de mantenimiento de metadona. Será pues necesario, si las circunstancias así lo requieren, adaptar o crear ex novo unidades que puedan llegar de forma ágil, adaptada y atrayente a estos 'nuevos' consumidores.

4. Tienen que potenciarse aquellos programas de prevención primaria o universal (escolares, familiares,...) que hayan demostrado su eficacia con la heroína. Ello supone que hay que trabajar más sobre estos programas, potenciando su evaluación a largo plazo para poder asegurar que funcionan después de años en que el joven ha participado en el programa, justo cuando hay posibilidades de que se inicie en la experimentación y en el uso frecuente. Tiene que investigarse también cuales son los componentes de los programas que son los que aseguran la eficacia.

5. Especial atención deben merecer aquellos colectivos concretos (internos en las prisiones, consumidores recreativos, hijos de toxicómanos, colectivos marginales,...) o zonas geográficas (ciudades, regiones,...) donde se

están descubriendo nuevos consumos. Deben estudiarse las circunstancias específicas que están propiciando el problema y proveer los instrumentos y esfuerzos necesarios para el control del problema.

6. Las nuevas generaciones de jóvenes no tienen prácticamente información sobre la heroína. Hasta ahora el conocimiento más o menos directos de consumidores crónicos de heroína había podido servir como elemento disuasor para el consumo. Por tanto hay que estar abierto y preparados, si se considera útil, a poder dar dicha información de forma que resulte eficaz.

7. Entre las distintas formas de intervenir sobre el problema de la heroína (prevención, tratamiento o represión) habrá que proponer estudios que evalúen en cada momento su necesidad y eficacia, para poder reasignar los recursos si fuese necesario.

8. Y, sobre todo lo dicho, como afirma Swisher (2000) "a pesar de existir algunas razones para el optimismo en la situación actual, es importante para el campo desarrollar un punto de vista más estratégico y a más largo plazo de cómo sostener los programas preventivos efectivos que están siendo ahora implementados más ampliamente que en el pasado" (p. 967).

REFERENCIAS

- Ammerman, R.T., Ott, P.J., Tarter, R.E. y Blackson, T.C. (1999). Critical issues in prevention of substance abuse. En R.T. Ammerman, P.J. Ott y R.E. Tarter (1999). *Prevention and social impact of drug and alcohol abuse* (pp. 3-20). Mahwah, NJ: Lawrence Erlbaum Associates.
- Anthony, J.C., Warner, L.A. y Kessler R.C. (1994) Comparative epidemiology of dependence on tobacco, alcohol, controlled substances and inhalants: Basic findings from the National Comorbidity Survey. *Exp. and Clin. Psychopharmacology*, 2, 244-268
- Ariza, C. y Nebot, M. (2004). La prevención del tabaquismo en los jóvenes: realidades y retos para el futuro. *Adicciones*, 16 (Supl. 2), 359-378.

- Bachman, J.G., Johnston, L.D. y O'Malley, P.M. (1998). Explaining Recent Increases in Students' Marijuana Use: Impact of Perceived Risks and Disapproval, 1976 through 1996. *Am. J. of Public Health*, 88, 887-892.
- Becoña, E. (1999). *Bases teóricas que sustentan los programas de prevención de drogas*. Madrid: Plan Nacional sobre Drogas.
- Becoña, E. (2002). *Bases científicas de la prevención de las drogodependencias*. Madrid: Plan Nacional sobre Drogas.
- Becoña, E. (2003). Tabaco y salud mental. *Revista Thomson Psicología*, 1, 119-137.
- Bobes, J., Sáez, P.A., González, M.P. y Bascarán, M.T. (2001). Epidemiología del uso/abuso de cocaína. *Adicciones*, 13 (Supl. 2), 23-36.
- Boman, B. (1982). The Vietnam veteran ten years on. *Aust. and N. Z. J. of Psychiatry*, 16, 107-127.
- Botvin, G.J., Baker, E., Dusenbury, L., Botvin, E.M. y Diaz, T. (1995). Long-term follow-up results of a randomized drug abuse prevention trial in a white middle-class population. *JAMA*, 273, 1106-1112.
- Botvin, G.J., Griffin, K.W., Diaz, T., Scheier, L.M., Williams, C. y Epstein, J.A. (2000). Preventing illicit drug use in adolescents: Long-term follow-up data from a randomized control trial of a school population. *Addict. Behaviors*, 25, 796-774.
- Botvin, G.J., Scheier, L.M. y Griffin, K.W. (2002). Preventing the onset and developmental progression of adolescent drug use. En D.B. Kandel (Ed.), *Stages and pathways of drug involvement. Examining the gateway hypothesis* (pp. 115-138). Nueva York: Cambridge University Press.
- Boyle, J.M. y Brunswick, A.F. (1980). What happened in Harlem? Analysis of a decline in heroin use among a generation unit of urban black youth. *J. of Drug Issues*, 10, 109-130.
- Boys, A., Farrell, M., Bebbington, P., Brugha, T., Coid, J., Jenkins, R., et al. (2002). Drug use and initiation in prison: results from a national prison survey in England and Wales. *Addiction* 2002, 97, 1551.
- Calafat, A. (2002). Estrategias preventivas del abuso de alcohol. *Adicciones*, 14 (Supl. 1), 317-335.
- Calafat, A. (2004). *Cannabis*. Madrid: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas.
- Calafat, A, Bohrn, K., Juan M, Kokkevi A, Maalsté, N., et al (1999). *Night life in Europe and recreative drug use. Sonar 98*. Palma de Mallorca: IREFREA.
- Calafat, A., Fernández, C., Juan, M., Bellis, M.A., Bohrn, K., Hakkarainern, P., Kilfoyle-Carrington, M., Kokkevi, A., Maalsté, N., Mendes, F., Siamou, I., Simon, J., Stocco, P. y Zavatti, P. (2001). *Risk and control in the recreational drug culture. Sonar Project*. Palma de Mallorca: IREFREA.
- Calafat, A., Fernández, C., Juan, M., Antilla, A., Arias, R., Bellis, M.A. et al. (2003). *Enjoying the nightlife in Europe. The role of moderation*. Palma de Mallorca: IREFREA.
- Calafat, A., Fernandez, C., Juan, M., Becoña, E. y Gil, E. (2004) *La diversión sin drogas: Utopía y realidad*. Palma de Mallorca: Irefrea.
- Calafat, A. (2004). *Cannabis*. Madrid: Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas.
- Catalano, R.F, Haggerty, K.P, Gainey, R.R. y Hoppe, M.J. (1997). Reducing parental risk factors for children's substance misuse: preliminary outcomes with opiate-addicted parents. *Subst. Use Misuse*, 32, 699-721.
- Caulkins, J.P., Pacula, R.L., Paddock, S. y Chiesa, J. (2004). What we can –and cannot– expect from school-based drug prevention. *Drug Alcohol Rev*, 23, 79-87.
- Clark, D.B. y Winters, K.C. (2002). Measuring risks and outcomes in substance use disorders prevention research. *J. Consult. and Clin. Psychol.*, 70, 1207-1223.
- Dean, M. (1999). Britain on the brink of new heroin epidemic. *Lancet*, 353, 1947.
- De Vries, T.J., Homberg, J.R., Binnekade, R., Raaso, H. y Schoffelmeer, A.N. (2003). Cannabinoid modulation of the reinforcing and motivational properties of heroin and heroin-associated cues in rats. *Psychopharmacology*, 168, 164-169.
- Díaz, R. y Ferri, M.J. (2002). Intervención en poblaciones de riesgo: los hijos de alcohólicos. *Adicciones*, 14 (Supl. 1), 353-374.
- Dorn, N.; Murji, K. (1992) *Drug prevention: a review of the English language literature*. Londres, RU: ISDD.

- Eaves, C.S. (2004). Heroin use among female adolescents: the role of partner influence in path of initiation and route of administration. *Am. J. of Drug Alcohol Abuse*, 30, 21-38.
- Eggert, L.L. (1996). Psychosocial approaches in prevention science: Facing the challenge with high-risk youth. *Communicating Nursing Research*, 29, 73-85.
- Frenkel, S.I., Morgan, D.W. y Greden, J.F. (1977). Heroin users among soldiers in the United States and Vietnam: comparison in retrospect. *Int. J. Addict.*, 12, 1143-1154.
- Furr-Holden, C.D., Jalongo, N.S., Anthony, J.C., Petras, H. y Kellam, S.G. (2004). Developmentally inspired drug prevention: middle school outcomes in a school-based randomized prevention trial. *Drug Alcohol Depend.*, 73, 149-158.
- Gardner, S.E., Brounstein, P.J., Stone, D.B. y Winner, C. (2001). *Guide to science-based practices. 1. Science-based substance abuse prevention: A guide*. Rockville, MD: Substance and Mental Health Services Administration, Center for Substance Abuse Prevention.
- Gervin, M., Smith, L., y Keenan, E. (1998). Chasing the dragon: experience in Ireland and associations with Ecstasy. *Addiction*, 93, 601-602.
- Gordon, R. (1987). An operational classification of disease prevention. en J.A. Steinberg y M.M. Silverman (Eds.), *Preventing mental disorders* (pp. 20-26). Rockville, MD: U.S. Department of Health and Human Services.
- Hammer, T. y Vaglum, P. (1991). Users and nonusers within a high risk milieu of cannabis use. A general population study. *Int. J. of Addict*, 26, 595-604.
- Hammer, T. y Vaglum, P. (1990). Initiation, continuation or discontinuation of cannabis use in the general population. *British Journal of Addiction*, 85, 899-909.
- Hawkins, J.D., Catalano, R.F. y Miller, J.L. (1992). Risk and protective factors for alcohol and other drug problems in adolescence and early adulthood: Implications for substance abuse prevention. *Psychol. Bull.*, 112, 64-105.
- Holder, H.D. (1999). Prevention aimed at the environment. En B.S. McCrady y E.E. Epstein (Eds.), *Addictions. A comprehensive guidebook* (pp. 573-594). Nueva York: Oxford University Press.
- Holdcraft, L.C. e Iacono, W.G. (2004). Cross-generational effects on gender differences in psychoactive drug abuse and dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 74, 147-58.
- Hunt, S. y Chambers, S. (1976). *The heroin epidemics: a study of heroin in the United States*. Nueva York: Spectrum.
- Ingold, R. (1998). L'Ecstasy: recherche pilote. *Toxibase*, 59-69.
- Kandel, D.B. (1973). The role of parents and peers in adolescent marihuana use. *Science*, 181, 1067-1070.
- Kandel, D.B. (1975). *Stages in adolescent involvement in drug use*. *Science*, 190, 912-914.
- Kandel, D.B. (1982). Epidemiological and psychological perspectives on adolescent drug use. *J. Am. Acad. Child Psychiatry*, 21, 328-346.
- Kandel, D. (1996). *The parental and peer contexts of adolescent deviance: An algebra of interpersonal influences*. *J. Drug Issues*, 26, 289-315.
- Kandel, D.B. (Ed.) (2002). *Stages and pathways of drug involvement. Examining the gateway hypothesis*. Cambridge: Cambridge University Press.
- Kandel, D.B. y Jessor, R. (2002). The gateway hypothesis revisited. En D.B. Kandel (Ed.), *Stages and pathways of drug involvement. Examining the gateway hypothesis* (pp. 365-373). Cambridge: Cambridge University Press.
- Kendall, P.C. y Kessler, R.C. (2002). The impact of childhood psychopathology interventions on subsequent substance abuse: policy implications, comments, and recommendations. *J. Consult. Clin. Psychol.*, 70, 1303-1306.
- Miller, K.H., Christensen M.H. y Patsdaughter, C.A. (1998). Heroin chic: the new epidemic. *Nurse Spectrum*, 29; 8(13), 12-14.
- Mintz, J., O'Brien, C.P. y Pomerantz, B. (1979). The impact of Vietnam service on heroin-addicted veterans. *Am. J. of Drug Alcohol Abuse*, 6, 39-52.
- Muñoz, M., Graña, J.L. y Cruzado, J.A. (2000). *Factores de riesgo en drogodependencias: Consumo de drogas en adolescentes*. Madrid: Sociedad Española de Psicopatología Clínica, Legal y Forense.

- Nation, M., Crusto, C., Wandersman, A., Kumpfer, K.L., Seybolt, D., Morrissey-Kane, E. y Davino, K. (2002). What works in prevention. Principles of effective prevention programs. *American Psychologist*, 58, 449-456.
- OEDT (2003). *Informe anual 2003. El problema de la drogodependencia en la Unión Europea y en Noruega*. Lisboa: Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías.
- Paglia, A. y Room, R. (1999). Preventing substance use problems among youth: A literature review and recommendations. *Journal of Primary Prevention*, 20, 3-50.
- Parker, H., Bakx, K. y Newcomb, R. (1988). *Living with heroin: the impact of a drugs 'epidemics' on an English Community*. Milton Keynes: Open University Press.
- Parker, H., Bury, C. y Egginton, R. (1998). *New heroin outbreaks amongst young people in England and Wales. Crime Detection and Prevention Series. Paper 92*. London: Home Office. Police Research Group.
- Pentz, M.A. (1999). Prevention aimed at individual: An integrative transactional perspective. En B.S. McCrady y E.E. Epstein (Eds.), *Addictions. A comprehensive guidebook* (pp. 555-572). Nueva York: Oxford University Press.
- Pentz, M.A., Bonnie, R.J. y Spoplan, D.S. (1996). Integrating supply and demand reduction strategies for drug abuse prevention. *American Behavioral Scientist*, 39, 897-910.
- Pentz, M.A. y Li, Ch. (2002). The gateway theory applied to prevention. En D.B. Kandel (Ed.) *Stages and pathways of drug involvement. Examining the gateway hypothesis* (pp. 139-157). Cambridge: Cambridge University Press.
- Plan Nacional sobre Drogas (2002). Observatorio español sobre drogas. Informe nº 5. Madrid: Plan Nacional sobre Drogas.
- Plan Nacional sobre Drogas (2003). Observatorio español sobre drogas. Informe nº 6. Madrid: Plan Nacional sobre Drogas.
- Recio, J.L. (1995). The influence of family, school and peers on adolescent drug misuse. *Int. J. of Addict.*, 30, 1407-1423.
- Robertson, E.B., David, S.L. y Rao, S.A. (2003). *Preventing drug use among children and adolescents. A research-based guide for parents, educators, and community leaders, 2nd. ed.* Bethesda, MD: U.S. Department of Health and Human Services, National Institutes of Health.
- Robins, L.N. y Slobodyan, S. (2003). Post-Vietnam heroin use and injection by returning US veterans: clues to preventing injection today. *Addiction*, 98, 1027.
- Rosenker, D.C. (2002). Heroin reaches the well-to-do population. *Behav. Health Tomorrow*, 11(5), SR28-30
- Sherlock, K. (1997). *Extracts from a Survey*. Internet: <http://ecstasy.org>.
- Siegel, R.K. (1984). Cocaine and the privileged class: A review of historical and contemporary images. *Adv. in Alc. l Subst. Abuse*, 4, 37-49.
- Spigner, C., Hawkins, W. y Loren, W. (1993). Gender differences in perception of risk associated with alcohol and drug use among college students. *Women Health*, 20, 87-97.
- Stanton, M.D. (1976). Drugs, Vietnam, and the Vietnam veteran: an overview. *American J. Drug Alc. Abuse*, 3, 557-570.
- Stenbacka, M., Allebeck, P., Brandt, L. y Romelsjö, A. (1992). Intravenous drug abuse in young men: Risk factors assessed in a longitudinal perspective. *Scand. J. Soc. Med.*, 20, 94-101.
- Stenbacka, M., Allebeck, P. y Romelsjö, A. (1993). *Initiation into drug abuse: The pathway from being offered drugs to trying cannabis and progression to intravenous drug abuse. Scandinavian Journal of Social Medicine*, 21, 31-39.
- Sproule, B.A., Busto, U.E., Somer, G., Romach, M.K. y Sellers, E.M. (1999). Characteristics of dependent and nondependent regular users of codeine. *J. Clin. Psychopharmacology*, 19, 367-72.
- Strang, J., Griffiths, P., Powis, B. y Gossop, M. (1992). First use of heroin: changes in route of administration over time. *Br. Med. J.*, 304, 1222-1223.
- Swisher, J.D. (2000). Sustainability of prevention. *Addictive Behaviors*, 25, 965-973.
- Thomas, J.M., Vlahov, D. y Anthony, J. (1990). Association between intravenous drug use and early misbehavior. *Drug Alcohol Depend*, 25, 79-89.
- Tobler, N.S., Roona, M.R., Ochshorn, P., Marshall, D.G., Streke, A.V. y Strackpole, K.M. (2000). School-based adolescent drug prevention programs: 1998 meta-analysis. *J. Prim. Prev.*, 20, 275-336.
- Tsuang, M.T., Lyons, M.J., Meyer, J.M., Doyle, T., Eisen, S.A. et al. (1998). Co-occurrence of abuse

of different drugs in men: the role of drug-specific and shared vulnerabilities. *Archives of General Psychiatry*, 55, 964-965.

Werch, C.E. y Anzalone, D. (1995). Stage theory and research on tobacco, alcohol, and other drug use. *J. Drug Education*, 25, 81-98.

Yamaguchi, K. y Kandel, D. (1984). Patterns of drug use from adolescence to young adulthood:

III. Predictors of progression. *Am. J. of Public Health*, 74, 673-681.

Yamaguchi, K. y Kandel, D. (1985). On the resolution of role incompatibility: A life event history of analysis of family roles and marijuana use. *Am. J. Sociology*, 90, 1284-1325.

La heroína en el derecho penal español

SERGIO HERRERO ÁLVAREZ

Abogado

Enviar correspondencia a: Herrero Abogados. Calle Mariano Moré 22, 3º A. 33206 Gijón, sh@herreroabogados.com

RESUMEN

Se examina la regulación de las drogas en el Código Penal español y las sentencias sobre esta materia del Tribunal Supremo. La legislación penal española no contiene una regulación precisa de algunas cuestiones relativas a las drogas. Por ello, la jurisprudencia reviste gran importancia, al haberse encargado de rellenar esos vacíos legales. España considera como drogas ilícitas las sustancias catalogadas en los tratados internacionales existentes, entre ellas la heroína. El consumo de drogas ilegales es sancionable administrativamente con multas, pero no constituye delito. Tampoco es delito la tenencia de cantidades moderadas de drogas para el consumo propio. El tráfico de drogas es delito penado con prisión, cuya duración depende, en parte, de la nocividad de la sustancia y, en parte, de la gravedad de la conducta delictiva. Además, en todo caso la pena de prisión va acompañada de otra pena de multa, cuya cuantía depende, fundamentalmente, del valor de la droga incautada. El Código Penal distingue entre drogas "duras" y "blandas", en función del peligro de la sustancia para la salud de sus consumidores, incluyendo la heroína en la primera categoría. El tráfico de heroína se sanciona ordinariamente con pena comprendida entre tres y nueve años de prisión. Cuando se trata de tráfico con cantidades elevadas, la pena mínima es de nueve años y un día de prisión, y la pena máxima de trece años y seis meses de prisión. Se consideran cantidades elevadas o de "notoria importancia" las superiores a 300 gramos de heroína pura. En los casos más graves de tráfico la pena máxima puede llegar a veinte años y tres meses de prisión.

Palabras clave: Código Penal español, jurisprudencia, penas, tráfico de drogas, heroína.

ABSTRACT

A review of the regulations on drug use and trafficking in the Spanish Penal Code is made. Sentences given by the Supreme Court are also examined. The Spanish laws have not an specific regulation on some questions related with drugs. Due to this, jurisprudence is extraordinarily useful to resolve open legal questions in this field. In Spain, illicit drugs are considered those which are so catalogued in international treaties, as heroin. Drug consumption is not considered as an offence, but it is punished with a fine. In the same way, it is permitted drug possession for self-use. Drug trafficking is punished with imprisonment, which duration depends on the risk for the health of the substance and on the severity of the criminal behaviour. Moreover, it is always linked to a fine, and its amount depends on the worth of the drug seized. The Spanish Penal Code distinguishes between "soft" and "hard" drugs, based on the risk for health. Heroin is considered as "hard", and its trafficking is punished with imprisonment between three and nine years. If the quantity seized is over 300 grs. of pure heroin, incarceration punishment is between nine years and one day and thirteen years and six months. In some extreme cases, imprisonment reaches a maximum of twenty years and three months.

Key words: Spanish Penal Code, jurisprudence, punishment, drug trafficking, heroine.

INTRODUCCIÓN

Este trabajo analiza la regulación de la heroína y otros opiáceos en el derecho penal español, así como el desarrollo interpretativo que de esa normativa ha venido realizando el Tribunal Supremo desde la década de 1970 hasta el momento de escribir estas líneas, en octubre de 2004.

El punto de partida obligado, en cualquier ordenamiento jurídico, para establecer su regulación sobre “drogas”, es la definición precisa de las sustancias que considere como tales. Lo siguiente, en el orden lógico, es la decisión del poder estatal sobre la legalidad o ilegalidad del consumo y de la distribución de esas sustancias y, en su caso, la asignación de sanciones penales o meramente administrativas a las conductas prohibidas, así como la determinación concreta y detallada de las características y duración de tales sanciones.

La solución de las cuestiones expuestas en el derecho español, especialmente en lo referido a la heroína, constituye el objeto del presente capítulo, en el cual examinaremos que sustancias se consideran como drogas, la definición legal de tráfico de drogas, las penas con que se castiga y los criterios de graduación de la gravedad de las mismas, así como los principales problemas interpretativos y probatorios surgidos en la praxis de los tribunales.

Como veremos, España, en cumplimiento de los tratados internacionales que ha suscrito, considera la heroína y otros opiáceos como drogas ilegales y sanciona su tráfico con penas de prisión que pueden llegar a alcanzar muchos años de duración.

La regulación concreta de los delitos relativos al tráfico ilícito de drogas se encuentra, en la legislación española, en los artículos 368 y siguientes del Código Penal de 1995, vigentes desde el día 25 de mayo de 1996 y sometidos recientemente a una reforma parcial, operada por la Ley Orgánica 15/2003 de 25 de noviembre, que entró en vigor el 1 de octubre de 2004 y modificó el texto de varios de esos preceptos.

El artículo 368 del Código, eje de toda la regulación examinada, sanciona a quienes “ejecuten actos de cultivo, elaboración o tráfico, o de otro modo promuevan, favorezcan o faciliten el consumo ilegal de drogas tóxicas, estupefacientes o sustancias psicotrópicas, o las posean con aquellos fines”. La pena correspondiente a los responsables de esos delitos oscilará entre tres y nueve años de prisión, cuando la droga objeto de tráfico sea una sustancia o producto “que causen grave daño a la salud”, y se mantendrá entre uno y tres años de prisión en los demás casos, es decir, cuando la droga de que se trate no sea gravemente dañina. Además, en todos los supuestos, la pena privativa de libertad irá acompañada de otra pena de multa, cuya cuantía dependerá del valor de la droga, suponiendo entre el tanto y el triplo de dicho valor, si se trata de sustancias gravemente dañinas, y entre el tanto y el duplo cuando se trafique con otras sustancias.

Por otra parte, el artículo 369 del Código Penal tipifica diez supuestos distintos en los que las penas de prisión que han de imponerse serán las superiores en un grado a las establecidas en el artículo 368. Finalmente, el artículo 370 crea tres tipos delictivos superagravados, en los que pueden llegar a imponerse penas de prisión superiores en dos grados a las penas básicas del primer artículo citado. A todo ello ha de añadirse la existencia, junto con las penas de prisión indicadas y las multas correspondientes en cada caso, de diversas penas de inhabilitación detalladas en el artículo 372.

Del conjunto de preceptos mencionados, y de los demás relativos al tráfico ilícito de drogas, nacen las cuestiones que a continuación tratamos. Dada la indefinición de los textos legales sobre bastantes puntos relevantes, se hace obligado el examen detallado de la jurisprudencia al respecto, para conocer cómo han sido interpretados y llenados esos vacíos legales. Por ello, la cita abundante de sentencias del Tribunal Supremo español será imprescindible.

¿QUÉ SUSTANCIAS SON DROGAS ILEGALES?

El texto del artículo 368 del Código Penal no ofrece un concepto genérico de droga, ni define las características que haya de poseer una sustancia para ser considerada, a efectos jurídico-penales, como tal. Tampoco lo hacía el anterior Código de 1973, que estuvo vigente hasta el año 1996. El actual artículo 368, al igual que el artículo 344 del Código derogado, se refieren a las conductas delictivas relacionadas con "drogas tóxicas, estupefacientes o sustancias psicotrópicas", pero sin determinar qué se entiende por las mismas ni contener una enumeración de dichas sustancias.

Esa indefinición legal del objeto material del delito ha sido objeto de críticas fundadas por la doctrina penal, proponiendo los diversos autores, ante las consiguientes dificultades interpretativas, un conjunto de soluciones que pueden resumirse en dos posturas fundamentales.

Por una parte, la línea mayoritaria entiende que el artículo 368, constituye lo que se denomina técnicamente una "ley penal en blanco", es decir, un precepto penal, con el exigible rango legal, que describe una figura delictiva y determina sus condiciones de sancionabilidad, los rasgos básicos de la conducta castigable y la pena a imponer, pero que no define completamente algún extremo del "supuesto de hecho" delictivo sino por referencia a otras normas extrapenales (generalmente de naturaleza administrativa), con cuyo contenido ha de "integrarse" el tipo o figura penal. Al respecto viene proclamando el Tribunal Supremo la admisibilidad constitucional de ese tipo de normas (sentencia de 25 de noviembre de 1996) afirmando que "son leyes penales en blanco aquellas cuyo supuesto de hecho debe ser completado por otra norma producida por una fuente jurídica legítima" (sentencia de 20 de setiembre de 1990).

Según esta doctrina mayoritaria, el artículo 368 del Código, considerado como ley penal en blanco, deberá ser completado con los listados de sustancias contenidos en los

Convenios internacionales de los que España es parte. Será, por lo tanto, la inclusión o no de una sustancia determinada en esos listados internacionales, periódicamente actualizados, lo que determine su consideración legal como droga a efectos penales en nuestro ordenamiento jurídico, y la consecuente persecución de su posible tráfico. Esta postura doctrinal ha venido contando, en general, con el refrendo jurisprudencial del Tribunal Supremo español, expresado, entre muchas otras, en sus sentencias (STS, en adelante) de 11 de octubre de 1974, 22 de junio de 1981, 25 de octubre de 1982, 4 de febrero de 1984, 7 de mayo de 1984, 15 de noviembre de 1984, 19 de enero de 1985, 15 de julio de 1985, 4 de marzo de 1988, 12 de julio de 1990, 24 de diciembre de 1992, 28 de abril de 1994, 25 de mayo 1994, 27 de setiembre de 1995, 5 de febrero de 1996, 18 de marzo de 1996 y 11 de setiembre de 1996).

Cabe decir que con esta remisión a un "elenco rígido" de sustancias, previamente establecido, parece satisfacerse, mejor que con la segunda postura que a continuación analizaremos, el principio de legalidad penal recogido en el artículo 25-1º de la Constitución Española.

El otro sector doctrinal aludido entiende, por el contrario, que la falta de determinación de las sustancias "prohibidas" permite la creación de un concepto de droga propio de nuestro ordenamiento jurídico, buscado a partir de una adecuada interpretación sistemática y teleológica de los preceptos en juego, y configurado con independencia o, al menos, cierta autonomía, de los listados contenidos en los tratados internacionales sobre la materia. Según esta teoría, denominada de la definición elástica, del Código Penal no se desprende que haya de acudir a los Convenios internacionales o a la legislación administrativa complementaria para entender el sentido y alcance de las expresiones contenidas en el citado artículo 368. Al contrario, sería en el texto del precepto legal, en su bien jurídico protegido y en su ubicación sistemática, donde habría de buscarse el concepto de droga, sin desprestigiar el posible valor orien-

tador de las listas de los Convenios internacionales, pero sin que el actuar judicial deba vincularse estrictamente a ellas. Acaso estas posiciones pequen de pretender la consagración, en este ámbito, de un excesivo arbitrio judicial, dado que su acogimiento supondría dejar absolutamente en manos de los tribunales la determinación de qué concretas sustancias hayan de considerarse drogas ilícitas y cuales otras no, con la inevitable merma de la seguridad jurídica que exige el mencionado principio de legalidad. En todo caso, se trata de posiciones doctrinales minoritarias y rechazadas por la jurisprudencia.

El artículo 368 del Código, considerado pues como ley penal en blanco, deberá ser completado con la legislación administrativa relativa a las drogas ilegales, fundamentalmente la Ley de 8 de abril de 1967 sobre estupefacientes, cuyo artículo 2.1 dispone que "a los efectos de la presente Ley se consideran estupefacientes las sustancias naturales y sintéticas incluidas en las Listas I y II de las anexas al Convenio Único de 1961 y las demás que adquieran tal consideración en el ámbito internacional por el procedimiento que reglamentariamente se establece".

Artículo 368 del Código Penal:

Los que ejecuten actos de cultivo, elaboración o tráfico, o de otro modo promuevan, favorezcan o faciliten el consumo ilegal de drogas tóxicas, estupefacientes o sustancias psicotrópicas, o las posean con aquellos fines, serán castigados con las penas de prisión de tres a nueve años y multa del tanto al triple del valor de la droga objeto del delito si se tratare de sustancias o productos que causen grave daño a la salud, y de prisión de uno a tres años y multa del tanto al duplo en los demás casos.

Ese Convenio Único sobre estupefacientes, de 30 de setiembre de 1961, ratificado por España el 3 de setiembre de 1966, es, por tanto, el primero de los tratados internacionales que complementan y concretan la ley española. Incorpora a su texto, como anexos, cuatro listas de sustancias.

La lista I del Convenio comprende, entre otros productos, el opio, la heroína, la morfina, la metadona, el fentanilo. También se encuentran en ella la cocaína y el cánnabis. La lista II incluye la codeína y el dextropropoxifeno. La lista III se refiere a preparados que no se prestan a uso indebido y, finalmente, la lista IV se dedica a las mezclas o preparados, sólidos o líquidos, que contengan las sustancias de las dos primeras listas.

Conviene advertir que, aunque la codeína y el dextropropoxifeno se encuentran incluidos en la lista II, la lista III comprende determinados compuestos a base de esas sustancias que no se consideran ilícitos: los preparados de codeína que estén mezclados con uno o

varios ingredientes más y no contengan más de 100 miligramos del estupefaciente por unidad de dosificación, y, cuando los preparados no se encuentren divididos, aquellos en los que la concentración de codeína no supere el 2,5% del producto total; y los preparados para uso oral que no contengan más de 135 miligramos de base de dextropropoxifeno por unidad de dosificación, o que no excedan del 2,5% de concentración en productos no divididos, siempre que tales preparados no contengan ninguna sustancia que sea objeto de fiscalización sujeta al Convenio de Psicotrópicos de 1971, al que a continuación vamos a referirnos también.

A efectos penales se consideran pues estupefacientes las sustancias incluidas en las listas I, II y IV (mezclas de las dos primeras) del Convenio Único, así como también las que luego han ido añadiéndose, en el ámbito nacional español, por el procedimiento reglamentario que se establece, que se ha ido ejecutando posteriormente y hasta

el momento a través de diversas órdenes ministeriales. Así lo ha venido interpretando la jurisprudencia de manera uniforme desde antiguo (STS de 14 de febrero de 1974, 24 de setiembre de 1974, 17 de marzo de 1975, 4 de abril de 1975, 1 de abril de 1977, 28 de octubre de 1978 y 22 de junio de 1981).

El otro texto internacional importante relativo a estas materias es el Convenio de Viena sobre sustancias psicotrópicas de 21 de febrero de 1971, que cuenta con dos anexos, el primero con cuatro listas de sustancias psicotrópicas, referidas respectivamente a alucinógenos (LSD, THC, DMT, STP, DOM y otros), anfetaminas, barbitúricos y otras sustancias (tales como la anfepramona, el meprobamato y la metacualona). Por su parte el segundo anexo del Convenio comprende y relaciona sustancias que, no siendo propiamente psicotrópicas, se consideran asimilables a ellas: entre otras sustancias, las benzodiazepinas, el fenproporex y la etilamfetamina.

Al igual que ocurre con el Convenio sobre estupefacientes, también éste sobre psicotrópicos contiene un mecanismo de actualización periódica de las sustancias incluidas en sus listas anexas, que, en el derecho español, se ha reflejado en sucesivas órdenes ministeriales a través de las cuales se han incorporado sucesivamente a dichas lista nuevas sustancias.

Categorías legales: drogas “duras” y “blandas”

El Código Penal divide las drogas ilegales en dos categorías, atendiendo a la mayor o menor nocividad de sus efectos. El texto legal alude a “sustancias que causan grave daño a la salud”, cuyo tráfico se sanciona más severamente, mientras que los delitos cometidos con otras drogas “blandas” no tan nocivas son castigados con penas inferiores. Sin embargo, el Código no determina qué sustancias concretas deban ser consideradas legalmente como especialmente dañinas. Ha tenido que ser la jurisprudencia la que

clasificara de una u otra forma cada una de las drogas ilegales contenidas en los tratados internacionales ya mencionados.

La heroína ha sido siempre calificada como droga que causa grave daño a la salud (STS de 17 de febrero de 1984, 23 de febrero de 1984, 12 de diciembre de 1984, 10 de julio de 1987, 18 de enero de 1991 y 23 de enero de 1992).

En esa misma categoría de nocividad la jurisprudencia ha incluido la cocaína (STS de 25 de octubre de 1983, 8 de febrero de 1984, 29 de abril de 1985, 18 de noviembre de 1987 y 12 de julio de 1990, entre muchas otras), la mezcla de cocaína con heroína o speed ball (STS de 21 de mayo de 1993), el LSD (STS de 5 de octubre de 1983, 8 de febrero de 1984, 11 de mayo de 1984, 1 de junio de 1984, 15 de febrero de 1988, 31 de marzo de 1990 y 28 de setiembre de 1992), las anfetaminas (STS de 20 de abril de 1996, 19 de octubre de 1996, 16 de abril de 1997, 1 de julio de 1997 y 3 de febrero de 1998), la MDMA (STS de 11 de octubre de 1993, 24 de enero de 1994, 31 de enero de 1994, 1 de junio de 1994, 25 de junio de 1994, 15 de noviembre de 1994, 12 de diciembre de 1994, 10 de enero de 1995, 15 de febrero de 1995, 3 de marzo de 1995, 6 de marzo de 1995, 17 de abril de 1995, 18 de mayo de 1995, 27 de setiembre de 1995, 14 de febrero de 1996, 11 de setiembre de 1996 y 10 de julio de 2000), la MDA (STS de 5 de febrero de 1996 y 25 de abril de 1996) y la MDEA (STS de 27 de setiembre de 1994, 1 de abril de 1996 y 1 de julio de 2000).

En la categoría de drogas menos dañinas se encuentran solamente el cánnabis y sus derivados (STS de 4 de setiembre de 1983, 20 de febrero de 1984, 3 de diciembre de 1984, 24 de julio de 1991, 15 de octubre de 1991, 24 de setiembre de 1993, 8 de noviembre de 1995 y 17 de octubre de 1996), la metacualona (STS de 28 de abril de 1994), el dextropropoxifeno (STS de 11 de febrero de 1991 y 29 de noviembre de 1993) y las benzodiazepinas (STS de 21 de diciembre de 1995, 5 de julio de 1997, 18 de mayo de 1998, 20 de julio de 1998 y 1 de febrero de 1999).

En suma, el tráfico de heroína, al ser considerada como sustancia gravemente dañosa para la salud, se castiga con una pena básica de prisión con duración comprendida entre tres y nueve años. Constituye pues un delito grave, a tenor de lo dispuesto al respecto en los artículos 13.1 y 33.2.a del Código Penal.

CONDUCTAS DELICTIVAS: EL TRÁFICO DE DROGAS

El artículo 368 considera autores del tipo penal a quienes "ejecuten actos de cultivo, elaboración o tráfico, o de otro modo promuevan, favorezcan o faciliten el consumo ilegal de drogas tóxicas, estupefacientes o sustancias psicotrópicas o las posean con aquellos fines".

Como puede observarse, la redacción del precepto configura con extraordinaria amplitud el ámbito de conductas típicas, constitutivas del delito de tráfico de drogas. La promoción, el favorecimiento o la facilitación, de cualquier modo, del consumo ilegal de drogas por otra persona, resulta, en principio, suficiente para subsumir la conducta del sujeto "activo" en el marco de esta figura delictiva, considerada, desde el punto de vista técnico-jurídico, como una infracción criminal de peligro abstracto, tracto permanente y consumación anticipada.

Quedan pues incluidos dentro del tipo penal, inicialmente, todos los actos que supongan cultivo, fabricación, venta, transmisión o donación de alguna sustancia considerada como droga, así como el transporte y la mera tenencia de esa droga si se realizan con finalidad ulterior de tráfico.

Las únicas actividades que no se penan respecto al uso de drogas son, precisamente, su compra, la tenencia por el tiempo necesario hasta el momento de consumirlas y el propio acto de consumo (STS 22 de junio de 1983, 11 de febrero de 1984, 2 de diciembre de 1984, 20 de febrero de 1985, 21 de mayo de 1985, 21 de noviembre de 1986, 18 de noviembre de 1987, 4 de octubre de 1988,

26 de junio de 1990, 8 de noviembre de 1991, 15 de octubre de 1992, 28 de enero de 1993 y 9 de diciembre de 1994, entre cientos más de ellas).

Al concepto de tráfico se refiere la STS de 16 de junio de 1987, afirmando que "tráfico equivale a transmisión de una cosa a otra u otras personas, es decir, a traslación de la propiedad o posesión de las mismas, gratuita u onerosamente, total o parcialmente, directa o indirectamente, siempre y cuando, claro está, la transferencia implique promoción o favorecimiento del consumo de drogas tóxicas, estupefacientes o psicotrópicas".

El mero transporte de la droga, incluso sin interés económico por el transportista, constituye también acto típico penalmente, dado que contribuye a propiciar el consumo ilegal de la droga transportada por sus destinatarios finales. En tal sentido, la STS de 30 de setiembre de 1997 señala que "asumir el encargo de transportar una cantidad de droga hasta una discoteca es poner una condición necesaria para cerrar el círculo de distribución de tal mercancía, y en su acto de tráfico del que se responde como autor". En igual dirección se pronuncian las STS de 21 de enero de 1998 y 21 de febrero de 1998.

Así pues, el texto legal configura con gran amplitud la conducta típica delictiva, hasta el punto de hacer que se difumine o, al menos, revista enorme dificultad, la distinción técnico-jurídica entre actos directos de ejecución delictiva (autoría en sentido propio), actos de colaboración imprescindible para el delito (coautoría por cooperación necesaria) y actos de ayuda meramente útil, pero no estrictamente necesaria, para la comisión del delito (complicidad).

Por ello, la jurisprudencia viene declarando que la figura de la complicidad en los delitos contra la salud pública es de difícil apreciación, dada la amplia tipicidad establecida en el artículo 368 del Código (STS de 3 de marzo de 1987, 19 de setiembre de 1987, 10 de octubre de 1995, 10 de octubre de 1997 y 4 de octubre de 2000), siendo tan sólo posible su aplicación en supuestos de mínima colaboración mediante conductas auxiliares en

beneficio del verdadero traficante (STS de 15 de enero de 1991 y 24 de julio de 2002).

Como afirma la STS de 25 de febrero de 2003 "la complicidad quedará reservada a las actuaciones periféricas y de segundo grado en las que ni se crea, ni se traslada, ni se entrega, ni se posee la droga".

En concreto, se han calificado de complicidad hechos como el mero acompañamiento a los compradores para indicarles el domicilio de quien vendía la droga (STS de 9 de julio de 1987 y de 24 de julio de 2000), la ocultación ocasional y de brevísima duración de una pequeña parte de la droga poseída por otro (STS de 30 de mayo de 1991, 30 de mayo de 1997, 15 de octubre de 1998 y 19 de junio de 2002), la vigilancia del lugar donde estaba la droga (STS de 21 de diciembre de 2001), la ayuda prestada por quien no era dueño de la droga a otra persona poseedora de la misma para que intentase hacerla desaparecer ante la intervención policial inmediata (STS de 16 de junio de 1995) e, incluso, la conducta consistente en proporcionar a quien pretendía adquirir droga el teléfono del vendedor e informarle del precio de la misma (STS de 25 de febrero de 2003). Fuera de esos excepcionales casos, cualquier intervención en el tráfico se considera autoría del delito.

La jurisprudencia se ha planteado también, a partir de la década de 1990, la posible existencia de otros comportamientos formalmente subsumibles en el tipo penal pero que, por lo exiguo de la cantidad de droga objeto del tráfico, no deban considerarse delictivos. Se trata de casos extremos en que el tráfico se desarrolla con cantidades tan ínfimas que no pueden afectar al bien jurídico protegido, la salud pública, por carecer prácticamente de posibles efectos psicoactivos. En tal sentido, y entre otras resoluciones, la STS de 12 de setiembre de 1994 absolvió por el tráfico de 50 miligramos de heroína, la STS de 28 de octubre de 1996 hizo igual respecto a una cantidad de 60 miligramos y la STS de 22 de enero de 1997 consideró también no punible la transmisión de 20 miligramos de heroína.

El fundamento de esas resoluciones se resume, entre otras, en la STS de 11 de

diciembre de 2000, señalando que la jurisprudencia "viene también declarando, incluso en casos de tráfico, que cuando la cantidad de droga es tan insignificante que resulta incapaz de producir efecto nocivo alguno en la salud, carece la acción de antijuridicidad material por falta de un verdadero riesgo para el bien jurídico protegido en el tipo".

Respecto a la cifra límite, expresada en heroína pura, por debajo de la cual haya de aplicarse ese "principio de insignificancia" y considerarse impune su tráfico, no han existido pronunciamientos claros de carácter general por parte del Tribunal Supremo, si bien, a partir de diciembre de 2003 se inicia una línea de resoluciones que sitúan ese tope mínimo en 0,66 miligramos de heroína pura (STS de 5 de diciembre de 2003 y 19 de enero de 2004). Por su parte la STS de 3 de marzo de 2004 opta por elevar esa cifra hasta 1 miligramo de heroína pura, cuidándose además de advertir que "ello no impide que la cifra pueda ser cuestionada en cada caso por las partes en enjuiciamientos futuros, aportando en su caso dictámenes periciales contradictorios.

Es importante destacar que los delitos de tráfico de drogas no requieren, en ningún supuesto, el ánimo de lucro en su autor. Por ello, la donación de droga ha sido considerada siempre como delictiva por la jurisprudencia (STS de 6 de abril de 1989, 19 de mayo de 1989, 22 de octubre de 1990, 4 de febrero de 1991, 3 de mayo de 1991, 25 de enero de 1992, 14 de octubre de 1993, 26 de noviembre de 1994 y 6 de junio de 1997). Sin embargo, hay casos especiales de entrega de drogas que el Tribunal Supremo ha considerado no sancionables penalmente. En general, se trata de la transmisión de dosis mínimas y gratuitamente a una persona que ya es previamente adicta a la sustancia, por parte de un familiar o persona allegada a dicho consumidor y con la intención de evitarle los sufrimientos del síndrome de abstinencia o de ayudarle a intentar una paulatina desintoxicación mediante el consumo de dosis decrecientes (STS 2 de noviembre de 1992, 18 de diciembre de 1992, 29 de mayo

de 1993, 15 de julio de 1993, 16 de setiembre de 1993, 6 de octubre de 1993, 16 de marzo de 1994, 8 de abril de 1994, 27 de mayo de 1994, 11 de junio de 1997, 14 de julio de 1997, 22 de enero de 1998, 22 de setiembre de 2000 y 29 de junio de 2002).

El consumo compartido de una droga entre usuarios habituales de la misma viene siendo también considerado no delictivo (STS de 12 julio de 1984, 6 de abril de 1989, 23 de marzo de 1991, 2 de noviembre de 1992, 25 de marzo de 1993, 27 de setiembre de 1993, 7 de febrero de 1994, 18 de setiembre de 1997, 3 de noviembre de 1997, 27 de octubre de 1999 y 24 de julio de 2002).

El Tribunal Supremo reputa igualmente atípicos los actos de compra colectiva de droga destinada al consumo de los que la adquieren (STS 25 de mayo de 1981, 11 de noviembre de 1992 y 27 de enero de 1995), e incluso, la compra por encargo de un grupo, del cual forma parte el encargado adquirente de la droga y destinando ésta al consumo de ese propio grupo (STS 18 de diciembre de 1992, 4 de febrero de 1993, 18 de octubre de 1993, 3 de junio de 1994 y 26 de julio de 2002). En tales casos, la jurisprudencia exige, para considerar el hecho como no punible, que los que se agrupan para la compra conjunta de la droga estén perfectamente identificados y formen un círculo reducido y cerrado de adictos a la sustancia, que proyecten consumirla en un lugar cerrado y de una sola vez, y que la cantidad adquirida sea escasa (STS de 24 de julio de 2002, 26 de julio de 2002, 30 de setiembre de 2002 y 8 de marzo de 2004).

Un problema probatorio peculiar que en ocasiones se plantea es la valoración penal de la actuación de otras personas que conviven en el mismo domicilio con el autor directo de los actos de tráfico de drogas. La jurisprudencia es, en este punto, especialmente clara: la mera convivencia domiciliaria ni es, en si misma, un acto de cooperación con el traficante ni sirve de prueba de participación en los actos de tráfico.

Al respecto, la STS de 26 de julio de 1993 ya proclamaba que "el hecho de la unión matrimonial y el dato de viajar juntos no

pueden ser, por sí solos determinantes de la inferencia de la participación de la esposa" en el tráfico ilícito llevado a cabo por el varón, sorprendido con la droga en el automóvil donde se hallaban ambos.

La STS de 30 de diciembre de 1993 afirma que "bajo la fuerza de los principios constitucionales, no puede admitirse ningún tipo de presunciones de participación. No es correcto ni ortodoxo en forma alguna atribuir al hombre el tráfico por el hecho de llevarlo a cabo la mujer o viceversa, por la circunstancia de la convivencia de ambos en el mismo piso o vivienda y el mayor o menor conocimiento que uno de ellos tenga del tráfico que realiza el otro. No se puede, por ello, atribuir la posesión de la droga para su venta o el tráfico de la misma indiscriminadamente a los dos. Hay que probar, fehacientemente y por medios plenos de aptitud inculpativa o de cargo, que uno y otro llevaron a cabo actos que el legislador incorpora al núcleo de cada uno de los tipos en alguna de las modalidades de participación".

En el mismo sentido se ha pronunciado en bastantes más ocasiones la jurisprudencia. Incluso conociendo uno de los convivientes el tráfico desarrollado por otro en el domicilio, ello no le convierte en partícipe si no se demuestra una contribución concreta al hecho delictivo (STS de 13 de octubre de 1994, 14 de octubre de 1994, 20 de setiembre de 1995, 28 de noviembre de 1997, 6 de octubre de 1998, 12 de mayo de 1999, 4 de abril de 2000 y 29 de mayo de 2000).

Importa, por último, señalar que la naturaleza típica del delito de tráfico de drogas impide apreciar la figura del delito continuado, prevista con carácter general en el artículo 74.1 del Código Penal, cuyo tenor "el que, en ejecución de un plan preconcebido o aprovechando idéntica ocasión, realice una pluralidad de acciones u omisiones que ofendan a uno o varios sujetos e infrinjan el mismo precepto penal o preceptos de igual o semejante naturaleza, será castigado, como autor de un delito o falta continuados, con la pena señalada para la infracción más grave, que se impondrá en su mitad superior".

La STS de 20 de febrero de 1993 puso de relieve el carácter de delito permanente de este tipo penal, contraponiéndolo a otros casos de delito continuado. Por su parte la STS de 18 de diciembre de 1993 consideró existente un delito único de tráfico de drogas, rechazando la aplicación de la continuidad delictiva, en un supuesto de venta a una pluralidad de compradores. También negaron la posible apreciación del delito continuado las STS de 18 de marzo de 1999 y 30 de setiembre de 1999, y la STS de 3 de julio de 2000 reiteró que “la singular estructura del delito contra la salud pública en la modalidad de tráfico de drogas, permite entender que una pluralidad de actos realizados por el mismo sujeto que favorece el tráfico o el consumo ilegal por otras personas constituye un solo delito aunque esté integrado por varias acciones”.

En la misma línea, la STS de 23 de octubre de 2000 destaca que “la naturaleza del delito de tráfico de droga, de mera actividad, permanente y de peligro abstracto, hace difícil su consideración como delito continuado. En su amplia expresión tipificadora se integran tanto la posesión y tenencia para el tráfico, como los actos aislados de este tráfico y la reiteración de esta clase de actos, pues estos actos de disposición y entrega fragmentaria a otras personas de las drogas en razonable cercanía temporal se realizan ya sobre un delito consumado por la mera tenencia y detentación de esas sustancias con ánimo de entregarlas a cualquier otra persona con finalidad de ilícito tráfico”.

Igualmente rechazan la aplicación del delito continuado las STS de 23 de abril de 2002, de 19 de diciembre de 2002 y 2 de abril de 2004.

CONSUMO DE DROGAS Y TENENCIA PARA EL AUTOCONSUMO

El consumo de droga no ha sido nunca objeto de sanción penal en España, ni lo

es actualmente, y lo mismo sucede con la tenencia previa al consumo.

La redacción del artículo 344 CP dada por la Ley 44/1971 de 15 de noviembre, que estuvo vigente hasta la reforma operada por la Ley Orgánica 8/1983 de 25 de junio, incluía en la descripción de las acciones típicas delictivas la ejecución “ilegítimamente” de actos de tenencia de drogas. Sin embargo, tal expresión siempre fue interpretada por el Tribunal Supremo en el sentido de restringirla a la tenencia preordenada a la distribución posterior de la sustancia ilícita (STS de 6 de abril de 1973, 16 de octubre de 1973, 31 de octubre de 1973, 7 de diciembre de 1973, 21 de marzo de 1974, 20 de enero de 1975, 5 de mayo de 1975 y 24 de noviembre de 1975, entre otras).

A modo de resumen, señalaba la STS de 20 de marzo de 1980 que “como el consumo de drogas o estupefacientes es atípico, para que la mera tenencia se repute delictiva, es menester que quede acreditado que la poseída no se hallaba destinada al propio consumo”. A partir de la reforma del Código de 1983, desapareció cualquier posible duda interpretativa, al eliminarse del texto del artículo la referencia a la “tenencia” de droga.

Especialmente clara es la STS de 11 de junio de 1993, la cual afirma que “los actos de autoconsumo de drogas tóxicas o estupefacientes no se hallan sancionados en el artículo 344 del Código Penal y, por tanto, son atípicos e impunes, sucediendo lo mismo con los actos de producción (cultivo, elaboración y fabricación) y con los preparatorios (tenencia y transporte), siempre y cuando, claro está, el destino de lo producido, poseído o transportado, sea el propio consumo del productor, tenedor o porteador”.

La atipicidad penal del autoconsumo y de la tenencia de droga para ello, no impide que esas conductas resulten castigadas en el ámbito administrativo, con multas y otras posibles sanciones no privativas de libertad.

La Ley Orgánica 1/1992 de 21 de febrero, sobre Protección de la Seguridad Ciudadana, califica como infracciones administrativas,

sin rango delictivo, las conductas que describe su artículo 25-1º, consistentes en “el consumo en lugares, vías, establecimientos o transportes públicos, así como la tenencia ilícita, aunque no estuviera destinada al tráfico, de drogas tóxicas, estupefacientes o sustancias psicotrópicas, siempre que no constituya infracción penal, así como el abandono en los sitios mencionados de útiles o instrumentos utilizados para su consumo”. Esas conductas se reputan infracciones graves a la seguridad ciudadana y se sancionan administrativamente con multa de importe comprendido entre cincuenta mil una pesetas y cinco millones de pesetas, a lo que debe añadirse que sus autores “podrán ser sancionados, además, con la suspensión del permiso de conducir vehículos de motor hasta tres meses y con la retirada del permiso o licencia de armas, procediéndose desde luego a la incautación de las drogas tóxicas, estupefacientes o sustancias psicotrópicas;” según establece el artículo 28 de la Ley.

CUESTIONES PROBATORIAS: ¿TRÁFICO O AUTOCONSUMO?

La tenencia de droga destinada únicamente al consumo propio no es sancionable penalmente. En cambio, la tenencia es delictiva cuando, al contrario, tiene por finalidad la distribución de la droga a otras personas. Así pues, determinar cual de esas dos intenciones animaba en cada caso al poseedor de la droga va a resultar crucial en múltiples procesos penales, en los que se encuentra probada la tenencia de la sustancia pero sin acreditación directa de ningún acto de tráfico de la misma.

Cabe evidentemente, la confesión por parte del sujeto de su intención de traficar con lo incautado, así como la posible declaración testifical de quienes habían concertado la compra de la droga a su poseedor (STS 19 de febrero de 1990). En estos casos se contará con prueba directa del ánimo tendencial de traficar con la sustancia. Ahora bien, cuando esas pruebas no existen, hay que acudir a la prueba indirecta o indiciaria. Ante el hecho,

pues, de la posesión de droga y la alegación de su autor de dedicarla a su propio consumo, será preciso valorar judicialmente el conjunto de indicios disponibles para inferir el destino final de la sustancia, y para esa apreciación el Tribunal Supremo viene señalando como esenciales los siguientes hechos:

- a) acreditación o no de la condición de consumidor del portador de la droga, y de cantidad habitualmente consumida por el mismo
- b) cantidad de droga poseída
- c) distribución de la droga en dosis ya preparadas para su posible distribución y presentadas en la forma habitual en el mercado ilegal
- d) tenencia de productos utilizados habitualmente para adulterar la droga
- e) ocupación de instrumentos utilizados habitualmente para dividir la sustancia en dosis, tales como dinamómetros, balanzas de precisión, cuchillos con señales de haber sido calentados para cortar mejor hachís, pajitas de plástico para contener cocaína, pequeños recortes de plástico para confeccionar bolsitas termoselladas con heroína, speed o cocaína, etcétera
- f) circunstancias del hallazgo policial de la sustancia, lugar de aprehensión y razones esgrimidas por el poseedor de la droga para encontrarse allí
- g) incautación de cantidades notables de dinero sin procedencia lícita justificable
- h) existencia en poder del poseedor de la droga o en su domicilio de notas o contabilidades manuscritas indicativas de ventas de drogas
- i) grabaciones, con autorización judicial, de conversaciones telefónicas de esa persona relativas a operaciones de compra-venta de drogas
- j) trasiego continuo de consumidores de drogas en el domicilio de la persona a la que se le ocupa la sustancia, con visitas muy breves, como indicio de posibles operaciones de venta al menudeo

- k) actitud adoptada al producirse la ocupación policial de la droga, intentando deshacerse de ella, ocultarla o darse a la fuga

Del examen detenido de todo el material probatorio existente en cada caso ha de surgir, motivadamente, la convicción y decisión judicial sobre el destino o no al tráfico ilegal de la droga poseída.

No obstante, algunos de los posibles indicios mencionados poseen escasa fuerza persuasoria a la hora de alcanzar conclusiones racionales e indubitadas al respecto, abundando las críticas doctrinales en esta materia. Así, por ejemplo, el último de los hechos relacionados como posibles indicios, el comportamiento de quien intenta que no le sea hallada policialmente la droga que lleva consigo, no permite inferir una intención de tráfico ilegal. Como la propia jurisprudencia ha admitido "parece lógico ocultar la droga que se transporta, se destine al tráfico o al propio consumo, pues el que la posee bien sabe que, en cualquiera de los dos casos, se le descubren, se la han de intervenir" (STS de 12 de diciembre de 1992).

Lo que sí resulta claro es que la alegación por la persona en posesión de la misma sobre su destino exclusivo al consumo propio habrá de ir acompañada de la demostración de su condición de consumidor de esa sustancia (STS de 2 de febrero de 1994, 24 de mayo de 1996 y 3 de julio de 2002), mediante las oportunas pruebas documentales (historia clínica, enfermedades o padecimientos concomitantes o derivados de la drogodependencia, atención recibida en unidades o centros especializados de deshabituación, etc.) y periciales (informe del médico forense u otros especialistas). A ser posible, convendrá también la acreditación, al menos de forma aproximada, de la cantidad habitualmente consumida por el sujeto.

CANTIDADES MÁXIMAS PARA EL AUTOCONSUMO

Para mostrar el destino de una droga al autoconsumo, penalmente no sancionable,

ha de empezarse por acreditar la condición de consumidor del poseedor de la droga. Sin embargo, varía enormemente, caso a caso, la cantidad que cada persona pueda tener almacenada con esa finalidad. Se plantea entonces el posible límite cuantitativo, a partir del cual, como criterio general, pueda considerarse que la cantidad de la droga indica ya su destino al tráfico, por exceder de lo que un consumidor medio puede razonablemente tener en su poder en previsión de futuros consumos por su parte. La respuesta jurisprudencial no es excesivamente clara, como vamos a ver a continuación, examinando las principales resoluciones dictadas sobre esta materia.

Con carácter general, indica el Tribunal Supremo que "hay ánimo de traficar si se trata de una cantidad que excede de la que razonablemente está destinada al propio consumo, y que está objetivamente preordenada al tráfico, por exceder de las previsiones de consumo de un drogadicto" (STS de 2 de enero de 1998), y una corriente jurisprudencial viene manteniendo que ha de atenderse a la cantidad que pueda consumirse en cinco días como máxima admisible para el autoconsumo atípico, aplicando para cada día la dosis media ordinaria, según la droga concreta de que se trate en cada caso (STS de 28 de enero de 1993, 5 de junio de 1997 y 16 de setiembre de 1997).

Refiriéndose a la heroína, el Tribunal Supremo consideró preordenadas al tráfico ilegal las cantidades de 15 gramos (STS de 14 de octubre de 1982), 18,93 gramos (STS de 28 de enero de 1983), 8,75 gramos (STS de 19 de setiembre de 1983), 4,18 gramos (STS de 10 de febrero de 1985), 3,3 gramos (STS de 7 de febrero de 1986) y 4 gramos (STS de 3 de febrero de 1989).

En sentido contrario, la STS de 20 de octubre de 1987 admitió el destino al autoconsumo penalmente impune de hasta 3 gramos de heroína.

Por su parte, la STS de 11 de marzo de 1991 no consideró prueba indiciaria suficiente para deducir la intención de traficar la mera posesión de 2,27 gramos de esa droga.

En igual dirección, la STS de 7 de octubre de 1991 rechazó que la tenencia de 2,5 gramos de heroína por una persona consumidora bastase para demostrar su destino al tráfico.

La STS de 20 de setiembre de 1993 absuelve a una consumidora de heroína que poseía algo menos de 3 gramos, señalando que tal cantidad "hubiera servido para algo menos de cinco dosis de heroína y ello no parece suficiente para establecer el propósito de tráfico de un consumidor".

La STS de 9 de marzo de 1995 confirmó también la absolución de una consumidora, afirmando que "al aparecer de la sentencia recurrida que la acusada padecía una toxicomanía padecida producida por su adicción al consumo de heroína, la cantidad de 3,34 gramos, en sí, no parece suficiente para inferir que parte de la droga ocupada pensaba dedicarla al tráfico y que aun cuando no conste la dosis diaria que tenía por costumbre consumir, la cantidad no es desproporcionada con la que un toxicómano puede tener asegurado el autoconsumo durante un tiempo relativamente corto, como puede ser verbigracia tres días".

Por su parte, la STS de 19 de octubre de 1995 condenó como destinada al tráfico la posesión de 9,481 gramos de heroína, deduciendo ese destino ilegal de la propia cantidad de droga y de "la circunstancia de que no consta acreditado en autos la alegada condición de drogodependiente del acusado".

La STS de 9 de mayo de 1998 admitió el destino al autoconsumo en cantidades hasta los 3 gramos de heroína.

Especial interés reviste la STS de 20 de setiembre de 1999, que terminó absolviendo a quien poseía 8,07 gramos de heroína intervenida policialmente. Afirma esta resolución que "el acusado fue sorprendido en posesión de dos bolsas en que se contenían, respectivamente, 7,02 gramos de heroína con una riqueza del 25,70% y 1,05 gramos de la misma sustancia con una pureza del 51%. No constando que realizase, antes de su detención, acto alguno orientado a la venta

o donación del citado producto, es legítimo, no obstante, en una primera aproximación a la realidad investigada, deducir de la cantidad de droga poseída el ánimo de traficar con ella. Ahora bien, si se tiene en cuenta que el acusado es consumidor habitual y dependiente de la heroína desde hace años, no se puede descartar la posibilidad de que destinase al propio consumo toda la que tenía en su poder en la noche de autos. A esta conclusión puede conducir, además, el hecho de que la droga no estuviese distribuida en dosis para la venta y que el acusado estuviese fumándola, al parecer, dentro de su vehículo, lo que permitiría también hacer pensar que pudo comprarla poco antes y que se habían escondido para satisfacer su adicción".

Resulta pues complicado establecer, a la vista de las resoluciones del Tribunal Supremo, un límite cuantitativo de heroína en principio destinada al autoconsumo. Para intentar encontrarlo, puede tenerse en cuenta la postura jurisprudencial, que más adelante estudiaremos, respecto a la denominada cantidad de notoria importancia, la cual parte de considerar como dosis media de consumo diario de heroína la de 600 miligramos de sustancia pura. Ello supondría que la provisión de droga para cinco días consistiría en 3 gramos de sustancia pura, aproximadamente equivalente, según las circunstancias temporales concretas del mercado ilegal, a un peso total de heroína comprendido entre 6 y 12 gramos (supuesta una pureza de la sustancia entre el 25 y el 50%).

En suma, podemos concluir, con reservas, que el examen jurisprudencial permite situar en torno a los 3 gramos de heroína pura el límite cuantitativo máximo de droga que pueda considerarse, en principio, destinada al autoconsumo de su propietario.

Lo anterior no supone, obviamente, que la tenencia de cantidades inferiores de droga no se sancione como destinada al tráfico, si tal posesión va acompañada de otros elementos indiciarios que acrediten suficientemente ese destino (por ejemplo, mediante la declaración testifical de la persona que se disponía a adquirir droga a su poseedor). Nuevamente

ha de insistirse en que cada caso real, es, obviamente, diferente y objeto del correspondiente debate probatorio al celebrarse su juicio oral.

A modo de ejemplo, la STS de 14 de abril de 2003 confirmó la condena por tráfico a quien tenía en una chabola 31 papelinas de heroína con un peso total de 2,91 gramos y recibía continuamente visitas de personas toxicómanas que entraban y salían de la vivienda.

PENAS APLICABLES A LOS DELITOS DE TRÁFICO DE DROGAS

El delito de tráfico de drogas que causan grave daño a la salud, entre ellas la heroína, se castiga en el artículo 368 CP con pena de prisión de duración comprendida entre tres y nueve años y, además, con pena de multa, cuyo importe dependerá del valor de la droga objeto del delito: una vez calculado, se impondrá una multa de cuantía comprendida entre esa cifra y el triple de la misma. El artículo 377 CP establece que a estos efectos ese valor de la droga "será el precio final del producto o, en su caso, la recompensa o ganancia obtenida por el reo, o que hubiera podido obtener".

En la práctica judicial son tenidos en cuenta, como medio probatorio fundamental, los informes que elabora periódicamente la Oficina Central Nacional de Estupefacientes (OCNE), dependiente del Ministerio del Interior, relativos al precio medio de las drogas en el mercado ilícito.

En el segundo semestre de 2004, el precio estimado por la OCNE para la heroína adquirida por kilogramos era de 36.927 euros, con una pureza media del 49%. El precio de la misma sustancia comprada por gramos supone 63,32 euros/gramo, con una pureza media, en esta forma de presentación, del 29%. Por último, el informe cuantifica la dosis de heroína habitual en el mercado en 102 miligramos, con una pureza del 22% y un precio de 9,59 euros cada dosis.

A las penas de prisión y multa que se impongan en cada caso, ha de añadirse otra pena cuando el delito haya sido cometido por empresario, intermediario en el sector financiero, facultativo, funcionario público, trabajador social, docente o educador, en el ejercicio de sus respectivos cargos o profesiones. En estos casos, el artículo 372 CP, ordena imponer, además de las penas correspondientes ordinariamente al delito, la de "inhabilitación especial para empleo o cargo público, profesión u oficio, industria o comercio, de tres a diez años". A los efectos de este precepto, se consideran facultativos a los médicos, psicólogos, personas en posesión de título sanitario, veterinarios, farmacéuticos y sus dependientes.

Como supuesto todavía más grave, se impondrá, junto con la pena de prisión y la de multa, la pena de inhabilitación absoluta de diez a veinte años cuando el delito fuere realizado por una autoridad, o un agente de la autoridad, en el ejercicio de su cargo.

La condena por delito de tráfico de drogas conllevará, a tenor de lo dispuesto en el artículo 374 CP, además de las penas señaladas, el comiso de las sustancias ilícitas, que serán posteriormente destruidas en su totalidad, una vez exista sentencia firme en el correspondiente proceso penal. También serán objeto de comiso los equipos y materiales utilizados para la elaboración de la droga y, en general, los vehículos, buques, aeronaves y otros posibles bienes y efectos de cualquier naturaleza que hayan servido de instrumento para la comisión del delito. Por último, serán igualmente decomisados todos los bienes provenientes del tráfico y las ganancias obtenidas con ellos, cualesquiera que sean las transformaciones que hayan podido experimentar.

Se exceptúan del comiso los bienes e instrumentos de lícita posesión que pertenezcan a un tercero de buena fe no responsable del delito, por ejemplo, el titular del vehículo que lo cede o alquila al autor del tráfico sin conocer que va a ser utilizado para la comisión del mismo.

Dispone también el Código Penal la posibilidad de que los bienes, efectos e instrumentos objeto del comiso puedan ser aprehendidos y puestos en depósito desde el primer momento del proceso penal por la autoridad judicial, con el fin de garantizar la efectividad del comiso. Incluso puede acordar el juez que durante la tramitación del procedimiento esos bienes puedan ser utilizados provisionalmente por la policía, con las debidas garantías para su conservación. Una vez sea definitivo el comiso, alcanzada la firmeza de la sentencia condenatoria en que se haya acordado, los bienes quedan adjudicados al Estado.

TIPOS AGRAVADOS DE TRÁFICO DE DROGAS

Además de la distinción que efectúa el artículo 368 CP entre drogas “duras” y “blandas”, el artículo 369 CP establece otra importante diferencia entre conductas básicas de tráfico de drogas y actuaciones más graves. Al tipo básico de tráfico le corresponden las penas ya examinadas. En los supuestos de tráfico grave las penas a imponer serán la de prisión con duración de nueve años y un día a trece años y seis meses, y además la de multa de cuantía entre el valor de la droga y el cuádruplo del mismo.

Existen en el Código Penal diez supuestos distintos de tráfico agravado, recogidos en el artículo 369, cuya redacción actual entró en vigor el 1 de octubre de 2004. De ellos, el que mayor problema interpretativo suscita es el de su apartado 6º, relativo a los casos en que “fuere de notoria importancia la cantidad de drogas tóxicas, estupefacientes o sustancias psicotrópicas objeto de las conductas a que se refiere el artículo anterior”. Nos detendremos en su análisis.

El texto legal no se pronuncia sobre la cantidad de droga a partir de la cual se pueda considerar de notoria importancia, dejando pues su concreción a la labor jurisprudencial. Existen abundantes críticas doctrinales

contra la utilización de un concepto jurídico tan sumamente indeterminado, que puede suponer atribuir al juez la facultad libérrima de determinar los supuestos de hecho en que se va a aplicar una pena notablemente dura. Ello resulta difícilmente respetuoso con la necesidad de taxatividad de los tipos penales y con el propio principio de legalidad. No obstante, la constitucionalidad del uso de este tipo de conceptos relativos, precisados de concreción judicial, ha sido reiteradamente admitida por el Tribunal Supremo (STS de 16 de diciembre de 1986, 11 de noviembre de 1989, 12 de febrero de 1993, 17 de junio de 1993 y 25 de noviembre de 1996) y por el Tribunal Constitucional (sentencias 62/82 y 133/87).

En líneas generales, la jurisprudencia ha venido estableciendo como razón de la agravación el mayor peligro potencial que supone para la salud pública una cantidad elevada de droga, al poder alcanzar su difusión a un número considerable de personas (STS de 12 de febrero de 1993 y 28 de abril de 1995).

El límite concreto de la notoria importancia se venía estableciendo por el Tribunal Supremo, desde 1984, en la cantidad que supondrían 200 dosis medias de cada tipo de droga (STS de 9 de octubre de 1987). Sin embargo, un importante cambio jurisprudencial se inició con un Acuerdo del Pleno de la Sala de lo Penal del Tribunal Supremo de 19 de octubre de 2001, que decidió elevar dicha cantidad a la suficiente para proporcionar 500 dosis diarias de consumo medio, calculado este último a tenor de lo indicado en un informe del Instituto Nacional de Toxicología, de 18 de octubre de 2001, recabado al efecto por el propio Tribunal Supremo.

Con el nuevo criterio, la cantidad de notoria importancia comienza a partir de 300 gramos de heroína pura, que supondría tanto como 500 dosis de 600 miligramos.

Al respecto, la STS de 6 de noviembre de 2001 anuncia que “es claro que la seguridad jurídica y el principio de igualdad en la aplicación de la ley imponen establecer unos criterios precisos, que puedan aplicarse generalizadamente a toda clase de drogas y que

Artículo 369 Código Penal:

1. Se impondrán las penas superiores en grado a las señaladas en el artículo anterior y multa del tanto al cuádruplo cuando concurren alguna de las siguientes circunstancias:

- 1ª El culpable fuere autoridad, funcionario público, facultativo, trabajador social, docente o educador y obrase en el ejercicio de su cargo, profesión u oficio.
- 2ª El culpable perteneciere a una organización o asociación, incluso de carácter transitorio, que tuviese como finalidad difundir tales sustancias o productos aun de modo ocasional.
- 3ª El culpable participare en otras actividades organizadas o cuya ejecución se vea facilitada por la comisión del delito.
- 4ª Los hechos fueren realizados en establecimientos abiertos al público por los responsables o empleados de los mismos.
- 5ª Las sustancias a que se refiere el artículo anterior se faciliten a menores de 18 años, a disminuidos psíquicos o a personas sometidas a tratamiento de deshabitación o rehabilitación.
- 6ª Fuere de notoria importancia la cantidad de las citadas sustancias objeto de las conductas a que se refiere el artículo anterior.
- 7ª Las referidas sustancias se adulteren, manipulen o mezclen entre sí o con otras, incrementando el posible daño a la salud.
- 8ª Las conductas descritas en el artículo anterior tengan lugar en centros docentes, en centros, establecimientos o unidades militares, en establecimientos penitenciarios o en centros de deshabitación o rehabilitación, o en sus proximidades.
- 9ª El culpable empleare violencia o exhibiere o hiciere uso de armas para cometer el hecho.
- 10ª El culpable introdujera o sacare ilegalmente las referidas sustancias o productos del territorio nacional, o favoreciese la realización de tales conductas.

2. En los supuestos previstos en las circunstancias 2ª, 3ª y 4ª del apartado anterior de este artículo, se impondrá a la organización, asociación o persona titular del establecimiento una multa del tanto al triplo del valor de la droga objeto del delito, el comiso de los bienes objeto del delito y de los productos y beneficios obtenidos directa o indirectamente del acto delictivo y, además, la autoridad judicial podrá decretar alguna de las siguientes medidas:

- 1ª La pérdida de la posibilidad de obtener subvenciones o ayudas públicas y del derecho a gozar de beneficios o incentivos fiscales o de la Seguridad Social, durante el tiempo que dure la mayor de las penas privativas de libertad impuesta.
- 2ª La aplicación de las medidas previstas en el artículo 129 de este Código.

concreten aquello que es considerado como notoriamente importante a estos efectos”.

Continúa la misma resolución afirmando que “tratándose de tráfico de estupefacien-

tes, parece razonable partir de las cifras que cuantifican el consumo diario estimado de un consumidor medio, y a partir de ahí fijar la notoria importancia en atención a la cantidad

de droga que permita abastecer un mercado importante (cincuenta consumidores) durante un periodo relevante de tiempo (diez días). Se obtiene así la cifra de quinientas dosis de consumo diario, aplicable a todas las drogas, que ha merecido la aprobación del Pleno de esta Sala. Para garantizar la uniformidad en la aplicación del subtipo se toma como pauta de referencia para determinar el consumo de cada una de las drogas el informe de 18 de octubre de 2001 emitido a solicitud de esta Sala por el Instituto Nacional de Toxicología. En lo que se refiere a los supuestos más frecuentes, las quinientas dosis equivalen a 750 gramos para la cocaína, 300 para la heroína y 2.500 gramos para el hachís.”

Por su parte, la STS de 18 de febrero de 2002 reconoce que “es claro que en esta determinación se efectúa una valoración ponderadamente discrecional. En la doctrina se ha cuestionado que por qué se parte de la cifra de cincuenta consumidores y o de la de cuarenta o sesenta. Como sucede con otras determinaciones similares, por ejemplo, la cuantía de lo que este Tribunal considera especial gravedad atendiendo al valor de la defraudación, en el delito de estafa, es claro que finalmente siempre deberá señalarse un parámetro concreto, que es el fruto de una valoración ponderada y que puede ser cuestionado, como podría serlo otro similar. Como sucedía con el parámetro anterior, de doscientas dosis, el actual, de quinientas, es discutible, pero es el que la mayoría de esta Sala ha estimado más adecuado a las finalidades perseguidas por la aplicación del subtipo. Cuando el legislador utiliza este tipo de conceptos, delega necesariamente en los Tribunales, y en última instancia en el Tribunal Supremo, su necesaria concreción.”

Expresan los mismos criterios las STS de 12 de noviembre de 2001, 14 de noviembre de 2001, 12 de diciembre de 2001, 11 de abril de 2002, 17 de abril de 2002, 30 de abril de 2002, 8 de mayo de 2002, 27 de junio de 2002, 9 de setiembre de 2002 y 25 de setiembre de 2002.

En todo caso, la jurisprudencia resalta que lo que se tiene en cuenta para compro-

bar si se ha superado el tope de la notoria importancia no es el peso total de la sustancia incautada, sino la parte de ese peso correspondiente a droga pura, descontando la parte que corresponda a adulterantes o excipientes. De esa forma, de un alijo, por ejemplo, de 500 gramos de heroína, con una pureza del 40%, se computarán sólo los 200 gramos de sustancia pura, con lo que no se aplicará el tipo agravado.

Igualmente hay que advertir que la jurisprudencia viene descontando también, para comprobar la superación de la barrera de la notoria importancia, la parte de la droga poseída que se encuentre destinada al autoconsumo. Así pues, en los casos en que se considere probado, por una parte, la posesión de cierta cantidad de droga destinada al tráfico y, por otro lado, la adicción del sujeto a esa sustancia y el consiguiente destino de una parte de lo poseído al consumo del mismo, habrá que deducir esta última parte del total del alijo para determinar si el resto, objeto del tráfico ilícito, supera o no el límite de la notoria importancia (STS de 15 de octubre de 1991, 30 de abril de 1993, 9 de diciembre de 1994, 19 de setiembre de 1995 y 19 de julio de 2000).

TIPOS ULTRAAGRAVADOS DE TRÁFICO DE DROGAS

Además de las conductas básicas de tráfico de drogas, y de los tipos agravados, el Código Penal contempla también figuras ultra agravadas de delito, tipificadas en su artículo 370 y castigadas con pena de prisión de duración mínima de nueve años y un día, y máxima de veinte años y tres meses.

La redacción actual de este precepto entró en vigor el 1 de octubre de 2004 y plantea dudas interpretativas sobre la cuantía de la multa aplicable en estos casos especialmente graves.

Por una parte, parecería que tal cuantía de la multa no debería ser inferior en ningún caso a la correspondiente a los tipos agrava-

Penas aplicables en el delito de tráfico de heroína			
PENAS	TIPO BASICO Art. 368 CP	TIPOS AGRAVADOS Art. 369 CP	TIPOS ULTRAGRAVES Art. 370 CP
PRISIÓN	mínimo: 3 años máximo: 9 años	mín.: 9 años y 1 día máx.: 13 años 6 meses	mín.: 9 años y 1 día máx.: 20 años 3 meses
MULTA	tanto al triplo valor droga	tanto al cuádruplo valor droga	¿tanto al triplo? valor droga
INHABILITACION ESPECIAL	(para empleo o cargo público, profesión, industria o comercio) 3 a 10 años		
INHABILITACION ABSOLUTA	(si el hecho lo comete la autoridad en ejercicio de su cargo) 10 a 20 años		

dos del artículo 369, es decir, la comprendida entre el valor de la droga y su cuádruplo. Sin embargo, la dicción literal del artículo 370 menciona como imponible a dos de los tres supuestos del precepto la pena de multa de cuantía entre el valor de la droga y el triplo. Una tercera interpretación posible nos lleva a considerar aplicable una multa de cuantía comprendida entre 3 veces el valor de la droga y 6,75 veces dicho valor (que sería la pena superior en uno o dos grados a la pena de multa del tanto al triplo, a tenor de lo dispuesto en el artículo 70.1 del Código Penal). La cuestión no ha sido aún tratada por la jurisprudencia.

Este tipo especialmente grave de tráfico de drogas se aplica en tres supuestos:

1) Cuando se haga uso de menores de edad o de disminuido psíquicos para cometer cualquier delito de tráfico de drogas, sin que sea preciso que el hecho delictivo encaje en ninguno de los diez casos graves del artículo 369 del Código.

2) Cuando se trate de la actuación de los jefes de bandas organizadas dedicadas, aun transitoriamente, al tráfico de drogas o a otras actividades delictivas conexas.

3) Cuando se trate de conductas de tráfico de drogas que revistan extrema gravedad.

La nota de extrema gravedad del delito se da, a su vez, en cinco supuestos distintos

En primer lugar, el Código califica como casos de extrema gravedad aquellos en los que se trafique con una cantidad de droga que exceda notablemente de la considerada como de notoria importancia. Nuevamente estamos en presencia de un concepto jurídico indeterminado que habrá de ser objeto de precisión jurisprudencial. Como la actual redacción del precepto entró en vigor el 1 de octubre de 2004 no existen aun pronunciamientos del Tribunal Supremo al respecto. Sin embargo, a propósito del texto del mismo artículo anterior a la última reforma, que también contenía los términos "extrema gravedad"; la jurisprudencia venía señalando como elemento cuantitativo preciso para aplicar este tipo ultragrave la existencia de una cantidad de droga que multiplicase por 1.000 el límite mínimo de la notoria importancia (STS de 10 de julio de 2001, 3 de diciembre de 2002, 15 de febrero de 2003 y 12 de setiembre de 2003). En aplicación de tal doctrina jurisprudencial, podemos pues considerar como trafico de extrema gravedad el que se refiera a una cantidad de al menos 300 kilos de heroína pura.

En segundo lugar, el Código considera de extrema gravedad los delitos de tráfico de

Artículo 370 Código Penal:

Se impondrá la pena superior en uno o dos grados a la señalada en el artículo 368 cuando:

- 1º Se utilice a menores de 18 años o a disminuidos psíquicos para cometer estos delitos.
- 2º Se trate de los jefes, administradores o encargados de las organizaciones a que se refieren las circunstancias 2ª y 3ª del apartado 1 del artículo anterior.
- 3º Las conductas descritas en el artículo 368 fuesen de extrema gravedad. Se consideran de extrema gravedad los casos en que la cantidad de las sustancias a que se refiere el artículo 368 excediere notablemente de la considerada como de notoria importancia, o se hayan utilizado buques o aeronaves como medio de transporte específico, o se hayan llevado a cabo las conductas indicadas simulando operaciones de comercio internacional entre empresas, o se trate de redes internacionales dedicadas a este tipo de actividades, o cuando concurrieren tres o más de las circunstancias previstas en el artículo 369.1.

En los supuestos de los anteriores números 2º y 3º se impondrá a los culpables, además, una multa del tanto al triple del valor de la droga objeto del delito.

drogas en que se usen buques o aeronaves para transportarla.

En tercer lugar, se califica igualmente como tráfico de extrema gravedad los casos en que el propio delito se haya efectuado simulando operaciones de comercio internacional entre empresas.

En cuarto lugar, se castigan también como de extrema gravedad los delitos de tráfico de drogas cometidos por redes internacionales dedicadas a ellos.

En quinto y último lugar, se sancionan como delitos de extrema gravedad los casos de tráfico de drogas no comprendidos en ninguna de las cuatro categorías anteriores, pero en los que concurren tres o más de las circunstancias previstas en el artículo 369.1 del Código Penal.

Examinado ya el texto legal, resulta obligado llamar la atención sobre la desproporción punitiva con otros delitos que se encuentran entre los más graves del Código Penal. No parece razonable y equitativo que una conducta de tráfico de drogas, por más grave que sea, pueda ser castigada con una pena máxima (veinte años y tres meses de prisión,

a tenor del artículo 370 del Código) superior incluso a la pena propia de un delito de asesinato (entre quince y veinte años de prisión, a tenor del artículo 139 del Código).

CONCLUSIONES

El examen efectuado de la regulación en el derecho penal español y de la producción jurisprudencial sobre la heroína nos conduce a las siguientes conclusiones:

a) La legislación española considera la heroína como droga ilícita y sanciona su tráfico como delito grave.

b) En España, el consumo de sustancias calificadas como drogas ilícitas puede ser sancionado administrativamente con multas, pero no constituye delito. Tampoco es delito la tenencia de dichas sustancias destinada al autoconsumo de su poseedor y sin ánimo de transmisión a otras personas. Sin embargo, la intención delictiva de tráfico de la sustancia se presume cuando lo poseído supera claramente el acopio previsible para un consumo

de pocos días. En muchas ocasiones se plantean dificultades probatorias a la hora de dilucidar el destino o no al tráfico ilegal de la droga incautada a personas que afirman ser consumidoras de ella.

c) Se considera legalmente tráfico de drogas cualquier acción de difusión, distribución o entrega de la sustancia a otras personas, o de favorecimiento del consumo ilegal por ellas. El tráfico de drogas se califica como delito y se castiga con penas de prisión y multas, cuya severidad depende, en parte, de la nocividad de la sustancia y, en parte, de la gravedad de la conducta delictiva. El Código Penal distingue entre drogas "duras" gravemente dañosas para la salud y drogas "blandas" que no causan ese grave daño. Por otro lado, el Código diferencia las conductas básicas de tráfico de drogas de otras actuaciones más graves.

d) La heroína se incluye en la categoría penal de sustancias que causan grave daño

a la salud, y su tráfico se sanciona con penas de prisión de duración comprendida, en principio, entre tres y nueve años, además de multa y otras posibles penas accesorias de menor entidad.

e) El tráfico de heroína se sanciona más gravemente cuando la cantidad de droga excede de 300 gramos puros, aplicándose entonces penas que oscilan entre nueve años y un día y trece años y seis meses de prisión.

f) En casos de tráfico de cantidades de heroína superiores a 300 kilos, o desarrollados a gran escala por bandas organizadas, la pena máxima aplicable puede llegar a veinte años y tres meses de prisión. También pueden llegar a castigarse con esa pena los delitos de tráfico en los que se utilice para su comisión a menores de 18 años o disminuidos psíquicos.

1. EVOLUCIÓN DE LA DEPENDENCIA DE HEROÍNA Y SU ASISTENCIA EN ESPAÑA. <i>Heroin dependence and health care evolution in Spain.</i>	
Luis San Molina	9
2. FARMACOLOGÍA DE LOS OPIOIDES. <i>Pharmacology of opioid drugs.</i>	
Yolanda Álvarez y Magí Farré	21
3. NEUROBIOLOGÍA DE LA ADICCIÓN A OPIÁCEOS. <i>Neurobiology of opioid addiction.</i>	
Olga Valverde y Rafael Maldonado	41
4. GENÉTICA Y DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS. <i>Genetics and opioid dependence.</i>	
Francina Fonseca, Rocío Martín-Santos y Marta Torrens	57
5. INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN DE LA DEPENDENCIA DE HEROÍNA. <i>Evaluation instruments in heroin dependence.</i>	
Pilar Alejandra Sáiz Martínez, M ^ª Paz García-Portilla González, M ^ª Teresa Bascarán Fernández M ^ª Begoña Paredes Ojanguren, Sara Martínez Barrondo, Luis Jiménez Treviño y Julio Bobes García.....	81
6. TRASTORNOS DE PERSONALIDAD Y DEPENDENCIA DE HEROINA: UNA RELACIÓN POR DETERMINAR. <i>Personality disorders and heroin dependence: a relationship to discover.</i>	
Juan José Fernández Miranda y Eduardo Gutiérrez Cienfuegos	95
7. COMORBILIDAD PSIQUIÁTRICA Y TRASTORNO POR DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS: DEL DIAGNÓSTICO AL TRATAMIENTO. <i>Psychiatric comorbidity and opioid dependence disorder: from diagnosis to treatment.</i>	
Gerard Mateu, Mònica Astals y Marta Torrens.....	111
8. COMPLICACIONES SOMÁTICAS. DIAGNÓSTICO Y MANEJO DE LA INFECCIÓN POR VIH, VHB, VHC Y TUBERCULOSIS EN EL PACIENTE HEROINÓMANO. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS. <i>Somatic complications. Diagnosis and management of infections by HIV, HBV, HCV and tuberculosis in heroin patient. Drug interactions.</i>	
Antonio Terán, Ana Álvarez, Rafael Sánchez y M ^ª Ángeles Alvaro.....	123
9. MUERTE POR SOBREDOSIS: DE LA REACCIÓN AGUDA TRAS CONSUMO DE OPIÁCEOS A LA MUERTE ASOCIADA AL POLICONSUMO. <i>Fatal Overdose: from opiate acute reaction to polydrug-related death.</i>	
César Pereiro Gómez, Ana Bermejo Barrera y Benito López de Abajo	151
10. EFECTIVIDAD DE LOS PROGRAMAS DE MANTENIMIENTO CON METADONA. <i>Methadone maintenance treatment effectiveness.</i>	
Juan José Fernández Miranda.....	167
11. LA PERSPECTIVA DE LOS USUARIOS SOBRE LOS TRATAMIENTOS DE MANTENIMIENTO CON METADONA: UNA REVISIÓN CENTRADA EN LA SATISFACCIÓN CON EL TRATAMIENTO. <i>Users' views of methadone maintenance treatment: a review focused on satisfaction with treatment.</i>	
Joan Trujols y José Pérez de los Cobos	181
12. SITUACIÓN ACTUAL DE LOS PROGRAMAS DE DESINTOXICACIÓN ¿CUÁNDO Y CÓMO DESINTOXICAR? <i>Current situation of the Programs of Detoxification. When and how detoxify?</i>	
José Eduardo Carreño Rendueles, Rafael Campos Cloute y Julio Bobes García	205
13. SITUACIÓN ACTUAL DE LOS PROGRAMAS CON NALTREXONA EN LA DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS. REVISIÓN DE SU EFECTIVIDAD. <i>Update on naltrexone programmes in the treatment of opioid dependence: a review of their effectiveness.</i>	
Enriqueta Ochoa y Agustín Madoz-Gúrpide	223
14. PROGRAMAS DE PRESCRIPCIÓN DE HEROÍNA. <i>Heroin prescription programs.</i>	
Miguel Marset	235
15. PROGRAMAS DE JERINGUILLAS. <i>Syringe Programs.</i>	
Manuel Romero Vallecillos, Eugenia Oviedo-Joekes, Joan Carles Mach Cerdà e Iñaki Markez Alonso	257
16. CONSUMO DE MENOS RIESGO: TÉCNICAS DE INYECCIÓN MÁS SEGURA Y PREVENCIÓN DE SOBREDOSIS. <i>Minimum risk consumption: safer injecting techniques and overdose prevention.</i>	
César Pereiro Gómez.....	277
17. SALAS DE CONSUMO: ENTRE INNOVACIÓN Y MAL MENOR EN POLÍTICAS DE DROGAS. <i>Drug consumption facilities: between innovation, and policies of the not-so-bad.</i>	
Enrique Ilundain. Grup Igja y Iñaki Márkez. Ekimen	287
18. ¿SE PUEDE PREVENIR EL CONSUMO DE HEROÍNA? <i>Is it possible to prevent the use of heroin?</i>	
Amador Calafat y Elisardo Becoña	299
19. LA HEROÍNA EN EL DERECHO PENAL ESPAÑOL. <i>Heroin in the spanish penal code.</i>	
Sergio Herrero Álvarez	321