

OPIÁCEOS

Guías Clínicas **SOCIDROGALCOHOL**
basadas en la **EVIDENCIA CIENTÍFICA**

Juan José Fernández Miranda
[Coordinador]

Francisco Arias Horcajadas
Claudio Castillo Buenaventura
Juan José Fernández Miranda
Carlos Roncero Alonso
Marco Antonio Rovira Isanda
Roberto Secades Villa



JANSSEN-CILAG



OPIÁCEOS

Guías Clínicas SOCIDROGALCOHOL
Basadas en la EVIDENCIA CIENTÍFICA

Juan José Fernández Miranda
[Coordinador]

Francisco Arias Horcajadas
Claudio Castillo Buenaventura
Juan José Fernández Miranda
Carlos Roncero Alonso
Marco Antonio Rovira Isanda
Roberto Secades Villa

Guías Clínicas SOCIDROGALCOHOL
Basadas en la evidencia científica OPIÁCEOS

COORDINADOR

Juan José Fernández Miranda

AUTORES

Francisco Arias Horcajadas
Claudio Castillo Buenaventura
Juan José Fernández Miranda
Carlos Roncero Alonso
Marco Antonio Rovira Isanda
Roberto Secades Villa

REVISORES

Elisardo Becoña Iglesias
Julio Bobes García
Amador Calafat Far
Miguel Casas Brugué
Maite Cortés Tomás
José Ramón Fernández Hermida
Josep Guardia Serecigni
Enriqueta Ochoa Mangado
César Pereiro Gómez
Antonio Terán Prieto
Marta Torrens Melich

EDITA: Socidrogalcohol • TIRADA: 3.000 ejemplares
PORTADA: *Martín Impresores, S.L.*
I.S.B.N.: 978-84-612-2794-5
DEP. LEGAL: V-1342-2008
IMPRIME: MARTIN IMPRESORES, S.L. • Pintor Jover, 1 - 46013 VALENCIA

SOCIDROGALCOHOL

Avda. Vallcarca nº 180, Barcelona

Tel.: 932103854

E-mail: socidrogalcohol@socidrogalcohol.org

www.socidrogalcohol.org

Índice

PRÓLOGO	9
PREÁMBULO	11
1. DEFINICIONES OPERATIVAS	13
1.1. INTRODUCCIÓN.....	13
1.2. CLASIFICACIÓN DE LOS OPIÁCEOS.....	14
1.3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS.....	15
1.4. CONSECUENCIAS MÉDICAS DEL CONSUMO DE OPIÁCEOS.....	18
1.5. CONSECUENCIAS PSICOPATOLÓGICAS DEL CONSUMO DE OPIÁCEOS.....	22
1.6. CONSECUENCIAS SOCIOFAMILIARES Y LEGALES DEL CONSUMO DE OPIÁCEOS.....	31
1.7. ASPECTOS GENERALES DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS.....	34
1.8. RESUMEN DE EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES.....	39
2. EVALUACIÓN DE LA DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS	41
2.1. INTRODUCCIÓN.....	41
2.2. ENTREVISTA CLÍNICA.....	41
2.3. PRUEBAS DE LABORATORIO.....	43
2.4. INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN.....	50
2.5. RESUMEN DE EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES.....	60
3. TRATAMIENTO DE DESINTOXICACIÓN DE OPIÁCEOS	63
3.1. INTRODUCCIÓN.....	63
3.2. INDICACIÓN DE DESINTOXICACIÓN, LUGAR DE REALIZACIÓN Y METODOLOGÍA.....	64
3.3. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EN DESINTOXICACIÓN.....	72
3.4. USO CLÍNICO.....	77
3.5. EVIDENCIAS DE EFECTIVIDAD.....	87
3.6. RESUMEN DE EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES.....	88
4. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON ANTAGONISTAS OPIÁCEOS	91
4.1. INTRODUCCIÓN.....	91

4.2. FARMACOLOGÍA.....	92
4.3. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LOS PROGRAMAS DE DESHABITUACIÓN CON NALTREXONA.....	95
4.4. USO CLÍNICO DE LA NALTREXONA EN LA DESHABITUACIÓN DE OPIÁCEOS.....	98
4.5. USO DE NALTREXONA EN PACIENTES CON PATOLOGÍA DUAL.....	103
4.6. EFICACIA Y EFECTIVIDAD DE LOS PROGRAMAS DE MANTENIMIENTO CON NALTREXONA.....	104
4.7. RESUMEN DE EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES.....	109
5. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON AGONISTAS OPIÁCEOS.....	113
5.1. ASPECTOS COMUNES DE LOS TRATAMIENTOS DE MANTENIMIENTO CON AGONISTAS OPIÁCEOS.....	113
5.1.1. Generalidades.....	113
5.1.2. Uso clínico.....	114
5.2. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON METADONA.....	117
5.2.1. Introducción.....	117
5.2.2. Farmacología.....	117
5.2.3. Uso clínico.....	123
5.2.4. Grupos de pacientes especiales.....	127
5.2.5. Efectividad de los tratamientos de mantenimiento con metadona.....	135
5.3. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON BUPRENORFINA.....	135
5.3.1. Introducción.....	135
5.3.2. Farmacología.....	136
5.3.3. Indicaciones.....	140
5.3.4. Uso clínico.....	141
5.3.5. Grupos de pacientes especiales.....	144
5.3.6. Efectividad de los tratamientos de mantenimiento con buprenorfina.....	145
5.4. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON MORFINA.....	146
5.4.1. Introducción.....	146
5.4.2. Farmacología.....	146
5.4.3. Indicaciones.....	147
5.4.4. Uso clínico.....	148
5.4.5. Efectividad de los tratamientos de mantenimiento con morfina.....	148
5.5. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON HEROÍNA.....	149
5.5.1. Introducción.....	149
5.5.2. Farmacología.....	149
5.5.3. Uso clínico.....	151
5.6. RESUMEN DE EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES.....	155

6. PROGRAMAS DE REDUCCIÓN DE DAÑOS	163
6.1. Introducción.....	163
6.2. Programas de intercambio de jeringuillas.....	164
6.3. Dispensación de preservativos.....	166
6.4. Campaña sistemática de vacunación.....	167
6.5. Suministro de la propia sustancia o alguna de acción similar.....	168
6.6. Espacios educativos: “espacio de calor y café”.....	169
6.7. Técnicas de prevención de sobredosis.....	170
6.8. Salas de consumo de drogas.....	172
6.9. Resumen de evidencias y recomendaciones.....	175
7. TRATAMIENTOS PSICOLÓGICOS	177
7.1. Introducción.....	177
7.2. Bases conceptuales de los estudios sobre eficacia de los tratamientos psicológicos.....	177
7.3. Las comunidades terapéuticas.....	180
7.4. Terapias psicológicas para la adicción a a la heroína.....	185
7.4.1. Tratamientos conductuales.....	186
7.4.2. Tratamientos cognitivo-conductuales.....	192
7.4.3. Otras intervenciones.....	197
7.5. Resumen de evidencias y recomendaciones.....	198
8. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	201
9. RESUMEN DE EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES	245
10. ÁRBOLES DE DECISIÓN	267

Prólogo

Como Presidente de Socidrogalcohol me resulta de gran satisfacción comprobar el alto grado de ejecución de la serie Guías Clínicas que facilitan el tratamiento personalizado en el campo de las adicciones.

En esta área de la clínica médica y psicosocial, son a mi juicio de particular interés las recomendaciones basadas en hechos y evidencias contrastadas a nivel internacional. En los campos donde la mayor parte de los tratamientos resultan ser de tipo sintomático y, en muchas ocasiones, fuera de indicación, supone una gran ayuda el conocimiento del criterio de la sociedad profesional, en este caso Socidrogalcohol.

La guía que tengo el honor de prologar en esta ocasión va dirigida a disminuir el grado de diversidad terapéutica en un campo clínico en el que no existe ningún tratamiento psicofarmacológico ni inmunoterápico que haya obtenido aprobación por ninguna de las agencias internacionales encargadas de la aprobación de medicamentos para uso humano. A pesar de ésta gran limitación los autores, prestigiosos clínicos españoles, han recopilado de manera exhaustiva y ordenado ponderadamente, de acuerdo a las normas NICE-guidelines el estado del conocimiento de las dependencias a opiáceos y sus tratamientos.

En la presente “Guía Clínica”, se detallan con especial profundidad los aspectos de promoción de la salud mental y los preventivos, tal como indica la Estrategia Nacional de Salud Mental 2007 del Sistema Nacional de Salud.

Los aspectos terapéuticos quedan muy bien recogidos tanto desde la perspectiva farmacológica como psicosocial, ya que los prestigiosos autores, coordinados por el Dr. Fernández Miranda, constituyen un envidiable equipo multidisciplinar.

En resumen, la serie Guías Clínicas, hoy totalmente consolidada, se enriquece con esta nueva publicación dedicada a los pacientes con dependencia de derivados opiáceos, lo que sin duda redundará en una práctica clínica de mejor calidad.

Esperamos, por tanto, que esta fórmula de desarrollar niveles de acuerdo entre los profesionales y el estado actual del conocimiento facilite a los clínicos y preventivistas un mejor manejo de los sistemas de información clínica y una buena justificación en la toma de decisiones clínicas.

Febrero, 2008

Julio Bobes
Presidente Socidrogalcohol

Preámbulo

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 pueden originar la aparición de un cuadro de dependencia. Estos procesos se desarrollan como consecuencia de los cambios que se producen 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.

La atención a los problemas generados por la dependencia a la heroína ha ido evolucionando, desde su inicio en los años ochenta con una oferta asistencial basada en programas centrados en la consecución y mantenimiento de la abstinencia hasta que, sobre todo por la aparición de la epidemia de la infección por el VIH, se fue aceptando un nuevo marco conceptual que consideraba el consumo de drogas como un problema multifactorial, con aspectos sanitarios, sociales y de comportamiento fundamentales para conseguir su comprensión. El desarrollo de la atención a los adictos a opiáceos ha sido muy rápida estos años, consolidándose una serie de abordajes farmacológicos y psicológicos, además de dispositivos asistenciales y de profesionales expertos en adicciones.

La aparición en los últimos años de innumerables evidencias científicas, diversos instrumentos de evaluación y apoyo en el diagnóstico, fármacos y distintas modalidades de psicoterapias dirigidas al tratamiento de la adicción a la heroína, han supuesto un enorme progreso tanto en el conocimiento de dicha enfermedad como en la optimización de los resultados de las distintas intervenciones.

Sin embargo, algunas de estas innovaciones no han llegado a ser totalmente conocidas por los profesionales y determinadas evidencias científicas, aunque prometedoras, son solo preliminares y están pendientes de confirmación por estudios futuros.

Por todo ello, se hacía necesario recopilar este conocimiento científico actualizado en una Guía Clínica, que sea de máxima utilidad para los profesionales que trabajan con los problemas relacionados con la adicción a la heroína. En los capítulos que contiene esta Guía Clínica se aportan elementos basados en la evidencia que deberían de tenerse en cuenta en el abordaje de estos problemas.

SOCIDROGALCOHOL, la Sociedad Científica Española de estudios sobre el Alcohol, el Alcoholismo y las otras Toxicomanías, que viene trabajando con

la problemática de las adicciones desde hace casi 40 años, ha procedido a la recopilación de datos científicos actualizados sobre la detección, diagnóstico e intervenciones terapéuticas eficaces en la adicción a la heroína en esta Guía Clínica, la cuarta de la colección sobre GUÍAS BASADAS EN LA EVIDENCIA CIENTÍFICA.

Además, tras su redacción inicial, la Guía Clínica ha sido sometida a revisión por parte de profesionales expertos en drogodependencias, los cuales han realizado las anotaciones y correcciones oportunas al texto inicial además de aportar su experiencia y conocimientos en la atención y tratamiento de la dependencia de heroína y de los problemas derivados de su consumo.

Las evidencias científicas recopiladas ha sido clasificadas de acuerdo con los Niveles de Evidencia y los diversos Grados de Recomendación, por lo que se refiere a los procedimientos de detección, diagnóstico e intervención terapéutica, tanto farmacológica como psicológica.

Las recomendaciones que parten de esta Guía Clínica no obligan a los profesionales a proceder de este modo en su práctica clínica convencional. Es decir, no se trata de pautas obligatorias en el procedimiento asistencial de la adicción a la heroína, sino simplemente de consejos prácticos, basados en evidencias, que tienen el apoyo de una Sociedad Científica Profesional, como es SOCIDROGALCOHOL.

CRITERIOS UTILIZADOS

Niveles de evidencia:

1. Metaanálisis de ensayos clínicos controlados y aleatorizados o bien ensayos clínicos controlados, aleatorizados y bien diseñados.
2. Ensayos clínicos que tienen pequeñas limitaciones metodológicas.
3. Estudios comparativos, de cohortes y de casos y controles, y descriptivos.
4. Series de casos, consenso de comités de expertos, e informes técnicos de las autoridades sanitarias.

Grados de recomendación:

De acuerdo con los niveles de evidencia descritos:

Grado de recomendación	Nivel de evidencia
A (máxima)	1
B (alta)	2 y 3
C (media)	4

1. Definiciones operativas

1.1. INTRODUCCIÓN

La necesidad de una oferta de tratamiento especializado para los trastornos relacionados con el consumo de heroína surge con lo que podría considerarse la primera epidemia de consumo de una sustancia adictiva ilegal en España. De hecho, hasta finales de los años 70 no hay constancia de problemas socio-sanitarios relevantes relacionados con el consumo de este tipo de sustancias (De la Fuente, 2006). Las primeras referencias de sujetos consumidores de heroína se tienen en la segunda mitad de los setenta y de hecho en el año 1977 se registran lo que probablemente serían los primeros ingresos para desintoxicación de dos pacientes heroínómanos en el Hospital Psiquiátrico de la Diputación de Barcelona (Gamella, 1997). Aunque no existen estudios sobre la epidemiología del consumo, se estima que la máxima incidencia de utilización de la heroína en España se produjo en la primera mitad de los años 80; pero el mayor impacto social por sus consecuencias no fue visible hasta comienzos de los años 90. La utilización de la vía endovenosa por parte de los consumidores en nuestro país fue determinante en la rápida aparición de complicaciones orgánicas graves, siendo las más importantes: la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y los fallecimientos por reacción aguda (sobredosis).

La respuesta a esta epidemia se produjo en el año 1985 después de años de trabajo de varias comisiones gubernamentales con la creación del Plan Nacional sobre Drogas y el desarrollo de una red asistencial específica que en sus inicios se centró en el tratamiento de pacientes adictos a la heroína. Aunque inicialmente la filosofía del tratamiento estuvo orientada a la consecución y mantenimiento de la abstinencia como objetivo principal, el escaso éxito a la hora de atraer pacientes a los centros y la diseminación de la infección por el VIH impuso el sentido más pragmático de las políticas de reducción del daño (tratamiento de mantenimiento con metadona, intercambio de jeringuillas, promoción de vías de consumo seguras...) que buscan mejorar la calidad de vida de los sujetos y evitar la difusión de enfermedades infecciosas sin necesidad de modificar la conducta adictiva.

De acuerdo con los indicadores que ha aportado el Sistema Estatal de Información sobre Toxicomanías (SEIT), los problemas relacionados directamente con el consumo de heroína aumentaron hasta 1989-1992. La mortalidad relacionada con el consumo de drogas llegó a ser la primera causa de muerte entre los jóvenes de las grandes ciudades, llegando a contabilizarse en el año noventa y dos 1700 fallecimientos por sobredosis (11,5 muertes por cada 100.000

jóvenes de 15 a 39 años). A partir de entonces comienza a disminuir tanto el número de pacientes tratados por primera vez como el número de muertos por reacción aguda a drogas con presencia de opioides así como la mención de la heroína en las urgencias por reacción aguda. Aún así, las complicaciones relacionadas con la infección por el VIH mantuvieron su progresión ascendente; los nuevos diagnósticos de SIDA relacionados con la inyección de drogas llegaron a su máximo entre 1993 y 1995 con más de 3500 casos anuales y los fallecimientos por esta enfermedad aumentaron hasta las 4300 muertes en el año 1996.

Aunque desde finales de 1992 se viene produciendo una reducción lenta pero progresiva del número de nuevos consumidores de heroína así como un cambio de las vías de administración y una disminución de la morbi-mortalidad relacionada, la aparición del consumo de otras sustancias como la cocaína en estos pacientes ha reactivado problemas antes relacionados con el consumo de heroína.

1. 2. CLASIFICACIÓN DE LOS OPIÁCEOS

Los opiáceos son un grupo de sustancias que actúan sobre los receptores opiáceos siendo tres los subtipos más importantes: μ , δ y λ . Según su origen se pueden clasificar en naturales, semisintéticos o sintéticos. Se obtienen a partir de la planta del opio (*papaver somniferum*) o plantas de la misma familia. Son alcaloides fenantrénicos. La morfina se obtiene a partir del opio; de ella se obtienen la codeína o metilmorfina, la tebaína o dimetilmorfina y la heroína o diacetilmorfina. La buprenorfina es un derivado semisintético, que se obtiene a partir de otra planta. La metadona y el levo-alfa-acetil-metadol (LAAM) son opiáceos sintéticos.

Otros opiáceos utilizados como fármacos, y que pueden ser objeto de abuso o dependencia, son dextropropoxifeno, meperidina o petidina, tramadol, pentazocina, fentanilo y su derivado alfentanilo. Estos fármacos se utilizan en atención primaria, en los dispositivos de drogodependencias y otros son de uso hospitalario, por lo que los abusadores suele ser personal sanitario (Casas y cols., 2001; Roncero y cols., 2007).

Los opiáceos pueden tener un efecto agonista puro como la morfina, codeína, heroína, LAAM, petidina, fentanilo o un efecto agonista parcial como la buprenorfina o pentazocina (Álvarez y Farré, 2005).

El cerebro humano sintetiza sus propios opiáceos endógenos. Estos son péptidos derivados de precursores de proteínas llamados *proopiomelanocortina* (POMC), *proencefalina*, y *prodinorfina*. La función y el número exactos de

opiáceos endógenos y de sus receptores, así como el papel que juegan sobre el SNC en el alivio del dolor, siguen siendo aspectos parcialmente conocidos. (Casas y cols., 2001b).

Los opiáceos exógenos utilizados como analgésicos, como la codeína o la morfina, o los empleados como drogas de abuso, como la heroína, actúan principalmente sobre el receptor tipo μ , produciendo sus efectos principales en el SNC y el intestino actuando como agonistas de estos receptores, lo que provocará analgesia, somnolencia, modificaciones del estado de ánimo, depresión respiratoria, disminución de la motilidad intestinal, náuseas, vómitos y alteraciones del sistema nervioso autónomo y endocrino (Casas y cols., 2001b), (Álvarez y Farré, 2005).

Las sustancias o fármacos opiáceos se pueden administrar o consumir por todas las vías de administración, variando en función de la sustancia (Tabla 1). Muchas de estas vías no han sido estudiadas, pero se conoce que los pacientes las utilizan para consumir.

Tabla 1. Vías de uso y abuso de los distintos opiáceos

VÍA	heroína	meta-dona	morfina	buprenorfina	fentanilo	tramadol	pentazocina	meperidina o petidina	codeína	propoxifeno
oral	x	x	x	x	x	x	x	x	x	x
intravenosa	x	x	x	x	x	x	x	x		
intramuscular	x	x	x	x	x	x	x	x	x	
subcutánea	x		x			x	x	x		
sublingual	x			x	x					
rectal	x		x			x	x		x	
cutánea			x	x	x					
intranasal	x									
pulmonar	x									

1. 3. CRITERIOS DIAGNÓSTICOS

1.3.1. Abuso o consumo perjudicial de opiáceos

Según el DSM-IV-TR se puede hablar de abuso de opiáceos si existe un patrón desadaptativo con la presencia de uno o más de estos ítems en los últimos 12 meses:

- Consumo recurrente con incumplimiento de obligaciones.
- Consumo en situaciones en las que hacerlo es peligroso.
- Presencia de problemas legales.
- Consumo a pesar de presentar problemas sociales/interpersonales.

Según la CIE-10 (O.M.S., 1992), se define consumo perjudicial al que afecta a la salud física o mental. La forma de consumo es criticada a menudo por terceros y dan lugar a consecuencias adversas.

1.3.2. Dependencia de opiáceos

El DSM-IV-TR (A.P.A., 2002) define dependencia de opiáceos cuando existen 3 o más de los siguientes ítems en los últimos 12 meses:

- Tolerancia.
- Abstinencia.
- Consumo de más cantidad o periodo más largo.
- Deseo o esfuerzos por controlar/reducir consumo.
- Gasto de mucho tiempo en actividades relacionadas consumir.
- Reducción de actividades.
- Consumo a pesar de tener conciencia de problemas relacionados.

Según la CIE-10, se define dependencia si en algún momento de los 12 meses previos o de un modo continuo han estado presentes 3 o más de los siguientes ítems:

- Deseo intenso o vivencia de compulsión a consumir.
- Disminución de la capacidad para controlar el comienzo o la finalización del consumo.
- Abstinencia.
- Tolerancia.
- Abandono progresivo de otras fuentes de placer y aumento del tiempo para obtener, ingerir sustancias o recuperarse del consumo.
- Consumo a pesar de presentar consecuencias perjudiciales médicas o psicopatológicas, (como pueden ser la intoxicación, sobredosis, síndromes de abstinencia...).

1.3.3. Intoxicación por opiáceos

Según el DSM-IV-TR se puede hablar de intoxicación por opiáceos si existe:

- 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 son debidos a una enfermedad médica ni se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental.

1.3.4. Abstinencia de opiáceos

Según el DSM-IV-TR se define abstinencia de opiáceos como:

- 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 sudoración.
 - (6) diarrea.
 - (7) bostezos.
 - (8) fiebre.
 - (9) insomnio.
- C. Los síntomas del Criterio B provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
- D. Los síntomas no son debidos a enfermedad médica ni se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental.

1.4. CONSECUENCIAS MÉDICAS DEL CONSUMO DE OPIÁCEOS

1.4.1. Mortalidad

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 (RAD) (Informe OEDT, 2005). Nivel de evidencia 1.

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 las Toxicomanías permite la comparación de la información obtenida de los distintos países de la UE. En los últimos años el número total de muertes anuales por RAD registrado oscila entre 7000 y 10000, 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 (Informe OEDT, 2005).

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 mas importante el policonsumo de drogas, particularmente depresores del SNC como el alcohol o las benzodiacepinas. Nivel de evidencia 2.

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 (Pereiro, 1999; Pereiro y cols., 2005). 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 (Informe OEDT, 2005). 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 (Darke y Hall, 1995).

1.4.2. Morbilidad

Los cambios experimentados en el consumo de heroína en nuestro país, con la sustitución de la vía parenteral por la inhalada-fumada (Brugal y Rodríguez-Martos, 2006), el desarrollo y generalización de los programas de reducción de daños, la extensión del tratamiento con agonistas opiáceos (Fernández, 2001; Brugal y cols., 2005), han supuesto una mejoría sustancial en la salud de la población heroinómana, especialmente llamativa en el descenso de la prevalencia de enfermedades infecciosas. El SIDA 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 una disminución de las complicaciones a nivel físico o, en ocasiones, una menor gravedad de las mismas. Sin embargo, en los últimos años, asociado a la generalización del consumo de cocaína, asistimos al repunte del uso de la vía intravenosa por heroinómanos que bien en programas de mantenimiento con metadona o consumidores de heroína fumada, utilizan la vía parenteral para el consumo de cocaína. La consecuencia inmediata ha sido la reaparición de patologías que habían disminuido su incidencia en la práctica clínica de los últimos años (Tablas 2 y 3), por lo que las exploraciones dirigidas a su detección se hace obligatoria.

Junto a la intoxicación o sobredosis por opiáceos y al síndrome de abstinencia, relacionados directamente con las características farmacológicas de estas drogas y las de presentación más frecuente en la clínica, existen un conjunto de patologías no infecciosas que afectan a diferentes órganos y sistemas y cuyo mecanismo patogénico, en algunos casos, está aún por determinar. Nivel de evidencia 1.

Tabla 2. Complicaciones somáticas no infecciosas relacionadas con el consumo de drogas

Cardiovasculares	Trastornos de la frecuencia y del ritmo cardíaco y del ECG. Alteraciones estructurales del sistema vascular periférico
Hematológicas	Eritrocitosis, anemia normocítica, leucocitosis, linfocitosis, trombopenia
Inmunitarias	Alteraciones en las poblaciones linfocitarias. Alteraciones de la inmunidad humoral (hipergammaglobulinemia), falsos positivos a pruebas inmunológicas
Pulmonares	Edema agudo de pulmón, embolismo pulmonar no séptico, fibrosis y granulomatosis, bronquitis, asma. Alteraciones funcionales
Neurológicas	Mielopatías, neuropatías, plexitis no traumáticas, accidentes cerebrovasculares, 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, úlcus, 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

Las patologías infecciosas son las más frecuentes y han llegado a motivar entre el 30 y el 60 % de los ingresos hospitalarios de los heroinómanos. Por lo general, se asocian 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 (Levine y Brown, 2005). Nivel de evidencia 1.

Algunos de estos factores son: 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 frecuentación de los servicios de salud y preventivos, promiscuidad sexual, etc.

Tabla 3. Complicaciones somáticas infecciosas relacionadas con el consumo de drogas

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 cándida
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

Grado de recomendación B: Cuando un usuario de drogas inicia un tratamiento en un recurso, ya sea específico o no, debe realizarse una batería de estudios complementarios para el diagnóstico de posibles complicaciones, así como la correcta derivación a otros dispositivos siempre que sea necesario.

Las exploraciones complementarias básicas serían:

- Hemograma completo.
- Bioquímica general.
- Bioquímica especializada.
- Sistemático de orina.
- Serología: VHB, VHC, LUES y VIH.
- Mantoux.
- Radiología de tórax (si Mantoux +).
- Citología cervicovaginal (se recomienda en todas las drogodependientes).

Las condiciones de estar infectado por el virus del VIH y ser consumidor de sustancias se asocian a una mayor probabilidad de padecer una infección o enfermedad tuberculosa y están descritas como factores predictores del incumplimiento del tratamiento antituberculoso.

La transmisión de las hepatitis virales en los drogodependientes está en relación con la utilización de agujas intravenosas y todos los utensilios asociados con el consumo de drogas ilegales. La coinfección con el virus C (VHC) y el virus B (VHB) de la hepatitis es además muy frecuente con el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) en relación con su transmisión por vías similares (Alter, 1997).

Las principales estrategias de prevención e intervención frente a la patología infecciosa de la hepatitis son la detección precoz, la educación para la salud y la vacunación activa (Alter, 1997; Bruguera, 1998). Nivel de evidencia 1.

El Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) ha incidido de forma notable en los usuarios a drogas por vía parenteral de nuestro entorno, sobre todo a partir de 1981 (Egea y cols., 1996). Hasta el 60-80% de los usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) estaban infectados por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH), y el 67% de los casos de SIDA acontecía en este colectivo. Entre las enfermedades diagnósticas de SIDA destaca la tuberculosis, que afecta al pulmón en el 70-90% de los casos, y se presenta de forma diseminada en 40-80% de casos.

Para el diagnóstico de SIDA se utilizan los criterios relativos al recuento de linfocitos CD4 y en todos los casos la evaluación diagnóstica y el tratamiento habrán de ser competencia de los servicios especializados, a los que se remitirán (Benito y Gatell, 2005).

Grado de recomendación A: El tratamiento para la infección por VIH debe ofrecerse cuando la cifra de linfocitos CD4 está entre 250-350 células. Existen diversas pautas terapéuticas, ya sea de inicio o tardías (de rescate). La combinación de análogos de los nucleósidos con no análogos o inhibidores de proteasas se incluye prácticamente en todas ellas (Pedreira y Castro, 2006).

1.5. CONSECUENCIAS PSICOPATOLÓGICAS DEL CONSUMO DE OPIÁCEOS

En los dependientes de opiáceos está descrito una mayor prevalencia de trastornos mentales concomitantes que en la población general, fundamentalmente trastornos depresivos, de ansiedad y de personalidad. No está descrita una mayor prevalencia de trastornos psicóticos en este grupo de población. De cualquier forma, es difícil diferenciar si estos son cuadros inducidos por el consumo o no. Es decir, con frecuencia estos cuadros pueden anteceder al consumo, pueden ser secundarios a otros problemas asociados al consumo y no directamente debidos al efecto de los opiáceos (por ej. por el estilo de vida de estos adictos, por la problemática sociofamiliar asociada, etc) y, por último, dada la frecuente coocurrencia con el consumo de otras drogas, es posible que sean debidos a esas otras sustancias (cocaína, alcohol, cannabis).

Una forma de valorar las posibles consecuencias psicopatológicas del consumo de opioides sería estudiar sujetos que toman estas sustancias por motivos médicos y no son adictos, aunque en estos sujetos existen otras posibles variables de confusión que pueden oscurecer la relación entre opioides y psicopatología, como son la presencia de una enfermedad médica subyacente o síntomas como el dolor crónico para el cual se usan frecuentemente y que por sí conlleva una serie de alteraciones psicopatológicas.

1.5.1. Categorías diagnósticas de las clasificaciones internacionales

Son varias las categorías reconocidas por la clasificación DSM-IV TR como posibles trastornos que pueden ser inducidos por los opiáceos, aunque muchos de ellos con poca evidencia empírica (Tabla 4). Se describen cambios conductuales y psicopatológicos reconocidos en cada categoría.

Tabla 4. Trastornos inducidos por opiáceos reconocidos por el DSM-IV

F11.00 Intoxicación por opiáceos [292.89]
F11.04 Intoxicación por opiáceos, con alteraciones perceptivas

F11.3 Abstinencia de opiáceos [292.0]
F11.03 Delirium por intoxicación por opiáceos [292.81]
F11.51 Trastorno psicótico inducido por opiáceos, con ideas delirantes [292.11] Especificar si: De inicio durante la intoxicación
F11.52 Trastorno psicótico inducido por opiáceos, con alucinaciones [292.12] Especificar si: De inicio durante la intoxicación
F11.8 Trastorno del estado de ánimo inducido por opiáceos [292.84] Especificar si: De inicio durante la intoxicación
F11.8 Trastorno sexual inducido por opiáceos [292.89] Especificar si: De inicio durante la intoxicación
F11.8 Trastorno del sueño inducido por opiáceos [292.89] Especificar si: De inicio durante la intoxicación/De inicio durante la abstinencia
F11.9 Trastorno relacionado con opiáceos no especificado [292.9]

En la CIE-10 los trastornos inducidos por el consumo de drogas en general se clasifican de la siguiente forma (Tabla 5):

Tabla 5. Trastornos inducidos por el consumo de drogas

F11.5 Trastorno psicótico
F11.50 esquizofreniforme
F11.51 con predominio de ideas delirantes
F11.52 con predominio de alucinaciones
F11.53 con predominio de síntomas polimorfos
F11.54 con predominio de síntomas depresivos
F11.55 con predominio de síntomas maníacos
F11.56 trastorno psicótico mixto
F11.6 Síndrome amnésico
F11.7 Trastorno psicótico residual y de comienzo tardío inducido
F11.70 con reviviscencias (“flashbacks”)
F11.71 Trastorno de la personalidad o del comportamiento
F11.72 Trastorno afectivo residual
F11.73 Demencia inducida
F11.74 Otro deterioro cognoscitivo persistente
F11.75 Trastorno psicótico de comienzo tardío inducido
F11.8 Otros trastornos mentales o del comportamiento
F11.9 Trastorno mental o del comportamiento sin especificación

1.5.2. Criterios para el diagnóstico de las consecuencias psicopatológicas del consumo de opiáceos

Los criterios del DSM IV-R para las consecuencias psicopatológicas del consumo de opiáceos se resumen en las tablas 6,7,8,9 y 10.

Tabla 6. Criterios para el diagnóstico de delirium por intoxicación por sustancias

<p>A. Alteración de la conciencia (p. ej., disminución de la capacidad de prestar atención al entorno) con reducción de la capacidad para centrar, mantener o dirigir la atención. Cambio en las funciones cognoscitivas (como deterioro de la memoria, desorientación, alteración del lenguaje) o presencia de una alteración perceptiva que no se explica por una demencia previa o en desarrollo.</p>
<p>C. La alteración se presenta en un corto período de tiempo (habitualmente en horas o días) y tiende a fluctuar a lo largo del día.</p>
<p>D. Demostración, a través de la historia, de la exploración física y de las pruebas de laboratorio, de (1) o (2). (1) los síntomas de los Criterios A y B se presentan durante la intoxicación por la sustancia (2) el consumo de medicamentos se estima relacionado etiológicamente con la alteración.</p>
<p>Nota: Este diagnóstico debe hacerse en lugar del diagnóstico de intoxicación por sustancias sólo cuando los síntomas cognoscitivos excedan de los que son propios del síndrome de intoxicación y cuando los síntomas sean de la suficiente gravedad como para merecer una atención clínica independiente. Códigos para el delirium por intoxicación por (sustancia específica): F11.03 Opiáceos [292.81].</p>

Tabla 7. Criterios para el diagnóstico de trastorno psicótico inducido por sustancias

<p>A. Alucinaciones o ideas delirantes. Nota: No incluir las alucinaciones si el sujeto es consciente de que son provocadas por la sustancia.</p>
<p>B. A partir de la historia clínica, la exploración física o los exámenes de laboratorio, hay pruebas de (1) o (2): (1) los síntomas del Criterio A aparecen durante o en el mes siguiente a una intoxicación por o abstinencia de sustancias (2) el consumo de un medicamento está etiológicamente relacionado con la alteración</p>
<p>C. La alteración no se explica mejor por la presencia de un trastorno psicótico no inducido por sustancias. Las pruebas de que los síntomas no son atribuibles a un trastorno psicótico no inducido por sustancias pueden ser las siguientes: los síntomas preceden al inicio del consumo de la sustancia (o al consumo del medicamento); los síntomas persisten durante un período sustancial de tiempo (p. ej., alrededor de 1 mes) tras la abstinencia aguda o la intoxicación grave, o son claramente excesivos en relación con lo que cabría esperar por el tipo o la cantidad de la sustancia utilizada o la duración de su</p>

<p>uso, o hay otros datos que sugieren la existencia de un trastorno psicótico no inducido por sustancias (p. ej., una historia de episodios recidivantes no relacionados con sustancias).</p>
<p>D. La alteración no aparece exclusivamente en el transcurso de un delirium.</p>
<p>Nota: Debe realizarse este diagnóstico en lugar del diagnóstico de intoxicación por sustancias o abstinencia de sustancias únicamente si los síntomas son excesivos en relación con los habitualmente asociados al síndrome de intoxicación o abstinencia y cuando los síntomas son de suficiente gravedad como para merecer atención clínica independiente. Código para el trastorno psicótico inducido por sustancia específica: F11.51 Opiáceos, con ideas delirantes [292.11]; F11.52 Opiáceos, con alucinaciones [292.12].</p>
<p>Especificar si:</p> <p>De inicio durante la intoxicación: si se cumplen los criterios para la intoxicación por la sustancia y los síntomas aparecen durante la intoxicación</p> <p>De inicio durante la abstinencia: si se cumplen los criterios para la abstinencia de la sustancia y los síntomas aparecen durante o poco tiempo después del síndrome de abstinencia</p>

Tabla 8. Criterios para el diagnóstico de trastorno del estado de ánimo inducido por sustancias

<p>A. En el cuadro clínico predomina una notable y persistente alteración del estado de ánimo caracterizada por uno (o ambos) de los siguientes estados:</p> <p>(1) estado de ánimo depresivo o notable disminución de intereses o del placer en todas o casi todas las actividades</p> <p>(2) estado de ánimo elevado, expansivo o irritable</p>
<p>B. A partir de la historia clínica, la exploración física o los exámenes de laboratorio, hay pruebas de que (1) o (2):</p> <p>(1) los síntomas del Criterio A aparecen durante o en el mes siguiente a una intoxicación o abstinencia</p> <p>(2) el empleo de un medicamento esta etiológicamente relacionado con la alteración</p>
<p>C. La alteración no se explica mejor por la presencia de un trastorno del estado de ánimo que no sea inducido por sustancias. Las pruebas de que los síntomas no son atribuibles a un trastorno del estado de ánimo no inducido por sustancias pueden ser las siguientes: los síntomas preceden al inicio del consumo de la sustancia (o al consumo del medicamento); los síntomas persisten durante un período sustancial de tiempo (p. ej., alrededor de 1 mes) después del final de la abstinencia aguda o la intoxicación grave, o son claramente excesivos respecto a lo que sería esperable dado el tipo o la cantidad de la sustancia utilizada o la duración de su uso; o hay otros datos que sugieren la existencia independiente de un trastorno del estado de ánimo no inducido por sustancias (p. ej., una historia de episodios depresivos mayores recidivantes).</p>
<p>D. La alteración no aparece exclusivamente en el transcurso de un delirium.</p>

E. Los síntomas provocan malestar clínico significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.
<p>Nota: Este diagnóstico debe hacerse en lugar de un diagnóstico de intoxicación por sustancias o abstinencia de sustancias únicamente si los síntomas exceden de los normalmente asociados con el síndrome de intoxicación o abstinencia y cuando son de suficiente gravedad como para merecer una atención clínica independiente.</p> <p>Código para trastorno del estado de ánimo inducido por (sustancia específica): F11.8 Opiáceos [298.84].</p>
<p>Especificar tipo:</p> <p>Con síntomas depresivos: si el estado de ánimo predominante es depresivo</p> <p>Con síntomas maníacos: si el estado de ánimo predominante es elevado, eufórico o irritable</p> <p>Con síntomas mixtos: si hay tanto síntomas de manía como de depresión sin que ninguno de ellos predomine</p>
<p>Especificar si:</p> <p>De inicio durante la intoxicación: si se cumplen los criterios para la intoxicación por la sustancia y los síntomas aparecen durante la intoxicación</p> <p>De inicio durante la abstinencia: si se cumplen los criterios para la abstinencia de la sustancia y los síntomas aparecen durante o poco tiempo después del síndrome de abstinencia</p>

Tabla 9. Criterios para el diagnóstico de trastorno sexual inducido por sustancias

A. Trastorno sexual clínicamente significativo, que provoca malestar acusado o dificultad en las relaciones interpersonales.
<p>B. A partir de la exploración física, la historia clínica y los hallazgos de laboratorio, hay pruebas de que el trastorno sexual se explica en su totalidad por el consumo de sustancias, como se manifiesta en los casos siguientes (1) o (2):</p> <p>(1) los síntomas del Criterio A aparecen durante o en los 30 días siguientes a la intoxicación por la sustancia</p> <p>(2) el consumo del medicamento esta etiológicamente relacionado con la alteración</p>
<p>C. La alteración no se explica mejor por la presencia de un trastorno sexual no inducido por sustancias, como lo demuestra el hecho de que los síntomas preceden al inicio del consumo o la dependencia de la sustancia (o consumo de fármacos); los síntomas persisten durante un tiempo sustancial (p. ej., 1 mes) después de haber finalizado la intoxicación, o son excesivos en relación con lo que cabría esperar, dados el tipo o la cantidad de la sustancia usada o la duración de su consumo o bien hay pruebas de la existencia de un trastorno sexual independiente no inducido por sustancias (p. ej., una historia de episodios recurrentes no relacionados con sustancias).</p>
<p>Nota: Este diagnóstico debe establecerse en lugar del diagnóstico de intoxicación por sustancias sólo si el trastorno sexual es excesivo en comparación con el que se presenta du-</p>

<p>rante la intoxicación y si el trastorno es de suficiente gravedad como para merecer atención clínica independiente. Codificar trastorno sexual inducido por (sustancia específica): F11.8 Opiáceos [292.89].</p>
<p>Especificar si: Con alteración del deseo Con alteración de la excitación Con alteración del orgasmo Con dolor sexual</p> <p>Especificar si: Con inicio durante la intoxicación: cuando se cumplen los criterios para la intoxicación por sustancias y los síntomas aparecen durante su curso.</p>

Tabla 10. Criterios para el diagnóstico de trastorno del sueño inducido por consumo de sustancias

<p>A. Alteración prominente del sueño de suficiente gravedad como para merecer una atención clínica independiente.</p>
<p>B. A partir de la historia clínica, la exploración física, o los hallazgos de laboratorio, hay pruebas de que (1) o (2): (1) los síntomas del Criterio A aparecen durante la intoxicación o la abstinencia, o dentro del mes siguiente (2) el fármaco esta relacionado etiológicamente con la alteración del sueño</p>
<p>C. La alteración no se explica mejor por la presencia de un trastorno del sueño no inducido por sustancias. Entre las pruebas que demuestran que los síntomas se explicarían mejor por la presencia de un trastorno del sueño no inducido por sustancias se incluyen las siguientes: la aparición de los síntomas precede al consumo de la sustancia (o fármaco); los síntomas persisten por un período considerable de tiempo (p. ej., alrededor de 1 mes) tras el período agudo de abstinencia o intoxicación grave, o exceden claramente de los que cabría esperar teniendo en cuenta el tipo o la cantidad de sustancia consumida o la duración de este consumo; o existen otras pruebas que sugieren la existencia de un trastorno del sueño no inducido por sustancias independiente (p. ej., una historia de episodios de carácter recurrente no relacionados con sustancias).</p>
<p>D. La alteración no aparece exclusivamente en el transcurso de un delirium.</p>
<p>E. La alteración provoca malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.</p>
<p>Nota: Sólo debe efectuarse este diagnóstico en vez del de intoxicación por sustancias o abstinencia de sustancias cuando los síntomas excedan de los que habitualmente se asocian con la intoxicación o el síndrome de abstinencia, y cuando sean de la suficiente gravedad como para merecer una atención clínica independiente. Código para el trastorno del sueño inducido por (sustancia específica): F11.8 Opiáceos [292.89].</p>

<p>Especificar tipo:</p> <p>Tipo insomnio: si el insomnio es la alteración del sueño predominante</p>
<p>Tipo hipersomnias: si la hipersomnias es la alteración del sueño predominante</p> <p>Tipo parasomnias: si una parasomnias es la alteración del sueño predominante</p> <p>Tipo mixto: si hay más de una alteración del sueño y ninguna predomina</p>
<p>Especificar si:</p> <p>De inicio durante la intoxicación: si se cumplen los criterios para intoxicación por la sustancia y los síntomas aparecen durante el síndrome de intoxicación.</p> <p>De inicio durante la abstinencia: si se cumplen los criterios para abstinencia de la sustancia y los síntomas aparecen durante o poco tiempo después del síndrome de abstinencia.</p>

Durante la administración aguda y de breve período, los opiáceos producen típicamente un aumento de la somnolencia y de la profundidad subjetiva del sueño. La administración aguda de opiáceos disminuye el sueño REM, dando lugar a un ligero cambio global de la cantidad total de sueño y del estado vigil. La administración crónica de opiáceos produce tolerancia a los efectos sedantes en la mayoría de los individuos, algunos de los cuales empiezan a quejarse ya de insomnio, tal como demuestran los estudios polisomnográficos, que revelan un aumento del estado vigil y una reducción del tiempo total de sueño. La abstinencia de opiáceos se acompaña típicamente de quejas de hipersomnias, si bien existen pocos trabajos objetivos que demuestren este hecho (APA, 2002).

1.5.3. Estudios clínicos y experimentales sobre los efectos psicopatológicos posiblemente inducidos por opiáceos

Las alteraciones psiquiátricas más frecuentes en dependientes de opiáceos son los cuadros depresivos, de ansiedad y los trastornos de personalidad, que pueden ser inducidos o independientes del consumo de opiáceos (Strain, 2002). Está descrita la posibilidad de un cuadro depresivo tras la abstinencia de opiáceos, con una clínica similar a un cuadro depresivo primario (Lejoyeux y cols., 2000), por lo que se podría considerar un trastorno afectivo orgánico. Así en un estudio con 24 pacientes en pauta de retirada de metadona, usando la escala POMS, observan un aumento de la puntuación en la mitad de los pacientes, con presencia de disforia, insomnio, pérdida de apetito y quejas somáticas. Los autores concluyen que el síndrome afectivo orgánico es frecuente en los procesos de desintoxicación de metadona y se asocia con una peor evolución (Kanof y cols., 1993).

Un síntoma frecuente en adictos es la disforia. Esta se ha considerado que puede ser en parte secuela farmacológica de la dependencia basándose en una correlación entre la presencia de disforia y la abstinencia de opioides, así la

administración de naloxona inducía disforia en correlación con los síntomas de abstinencia y, según los autores, dicha disforia puede contribuir al inicio y mantenimiento del consumo y a los altos porcentajes de síndromes afectivos en adictos (Handelsman y cols., 1992).

Con el uso de otros opiáceos como la pentazocina se han descrito casos de depresión y psicosis, pero la mayoría lo usaban para paliar la abstinencia de heroína (Lahmeyer y Steingold, 1980). Otros autores concluyen que con el uso de pentazocina es más frecuente la depresión y, menos frecuente, en relación con la abstinencia, la presencia de psicosis tóxicas, cuadros alucinatorios y estados paranoides (Kane y Pokorny, 1975). Con este opiáceo, en pacientes hospitalizados por patología médica, se han descrito alucinaciones, pensamientos bizarros, desorientación y agitación, siendo un efecto dosis dependiente (Miller, 1975).

Existe muy poca evidencia sobre la capacidad de los opiáceos de inducir cuadros psicóticos, aunque es otro cuadro reconocido por el DSM-IV. Se han descrito algunos casos como un cuadro de psicosis relacionada con el uso de dextrometorfano asociado a pseudoefedrina (Soutullo y cols., 1999). Otro caso de psicosis por dextrometorfano se explicó por sus propiedades serotoninérgicas, sigma-1 opioidérgica y su antagonismo NMDA (Miller, 2005). Sin embargo, parece más frecuente la descripción de casos de psicosis con la discontinuación de metadona (Lejoyeux y cols., 2000), lo que puede sugerir incluso el efecto opuesto, es decir, algún efecto beneficioso como antipsicótico.

La posibilidad de que los trastornos mentales descritos en adictos estén relacionados más con otros factores asociados que con el propio consumo se apoya por ejemplo en que no observan más trastornos psiquiátricos en sujetos que usaban mayores dosis de buprenorfina respecto a los que usaban menos dosis (Phan y cols., 05).

Con el uso de opiáceos para el dolor, se han descrito los siguientes efectos adversos: 25% de pacientes con problemas de sueño, 23% con pérdida de apetito y 18% con disfunciones sexuales. También referían una peor función cognitiva pero estaba relacionado con su estado psicológico y la severidad del dolor (Brown y cols., 2006).

Hay diversos estudios sobre los efectos cognitivos de los opiáceos con resultados contradictorios, existiendo nuevamente posibles factores de confusión que hay que considerar. Así unos autores refieren que existen mínimas alteraciones con el uso de opioides en administración parenteral, incluso en algunos sujetos podía observarse una mejor función cognitiva y disminuir los síntomas de delirium (Ersek y cols., 2004). Otros autores refieren frecuentes alteraciones, hasta un 60% de sujetos con abuso de opiáceos presentaban alteraciones de dos o más test neuropsicológicos, que se recuperaban con la abstinencia (Davis y cols., 2002). Por último, otros autores observan frecuentes cambios cognitivos en una amplia batería de test neuropsicológicos en adictos en pro-

gramas de mantenimiento con metadona: alteración en la velocidad psicomotora, en la memoria de trabajo, o en toma de decisiones, sin alteraciones en la memoria a largo plazo, flexibilidad conceptual o en la estimación temporal (Mintzer y Stitzer, 2002).

Igualmente es controvertida la posibilidad de inducción de delirium con el consumo de opiáceos, habitualmente los casos descritos tienen alguna patología médica de base o están tomando otros fármacos. Así se ha referido un incremento de riesgo de delirium por opiáceos en pacientes hospitalizados (Gaudreau y cols., 2005), casos de delirium con el uso de meperidina en un paciente con fallo renal (Stock y cols., 1996) o por el uso concomitante de morfina y ranitidina (Martínez-Abad y cols., 1988).

Las disfunciones sexuales inducidas por opiáceos, como hemos señalado están también reconocidas por el DSM (Clayton y cols., 1998). Entre 25 adictos en programa de mantenimiento con metadona se describieron disfunciones en 5 de ellos, en relación con el uso de mayores dosis y con la presencia de más síntomas psicológicos, por lo que los autores indican que pueden ser debidas más a los trastornos psiquiátricos coexistentes que a los propios opiáceos (Spring y cols., 1992).

Las alteraciones del sueño son frecuentes, fundamentalmente con la abstinencia de opiáceos en adictos. En un programa de mantenimiento con metadona, hasta un 75% refirieron problemas de sueño, que se asociaron a variables como el consumo de benzodiazepinas, la presencia de dolor crónico o de otros trastornos psiquiátricos y los años de consumo de opiáceos (Peles y cols., 2006).

Por lo tanto, están descritas un amplio rango de alteraciones psicopatológicas inducidas por el consumo de opiáceos pero con escasa evidencia empírica de que estas sean consecuencia directa de los efectos farmacológicos de estos, lo que contrasta con el amplio uso médico que se hace de estos fármacos y la larga experiencia temporal con ellos.

Grado de recomendación A: En todo adicto a opiáceos hay que realizar una exploración psicopatológica detallada dada la frecuente comorbilidad psiquiátrica de estos sujetos.

La dependencia de opiáceos se asocia a una elevada comorbilidad de trastornos del humor y ansiedad debido fundamentalmente a otras variables asociadas al consumo, más que a un efecto farmacológico directo. Nivel de evidencia 2.

El consumo de opiáceos por sí solo tiene escaso riesgo de producir manifestaciones psicóticas y deterioro cognitivo. Nivel de evidencia 2.

1.6. CONSECUENCIAS SOCIOFAMILIARES Y LEGALES DEL CONSUMO DE OPIÁCEOS

El abuso de opiáceos inicialmente solo tuvo 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 sanitarios (San, 2005).

A lo largo de los ochenta y principios de los noventa la “epidemia” del consumo de heroína en forma de inyección ocasionó en España un gran aumento de la mortalidad juvenil, de la demanda de atención sanitaria y de la delincuencia contra la propiedad (Barrio, 1993), generando intensa alarma social y siendo la responsable de que las drogas llegaran a percibirse como uno de los tres principales problemas de la población, junto el paro y el terrorismo. Es de destacar la alta mortalidad que en España ha causado directa o indirectamente el consumo de sustancias (epidemia del VIH entre los pacientes adictos, reacciones agudas a la administración de heroína, suicidios, accidentes de tráfico, etc.) (De la Fuente y cols., 2006).

El perfil de la mayor parte de los usuarios (Madoz-Gúrpide y Ochoa, 2003) es el de un joven (media de edad 27,6 años) varón (83,7%) soltero (71,4%), que convive con su familia de origen (76,6%), si bien con un alto porcentaje de conflictividad provocada por el consumo (47%). El 13,9% de los sujetos tenía en fratría algún hermano consumidor activo, y se pudo encontrar patología psiquiátrica tanto en los padres (19,1%) (alcoholismo preferentemente) como en las madres (6,7%) (frecuentemente trastorno afectivo reactivo a las situación de consumo del paciente). La mayor parte habían cursado el graduado escolar (45,5%); el 46% eran obreros de profesión y el 39,8% empleados. Casi la mitad (49,7%) se encontraban en situación laboral de paro sin cobrar subsidio.

En la actualidad, algunos países presentan una tendencia que apunta a un aumento de la media de edad de la población de consumidores de opiáceos y en algunos de los nuevos estados miembros de la Unión Europea los consumidores de opiáceos que se someten a tratamiento por primera vez parecen ser relativamente jóvenes. En algunos países el consumo por vía parenteral lleva algún tiempo en declive entre los nuevos consumidores de opiáceos que solicitan tratamiento, y en Europa en su conjunto menos de la mitad de los nuevos pacientes que solicitan tratamiento por consumo de opiáceos declaran actualmente inyectarse. Esta tendencia no se sostiene con carácter general en

los nuevos estados miembros, donde la vía parenteral sigue siendo la forma predominante de consumo de heroína entre los consumidores que acceden a los servicios (Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías, 2005).

1.6.1. Problemas familiares y laborales

Es común describir trastornos de conducta que conllevan consecuencias sociales en la familia con inagotables fuentes de adversidades, con una alteración de la dinámica de la misma, fugas del domicilio, convivencia problemática, separaciones conyugales, disgregación, etc. Los vínculos afectivos originados durante el proceso adictivo se desvanecen después de una real y efectiva deshabitación, a menos que puedan reestructurarse en una nueva base en que apoyarse (Soler-Insa, 1981).

La adicción a los opiáceos se consideró como una desviación del orden social, y posteriormente, como un trastorno del comportamiento. A partir de esta concepción 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 (San, 2005).

Ya desde los inicios de los años ochenta se constata que el dependiente a opiáceos está expuesto a la degradación personal y social. Hay una limitación de sus intereses vitales, vive para abastecerse de la sustancia, manifestando egocentrismo e inmadurez, siendo común una ausencia de interrelación e integración social que le impide el poder en muchos casos con los compromisos laborales. Hay un abandono de los estudios, trabajo, horarios, etc., que abocan a la persona en muchos casos a ámbitos marginales (Soler Insa, 1981).

1.6.2. Problemas legales

No es raro que el usuario de heroína a medio plazo llegue a subsistir de la venta del producto, falsificación de recetas, prostitución o robos. Se trata de una delincuencia muy concreta, siempre dirigida a la obtención de heroína. Son infrecuentes los actos de extrema violencia, siendo por lo general problemas legales relacionados con atentados a la salud pública, tráfico de droga o delito contra la propiedad (De la Fuente y cols., 2006).

La regulación concreta de los delitos relativos al tráfico de drogas se encuentra en la legislación española en los artículos 368 y siguientes del Código Penal de 1995, vigentes desde el día 25 Mayo de 1996 y sometidos a reforma parcial operada por la Ley Orgánica 15/2003 de 25 de Noviembre, que entró en vigor el día 1 de octubre de 2004 y modificó el texto de varios de estos preceptos (Herrero, 2005). De esta regulación y de la producción jurisprudencial se concluye que:

- 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 dicha sustancia destinada al autoconsumo de su poseedor y sin ánimo de transmisión a otras personas. Sin embargo, la intención delictiva de tráfico de sustancia se presume cuando lo poseído supera ampliamente 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 del tráfico ilegal de la droga incautada a personas que afirman ser consumidora 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 gravemente dañosas para la salud y drogas que no causan este 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 menores de 18 años o disminuidos psíquicos (Herrero, 2005).

1.7. ASPECTOS GENERALES DEL TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS

Los tratamientos farmacológicos para la adicción a opiáceos que se utilizan en la actualidad lo conforman dos grupos de sustancias que actúan sobre receptores cerebrales específicos; unas bloqueando el efecto de los opiáceos (antagonistas) y otras mimetizándolo (agonistas). Dependiendo de si el objetivo es la abstinencia total o la sustitución del opiáceo, se utilizarán unas u otras. Conocer las características de cada tratamiento y sus diferencias nos ayudara a orientar la mejor elección para cada paciente.

1.7.1. Tratamiento de mantenimiento con agonistas

Es una intervención médica frente a la dependencia de opiáceos utilizando fármacos agonistas bajo prescripción controlada. Estos fármacos, al tener una actividad en el cerebro similar a los opiáceos objeto de abuso, alivian los síntomas de abstinencia y bloquean el deseo por consumir opiáceos ilegales. Los agonistas opiáceos utilizados en el tratamiento de mantenimiento son: la metadona, el levo alfa acetil metadol, la morfina, la diamorfina y la buprenorfina (un agonista parcial).

El tratamiento de mantenimiento con agonistas proporciona al paciente adicto la oportunidad de reducir su exposición a conductas de riesgo y de mejorar en los aspectos sociales y de salud antes de centrarse en la dimensión física de la dependencia. Generalmente, se considera el tratamiento de mantenimiento con agonistas para los individuos a los que les resulta difícil abandonar el consumo y mantener la abstinencia. Es deseable que los fármacos opiáceos que utilicemos tengan una mayor duración de acción que la sustancia que están reemplazando, de modo que se retrase la aparición de la abstinencia y se reduzca la frecuencia de administración. Esto permite al paciente centrarse en las actividades de la vida cotidiana sin tener la necesidad de buscar y administrarse opiáceos. Además, el tratamiento de mantenimiento ayuda a romper los vínculos con la actividad delictiva y facilita el proceso de cambio del estilo de vida.

1.7.2. Tratamiento con antagonistas

Los fármacos antagonistas, que bloquean o revierten los efectos de otros opiáceos, constituyen el otro grupo de sustancias para el tratamiento de la dependencia de opiáceos. Estos ocupan los receptores opiáceos impidiendo la unión de cualquier agonista del receptor y por tanto bloqueando sus efectos. Sin embargo, no mejoran el ansia por el consumo. Si alguien se autoadministra un antagonista y un opiáceo al mismo tiempo, los efectos del opiáceo se blo-

quean porque no pueden actuar sobre el cerebro de la forma acostumbrada y la persona puede presentar un síndrome de abstinencia. La naltrexona es el antagonista opiáceo más utilizado en el tratamiento de la dependencia de heroína.

Las diferencias mas importantes entre tratamientos de mantenimiento con agonistas y tratamiento con antagonistas aparecen en la tabla 12.

Tabla 11. Diferencias entre agonista y antagonista opiáceo

Agonista	Antagonista
Tratamiento sustitutivo	Tratamiento de bloqueo
Actúa de forma similar a los opiáceos	Bloquea la acción de los opiáceos
Estimula los receptores de opiáceos	Bloquea en los receptores la unión de opiáceos y por tanto su actividad en el cerebro
Mejora o suprime el deseo por los opiáceos	No mejora el deseo de consumir opiáceos
No produce sensación de euforia (excepto la morfina y heroína)	No produce sensación de euforia
Produce dependencia física	No produce dependencia física
Metadona, LAAM, morfina, heroína	Naltrexona, naloxona

1.7.3. Aspectos comunes de los tratamientos de mantenimiento con agonistas opiáceos

Indicaciones y contraindicaciones

El tratamiento de mantenimiento con fármacos agonistas está indicado en sujetos dependientes de opiáceos que no buscan un tratamiento orientado a la abstinencia o que han fracasado repetidamente en sus intentos para conseguir desintoxicarse y mantenerse luego sin consumir.

Las contraindicaciones tiene que ver con pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a la sustancia o cualquiera de los componentes del vehículo utilizado para su administración, pacientes en tratamiento activo con antagonistas opiáceos o con inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAOs).

Es muy importante explicar claramente al paciente que sustancia es la que se le va a administrar, cuales son sus características farmacológicas y efectos secundarios, en que consiste el tratamiento sustitutivo de mantenimiento y posibles alternativas.

Control de tóxicos en orina

Aunque es un aspecto que aún genera polémica sigue siendo un elemento indispensable en la valoración inicial del paciente. Además es un parámetro objetivo de gran utilidad a la hora de evaluar eficacia.

Será útil siempre que cumpla las siguientes condiciones:

- Formando parte del plan terapéutico para el paciente.
- Los controles de orina deben estar supervisados por algún profesional del centro.
- La frecuencia de los controles debe ajustarse según el tiempo en programa, disponibilidad del paciente (p.e. actividad laboral) y régimen de dosis para llevarse.

Grado de recomendación B: Es recomendable la utilización de controles de orina durante el seguimiento para objetivar la abstinencia y evaluar la eficacia del mismo.

Retención y duración del tratamiento

La retención o permanencia del paciente en el tratamiento de mantenimiento es condición necesaria pero no suficiente para conseguir sus efectos beneficiosos y de hecho la mayoría de intervenciones están orientadas a favorecer dicha retención.

Recomendaciones grado B:

- ***Para conseguir mejorar la retención es aconsejable (Glezen y Lowery, 1999; Rodríguez-Martos, 1994):***
 - ***Facilitar la accesibilidad y la rápida admisión al tratamiento.***
 - ***Horarios amplios que afecten lo menos posible la actividad normalizada del paciente.***
 - ***Asegurar que el paciente recibe la dosis que necesita.***
 - ***Ofrecer servicios de calidad, cohesionados en un continuum.***
 - ***Asegurar el acceso del paciente al equipo terapéutico; sobre todo a su terapeuta de referencia.***
 - ***Evitar la masificación y los estigmatizantes.***
 - ***Asegurar el entrenamiento y formación adecuados del personal.***

A pesar de que hay evidencias contrastadas de la utilidad de los tratamientos de mantenimiento, no existen referencias claras sobre cual debe ser la duración óptima de los mismos (Duro y Casas, 1993; Ward y cols., 1998). Aún en pacientes que han logrado estar abstinentes en el consumo de opiáceos ilegales y que han conseguido una integración y estabilidad psicosocial durante un periodo prolongado de tiempo, la opción de un mantenimiento por tiempo indefinido puede ser válida.

Grado de recomendación B: Aunque no existen evidencias de un tiempo óptimo de duración del tratamiento se aconseja que no sea inferior a dos años.

Supresión del tratamiento

Es importante recordar que:

- El objetivo principal del tratamiento de la dependencia de opiáceos es que el paciente no consuma opiáceos ilegales y mejore su calidad de vida.
- El objetivo principal no es la supresión del tratamiento en cuanto se haya alcanzado la abstinencia. En algunos casos esta permanencia debe prolongarse de forma indefinida.
- Una vez el paciente está estabilizado en el tratamiento, se mantiene abstinentemente de opiáceos de forma prolongada y ha cambiado, de forma clara, su estilo de vida, se puede plantear la supresión del mismo.
- El proceso de reducción de dosis se pondrá en marcha cuando el paciente y el equipo terapéutico coincidan en que es adecuado y factible. Excepcionalmente en contra de la opinión del paciente.
- En algunas ocasiones se deberá realizar a petición del paciente aún en contra del criterio médico.
- Aunque los programas de mantenimiento con agonistas deben considerar la posibilidad de retirada forzada del tratamiento ante conductas agresivas contra el personal o la estructura del centro, es recomendable buscar el traslado del paciente a otro centro donde continúe con el tratamiento.

Grado de recomendación B: La supresión del tratamiento de mantenimiento con agonistas debe ser una decisión consensuada con el paciente en la que se tengan en cuenta las características y circunstancias de cada caso.

1.7.4. Aspectos generales de los tratamientos de mantenimiento con antagonistas opiáceos

Indicaciones y contraindicaciones

El tratamiento de mantenimiento con antagonistas opiáceos está especialmente indicado en sujetos motivados para conseguir la abstinencia, por ejemplo por poco tiempo de evolución de la dependencia, situación sociolaboral favorable o procedentes de otros programas terapéuticos y desean mantener la abstinencia conseguida por dichos programas.

Las contraindicaciones son:

- Insuficiencia hepática aguda y/o hepatitis aguda.
- Dependencia actual a opiáceos o uso de medicamentos opiáceos.
- No haber superado el test de naloxona.
- Hipersensibilidad a la naltrexona.

Control de tóxicos en orina

Los controles de tóxicos en orina son útiles para controlar la eficacia del programa, al igual que ocurre en los programas con agonistas. No hay una frecuencia establecida, siendo más frecuentes al inicio del programa y más espaciados cuanto más tiempo lleve en este.

Retención y duración del tratamiento.

La mayor retención en el programa terapéutico va asociada a una mejora en la mayoría de las áreas afectadas por la adicción, por lo que es conveniente utilizar medidas complementarias para mejorar dicha retención, como son: programas estructurados, intervenciones psicoterapéuticas sobre la familia y el sujeto para incrementar la implicación en el programa y medidas de supervisión de la toma del fármaco.

Grado de recomendación A: Es muy recomendable utilizar medidas complementarias para mejorar la retención en el tratamiento, como son: programas altamente estructurados, intervenciones psicoterapéuticas sobre la familia y el sujeto para incrementar la implicación en el programa y medidas de supervisión de la toma del fármaco.

El tratamiento con antagonistas habrá de prolongarse por un mínimo de varios meses, aunque suele extenderse durante largo tiempo. El terapeuta, de acuerdo con el paciente, determinará el momento indicado para suspender el tratamiento. De forma previa, podrá acordarse la administración intermitente del mismo espaciando de forma progresiva las dosis administradas. Inicialmente se planteaba una duración del tratamiento aproximada de un año, la tendencia es hacia la prolongación en el tiempo, al igual que se realiza con otras alternativas terapéuticas para la adicción a opiáceos.

Grado de recomendación B: La finalización del tratamiento va a estar condicionada por la evolución del adicto, por los cambios realizados por el adicto durante el tratamiento en las áreas sociolaboral y familiar, los deseos de consumo y las estrategias desarrolladas para hacer frente a las situaciones de riesgo.

La duración del tratamiento con antagonistas opiáceos puede prolongarse varios años en ciertos casos.

Grado de recomendación A: Si existen 2-3 recaídas durante el primer año con el tratamiento con naltrexona debería plantearse la derivación a programas con agonistas opiáceos.

1.8. RESUMEN DE EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

Evidencias

Recomendaciones

Nivel 1	Grado A
<p>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.</p> <p>Junto a la intoxicación o sobredosis por opiáceos y al síndrome de abstinencia, relacionados directamente con las características farmacológicas de estas drogas y las de presentación más frecuente en la clínica, existen un conjunto de patologías no infecciosas que afectan a diferentes órganos y sistemas y cuyo mecanismo patogénico, en algunos casos, está aún por determinar.</p> <p>Son las patologías infecciosas las más frecuentes y han llegado a motivar entre el 30 y el 60 % de los ingresos hospitalarios de los heroínómanos. Por lo general, se asocian 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.</p> <p>Las principales estrategias de prevención e intervención frente a la patología infecciosa de la hepatitis son la detección precoz, la educación para la salud y la vacunación activa</p>	<p>El tratamiento para la infección por VIH debe ofrecerse cuando la cifra de linfocitos CD4 está entre 250-350 células. Existen diversas pautas terapéuticas, ya sea de inicio o tardías (de rescate). La combinación de análogos de los nucleósidos con no análogos o inhibidores de proteasas se incluye prácticamente en todas ellas</p> <p>En todo adicto a opiáceos hay que realizar una exploración psicopatológica detallada dada la frecuente comorbilidad psiquiátrica de estos sujetos.</p> <p>Es muy recomendable utilizar medidas complementarias para mejorar la retención en el tratamiento, como son: programas altamente estructurados, intervenciones psicoterapéuticas sobre la familia y el sujeto para incrementar la implicación en el programa y medidas de supervisión de la toma del fármaco.</p> <p>Si existen 2-3 recaídas durante el primer año con el tratamiento con naltrexona debería plantearse la derivación a programas con agonistas opiáceos.</p>
<p>Nivel 2</p> <p>La ratio de mortalidad anual por sobredosis de opiáceos se sitúa hoy en día en</p>	<p>Grado B</p> <p>Cuando un usuario de drogas inicia un tratamiento en un recurso, ya sea específico o no, debe realizarse una batería de estudios complementarios para el diagnóstico de posibles complicaciones, así como la correcta derivación a otros dispositivos siempre que sea necesario.</p>

Evidencias

tre el 1 y el 3%, producida por diferentes mecanismos, siendo el mas importante el policonsumo de drogas, particularmente depresores del SNC como el alcohol o las benzodiazepinas.

La dependencia de opiáceos se asocia a una elevada comorbilidad de trastornos del humor y ansiedad debido fundamentalmente a otras variables asociadas al consumo, más que a un efecto farmacológico directo.

El consumo de opiáceos por sí solo tiene escaso riesgo de producir manifestaciones psicóticas y deterioro cognitivo.

Recomendaciones

Es recomendable la utilización de controles de orina durante el seguimiento para objetivar la abstinencia y evaluar la eficacia de los tratamientos.

La finalización del tratamiento va a estar condicionada por la evolución del adicto, por los cambios realizados por el adicto durante el tratamiento en las áreas sociolaboral y familiar, los deseos de consumo y las estrategias desarrolladas para hacer frente a las situaciones de riesgo. Y debe ser una decisión consensuada con el paciente en la que se tengan en cuenta las características y circunstancias de cada caso.

La duración del tratamiento tanto con agonistas como con antagonistas opiáceos puede prolongarse varios años. Aunque no existen evidencias de un tiempo óptimo de duración del tratamiento se aconseja que no sea inferior a dos años, especialmente en el caso de los agonistas.

Para conseguir mejorar la retención en el tratamiento con agonistas es aconsejable:

- Facilitar la accesibilidad y la rápida admisión al tratamiento.
- Horarios amplios que afecten lo menos posible la actividad normalizada del paciente.
- Asegurar que el paciente recibe la dosis que necesita.

Ofrecer servicios de calidad, cohesionados en un continuum.

- Asegurar el acceso del paciente al equipo terapéutico; sobre todo a su terapeuta de referencia.
- Evitar la masificación y los estigmatizantes.
- Asegurar el entrenamiento y formación adecuados del personal.

2. Evaluación de la dependencia de opiáceos

2.1. INTRODUCCIÓN

La evaluación diagnóstica en adicciones se puede establecer por jerarquías que vayan desde la concepción global hasta aspectos parciales del problema. Se pueden resumir los métodos de obtención de la información en historia clínica, exploraciones complementarias y “diagnóstico clinimétrico” (cuestionarios, entrevistas...). Estos métodos se apoyan básicamente en la información que el paciente proporciona sobre su situación (autoinforme). Clásicamente se cuestionaba la veracidad de la información obtenida de los pacientes adictos; sin embargo, actualmente el autoinforme se considera fiable (Babor y cols., 1990). Sin embargo, se deben buscar métodos más objetivos que el autoinforme, cuando los datos que se solicitan tengan graves repercusiones para el paciente, p. ej. legales.

Existen tres parámetros básicos para evaluar la calidad de un instrumento de medida o para conocer sus propiedades psicométricas: consistencia interna, fiabilidad y validez (Badia y cols., 1997; Bulbena y cols., 2000). En las escalas de seguimiento debe añadirse un cuarto: la sensibilidad al cambio. Otros parámetros a considerar son la redundancia, la transferencia cultural y el “coste-utilidad” de uso de un instrumento determinado para el propósito del estudio.

2.2. ENTREVISTA CLÍNICA

La entrevista clínica es el principal instrumento del que se dispone para llegar a un adecuado conocimiento del paciente y del problema que padece, punto de partida para realizar una adecuada orientación diagnóstica y terapéutica. En la entrevista diagnóstica se deben considerar cinco aspectos: el contexto y las características del entrevistador; el manejo en las formas de relación entre paciente terapeuta, para establecer, controlar y mantenerla; el estudio, lo más detallado posible, de los signos y síntomas de su trastorno; la valoración del estado mental; y la técnica de entrevista utilizada (Othmer y Othmer, 1998).

La determinación de los objetivos terapéuticos sólo es posible desde el análisis de las necesidades de la persona que acude en demanda de asistencia. Por tanto, cualquier proceso terapéutico debe comenzar por una evaluación, lo más completa posible y, en cualquier caso, individualizada, de necesidades. Para ello, el punto de partida obligado, por lógica y por necesidad, es el de la cualidad de la demanda que se expresa.

La planificación de esta entrevista debe ser presidida por la flexibilidad. En esta línea puede ser interesante concebir la entrevista como un proceso secuencial en el que cada campo fuera explorado mediante preguntas “llave” de carácter general (Gimeno y cols., 2002).

A) Valoración del síndrome de dependencia

Es imprescindible hacer una evaluación del curso de la dependencia así como de la situación actual (incluirá por tanto el contexto favorecedor del consumo, la tolerancia actual, la historia de consumo, las sobredosis, etc.). El terapeuta deberá dirigir cuestiones destinadas a reunir pruebas para hacer el diagnóstico según signos y síntomas integrados en los criterios diagnósticos del DSM-IVTR y la CIE-10.

B) Valoración de los problemas relacionados

La valoración de los problemas asociados debe ser de carácter mutidimensional, explorando el grado de deterioro y la necesidad y prioridad de ayudas a poner en marcha. Se deberá de cuantificar y listar los problemas detectados durante las entrevistas y exploraciones complementarias y contar con la visión que de los mismos tiene el paciente y su grado de compromiso para su tratamiento.

C) Exploración del estado mental

Una mínima exploración del estado mental requiere la valoración de la apariencia, estado de consciencia y comportamiento psicomotor, así como el estado cognitivo, la capacidad de atención, concentración, lenguaje, pensamiento, orientación, memoria, afecto, etc. Se tendrán también en consideración los síntomas sobre alteraciones del estado de ánimo, percepción, contenido del pensamiento y síntomas somáticos, realizando una exploración de las funciones psicopatológicas básicas (Ochoa, 1999).

D) Exploración complementaria

Los pacientes adictos a heroína acuden a solicitar tratamiento prácticamente con el autodiagnóstico de dependencia. No obstante, el clínico debe de apoyarse en métodos objetivos que le ayuden realizar un diagnóstico más matizado. Por ello, es importante también detectar signos asociados al abuso/dependencia y las complicaciones médicas asociadas al consumo (Brugal y Rodríguez-Martos, 2006).

En consumidores de opiáceos, para realizar el adecuado diagnóstico y caracterización clínica es fundamental realizar una detallada anamnesis que incluya el comienzo del consumo de cada droga, el inicio del consumo regular y la aparición de características relevantes como son los fenómenos de tolerancia y abstinencia. Existen distintos cuestionarios que pueden ayudar a detectar población de riesgo y los distintos grados de dependencia. Sin embargo, no debe olvidarse que el diagnóstico es clínico. Con las exploraciones complementarias se puede evaluar las repercusiones médicas que produce el consumo de droga. Nivel de evidencia 2.

2.3. PRUEBAS DE LABORATORIO

Hasta la fecha, ninguna prueba biológica proporciona información suficiente para realizar un diagnóstico de dependencia. Aunque se han propuesto algunas exploraciones como la administración de naloxona a consumidores de opiáceos para objetivar la neuroadaptación (Loimer y cols., 1992), o la utilización de la pupilometría (Grunberger y cols., 1992), para valorar el estado de abstinencia, ninguna por si sola serviría como prueba diagnóstica.

Las determinaciones analíticas y radiológicas que se realizan de forma habitual en adictos son:

1. Hemograma.
2. Bioquímica básica que incluya colesterol, triglicéridos, función renal, hepática, tiempo de protrombina y pruebas de coagulación.
3. Serología luética de screening y confirmatoria (falsos positivos).
4. Detección de anticuerpos anti VIH (con consentimiento del paciente). Marcadores de hepatitis A, B, C y Delta.
5. Radiografía de tórax.
6. Test de embarazo. Algunas técnicas pueden dar falsos positivos en mujeres con consumo de heroína o metadona.
7. Test cutáneo de tuberculina (PPD).

Cualquier otra prueba sugerida por los antecedentes o la exploración (Gimeno y cols., 2002; Brugal y Rodríguez-Martos, 2006).

Por tanto las determinaciones de tóxicos en fluidos corporales utilizadas habitualmente aportan un resultado cualitativo dicotómico (presencia o no presencia del tóxico) y no cuantitativo.

La detección de tóxicos en fluidos corporales constituye hoy por hoy la herramienta mas fiable para objetivar el estado de abstinencia o consumo de un paciente y por tanto la exploración complementaria más útil para el seguimiento durante el tratamiento. Nivel de evidencia 2.

Grado de recomendación B: La detección de sustancias en matrices biológicas es la estrategia de confirmación diagnóstica más utilizada.

Grado de recomendación B: La detección de sustancias en matrices biológicas es el indicador más utilizado en la evaluación del tratamiento de pacientes adictos, tanto en la clínica como en la investigación.

Grado de recomendación B: La detección de sustancias en fluidos corporales tiene utilidad clínica si se incorpora al tratamiento como un elemento de apoyo a la abstinencia y siempre que no conlleve acciones sancionadoras cuando se detectan consumos.

2.3.1. Detección de drogas en fluidos corporales

Habitualmente los laboratorios realizan dos tipos de pruebas: las de detección y las de confirmación, las últimas se realizan mediante métodos más específicos y se utilizan para verificar los resultados positivos en las pruebas de detección. Se suelen utilizar técnicas de detección de sustancias en fluidos biológicos con las siguientes finalidades (Gimeno y cols., 2002):

- Para confirmar la abstinencia en el consumo del tóxico objeto de tratamiento.
- Para confirmar el correcto seguimiento del tratamiento que se le dispensa al paciente: detección de metadona en pacientes en mantenimiento con dicha sustancia y en régimen de *take home*.
- Como parte de un tratamiento cognitivo conductual específico.
- Para detectar consumos de otras sustancias que no son el objeto principal del tratamiento y que se sospecha por algún cambio detectado en el paciente.

Las técnicas analíticas actuales permiten detectar cantidades muy pequeñas de sustancias tóxicas en cualquier fluido biológico; sin embargo, en la práctica habitual la cuantificación de estas sustancias suele tener solo un valor cualitativo, ya que la gran cantidad de variables que intervienen hace difícil correlacionar estos valores con el efecto agudo de las mismas así como con el diagnóstico de abuso o dependencia. La detección de tóxicos se puede realizar casi en cualquier fluido o tejido, aunque el fluido biológico que se suele utilizar en la práctica clínica es la orina. Nivel de evidencia 2.

A) Detección en orina

Es el tipo de fluido biológico más utilizado en el cribado (resultado positivo o negativo) y el más efectivo para monitorizar el consumo. La recogida de orina es un proceso fácil, no invasivo y que proporciona cantidades apreciables de espécimen. El análisis de orina es un procedimiento bien conocido en el que

la mayoría de los problemas han sido detectados y resueltos. Es fácil de recoger en diversos medios y las drogas o sus metabolitos tienden a estar presentes en concentraciones relativamente altas (Moffat y cols., 1986).

Las principales limitaciones se deben a que las concentraciones que se detectan no suelen correlacionar con las concentraciones sanguíneas y que además se trata de un espécimen fácilmente adulterable con sustancias químicas (lejía, vinagre, jabón líquido) y fácilmente disoluble para producir resultados falsamente negativos. Sin embargo, la monitorización de la temperatura, el pH, el nivel de creatinina de un peso específico de una orina recogida recientemente ayudará a minimizar el problema de las muestras adulteradas (Wolf y cols., 1999).

A pesar de la fácil obtención de muestras de orina, la necesidad de un control visual para garantizar el origen y calidad de la muestra es una invasión de la intimidad y por tanto otra de sus limitaciones.

Aún así, es el espécimen con el que se tiene más experiencia y probablemente el más asequible económicamente. Actualmente se comercializan kits para la detección de drogas in situ desarrollados a partir del inmunoanálisis que aportan resultados en pocos minutos. Aunque su fiabilidad es aceptable, no hay que olvidar que son pruebas de detección con poco valor médico-legal y que los resultados obtenidos deben ser siempre confirmados con técnicas de laboratorio.

Las técnicas de detección pueden ser cualitativas y cuantitativas. Entre las primeras, las tiras reactivas de determinación inmediata de drogas en orina pueden ser útiles para situaciones de emergencia o como test de cribado, pero parecen presentar mayor nivel de errores en los resultados. Para el uso sistemático en clínica se deben usar técnica de inmunoensayo EMIT, confirmando los resultados positivos con la cromatografía de gases como técnica de separación y la espectrometría de masas como técnica de detección. Para peritaciones forenses son recomendables inicialmente las técnicas EMIT de radioinmunoensayo más pruebas confirmatorias con cromatografía de gases con espectrometría de masas (GC-MS) en casos de resultados positivos, ya que este método permite conocer la estructura molecular de la sustancia que se detecta (Simpson y cols., 1997). Las técnicas EMIT se utilizan preferentemente en la clínica porque son más rápidas y requieren menor entrenamiento e infraestructura que las técnicas cromatográficas (Cromatografía de Gases con Espectrometría de Masas GC-MS o la Cromatografía Líquida de Alta Resolución HPLC). La espectrometría de masas precisa un equipamiento de un elevado coste y un personal más entrenado.

Se recomienda en resultados positivos por inmunoensayo la confirmación con técnicas más discriminatorias de cromatografía y en resultados negativos con sospecha de falso negativo se recomienda la confirmación con técnica

de EMIT policlonal. Existen formas de dificultar o enmascarar los resultados positivos de drogas en orina: la dilución, bien añadiendo agua a la muestra obtenida, bien ingiriendo gran cantidad de agua, o tomando medicación diurética; añadiendo lejía o jabón para interferir el inmunoensayo (Braithwait, 1995); y, por último, sustituyendo la muestra de orina. Para la valoración de la dilución de la orina se debe determinar, junto a las drogas de abuso, el nivel de creatinina en orina. Niveles de creatinina por debajo de 50mg/dl indican dilución voluntaria y muy por debajo de estos niveles es probable que el líquido analizado ni siquiera sea orina.

Es necesario observar algunas normas para la obtención y conservación de la muestra (Gimeno y cols., 2002):

- La obtención se debe hacer de forma supervisada y con la debida identificación.
- Si no se realiza el análisis de forma inmediata, se ha de preservar a menos de -25°C.
- Se debe mantener en frigorífico a temperatura de 4-8°C durante un periodo no superior a 24h.

En la tabla 1 aparece el tiempo de detección en orina de las sustancias opiáceas mas habituales.

Tabla 1. Determinación de drogas en orina

Droga	Tiempo medio de detección de sustancias en orina	Técnica EMIT *Cut off	Técnica de Cromatografía de Gases **Sensibilidad
Heroína	15-44 hs	300µg/L	<300µg/L
Morfina	15-44 hs	300µg/L	<300µg/L
Codeína	33-54 hs	25µg/L	10-100µg/L
Propoxifeno	8-48 hs	<300µg/L	<300µg/L
Buprenorfina	24 h- 7 dias		0,2-1µg/L
Metadona	24h- 72>50mg metadona/día	300µg/L	0,1-1µg/L
	24h- 72 metadona/día<20 mg	falsos negativos	

Grado de recomendación B: La detección de tóxicos en orina es actualmente la técnica más conocida y la que ofrece una mejor relación coste-eficacia y, por tanto, la mas aconsejable.

B) Detección en sangre, plasma y suero

Es un fluido biológico con alto valor interpretativo. Tiene una mejor correlación de los resultados analíticos con los efectos conductuales del consumo reciente. Es un espécimen difícil de manipular, su recogida requiere un procedimiento invasivo y la cantidad siempre estará limitada. Dado que las sustancias psicoactivas que se testan a menudo abandonan la sangre rápidamente, es más útil para la identificación de consumo reciente de drogas. Generalmente, los valores terapéuticos están en la sangre en concentraciones bajas. Sin embargo, existe la ventaja de que cuando se abusa de algunas drogas las concentraciones en sangre pueden ser 2-3 veces más altas que las encontradas tras dosis terapéuticas (por ejemplo heroína, metadona, diazepam, temazepam).

En la tabla 2 aparece la vida media aproximada de eliminación del plasma para algunos opiáceos y sus metabolitos (Moffatt y cols., 1986).

Tabla 2. Vida media de eliminación del plasma para algunos opiáceos y sus metabolitos

Opiáceo y metabolitos	Vida media en plasma
Heroína	2 minutos
6-monoacetil morfina	20 minutos
Morfina	3 horas
Glucurónidos de morfina	7,5 horas
Codeína	3 horas
Glucurónidos de codeína	12 horas
Didrocodeína	4 horas
Buprenorfina	8 horas
Glucurónidos de buprenorfina	24 horas
Metadona	36 horas

La obtención de drogas en plasma o en suero presenta diversas dificultades producidas principalmente por:

- Necesidad de obtención de muestras de forma frecuente y durante periodos de tiempo muy largos.
- Dificultades en la extracción de la muestra (por las trombosis y a las lesiones cicatriciales en las venas).
- Riesgos de accidentes en el personal.
- Es una técnica mucho más invasiva que la toma de muestra en orina, saliva, sudor etc.

Aunque en el pasado las mediciones de metadona en plasma se han empleado con éxito para seguir la cumplimentación del tratamiento (Wolff y cols., 1992), actualmente este procedimiento tiene poco interés. La búsqueda de una correlación entre niveles plasmáticos de metadona en pacientes en mantenimiento y eficacia ha proporcionado resultados poco útiles para su monitorización (Torrens y cols., 1998). La medición de sustancias en plasma tiene sobre todo utilidad en los estudios farmacocinéticos (Eap y cols., 2002).

C) Otros fluidos corporales

- Saliva y líquido bucal

La saliva es el único fluido corporal que puede sustituir a la sangre como indicador biológico, ya que la concentración de droga en saliva puede aparecer casi en la misma concentración que la droga no fijada en el plasma (Pichini y cols., 1996). El test de saliva para drogas de abuso podría proporcionar mucha información tanto cualitativa como cuantitativa sobre el estado respecto al consumo de un individuo que está siendo examinado. Permitiría una medición más objetiva y la corroboración de los autoinformes de consumidores en diversas situaciones.

La recogida de saliva para análisis de drogas tiene la ventaja de ser relativamente fácil de obtener, poco invasiva y con una adecuada relación coste-eficacia, ya que puede realizarla personal sin entrenamiento (Gorodischer y cols., 1994). El principal problema de la saliva para el despistaje de drogas es que pocas drogas están presentes en concentraciones más altas que las que se encuentran en plasma y la orina (Bermejo y cols., 2000, Ortelli y cols., 2000); por tanto el periodo de tiempo durante el cual las sustancias son detectables es menor.

Se trata pues de un espécimen de fácil obtención y poco invasivo, con pocas posibilidades de ser manipulado. Se suele recoger con un escobillón entre el carrillo y la encía. Los kits que se comercializan actualmente para detección de tóxicos en saliva son aún poco sensibles.

Las medidas de la concentración de drogas en saliva proporcionan una estimación de la cantidad que circula en el organismo y los resultados pueden ser utilizados para ayudar a diagnosticar una intoxicación. Tiene la ventaja de ser más respetuosa con la intimidad del paciente y disminuye la posibilidad de manipular la muestra. Se está empezando a usar en situaciones de intoxicación, aunque es una técnica poco utilizada actualmente.

- Cabello

Permite un estudio histórico del consumo, ya que dependiendo de la longitud del cabello analizado permite detectar sustancias consumidas en los últimos meses. Es una matriz biológica poco sensible a la manipulación aunque alterable por los contaminantes ambientales, y sobre todo por la utilización

de tintes utilizados para cambiar su color (Welch y cols., 1993). De obtención poco invasiva, la preparación preanalítica suele ser laboriosa y la obtención de resultados lenta.

El análisis de pelo debe ser visto como un complemento de otros procedimientos de despistaje para obtener información al respecto de patrones de empleo de drogas o para establecer una historia de consumo a lo largo del tiempo (Dupont y Baumgartner, 1995). Es útil en exámenes post mortem y casos forenses (Staub, 1993; Moeller, 1996). También en investigación médico legal para establecer una historia pasada de exposición terapéutica o de abuso de sustancias durante un periodo de tiempo más largo del que es posible con orina o con sangre (Huestis, 1996).

- Sudor

Se recoge de forma no invasiva a través de un parche adhesivo que se coloca durante varios días. Permite detectar consumos realizados en las 3-4 semanas previas (Kintz, 1996). Requiere técnicas analíticas laboriosas por la poca cantidad de espécimen que se recoge. Se utiliza en programas de rehabilitación con un régimen de pocas visitas clínicas.

- Aire espirado

Es un espécimen de obtención no invasiva pero limitado a sustancias volátiles como el alcohol. La detección de drogas en aliento se realiza mediante aparatos que son pequeños, económicos y fáciles de utilizar (Grote y Pawliszyn, 1997).

2.3.2. Interpretación de resultados

Los resultados de cribado se informan habitualmente como negativos o positivos si el resultado analítico está por encima o por debajo de un valor discriminante prefijado.

Los principales factores que determinan que un resultado sea positivo o negativo son:

- El límite de detección del procedimiento analítico
- La dosis de sustancia consumida
- El tiempo transcurrido entre el consumo y la obtención de la muestra biológica
- La frecuencia de consumo
- Adulteración de la muestra

Un resultado positivo en una prueba inicial de despistaje no indica por sí mismo la dosis, el tiempo o la vía de administración, ni distingue entre dosis única o uso crónico (Kapur, 1993). La presencia de morfina en orina se valora

a menudo como indicador de consumo de heroína, pero es importante recordar que la morfina en orina también puede producirla el consumo de codeína, que se encuentra en preparados analgésicos o antitusígenos o también los opiáceos presentes en condimentos alimenticios como ocurre con la semilla de amapola utilizada en pastelería (Selavka, 1991; Meadway y cols., 1998).

Un resultado negativo indica la ausencia de cantidades significativas en orina en el momento de su obtención. Esta situación se da cuando no hay consumo o cuando la cantidad presente en orina esta por debajo del límite de detección.

Si bien los métodos analíticos mejoran continuamente, este progreso no significa que las últimas tecnologías sean infalibles y que puedan superar el juicio clínico del especialista. Nivel de evidencia 2.

2.4. INSTRUMENTOS DE EVALUACIÓN

Existen diversos instrumentos que han demostrado utilidad en la evaluación del paciente dependiente de opiáceos (Salvador-Carulla, 1996; Fernández, 2001). 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 fines diversos (epidemiológicos, clínicos o de investigación) (Fernández, 2001; Sáiz y cols., 2005). Aunque no existen pruebas específicas para el diagnóstico de la dependencia de heroína, puede ser de gran utilidad para la elección de la estrategia terapéutica más adecuada la utilización de instrumentos que evalúan la gravedad de la dependencia y del síndrome de abstinencia. Un abordaje comprehensivo del paciente con dependencia de heroína debe incluir siempre una evaluación psicopatológica detallada tratando de conocer la psicopatología específica de las adicciones así como valorar otras patologías comórbidas. En líneas generales, se recomienda que el clínico utilice en la evaluación clínica de sus pacientes aquellas escalas que cuenten con propiedades psicométricas reconocidas y que hayan sido adaptadas y validadas en la población española (Saiz y cols. 2005; Fernández y Pereiro, 2007).

Ningún instrumento de evaluación puede sustituir a una adecuada anamnesis y exploración a la hora de realizar el diagnóstico de dependencia, pero su utilidad como exploración complementaria o su uso con fines diversos (epidemiológicos, investigación, clínica etc.) está fuera de toda duda. Nivel de evidencia 1.

Existen instrumentos de evaluación que cuentan con propiedades psicométricas reconocidas y que han sido adaptados y validados en población española. Nivel de evidencia 2.

2.4.1. Entrevistas diagnósticas generales, de “screening” y de evaluación de la dependencia

Se trata de entrevistas estructuradas o semiestructuradas de exploración psiquiátrica que también incluyen ítems específicos de evaluación de adicciones. Algunas de las que siguen pueden ser de gran utilidad como exploraciones complementarias durante la evaluación clínica (Sáiz y cols., 2005) (Tabla 3).

- *Entrevista Diagnóstica Internacional Compuesta (Composite International Diagnostic Interview-CIDI)* (Robins y cols., 1988). 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. Incluye 15 secciones entre las que se encuentra trastornos relacionados con el consumo de sustancias psicoactivas. Existe un Módulo de Abuso de Sustancias (SAM), el CIDI-SAM (Cottler y cols., 1989).
- *Cuestionario para la Evaluación Clínica en Neuropsiquiatría (Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry-SCAN)* (Wing y cols., 1990; Vázquez-Barquero y cols., 1994). El sistema SCAN tiene como objetivo la evaluación diagnóstica de los trastornos mentales y en su módulo 11 y 12 establece el diagnóstico y la gravedad de la dependencia. Para ello, se basa entre otros en el Present State Examination (PSE-10). Permite realizar la calificación diagnóstica mediante un programa de ordenador (CATEGO-5), de acuerdo con el DSM-IV y la CIE-10.
- *Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV, eje I (Structured Clinical Interview for DSM-IV, Axis I Disorders-SCID-I)* (Spitzer y cols., 1990; Gomez Beneyto, 2003). La SCID-I es una entrevista semiestructurada que permite hacer diagnósticos del eje I de acuerdo con los criterios diagnósticos del DSM-IV. 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 y otras sustancias.
- *Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM)* (Hasin y cols., 1996; Torrens, 2004). Está diseñada para el estudio de los trastornos psiquiátricos inducidos por drogas, así como los comórbidos. Sigue criterios diagnósticos de DSM-IV; la sección de abuso de sustancias permite realizar diagnósticos de dependencia de sustan-

cias. Es el más específico de los instrumentos descritos en este apartado, pero su longitud le resta utilidad en la práctica clínica.

- *Mini Entrevista Internacional Neuropsiquiátrica (Mini International Neuropsychiatric Interview-MINI)* (Sheehan y cols., 1998; Ferrando y cols., 1997). La MINI es un instrumento diseñado como herramienta de ayuda para realizar diagnósticos de acuerdo con el DSM-IV o la CIE-10, tanto en la clínica como en la investigación. Se trata de una entrevista diagnóstica altamente estructurada, relativamente breve y de fácil utilización. La entrevista está dividida en 14 secciones diagnósticas, entre las que se encuentra una correspondiente a trastornos por uso de sustancias.

Tabla 3. Entrevistas diagnósticas generales y de evaluación de la dependencia

Instrumento	Autor, año	Adaptación española	Recomendación
CIDI Composite International Diagnostic Interview	OMS, 1992		--
CIDI-SAM Composite International Diagnostic Interview- Substance Abuse Module	Robins y cols., 1988		--
SCAN Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry	Wing y cols., 1992	Vázquez- Barquero y cols., 1994	B
SCID-I Structured Clinical Interview for DSM-IV, Axis I Disorders	First y cols., 1997	Gomez Beneyto, 2003	B
MINI Mini-International Neuropsychiatric Interview	Sheehan y cols., 1992	Ferrando y cols., 1997	B
Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM).	Hasin y cols., 1996	Torrens, 2004	B*

*: el más específico, pero su larga administración le resta utilidad en la práctica clínica

2.4.2. Escalas de evaluación de los problemas relacionados con el consumo y escalas de medición de la gravedad clínica de la dependencia

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 síntomas 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 (Fernández y Pereiro, 2007) (Tabla 4).

- *Índice de Gravedad de la Adicción (Addiction Severity Index-ASI)* (McLellan y cols., 1985, 1992). Es una entrevista semiestructurada creada en el año 1980. 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 de cada una de las áreas evaluadas. La puntuación de severidad se evalúa mediante una escala de 9 puntos, desde 0 —no problema— a 9 —problema extremo— puntos. 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 fiable (Fureman y cols., 1994). El EuropASI, es la versión europea de la quinta versión americana del ASI. Su desarrollo fue auspiciado por la Dirección General 12 de la Unión Europea.

El ASI-6 surgió con el ánimo de desarrollar una versión revisada del ASI-5 que se adaptase a los cambios en el perfil básico de la población que consumía sustancias, en la naturaleza de los tratamientos y en los conocimientos científicos sobre los comportamientos adictivos. Es una entrevista semiestructurada con criterios claros de evaluación y puntuación. Consta de 257 ítems. En el momento actual se está llevando a cabo el proceso de validación en población española, así como de construcción del programa informático para obtener las puntuaciones de gravedad (Bobes y cols., 2007).

- *Índice de tratamiento de opiáceos (Opiate Treatment Index (OTI)* (Darke y cols., 1992; González-Sáiz y cols., 1997). Se trata de una entrevista semiestructurada cuya utilidad fundamental es la evaluación de los resultados del tratamiento de la adicción, permitiendo valorar el progreso dentro de un determinado programa, así como comparar los resultados entre distintos programas. 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. También se puede obtener puntuaciones totales muy útiles para la comparación de la gravedad de pacientes y grupos.

- *Escala de Evaluación del Consumo de Drogas (Drug Taking Evaluation Scale-DTES)* (Holstein y Waal, 1980; Vilalta, 1987). Es un instrumento heteroaplicado que mide 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 DTES ha sido utilizada para caracterizar a poblaciones adictas y en investigaciones para valorar la eficacia de tratamientos de deshabitación.
- *Escala de Gravedad de la Dependencia (Severity of Dependence Scale-SDS)* (Gossop y cols., 1995) Es una escala autoadministrada desarrollada para la medida del grado de dependencia de diferentes tipos de sustancias. Consta de cinco preguntas con respuestas tipo likert. 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.
- Cuestionario de Dependencia de Leeds (*Leeds Dependence Questionnaire-LDQ*) (Raistrick y cols., 1994). Es una escala breve autoadministrada 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. El concepto de dependencia que evalúa esta escala no se ajusta a los criterios establecidos por los sistemas DSM-IV o CIE-10, sino que la dependencia sería un fenómeno puramente psicológico, mientras que la tolerancia y el síndrome de abstinencia estarían considerados como consecuencias del consumo regular.
- *Perfil de Adicción de Maudsley (Maudsley Addiction Profile-MAP)* (Marsden y cols., 1998; Fernández-Gómez, 1998). Es una entrevista clínica semiestructurada diseñada para ser utilizada como instrumento de monitorización y seguimiento de los resultados de los tratamientos. Consta de 64 ítems, y recoge información autoadministrada acerca de los problemas que experimentan los usuarios de drogas en cuatro áreas: uso de sustancias, conductas de riesgo para la salud, problemas de salud físicos o psicológicos, contexto vital y funcionamiento social. 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.

Tabla 4. Escalas de gravedad clínica de la adicción

Instrumento	Autor, año	Adaptación española	Recomendación
ASI (versiones 5 y 6) Addiction Severity Index	McLellan y cols., 1985	Guerra, 1997; Bobes y cols., 2007	A
EuropASI European Addiction Severity Index	Kokkevi y Hartgers, 1995	Bobes y cols., 1996	A
OTI Opiate Treatment Index	Darke y cols., 1992	González-Sáiz y cols., 1997	B
DTES Drug Taking Evaluation Scale	Holstein y Waal, 1980	Vilalta, 1987	B
SDS Severity of Dependence Scale	Gossop y cols., 1995	González-Sáiz y Salvador-Carulla, 1998	B*
LDQ Leeds Dependence Questionnaire	Raistrick y cols., 1994	González-Sáiz y Salvador-Carulla, 1999	B*
MAP Maudsley Addiction Profile	Marsden y cols., 1996	Fernández-Gómez, 1998	B

*: poco utilizados en nuestro país

2.4.3. Diagnóstico de comorbilidad psiquiátrica

Instrumentos de intensidad o gravedad psicopatológica (Eje I)

Existen una serie de escalas específicas que podrían ser de gran utilidad a la hora de descartar patología del eje I (Weiss y cols., 1992; Fernández, 2001). Así, en el caso de los trastornos afectivos cabe señalar la Hamilton Depression Scale (HAD-S), la Montgomery-Asberg Depression Rating Scale (MADRS), el Beck Depression Inventory (BDI), la Zung Self-Rating Depression Scale (Zung-SDS) o la Bech-Rafaelsen Melancholia Scale (MES). Para la valoración de la conducta suicida se han utilizado con mayor frecuencia la escala de desesperanza de Beck (Beck Hopelessness Scale) y el índice de suicidio potencial (Index of Potential Suicide) (IPS).

Los trastornos de ansiedad pueden ser evaluados mediante la utilización de la Hamilton Anxiety Scale (HAS), el Beck Anxiety Inventory (BAI) o el State Trait Anxiety Inventory de Spielberger (STAI).

En el caso de los trastornos esquizofrénicos las escalas más utilizadas usualmente son la Positive and Negative Syndrom Scale (PANSS), las Scales

for the Assessment of Positive and Negative Symptoms (SAPS, SANS) y la Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS).

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) hasta las muy complejas como las baterías de Luria-Nebraska, la Halstead-Reitan y el test de Barcelona. El Weschler Adult Intelligence Scale (WAIS) ha sido frecuentemente empleado para evaluar el deterioro cognitivo en función de las puntuaciones verbal y 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.

Instrumentos de evaluación de personalidad (Eje II)

- *Entrevista Clínica Estructurada para el DSM-IV, eje II* (Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis II Disorders-SCID-II) (Spizer y cols., 1990; Gomez Beneyto, 2003). Es una entrevista semiestructurada de ayuda diagnóstica para la evaluación de los 10 trastornos de personalidad contemplados en el eje II del DSM-IV. Se trata de un instrumento heteroevaluado que ha de ser administrado por un entrevistador experto y entrenado en su manejo.
- *Examen Internacional de Trastornos de Personalidad (International Personality Disorder Examination-IPDE)* (Loranger, 1994; López-Ibor y cols., 1996). 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. Se trata de un instrumento heteroevaluado que ha de ser utilizado por un entrevistador experto y previamente entrenado en su manejo. 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.

Se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Escalas para evaluación de trastornos de personalidad

Instrumento	Autor, año	Adaptación española	Recomendación
SCID-II Structural Clinical Interview for DSM-IV Axis II disorders	First y cols., 1997	Gomez Beneyto, 2003	B
IPDE International Personality Disorders Examination	Loranger, 1994	López-Ibor y cols., 1996	B

2.4.4. Instrumentos de valoración de impacto

Discapacidad

- *Escala de Evaluación de Discapacidad Psiquiátrica de la OMS (WHO Psychiatric Disability Assessment Schedule-II-WHO-DAS-II)* (WHO, 2001). Es un instrumento autoadministrado y sencillo desarrollado por la OMS 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.

Percepción subjetiva de salud

- *Examen de Salud MOS, Forma Corta (The MOS Short-Form Healthy-Survey-SF-36)* (Ware y cols., 1992; Alonso y cols., 1995). Se trata de un instrumento autoadministrado desarrollado 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. En la actualidad, existe otra versión, el SF-35 y una versión aún más reducida, la SF-12 (Ware 2002; Iraugi, 1999, 2005).
- *Instrumento de Calidad de Vida de la OMS (World Health Organization Quality of Life Instrument-WHOQOL-100)*. (WHOQOL Group, 1993; Lucas, 1998). Es un instrumento autoadministrado diseñado por la OMS para la evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud. 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. 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-BRIEF, formado por 26 ítems.
- *Test para la Evaluación de la Calidad de Vida en Adictos a Sustancias Psicoactivas (TECVASP)* (Lozano, 2007). Instrumento español recientemente validado, cuyas propiedades señalan su pertinencia para medir la calidad de vida relacionada con la salud de personas adictas, y en distintas fases del tratamiento de la dependencia. Está conformado por 22 ítems (18 positivos y 4 negativos) con un formato de respuesta graduada de cinco alternativas.

Se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6. Escalas para evaluación de impacto

Instrumento	Autor, año	Adaptación española	Recomendación
MOS SF-36 SF-36 Health Survey,	Ware, 1992	Alonso y cols., 1995	A
MOS-SF 12	Ware, 2002	Iraugi, 2005	B
WHOQOL; WHOQOL BREF World Health Organization Quality of Life Assessment Instrument	WHOQOL Group, 1993	Lucas, 1998	B
TECVASP Test para la Evaluación de la Calidad de Vida en Adictos a Sustancias Psicoactivas	Lozano, 2007		C

2.4.5. Valoración del síndrome de abstinencia a opiáceos

- *Escala de Abstinencia a Opiáceos (Opiate Withdrawal Scale-OWS)* (Bradley y cols., 1987; Jiménez-Lerma, 2002). 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 opiáceos. Cada signo/síntoma se evalúa mediante una escala de intensidad de 4 puntos. 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 puntuación, mayor gravedad.
- *Escala Breve de Abstinencia a Opiáceos (Short Opiate Withdrawal Scale-SOWS)* (Gossop, 1990, 1995). 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 opiáceos. En realidad, es una escala derivada de la OWS que elimina los ítems redundantes y aquellos que presentan una baja correlación con la puntuación total de la escala. Proporciona una puntuación total que se obtiene sumando las puntuaciones en los 10 signos y síntomas explorados.
- *Escala de observación del síndrome de abstinencia a opiáceos (Opioid Withdrawal Síndrome Chart-OWSC)* (Wistaria Centre, 1993). Consta de 15 ítems objetivos y subjetivos, evaluándose su ausencia o presencia; se recogen además signos vitales.

- *Escala de Gold para valoración del síndrome de abstinencia a opiáceos* (Gold y cols., 1984). Es una escala heteroaplicada que consta de 22 ítems con los que se evalúan aspectos propios de este estado de un modo objetivo. Se recogen aspectos tales como el deseo de droga, nivel de ansiedad, bostezos, sudación, lagrimeo, rinorrea, 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.

Se resumen en la tabla 7.

Tabla 7. Escalas para valoración del síndrome de abstinencia a opiáceos

Instrumento	Autor, año	Adaptación española	Recomendación
OWS Opiate Withdrawal Scale	Bradley y cols., 1987	Jiménez-Lerma 2002	B
SOWS Short Opiate Withdrawal Scale	Gossop, 1990		--
OWSC Opioid Withdrawal Síndrome Chart	Wistaria Centre, 1993		--
Escala de Gold para Valoración del Síndrome de Abstinencia a Opiáceos	Gold y cols., 1984		C*

*: aunque no validada en nuestro país, frecuentemente usada

2.4. 6. Otros instrumentos

- *Cuestionario sobre Consumo de Drogas-Heroína (Drug Taking Confidence Questionnaire-Heroine-DTCQ-H)* (Annis y Martin, 1985). Se trata de un instrumento autoadministrado que consta de 50 preguntas tipo likert, diseñado para evaluar la autoeficacia o confianza en uno mismo para resistir al deseo de consumir drogas ante ocho situaciones de riesgo. Se obtienen ocho puntuaciones correspondientes a ocho subescalas, cinco de las cuales hacen referencia a estados interpersonales y otras tres a situaciones interpersonales. En las situaciones relativas a estados interpersonales, el consumo de heroína implica una respuesta a una situación de naturaleza física o psicológica. 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.

Grado de recomendación A: Existen numerosos instrumentos de ayuda a la evaluación tanto diagnóstica como de las consecuencias de la adicción en diferentes áreas. No obstante, deben recordarse a la hora de elegir uno los necesarios criterios de calidad de un instrumento de medida (Consistencia interna, fiabilidad y validez), así como su validación a nuestro medio, o al menos su adaptación. En este sentido, los más utilizados en nuestro país, y que cumplen sobradamente los referidos criterios, han sido el EuropASI y el SF-36.

Dado el enfoque que tiene este apartado, no se han abordado las técnicas de evaluación cognitivo-conductual, como las de estímulos significativos en la abstinencia condicionada, de estrategias de afrontamiento frente a estrés, “craving”, etc.

2.5. RESUMEN DE EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

Evidencias

Nivel 1

Ningún instrumento de evaluación puede sustituir a una adecuada anamnesis y exploración a la hora de realizar el diagnóstico de dependencia, pero su utilidad como exploración complementaria o su uso con fines diversos (epidemiológicos, investigación, clínica etc.) está fuera de toda duda

Nivel 2

La detección de tóxicos en fluidos corporales constituye hoy por hoy la herramienta más fiable para objetivar el estado de abstinencia o consumo de un paciente y por tanto la exploración complementaria más útil para el seguimiento durante el tratamiento.

En consumidores de opiáceos, para realizar el adecuado diagnóstico y caracterización clínica es fundamental realizar una detallada anamnesis que incluya el comienzo del consumo de cada droga, el inicio del consumo regular y la apari-

Recomendaciones

Grado A

Existen numerosos instrumentos de ayuda a la evaluación tanto diagnóstica como de las consecuencias de la adicción en diferentes áreas. No obstante, deben recordarse a la hora de elegir uno los necesarios criterios de calidad de un instrumento de medida (consistencia interna, fiabilidad y validez), así como su validación a nuestro medio o al menos su adaptación.

El instrumento para la evaluación de la gravedad clínica de la adicción más útil y utilizado es el EuropASI (European Addicton Severity Index).

El instrumento para la evaluación del impacto de la adicción más útil y utilizado es el MOS-SF 36 (ó 12) Health Survey.

Grado B

La detección de sustancias en matrices biológicas es tanto el indicador en la evaluación del tratamiento de pacientes

Evidencias

ción de características relevantes como son los fenómenos de tolerancia y abstinencia.

Existen distintos cuestionarios para ayudar a detectar población de riesgo y los distintos grados de dependencia. Sin embargo, no debe olvidarse que el diagnóstico es clínico. Con las exploraciones complementarias se puede evaluar las repercusiones médicas que produce el consumo de droga.

Existen instrumentos de evaluación que cuentan con propiedades psicométricas reconocidas y que han sido adaptados y validados en castellano.

Recomendaciones

adictos como la estrategia de confirmación diagnóstica más utilizada.

La detección de sustancias en fluidos corporales tiene utilidad clínica si se incorpora al tratamiento como un elemento de apoyo a la abstinencia y siempre que no conlleve acciones sancionadoras cuando se detectan consumos.

Los instrumentos para la evaluación diagnóstica y de la dependencia en adicciones más útiles y utilizados son el SCAN (Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry), el SCID-I (Structured Clinical Interview for DSM-IV, Axis I Disorders), el MINI (Mini-International Neuropsychiatric Interview) y el PRISM (Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders).

Otros instrumentos para la evaluación de la gravedad clínica de la adicción útiles y utilizados son el OTI (Opiate Treatment Index), el DTES (Drug Taking Evaluation Scale) y el MAP (Maudsley Addiction Profile).

Otro instrumento para la evaluación del impacto de la adicción útil y utilizado es el WHOQOL (WHO Quality of Life Assessment Instrument).

Grado C

Otro instrumento para la evaluación del impacto de la adicción es el TECVASP (Test para la Evaluación de Calidad de Vida en Adictos a Sustancias Psicoactivas).

El instrumento para la evaluación del S.A.O. más utilizado es la Escala Gold para Valoración del SAO.

3. Tratamiento de desintoxicación de opiáceos

3.1. INTRODUCCIÓN

El tratamiento de desintoxicación tiene como objetivo permitir al paciente dependiente de opiáceos la interrupción del consumo sin presentar el síndrome de abstinencia agudo (S.A.O.). Se denomina síndrome de abstinencia al conjunto de manifestaciones clínicas de predominio neurovegetativo acompañadas de un importante componente emocional, que aparecen tras el cese del consumo regular de opiáceos. Dichas sustancias, son absolutamente necesarias para conseguir un adecuado funcionalismo cerebral en un momento en que el proceso adictivo ha generado, con el consumo continuado de mórficos, la inhibición del sistema opioide endógeno.

Existen cuatro tipos de síndrome de abstinencia a opiáceos, clasificados en función de la causa que provoque la interrupción del consumo (Casas y cols., 2001):

- **Síndrome de abstinencia agudo:** se produce cuando se suprime bruscamente la administración prolongada del opiáceo y se caracteriza por la aparición de una serie de alteraciones psico-orgánicas que varían de intensidad en función de una serie de factores tales como el tipo de mórfico utilizado, la dosis total diaria consumida, la duración de la adicción, el estado físico y los rasgos de personalidad del adicto, etc. También influye el significado psicológico que para el paciente tenga la abstinencia, la ansiedad anticipatoria ante la aparición del S.A.O., el grado de tolerancia al estrés y las expectativas de recibir, a corto plazo, una nueva dosis de opiáceo.
- **Síndrome de abstinencia retardado:** es el conjunto de signos y síntomas parecidos al S.A.O. agudo, aunque de menor intensidad, que persisten pasados 10-15 días desde la interrupción del consumo de opiáceos y que pueden prolongarse durante meses, años o, incluso, instaurarse permanentemente. Se considera que reflejan la dificultad que presenta el sistema opioide para volver a autorregularse a nivel del S.N.C. Las alteraciones observadas afectan a parámetros fisiológicos, pruebas de laboratorio y funcionalismo psíquico. La importancia de este S.A.O. viene determinada por su probable relación con los procesos de recaída en los hábitos tóxicos de los pacientes correctamente desintoxicados.

- ***Síndrome de abstinencia condicionado:*** es el resultado de los fenómenos de condicionamiento establecidos entre el consumo y el medio ambiente en el que el sujeto se ha administrado los opiáceos. Este proceso de condicionamiento está mediatizado por el sistema de neurotransmisión dopaminérgico a nivel de las áreas cerebrales implicadas en los procesos de refuerzo y recompensa. Se considera que el sistema dopaminérgico permite la grabación de los estímulos externos asociados al consumo de heroína y, por ello, en el momento de la reexposición del paciente a dichos estímulos, incluso después de meses o años de abstinencia, puede precipitarse un S.A.O. sin que ello represente que el sujeto ha recaído.
- ***Síndrome de abstinencia precipitado:*** es el provocado por fármacos antagonistas opiáceos (naltrexona, naloxona) o agonistas parciales (buprenorfina) que poseen una mayor afinidad por los receptores opiáceos que la misma heroína u otros opiáceos. Al ser administrados en adictos que consumen de forma regular, desplazan a esta del receptor opioide provocando la aparición inmediata de un S.A.O. agudo e intenso.

3.2. INDICACIÓN DE DESINTOXICACIÓN, LUGAR DE REALIZACIÓN y METODOLOGÍA

3.2.1. Indicación de la desintoxicación

El tratamiento de desintoxicación de opiáceos debe ser considerado como el primer paso en cualquier abordaje terapéutico de la dependencia de opiáceos excepto en los tratamientos con agonistas. El proceso de desintoxicación representa una pequeña parte del tratamiento, aunque se conoce que cuando el síndrome de abstinencia es abordado correctamente, se favorece el contacto médico-paciente de manera que la relación psicoterapéutica tiende a ser más consistente, y por tanto, con mayores posibilidades de éxito. El objetivo de la desintoxicación de opiáceos, según señala la Sociedad Americana de Psiquiatría, es “reducir de manera segura los síntomas agudos de abstinencia y facilitar la incorporación de un paciente a un programa de tratamiento a largo plazo (rehabilitación y reinserción)”. En ocasiones el proceso de desintoxicación y la posibilidad de sufrir un síndrome de abstinencia puede ser vivido por el paciente como un obstáculo importante, por lo que su adecuado manejo clínico es fundamental dentro del proceso terapéutico. Para favorecer el éxito se recomienda realizar la desintoxicación junto con un abordaje psicosocial (Amato y cols., 2004).

Grado de recomendación A: Se recomienda realizar la desintoxicación junto con un abordaje psicosocial. Nivel de evidencia 1.

Sin embargo, se conoce que tras una desintoxicación de opiáceos muchos pacientes recaen y son derivados a programas de metadona (Olmos-Espinosa y cols., 2001). Antes de desintoxicar a un paciente es necesario estudiar adecuadamente la indicación, ya que afortunadamente mediante los programas de metadona numerosas personas consiguen estabilizarse, superando el malestar producido por los distintos trastornos físicos y mentales, iniciar cuidados somáticos y reorganizar la vida social, familiar y laboral (Fernández y Marina, 1999). Antes de realizar la indicación de una desintoxicación se debe valorar (Carreño y cols., 2005):

1. La procedencia de la demanda, del propio paciente o de su entorno (familiares, etc).
2. Evaluación de las características del consumo: sustancia, cantidad, vía, tiempo de evolución, consumo de varias sustancias, tratamientos anteriores.
3. Motivo de la demanda: voluntaria, diferida, por imperativo legal...

3.2.2. Lugar de Realización

Existen distintos recursos asistenciales donde se puede realizar con éxito la desintoxicación, en dispositivos ambulatorios u hospitalarios (Casas y cols., 1993a; Casas y cols., 1993b). En relación a las desintoxicaciones ambulatorias se han realizado tanto en atención primaria (Wright y cols., 2007; Álvarez-Mazariegos y cols., 1996;) que no requieren instalaciones sanitarias especiales, como en recursos ambulatorios específicos para drogodependientes (Carreño y cols., 2005; Jiménez-Lerma y cols., 1999). La realización de la desintoxicación en uno u otro tipo de recurso presenta ventajas e inconvenientes. En las realizadas en atención primaria los profesionales conocen perfectamente el entorno del paciente. En las desarrolladas en recursos especializados se puede realizar un abordaje más completo y valorar adecuadamente la existencia de patología dual (Carreño y cols., 2005), ya que su presencia condicionar el curso y el pronóstico de la enfermedad (Casas y cols., 2001).

También se han realizado desintoxicaciones más complicadas y más técnicas, como son las realizadas en unidades de desintoxicación hospitalarias (Olmos-Espinosa y cols., 2001) o las denominadas ultrarrápidas (Carreño y cols., 1998; Loimer y cols., 1993). Éstas últimas exigen un control médico exhaustivo del paciente e incluso el ingreso del paciente en unidades de cuidados intensivos.

Grado de recomendación A: Se pueden realizar con éxito la desintoxicación de opiáceos tanto en dispositivos ambulatorios como hospitalarios. Nivel de evidencia 1.

Grado de Recomendación A: Las indicaciones para realizar la desintoxicación en régimen de ingreso son (Loimer y cols., 1993):

- *Historia de sobredosis.*
- *Riesgo de privación complicada (poliadictos o con antecedentes de delirium tremens).*
- *Complicaciones por comorbilidad con patologías médicas.*
- *Historia de fracaso de las desintoxicaciones extrahospitalarias.*
- *Comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos mayores (cuadros depresivos, psicóticos, intentos suicidas).*
- *Conductas que presenten riesgo para ellos mismos o los demás.*
- *Riesgo progresivo para su salud física o mental.*

Grado de Recomendación B: Aunque durante el embarazo no se recomienda desintoxicar, si se realiza se debe hacer en régimen de ingreso.

La eficacia de las desintoxicaciones ambulatorias y las hospitalarias es de 40% y del 60% (Carreño y cols., 2005), aunque se debe valorar que el éxito también depende del tipo de tratamiento utilizado (Gowing y cols., 2000). La consecución del objetivo del tratamiento realizado en régimen de ingreso es del 75% cuando se utiliza metadona y del 72% con agonistas adrenérgicos y en los tratamientos ambulatorios es del 35% con metadona y del 53% con agonistas adrenérgicos. Sin embargo, tras la desintoxicación hospitalaria, a medio-largo plazo (1 año), solo el 12% de los pacientes han sido dados de alta y cerca del 40% están incluidos en programas de mantenimiento con metadona (Olmos-Espinosa y cols., 2001).

El éxito en las desintoxicaciones ambulatorias realizadas en atención primaria es variable desde, desde el 42 al 94%, estando descritos, en nuestro medio, éxitos de hasta el 80% (Álvarez-Mazariegos y cols., 1996). La tasa de retención al mes en tratamiento ambulatorios varía siendo del 50 al 80% en programas de naltrexona (García y Ezquiaga, 1991; Iraurgi y cols., 1997; Ochoa y cols., 1992; Sánchez-Carbonell y cols., 1988). En los programas libres de drogas a los 6 meses es del 14 al 55% y al año varía entre el 5 y el 23% (Iraurgi y cols., 1997; Ochoa y cols., 1992; García y Ezquiaga, 1991; Sánchez-Carbonell y cols., 1988).

3.2.3. Metodología

Históricamente se ha planteado la posibilidad de realizar desintoxicaciones sin tratamiento farmacológico, dejando que aparezcan los típicos síntomas de abstinencia como parte del proceso de curación, de liberación de la dependencia y como una forma de valorar el interés del paciente por conseguir la abstinencia e implicarse en el proceso de deshabitación (Carreño y cols., 2005). En la actualidad, desde la perspectiva médico-psiquiátrica, no es aceptable ni se puede considerar ético someter al paciente a un síndrome de abstinencia.

En el proceso de desintoxicación con opiáceos se utiliza el fenómeno de la tolerancia cruzada de unos opiáceos con otros, consistente en sustituir el opiáceo usado por el paciente, habitualmente heroína, por un fármaco opiáceo de vida media más larga y fácil manejo clínico (Reed y cols., 2007; Casas y cols., 2001).

La desintoxicación se puede realizar con éxito, siguiendo pautas progresivas, tanto a nivel ambulatorio (Wright y cols., 2007; Álvarez-Mazariegos y cols., 1996) como en régimen de ingreso, o de manera corta o ultracorta (Pérez de los Cobos, 2001; Carreño y cols., 1998). Dichas pautas son el resultado de la tendencia histórica de de la reducción progresiva del tiempo necesario para desintoxicar al paciente, con el consiguiente aumento de la medicalización.

Se ha estudiado ampliamente la desintoxicación farmacológica de opiáceos. Existen estudios controlados, aleatorizados y bien diseñados y revisiones metanalíticas sobre los fármacos a utilizar (Amato y cols 2005; Amato y cols., 2004a; Amato y cols., 2004b; Gowin y cols., 2004; Gowin y cols., 2002; Gowin y cols., 2000). Se ha realizado el proceso de desintoxicación utilizando agonistas opiáceos, principalmente metadona o dextropropoxifeno a dosis decrecientes, aunque existe experiencia con otros opiáceos como buprenorfina y codeína (Gowin y cols., 2000a; Gowin y cols., 2000) o bien utilizando agonistas alfa adrenérgicos, solos o en combinación con agonistas opiáceos (Gowin y cols., 2002). También se ha realizado ensayos utilizando benzodiazepinas o incluso placebo. Sin embargo, las decisiones respecto al tipo de proceso de desintoxicación, su realización a nivel ambulatorio o en régimen de ingreso hospitalario, el uso de los posibles fármacos a utilizar, etc., no siempre pueden ser generalizadas, ya que necesitan ser adaptadas a la idiosincrasia del paciente, la existencia de consumos o tratamientos psicofarmacológicos simultáneos y a la experiencia clínica que posea el equipo terapéutico, por lo que los tratamientos de desintoxicación deberían ser, cosa que es infrecuente, personalizados para cada paciente (Casas y cols., 2001).

Grado de recomendación A: Las desintoxicación de opiáceos puede hacerse utilizando agonistas opiáceos, agonistas alfa adrenérgicos o una combinación de ambos. Nivel de evidencia 1.

Pautas progresivas

Para controlar el síndrome de abstinencia se puede seguir pautas con agonistas opiáceos, con fármacos alfa-adrenérgicos o con ambos.

A) Con agonistas opiáceos:

La metadona es el medicamento opiáceo más difundido como tratamiento farmacológico. Este tratamiento comenzó a utilizarse en la década de los 60 (Dole y Nyswander, 1965), aunque también se utiliza en España el dextropro-

poxifeno (Álvarez Mazariegos y cols., 1996; Ribalta y cols., 1993). En otros países, existe amplia experiencia en la realización de desintoxicaciones con diversos fármacos agonistas como la buprenorfina (Wright y cols., 2007; Reed y cols., 2007; Threlkeld y cols., 2006; Roncero y Casas, 2005; Umbricht y cols., 2003), no obstante, las presentaciones con las dosis necesarias para realizar desintoxicaciones con este medicamento no están disponibles en España, aunque han sido reclamadas por los profesionales (Álvarez y cols., 2005). También hay experiencia internacional, menos generalizada, con otros opiáceos como son la morfina (Roncero y cols., 2007; Seivewright y Iqbal., 2002) la codeína (Wright y cols., 2007), el tramadol (Threlkeld y cols., 2006) o incluso la propia heroína (Ghodse y cols., 1990).

Es importante tener en cuenta las equivalencias de dosis (tabla 1) para poder realizar una prescripción adecuada. No se debe olvidar que estas equivalencias son a título orientativo y considerando que la pureza de la heroína de la calle varía habitualmente entre un 10% y un 30% (Ribalta y cols., 1993). Además se debe recordar que todos los fármacos opiáceos, incluyendo la metadona (Gossop y cols., 2000), dextropropoxifeno (Ng y Alvear, 1993), buprenorfina (Bridge y cols., 2003), codeína (Fernades y cols., 2002), tramadol (Yates y cols., 2001), etc. pueden llegar ser objeto de mal uso o abuso tanto por drogodependientes habituales como por pacientes afectos de dolor crónico.

Aunque con buprenorfina existe amplia experiencia internacional, (Wright y cols., 2007; Kosten y Fiellin, 2004; Johnson y Strain, 1999), no es un fármaco habitual en España. Se ha utilizado en pacientes con dependencia a heroína o en los que finalizan el programa de mantenimiento con metadona, ya que es un fármaco aceptable para los pacientes y su desintoxicación es sencilla (Kosten y Fiellin, 2004; Johnson y Strain, 1999). También es útil en los pacientes que han abusado de analgésicos del tipo opiáceo. Se ha utilizado con éxito en las desintoxicaciones realizadas en atención primaria (Wright y cols., 2007).

Tabla 1. Equivalencias aproximadas entre dosis de heroína y otros opiáceos

1 mg de heroína	0´1 mg de metadona 3´0 mg de morfina 24´0 mg de codeína 50´0 mg de propoxifeno
-----------------	---

Adaptado de Ribalta y cols., 1993; Castells y Duro, 2005; Roncero y cols., 2007

Las desintoxicaciones progresivas con agonista opiáceo (metadona o dextropropoxifeno) se pueden realizar en pacientes que proceden del consumo ilegal de opiáceos o de pacientes que han permanecido en programas de mantenimiento con metadona.

Cuando el paciente ha estado consumiendo heroína u otros opiáceos no prescritos se debe inicialmente, estabilizar al paciente en una dosis confortable de fármaco. Ello se consigue con una pauta de incremento progresivo hasta que el paciente no experimente un S.A.O. al suprimir el opiáceo. Una vez controlado el SAO y estabilizado el paciente, se iniciará una lenta disminución diaria del fármaco en función del estado general. Tanto el proceso de estabilización como la retirada se puede realizar tanto ambulatoria como hospitalariamente.

Con metadona, si la reducción se realiza ambulatoriamente, se debe proceder a una disminución lenta y progresiva de 1-5 mg a la semana. Esta desintoxicación a largo plazo con el descenso gradual de la dosis de metadona se prolonga durante un período de 6 meses. Si se realiza hospitalariamente, bien en pacientes que proceden del consumo ilegal o que se encuentran siguiendo tratamiento de mantenimiento a dosis bajas o tras disminuir progresivamente la dosis, se debe plantear el ingreso de finalización de la desintoxicación cuando el paciente recibe 30 mg o menos. No obstante, hay experiencia en España de desintoxicaciones de dosis altas de metadona en la que se suspende la metadona el primer día, utilizándose fármacos alfa adrenérgicos, sedantes en función de la sintomatología del paciente, sin que los pacientes presenten complicaciones (Ochoa y cols., en prensa).

Habitualmente la desintoxicación completa puede requerir 7-21 días o incluso más, lo que supone la principal desventaja del uso de agonistas opiáceos, se realiza la dispensación del fármaco en dosis decrecientes hasta su retirada total. Este tipo de tratamientos tienen gran aceptación por parte del paciente (Carreño y cols., 2005), aunque es necesario un periodo “drug free”, para iniciar el tratamiento con fármacos antagonistas.

Para realizar la desintoxicación con opiáceos la metadona puede ser recomendada con grado A. El dextropropoxifeno puede ser recomendado con grado A, en el subgrupo de pacientes con consumo reducido. La buprenorfina puede ser recomendada con grado A, aunque las presentaciones necesarias no están disponibles en España. Nivel de evidencia 1.

La morfina, codeína o el tramadol pueden ser recomendados con grado B. Nivel de evidencia 2.

B) Con agonistas alfa 2 adrenérgicos:

Estos fármacos se utilizan porque disminuyen la activación noradrenérgica (Muga y cols., 2000). En los primeros protocolos la duración del tratamiento era de 10 o 12 días. Distintos autores desarrollaron experiencias a lo largo de la década de los 80 y principios de los noventa de tratamientos en los que se utilizaban agonistas adrenérgicos alfa más un antagonista. Estos programas disminuían el tiempo de hospitalización y permitían iniciar programas con antagonistas de forma inmediata (Álvarez y del Rio, 2001; Terán, 1999).

C) Con opiáceos y agonistas alfa 2 adrenérgicos:

También existe experiencia en el tratamiento de metadona junto con agonistas alfa adrenérgicos (San y cols., 1994). Se ha estudiado tanto su uso conjunto como uno detrás de otro. La eficacia es similar cuando se usan juntos o por separado. La combinación de las dos sustancias, empezando por la metadona y sustituyéndola por la clonidina puede ser especialmente útil cuando el objetivo es instaurar tratamiento con antagonistas opiáceos (naltrexona) (San y cols., 1990).

Grado de recomendación A: se puede realizar la desintoxicación con fármacos agonistas alfa adrenérgicos solos o junto con agonistas opiáceos. Nivel de evidencia 1.

Pautas cortas o ultracortas

Las pautas cortas de desintoxicación duran de 3 a 5 días y consisten en una pauta de reducción con agonistas adrenérgicos combinada con naltrexona a dosis crecientes (Carreño y cols., 2005). Se consideran desintoxicaciones ultrarrápidas a aquellas en las que se consigue la desintoxicación en menos de 24 horas y se administra al menos una dosis plena de antagonista con un óptimo nivel de control del síndrome de abstinencia de opiáceos. En algunos ámbitos hospitalarios el proceso se alarga ya que el paciente ingresa el día anterior para poder ser valorado o se espera otras 24 o 48 horas una vez que se ha finalizado la desintoxicación, para dar el alta al paciente cuando éste se encuentre totalmente estabilizado (Álvarez y cols., 2001).

En 1990, Loimer propuso un primer protocolo de desintoxicación para reducir el tiempo necesario a 48 horas. Inicialmente se usó la anestesia inducida con un fármaco barbitúrico (metohexitone), y posteriormente fue sustituido por mizadolam, benzodicepina mucho más segura que el anterior, cuyos efectos pueden ser revertidos fácilmente con el antagonista benzodicepínico (flumacénil) y posteriormente por propofol.

Años después se presentó un nuevo protocolo de desintoxicación denominado ultra-rápida (UROD), que asociaba antagonistas opiáceos con agonistas adrenérgicos alfa 2 y benzodicepinas cuya duración era de 24 horas. Este tratamiento se realizaba en la unidad de cuidados intensivos (Legarda y Gosop, 1994). Estos tratamientos han sido adaptados para poder ser realizados a nivel ambulatorio, bajo la denominación de PIR (pautas de inducción rápida) o pautas de antagonización rápida (Carreño y cols., 1998).

El objetivo de estas desintoxicaciones es desencadenar un S.A.O. mediante la administración de un agonista opioide (naltrexona) y controlar sus efectos con agonistas alfa adrenérgicos y otros fármacos coadyuvantes (Carreño y cols., 2005). El fundamento de las desintoxicaciones rápidas o ultrarrápidas es

la preferencia de algunos pacientes y profesionales de controlar el síndrome de abstinencia a opiáceos, aunque sea de mayor intensidad pero de menor duración, ya que progresivamente ha sido posible eliminarlo o modularlo con tratamientos farmacológicos (Álvarez y del Río, 2001; Valderrama, 2001). Sin embargo, este tipo de tratamientos son los más controvertidos (Carreño y cols., 2005; Rubio y cols., 2001; San y Arranz, 1999; San y cols., 1995). La principal ventaja es que el paciente recibe ya el fármaco antagonista y no es necesario un periodo libre de opiáceos.

Este tipo de desintoxicaciones han recibido distintas denominaciones: desintoxicaciones ultrarrápidas, ultracortas, desintoxicación rápida a opiáceos, inducción rápida ambulatoria, UROD... en función de los autores y de los lugares de realización, bien sea a nivel de ingreso hospitalario, hospital de día, ambulatorio, etc (Carreño y cols., 2005; Álvarez y del Río, 2001). En la actualidad en España este tipo de tratamientos se realizan en los más diversos lugares (Valderrama, 2001): en el propio domicilio del paciente, supervisado por profesionales sanitarios, en centros ambulatorios para drogodependientes (Díaz, 2001; Carreño y cols., 1998), en los hospitales de día de algunos centros hospitalarios, a nivel intrahospitalario en colaboración con los servicios médicos o de cuidados intensivos bajo sedación más o menos profunda (Ochoa, 2001; Seoane y cols., 1997), o bajo anestesia con intubación (Álvarez y del Río, 2001).

Grado de recomendación A: se puede realizar la desintoxicación con pautas cortas o ultracortas. Sin embargo, se debe valorar los riesgos y la presencia de efectos secundarios. Nivel de evidencia 1.

Salvo que exista comorbilidad con patologías médicas, o el paciente necesite ser desintoxicado rápidamente para ingresar en algún recurso terapéutico, la desintoxicación se debe hacer ambulatoriamente (Colom y Duro, 2005).

Grado de recomendación B: las desintoxicaciones se deben intentar realizar en medio extrahospitalario, salvo que exista comorbilidad con patologías médicas, o el paciente necesite ser desintoxicado rápidamente. Nivel de evidencia 2.

3.3. TRATAMIENTOS FARMACOLÓGICOS EN DESINTOXICACIÓN

3.3.1. Metadona

Ver capítulo de mantenimiento con metadona.

3.3.2. Dextropropoxifeno

El dextropropoxifeno es un agonista opiáceo poco potente, actúa sobre los receptores μ . Como analgésico, el propoxifeno tiene entre la mitad y las dos terceras partes de la potencia de la codeína (Ribalta y cols., 1993).

La absorción es oral o parenteral. Después de la ingesta oral las concentraciones plasmáticas son máximas en 1 ó 2 horas y las estimaciones de vida media de 3'5 a 15 horas según el método empleado. La suspensión brusca del clorhidrato de propoxifeno durante la administración crónica (hasta 800 mg/día durante casi dos meses) produce leves fenómenos de abstinencia. Sólo las dosis diarias que exceden los 1000 mg durante largo tiempo pueden generar efectos secundarios como alucinaciones, convulsiones, disforia, sedación y enlentecimiento del habla. Estos efectos limitan la posibilidad de dependencia del propoxifeno, pero también su uso terapéutico. No se debe pasar de dosis de 1200 mg/día por el riesgo de psicosis tóxicas (Carreño y cols., 2005), aunque al inicio del tratamiento de desintoxicación brevemente se puede llegar a pautar hasta 1350 mg (Álvarez-Mazariegos y cols., 1996).

3.3.3. Buprenorfina

Ver capítulo de mantenimiento con buprenorfina.

3.3.4. Otros fármacos opiáceos

Codeína: es un derivado del opio, agonista μ , más eficaz por vía oral que parenteral; su vida media es más corta que la metadona y ha sido utilizada tanto en atención primaria como en recursos cerrados (Sheard y cols., 2007; Wright y cols., 2007). Dada su vida media requiere ser administrada de 2 a 4 veces al día. Las dosis utilizadas en las desintoxicaciones con codeína oscilan entre 240 mg a 540 mg el primer día y 480 mg a 600 mg el segundo día. La reducción diaria es de 60 mg al día desde el día 3 hasta el 15 (Sheard y cols., 2007; Wright y cols., 2007; Carreño y cols., 2005).

A pesar de que se ha descrito su posible utilidad (Banbery y cols., 2000), al compararlo con otros fármacos, como la buprenorfina, su eficacia es menor (Wright y cols., 2007) y en relación al dextropropoxifeno produce mayor estreñimiento (Carreño y cols., 2005).

Tramadol: es un fármaco agonista del receptor μ , con bajo potencial de abuso, que se ha utilizado para realizar desintoxicaciones. Se ha comparado con buprenorfina y parece tener resultado similares en relación al control de los síntomas de abstinencia (Threlkeld y cols., 2006).

Grado de recomendación B: las desintoxicaciones se pueden realizar con otros fármacos opiáceos distintos de la metadona, buprenorfina o dextropropoxifeno (codeína, tramadol, morfina...), aunque su eficacia es menor o aparecen más efectos secundarios. Nivel de evidencia 2.

3.3.5. Fármacos agonistas alfa-2 adrenérgicos

Estos fármacos se utilizan para el control de la sintomatología noradrenérgica. Se pueden pautar solos o como coadyuvantes en las desintoxicaciones con opiáceos (San y cols., 1994; San y cols., 1990), para disminuir las dosis empleadas de estos. Además de clonidina se ha trabajado con otras sustancias como guanfacina, lofexidina, azepexol, monoxidina y guanabenz... (Álvarez y cols., 2000; Gowing y cols., 2000; San y cols., 1994; Muga y cols., 1990), incluso en poblaciones especiales como son los pacientes infectados por el VIH (Umbricht y cols., 2003). No se recomienda el uso de alfa-adrenérgicos en las desintoxicaciones realizadas en atención primaria tanto por grupos españoles (Álvarez-Mazariegos y cols., 1996), como internacionales (Wright y cols., 2007), recomendándose su uso en medio hospitalario (Carreño y cols., 2005; Casas y cols., 1993).

Algunos fármacos han sido suprimidos del vademécum por problemas estrictamente económicos, como la guanfacina, que fue eliminada de la farmacopea española en 1997. La lofeximida, se utiliza en algunos países europeos pero no en España, aunque parece tener menos efectos secundarios con una dosificación equivalente (Carreño y cols., 2005; Gowing y cols., 2004).

Clonidina: es un agonista alfa-2-adrenérgico que, en forma de clorhidrato, se absorbe rápida y casi completamente en el tracto gastrointestinal, se distribuye por todo el organismo, se metaboliza en el hígado y se excreta en un 65% de su totalidad por el riñón. Su vida media en plasma es de 6 a 20 horas en pacientes con función renal normal y de hasta 18 a 41 horas en pacientes con disfunciones renales. La clonidina tiene distintas interacciones farmacológicas (Tabla 2). Es un fármaco con capacidad para reducir o suprimir el S.A.O. agudo a través de la disminución de la actividad noradrenérgica a nivel del SNC (Washton cols., 1981). No obstante, al ser una sustancia poco específica, no es muy confortable para los pacientes, ya que presenta efectos secundarios indeseables, como sedación, hipotensión y bradicardia y pueden enmascarar un síndrome de abstinencia a benzodiacepinas. También pueden disminuir los síntomas de hipoglucemia al inhibir el sistema noradrenérgico, siendo éste un dato importante para el paciente diabético en tratamiento. Se ha descrito

algún caso aislado de graves episodios de hipotensión o confusión con el uso conjunto de clonidina y neurolépticos. El mecanismo no ha sido bien establecido. La clonidina puede producir un aumento de la tensión arterial si se suspende bruscamente.

La clonidina a dosis de 0.6-2 mg/día reduce los síntomas noradrenérgicos del SAO (fundamentalmente el lagrimeo, la rinorrea y la sudoración), aunque no suprime el “craving”, la letargia, el insomnio, la inquietud y las mialgias.

También se usa en combinación con naltrexona en las llamadas desintoxicaciones rápidas, que deben ser efectuadas en centros especializados (Álvarez y del Río, 2001). Su utilización por equipos expertos habitualmente no presenta complicaciones importantes (Carreño y cols., 1998; Seoane y cols., 1997).

Grado de recomendación A: la desintoxicación de opiáceos puede hacerse utilizando, agonistas alfa adrenérgicos, como la clonidina o lofexidina. Nivel de evidencia 1.

Grado de recomendación A: se recomienda lofexidina en los tratamientos extrahospitalarios, aunque no se encuentra comercializada en España. Nivel de evidencia 1.

Tras comparar los fármacos agonistas alfa adrenérgicos, entre ellos se puede afirmar que su utilidad es similar; sin embargo, la clonidina esta asociada con más efectos adversos, produce más hipotensión arterial, mareos, boca seca y anergia que lofexidina. Nivel de evidencia 1.

Tabla 2. Interacciones farmacológicas de la clonidina

Fármaco	Interacción	Acción recomendable
Trazodona	Inhibición efecto de clonidina	Precaución
Antidepresivos tricíclicos	Inhiben efecto de la clonidina	Precaución
Antidepresivos tricíclicos Pretratamiento	Sensibilización	Precaución/evitar
Antihipertensivos	Potenciación	Ajuste de dosis

3.3.6. Antagonistas opiáceos: Naloxona y naltrexona

La naltrexona y naloxona, son fármacos antagonistas opiáceos que actúan sobre el receptor μ y κ son empleadas en las desintoxicaciones rápidas y ultrarrápidas, que se realizan en unidades altamente especializadas (Elizagarate

y cols., 2001). La naltrexona se usa en los programas de mantenimiento con antagonista (ver capítulo de naltrexona).

La naloxona se absorbe por vía subcutánea, intramuscular e intravenosa. La vida media es corta. Su absorción por vía oral es mínima por lo que se utilizan junto con buprenorfina por vía oral (Bridge y cols., 2003) para evitar su uso inadecuado y abuso. Además, la naloxona se utiliza para revertir la intoxicación por opiáceos a dosis de 0´4-0´8 mg cada 2 horas por vía intravenosa y en la realización de la prueba de naloxona a dosis de 0´8 mg por vía subcutánea repartidas en dos administraciones con 30 minutos de separación, previa a la inducción de naltrexona.

3.3.7. Benzodiazepinas

Son utilizadas ampliamente en la desintoxicación como tratamiento coadyuvante debido a la frecuente aparición de ansiedad y trastornos del sueño. Las benzodiazepinas deben ser utilizadas durante periodos limitados de tiempo (Agencia Española del Medicamento, 2001). En drogodependientes es especialmente aconsejable su utilización a corto plazo, dado su potencial riesgo de dependencia (Álvarez-Mazariegos y cols., 1996; Casas y cols., 1993a).

En las desintoxicaciones progresivas se recomienda utilizar benzodiazepinas, de vida media larga, como clonacepam, cloracepto, diacepam, a dosis progresivamente descendente. No se deben utilizar solas para realizar las desintoxicaciones (Amato y cols., 2004). Se debe evitar utilizar benzodiazepinas, por los peligros de mal uso, de vida media corta y potentes como es el alprazolam (Colom y Duro, 2005).

En las desintoxicaciones rápidas y ultrarrápidas las benzodiazepinas son utilizadas como ansiolítico, para realizar la sedación superficial, o junto con otros fármacos, como el propofol, como inductor de la anestesia. Se recomienda utilizar benzodiazepinas de vida media intermedia para realizar la sedación, y de vida media corta, como el midazolam, cuando se realiza la sedación profunda o la anestesia (Álvarez y cols., 2001; Carreño y cols., 1998).

Grado de recomendación A: en las desintoxicaciones progresivas se debe utilizar benzodiazepinas, de vida media larga y evitar las de vida media corta y potentes. Nivel de evidencia 1.

3.3.8. Antipsicóticos

Se utilizan en pacientes que presenten sintomatología psicótica o como coadyuvantes o alternativa en casos resistentes a las benzodiazepinas. Su manejo es complicado, ya que a menudo son mal tolerados, siendo además importante valorar el riesgo de efectos indeseables.

Los fármacos clásicos de elección dentro del grupo de los neurolépticos, por su mínima afectación extrapiramidal, eran la levomepromacina, y la clotiapina (Casas y cols., 2001). Recientemente se aconseja utilizar, también, los nuevos antipsicóticos atípicos sedativos, aunque no es muy extensa la bibliografía al respecto. Con quetiapina existe una amplia serie de casos que señala que es bien tolerada y disminuye la sintomatología de abstinencia en los procesos de desintoxicación de opiáceos (Pinkofsky y cols., 2005).

Grado de recomendación B: se pueden utilizar antipsicóticos atípicos sedativos como coadyuvantes en la desintoxicación.

Hay series de casos de uso de quetiapina en el tratamiento de desintoxicación. Nivel de evidencia 3.

3.3.9. Otros fármacos

Se ha propuesto el manejo de distintos fármacos coadyuvantes que pudieran ser útiles en las desintoxicaciones.

Entre ellos se puede destacar que existe experiencia en España con nimodipino, fármaco antagonista de los canales L de Calcio. Se ha hipotetizado que este tipo de medicamentos mitigan o reducen el síndrome de abstinencia e inhiben la autoadministración de morfina. Se han utilizado a dosis de 60 mg/8 horas durante 7 días junto con dextropropoxifeno a dosis de 450 mg (Jiménez-Lerma y cols., 1999). También hay experiencia en estudios abiertos con el antiepiléptico gabapentina, a dosis de 600 mg 3 veces al día. Se ha descrito que disminuye la sintomatología de abstinencia de heroína y permiten iniciar el programa con antagonistas con naltrexona el quinto día de la desintoxicación (Martínez-Raga y cols., 2004).

Dado que los fármacos agonistas alfa adrenérgicos pueden no suprimir las mialgias y que con los fármacos opiáceos el control puede ser parcial, en los procesos de desintoxicación también puede ser necesario utilizar como coadyuvantes fármacos analgésicos.

Grado de recomendación B: puede ser necesario utilizar como coadyuvantes fármacos analgésicos. Nivel de evidencia 1.

Grado de recomendación C: se pueden utilizar otros fármacos para disminuir la sintomatología de abstinencia, hay experiencia con gabapentina, nimodipino. Nivel de evidencia 3.

3.4. USO CLÍNICO

3.4.1. Metadona

Cuando se realiza la desintoxicación con metadona se debe, inicialmente, estabilizar al paciente en una dosis confortable de esta sustancia que se conseguirá con una pauta de incremento progresivo hasta que el paciente no experimente un S.A.O. al suprimir la heroína. La dosis de metadona inicial no debería ser superior a 20-30 mg/día, aumentando 5 mg a 10 mg diarios hasta conseguir la dosis óptima. Normalmente, en los tratamientos de desintoxicación con metadona, la dosis necesaria para contrarrestar el S.A.O. es de 30 mg/día. Cuando el paciente procede de un programa de mantenimiento con metadona se debe realizar una disminución progresiva inicialmente ambulatoria, pudiéndose finalizar el tratamiento ambulatoriamente u hospitalariamente.

Una vez controlado el S.A.O. y estabilizado el paciente, se iniciará una lenta disminución diaria del fármaco en función del estado general. Tras la estabilización, o desde el primer momento si procede de un programa de mantenimiento de metadona, se recomienda fraccionar la dosis en 2 o 3 tomas al día (Carreño y cols., 2005; Colom y Duro, 2005). Una vez estabilizado se puede mantener la dosis 48 horas y reducir un 10% diario o reducir 5 mg al día (Carreño y cols., 2005). En ocasiones se deben utilizar fármacos coadyuvantes como benzodiacepinas, ocasionalmente con analgésicos y en los casos de insomnio rebelde también se han utilizado antipsicóticos sedativos.

Una vez terminado el proceso de reducción de metadona es necesario esperar entre 3-7 días para iniciar el tratamiento con antagonistas (naltrexona).

Grado de recomendación A: se debe estabilizar al paciente con metadona y realizar una disminución progresiva; se recomienda fraccionar las dosis. Nivel de evidencia 1.

Grado de recomendación A: una vez terminado el proceso de reducción de metadona es necesario esperar entre 3-7 días para iniciar el tratamiento con antagonistas (naltrexona). Nivel de evidencia 1.

3.4.2. Propoxifeno

Es el fármaco habitualmente utilizado en las desintoxicaciones ambulatorias. Dada la posología que se puede prescribir con seguridad, es útil en pacientes con dependencia leve o moderada de opiáceos. Se ha utilizado con éxito en desintoxicaciones realizadas en atención primaria (Álvarez-Mazariegos y cols., 1996). En comparación con la metadona, es menos eficaz en la retención de los pacientes en tratamiento aunque permite desintoxicaciones más rápidas: entre 7 y 14 días. La desintoxicación se puede hacer conociendo el paciente

la dosis o administrando la medicación encapsulada, en el que el paciente no conoce exactamente la cantidad de tratamiento que recibe.

La pauta de dosificación debe ser individualizada para cada paciente en función de la dosis referida por él mismo y de su capacidad para reducir el S.A.O. inicial, existen distintas pautas y se aceptan múltiples variaciones de esta pauta (Carreño y cols., 2005; Carreño y cols., 2002; Álvarez-Mazariegos y cols., 1996; Ribalta y cols., 1993) (Tabla 3).

La dosis del primer día varía entre 450 mg/día y 1350 mg/día, distribuidos en tres tomas. Posteriormente se disminuye 150 mg cada día o cada 2 días en función del estado general del paciente. Si la reducción se realiza cada 24 horas la desintoxicación se realiza en 10 días (Carreño y cols., 2005), si la reducción es cada 24-48 puede durar hasta 15 días (Álvarez -Mazariegos y cols., 1996; Ribalta y cols., 1993).

La desintoxicación con dextropropoxifeno se puede combinar el tratamiento con fármacos alfa 2 adrenérgicos para disminuir las dosis empleadas; habitualmente se complementa el tratamiento con benzodiacepinas, ocasionalmente con analgésicos y en los casos de insomnio rebelde también se han utilizado antipsicóticos sedativos (Álvarez-Mazariegos y cols., 1996). Se ha propuesto añadir antagonistas de los canales-L del calcio, ya que disminuyen la sintomatología de abstinencia y la medicación concomitante con analgésicos y benzodiacepinas (Jiménez-Lerma y cols., 1999).

Tras finalizar la desintoxicación el periodo necesario antes de iniciar el tratamiento con antagonistas (naltrexona) es mucho más breve, pudiendo ser incluso de 24 horas (Carreño y cols., 2005).

Grado de recomendación A: la desintoxicación con dextropropoxifeno debe realizarse en pacientes con dependencia leve o moderada de opiáceos. Nivel de evidencia 1.

Grado de recomendación B: tras la desintoxicación con propoxifeno el periodo necesario antes de iniciar el tratamiento con naltrexona es breve, puede ser incluso de 24 horas. Nivel de evidencia 2.

Tabla 3. Pauta orientativa de desintoxicación con dextro-propoxifeno de liberación sostenida (Dextropropoxifeno 150 mg)

Día	Cápsulas: Pauta baja	Capsulas: Pauta intermedia	Cápsulas: Pauta alta
1	2-1-2	2-1-2	3-3-3
2	2-1-2	2-2-2	3-2-3
3	1-1-2	2-2-3	3-2-3
4	1-1-1	2-2-3	2-2-3
5	1-1-1	2-2-3	2-2-3
6	1-0-1	2-2-2	2-2-2
7	0-0-1	2-1-2	2-1-2
8	Suspender	1-1-2	2-1-2
9		1-1-1	2-1-2
10		1-0-1	1-1-2
11		0-0-1	1-1-1
12		Suspender	1-1-1
13			1-0-1
14			0-0-1
15			Suspender

Pauta baja: para un consumo aproximado de 1/4 g de heroína.

Pauta intermedia: para un consumo aproximado de 1/2 g de heroína.

Pauta alta: para un consumo aproximado de más de 1/2 g de heroína.

Adaptado de Álvarez-Mazariegos y cols., 1996; Ribalta y cols., 1993..

3.4.3. Buprenorfina

La buprenorfina es un agonista opiáceo con efectos opiáceos más débiles y con menos problemas de sobredosis. Su introducción supuso un importante cambio en la perspectiva de los tratamientos de la desintoxicación de opiáceos (Kosten y Fiellin, 2004). Existen diferentes pautas de desintoxicación con buprenorfina.

Kosten y Kleber ya en 1988 realizaron desintoxicaciones con buprenorfina en pacientes con dependencia de opiáceos. La administración sublingual de buprenorfina comenzó tras 24 horas desde la última toma del opiáceo previo. Las dosis empleadas fueron de 2, 4 y 8 mg durante 30 días. Los pacientes presentaron sintomatología de abstinencia leve, especialmente el grupo que

recibía 4 mg, ya que a dosis de 8 mg tiene un efecto claramente antagonista. Tras la supresión brusca de la administración de buprenorfina, los pacientes que tomaban 8 mg presentaron más síntomas de abstinencia que el grupo que recibía 4 mg; mientras que el grupo que recibía 2 mg no presentó sintomatología abstinencial. La administración de naltrexona a dosis altas 24 horas después de la última administración de buprenorfina no precipitó síndrome de abstinencia.

Hay experiencia en la utilización de buprenorfina en desintoxicaciones de opiáceos de 3 días de duración (Johnson y Strain, 1999). En comparación con la desintoxicación del mismo número de días y en las que se usaba clonidina, la buprenorfina produce menos disforia y síntomas de abstinencia. Las reducciones graduales de buprenorfina parecen ser mejores que las desintoxicaciones rápidas (Johnson y Strain, 1999). Hay estudios abiertos aleatorizados que señalan mayor eficacia de la buprenorfina frente a la codeína en la desintoxicación de dependientes de opiáceos, ya que los que recibían buprenorfina necesitaban acudir menos veces a visita del equipo médico durante detoxificación y más en el periodo de seguimiento. Además los que recibían buprenorfina presentaban urinoanálisis limpios en el 32% de los casos, frente al 13% del grupo de codeína (Wright y cols., 2007).

También se puede pautar 2 ó 3 mg/día vía sublingual, dado que con estas dosis predominan los efectos agonistas opiáceos que contrarrestarán la sintomatología abstinencial. Una vez estabilizado se recomienda el mantenimiento con buprenorfina durante un mes, debido a la capacidad de producir una desensibilización de los receptores opiáceos (Valderrama y cols., 2000). En la última fase se finalizará la administración y se iniciará el tratamiento de mantenimiento con antagonistas.

En atención primaria se ha utilizado pautas de tratamiento de 15 días utilizando 6 mg el primer, el cuarto y quinto día, 8 mg el segundo y tercero, 4 mg el sexto y desde el séptimo día una reducción progresiva de 0´4 mg al día hasta realizar la última toma de 0´4 mg el día 15 (Sheard y cols., 2007; Wright y cols., 2007).

La buprenorfina también es útil en pacientes que han abusado de analgésicos del tipo opiáceo. Para esta indicación se usan pautas de desintoxicación por vía intramuscular. La posología seguida ha sido de 1´5 mg el primer día, 1´2 mg el segundo día, 0´9 mg el tercer día, 0´45 mg el cuarto día, repartidas en tres dosis. Por vía sublingual se ha administrado repartida cuatro veces al día; se administra de 2 a 4 mg el primer día, de 1´6 a 12 mg el segundo día, de 1´2 a 12 mg el tercer día y de 0´8 a 6 mg el cuarto día, según se aplique la pauta baja o alta de desintoxicación (Johnson y Strain, 1999).

Grado de recomendación A: se puede utilizar buprenorfina para la desintoxicación de pacientes dependientes de opiáceos ilegales o de fármacos opiáceos; existen distintas pautas efectivas. Nivel de evidencia 1.

3.4.4. Fármacos agonistas alfa-2 adrenérgicos.

La clonidina, como el resto de agonistas alfa-2-adrenérgicos, tiene la ventaja de no ser percibida como un agonista opiáceo por los pacientes (lo que reduce las demandas excesivas y el potencial riesgo de abuso) y que las dosis se calculan en función del peso del paciente y no de la cantidad de droga consumida. Sin embargo, existen una serie de contraindicaciones para pautar clonidina como es el uso de antidepresivos tricíclicos durante 3 semanas (ya que estos fármacos hacen sensibles los receptores alfa adrenérgicos a la clonidina), embarazo y los antecedentes de psicosis y la presencia de arritmias cardiacas (Anderson y cols., 1997; van Zwieten y cols., 1984).

Los efectos comienzan a los 30 minutos y son máximos a las 2-3 horas. En cuanto a efectos secundarios, destaca la hipotensión, como consecuencia de la disminución de la tensión arterial sistólica y diastólica, que se acompaña de mareos, hipersomnias y postración, ello dificulta su uso en los recursos ambulatorios (Wright y cols., 2007). Es necesario el control de la tensión arterial, se debe suspender la toma si el paciente presenta tensiones inferiores a 105/65 o está muy bradicárdico. La sedación suele remitir en 3-4 días.

Existen distintas pautas clínicas de manejo de la clonidina, ya que la clonidina puede utilizarse tanto para desintoxicar pacientes que consumen heroína u otros opiáceos o que están estabilizados con metadona y se puede usar sola o simultáneamente con fármacos agonistas. En todas las pautas se aumenta el tratamiento el segundo día, dado que el síndrome de abstinencia es más intenso.

Una posible manera de utilizar la clonidina en tratamientos de desintoxicación sería la administración por vía oral de dosis sostenidas los 10 primeros días, que disminuyen el 50% los días 11, 12 y 13 para acabar suprimiéndose de forma total al día 14. El primer día se pautan 6 mg/kg de clonidina como test inicial seguidos de otros 6 mg/kg antes de acostarse. Entre los días 2 y 10, la clonidina se da en dosis de 7 mg/kg a las 8 horas, 3 mg/kg a las 16 horas y 7 mg/kg a las 24 horas. El día 11, dosis de 3 mg/kg, 1 mg/kg y 4 mg/kg. El día 12, 2 mg/kg a las 8 horas y a las 24 horas. El día 13 sólo 2 mg/kg. El día 14 se retira la clonidina (Ribalta y cols., 1993). En la práctica, en un paciente de 70 kg, la pauta orientativa esta reflejada en la tabla 4.

También se puede utilizar en pacientes ingresados, una vez que están estabilizados con metadona (Tabla 5) o que reciben dosis de 50 mg/día o menos de metadona, ya que pueden cambiarse de forma brusca a clonidina. En pacientes que reciben dosis de 15 mg/día de metadona se puede realizar el cambio a 0,45 mg/día de clonidina (Tabla 6). Finalmente, se puede utilizar combinado con metadona, empezando por este tratamiento y los últimos días utilizando clonidina (Tabla 7), lo que facilita la instauración de un tratamiento con antagonistas opiáceos.

Las desintoxicaciones con clonidina suelen requerir fármacos coadyuvantes, ya que el insomnio puede empeorar con este fármaco, como benzodiacepinas y analgésicos para el manejo de las mialgias.

Grado de recomendación A: se puede realizar la desintoxicación de opiáceos con clonidina, con distintas pautas. Nivel de evidencia 1.

Tabla 4. Pauta de desintoxicación con clonidina

Día	Cápsulas (comp. 0,150 mg)
1°	1-1-2
2° al 10°	3-2-3
11°	1-1-2
12°	1-0-1

(Ribalta y cols., 1993)

Tabla 5. Dosis de estabilización inicial en pacientes que consumen heroína o estabilizados con metadona

Peso del paciente (kg)	Gramos heroína/día a la última semana	Dosis inicial(intervalos de 8h, en gramos)	
		Metadona	Clonidina
≤ 60 kg	≤ 0,25	30	0,90
≤ 60 kg	> 0,25 a < 1	35	1,05
≤ 60 kg	≥ 1	40	1,20
> 60 kg	≤ 0,25	35	1,05
> 60 kg	> 0,25 a < 1	40	1,20
> 60 kg	≥ 1	45	1,35

(San y Torrens, 1990)

Tabla 6. Pauta de descenso de metadona y clonidina en pacientes que están estabilizados con metadona

Dia	Metadona (mg)			Clonidina (mg)		
	8h	16h	24h	8h	16h	24h
1	10	10	10	0,30	0,30	0,30
2	10	10	10	0,30	0,30	0,30
3	10	10	10	0,30	0,30	0,30
4	10	5	10	0,30	0,15	0,30
5	5	5	10	0,15	0,15	0,30
6	5	5	5	0,15	0,15	0,15
7	5	0	5	0,15	0,07	0,15
8	2,5	0	5	0,07	0,07	0,15
9	2,5	0	2,5	0,07	0,07	0,07
10	0	0	2,5	0,07	0	0,07
11	0	0	0	0	0	0,07
12	0	0	0	0	0	0

(San y cols., 1990)

Tabla 7. Pauta de descenso combinada de metadona y clonidina

Dia	Metadona			Clonidina		
	8h	16h	24h	8h	16h	24h
1	10	10	10	0	0	0
2	10	10	10	0	0	0
3	10	10	10	0	0	0
4	10	5	10	0	0	0
5	5	5	10	0	0	0
6	5	5	5	0	0	0
7	0	0	0	0,15	0,15	0,15
8	0	0	0	0,15	0,07	0,15
9	0	0	0	0,07	0,07	0,15
10	0	0	0	0,07	0,07	0,07
11	0	0	0	0,07	0	0,07
12	0	0	0	0	0	0,07
13	0	0	0	0	0	0

(San y cols., 1990)

3.4.5. Manejo clínico de la desintoxicación

Desintoxicaciones progresivas

La indicación de la desintoxicación se debe realizar en pacientes abstinentes de drogas y estabilizados. Cuando el paciente esta recibiendo tratamiento de mantenimiento con metadona, puede solicitar acabar el tratamiento con metadona. Se debe valorar entonces la indicación de desintoxicación (Colom y Duro, 2005), dado que la dependencia de heroína es una enfermedad crónica con tendencia a las recaídas (Olmos-Espinosa y cols., 2001). Son factores de buen pronóstico en la desintoxicación con dextropropoxifeno ser menor de 30 años, residir con la familia de origen y contar con el apoyo de esta para su desintoxicación (Álvarez-Mazariegos y cols., 1996).

Grado de recomendación B: la desintoxicación en pacientes que han seguido tratamiento con metadona se debe realizar en pacientes abstinentes de drogas y estabilizados; se debe valorar la indicación de desintoxicación. Nivel de evidencia 2.

En relación a las mujeres embarazadas adictas a opiáceos en un programa de mantenimiento con metadona, no hay guías clínicas específicas (Wang, 1999). El embarazo ofrece una oportunidad única de incorporar a la paciente a tratamientos médicos, obstétricos y de la dependencia (Kandall y cols., 1999). En general no se aconseja la desintoxicación de la mujer embarazada (Pinet, 2005). Si la paciente insiste en seguir una desintoxicación se debe realizar idealmente en unidades preparadas con apoyo de ginecología (Pinet, 2005).

Existe experiencia de desintoxicaciones con metadona (Dashe y cols., 1998; Kaltenbach y cols., 1997). No se aconseja la desintoxicación antes de la semana 12-14 ni después de la 32, y siempre bajo un control estricto (Council of the European Union, 1999; Kaltenbach y cols., 1997). Cuando se realice la desintoxicación con metadona, la disminución máxima de la dosis sería de entre 2'5 y 10 mg cada 1-2 semanas, dependiendo de la respuesta (Kaltenbach y cols., 1997).

Grado de recomendación B: en general no se aconseja la desintoxicación de la mujer embarazada. Nivel de evidencia 2.

Grado de recomendación B: si se realiza la desintoxicación en embarazadas no se debe realizar ni antes de la semana 12-14 ni después de la 32, la disminución debe ser de 2'5 -10 mg de metadona cada 1-2 semanas. Nivel de evidencia 2.

Internacionalmente, existe experiencia en la realización de desintoxicaciones con buprenorfina (Annitto, 2000; Comer y Annitto, 2004) y existen datos publicados de seguimiento de varios cientos de recién nacidos vivos de

madres en tratamiento con buprenorfina por adicción a opiáceos sin que existan aparentes efectos adversos fetales a excepción del síndrome de abstinencia neonatal. Los estudios existentes en madres adictas demuestran que la buprenorfina administrada durante la gestación no produce complicaciones maternas ni fetales, y los neonatos casi siempre presentan medidas normales de salud (Schindler y cols., 2003; Johnson y cols., 2003).

Aunque existe algunas experiencias de desintoxicaciones con clonidina en el embarazo (Dashe y cols., 1998), su prescripción en el embarazo en general esta contraindicada, y por lo tanto no se recomienda su uso en las desintoxicación en mujeres embarazadas (Pinet, 2005). Además hay datos de abuso de clonidina en dependientes de opiáceos embarazadas, especialmente si también consumen cocaína (Anderson y cols., 1997). Se han descrito casos de parto prematuro relacionados con dextropropoxifeno.

Grado de recomendación B: se desaconseja la desintoxicación de opiáceos en embarazadas con clonidina o dextropropoxifeno. Nivel de evidencia 2.

Desintoxicaciones ultrarrápidas

Las ventajas e inconvenientes de las desintoxicaciones ultracortas son diferentes cuando se comparan con las desintoxicaciones convencionales (Pérez de los Cobos, 2001). Este tipo de desintoxicaciones son controvertidas por sus posibles riesgos (O'Connor, 2005; Rubio y cols., 2001). Están indicadas en aquellos pacientes que presentan dependencia de opiáceos, principalmente de heroína. Existen distintas pautas ambulatorias y hospitalarias. (Tabla 8). No están claramente establecidos los criterios de inclusión y exclusión, aunque se aconseja rechazar la valoración en pacientes que consumen más de dos gramos de heroína al día (Carreño y cols., 2005). Para muchos autores los pacientes no deben presentar dependencia de otras sustancias y deben cumplir los siguientes criterios de inclusión (Valderrama, 2001):

- Fracaso en otras técnicas de desintoxicación.
- Recaída reciente.
- Necesidad de realizar la desintoxicación con rapidez por problemas laborales, o judiciales.
- Buena integración social y presencia de familiares colaboradores.

Los principales criterios de exclusión para realizar desintoxicaciones ultrarrápidas son:

- Mujeres embarazadas.
- Menores de edad.
- Enfermedad médica grave: hipertensión arterial, insuficiencia renal o hepática, enfermedades cerebrovasculares.

- Comorbilidad con otras enfermedades psiquiátricas.
- Dependencia simultánea de varias sustancias.
- Consumo de dosis medias y altas de metadona.
- Ausencia de control de la medicación tras el alta.

La mayor ventaja de estas desintoxicaciones es la rapidez y la clara disminución de la supervisión o de la estancia hospitalaria con relación a los ingresos de desintoxicación habituales. El índice de éxito que presentan las desintoxicaciones ultrarrápidas (definido como la administración de una dosis completa de agonista) es muy alto. En este sentido las desintoxicaciones hospitalarias realizadas bajo sedación y/o intubación tienen un porcentaje de éxito del 100%, y en las realizadas en otros ámbitos (hospital de día, ambulatorio, o en el domicilio) el porcentaje también se aproxima a esta cifra. La seguridad de este tipo de desintoxicaciones, especialmente de las hospitalarias, se puede calificar de alto (Seoane y cols., 1997), presentando habitualmente un síndrome de abstinencia a opiáceos leve (Álvarez y cols., 2001).

Los efectos adversos más frecuentemente presentados en las desintoxicaciones ambulatorias según Díaz González (2001) son: frío (76´92%), vómito (30´77%), confusión (23´07%), epigastralgias (23´07%) somnolencia (20´51%) y diarrea (17´95%). Aunque es muy excepcional, se ha descrito la aparición de sintomatología psicótica (Shreeram y cols., 2001).

En la actualidad no existe consenso sobre si este proceso se puede o se debe realizar bajo supervisión mínima de profesionales sanitarios, o es preciso recurrir siempre a un marcado control y vigilancia propios del ámbito hospitalario. En este sentido, no está clara la idoneidad del lugar de realización de estas desintoxicaciones. Las desintoxicaciones ambulatorias pueden presentar mayor aceptación por parte de los pacientes y familiares, evitan el ingreso hospitalario y los riesgos de la realización de procedimientos invasivos y producen una mínima incidencia sobre la situación socio-familiar (Díaz, 2001). Los criterios para la realización de la desintoxicación a nivel intrahospitalario son menos restrictivos, pudiéndose controlar rápidamente cualquier complicación médica.

El acotar y minimizar el síndrome de abstinencia de opiáceos puede no ser tan relevante en aquellos pacientes en los que la intervención psicoterapéutica durante la desintoxicación sea tan importante como la intervención psicofarmacológica.

Las tasas de recaídas de los pacientes que son desintoxicados mediante pautas ultracortas, en nuestro país, son similares a los sometidos a otro tipo de desintoxicaciones (Carreño y cols., 1998). Sin embargo, las evidencias sobre la efectividad de estos tratamientos a largo plazo son limitadas (Díaz, 2001). Dado que estos tratamientos son invasivos, presentan riesgos y costes superiores a los convencionales (O'Connor, 2005) se debe explicar claramente los posibles complicaciones y efectos secundarios (Díaz, 2001; Rubio y cols., 2001;

San y cols., 1995). No se pueden recomendar como tratamientos de primera elección (O'Connor, 2005; Rubio y cols., 2001).

Grado de recomendación B: No se pueden recomendar las desintoxicaciones rápidas o ultrarrápidas como tratamientos de primera elección y se debe explicar sus posibles complicaciones.

A largo plazo los éxitos de las desintoxicaciones ultrarrápidas son similares a las convencionales. Nivel de evidencia 2.

Las desintoxicaciones ultrarrápidas presentan riesgos superiores a las convencionales. Nivel de evidencia 2.

Tabla 8. Pauta de desintoxicación y antagonización ultrarrápida ambulatoria

Primera toma: 0 h.	Famotidina 40 mg Ondansetrón 12 mg Loperamida 4 mg Midazolam 22'5 mg Cloracepato potásico 50 mg Clonidina 0'450 mg	1 Comprimido 3 Comprimidos 2 Comprimidos 3 Comprimidos 1 Comprimido 3 Comprimidos
Segunda toma 0'45 h	Metoclopramida 10 mg Naltrexona 50 mg	1 Comprimidos 1 Comprimido
Tercera toma 1'45 h	Clonidina 0'300 mg Metoclopramida 10 mg Butilbromuro de hioscina 20mg	2 Comprimidos 1 Comprimido 2 Comprimidos

(Carreño y cols., 1998)

3.5. EVIDENCIAS DE EFECTIVIDAD

Se ha estudiado la utilidad de la metadona frente a agonistas alfa adrenérgicos (11 estudios), frente a otros opiáceos (4 estudios), benzodiadepinas (1 estudio) frente a placebo (1 estudio). También se ha comparado la utilidad entre los distintos fármacos alfa adrenérgicos hay 4 estudios que incluyen comparaciones con clonidina, lofexidina, guanfacina. Aunque existen diferencias metodológicas en el conjunto de los ensayos clínicos se puede destacar:

La disminución lenta de metadona supervisada médicamente y con medicaciones complementarias reduce claramente los síntomas de retirada. Nivel de evidencia 1.

Se ha comparado la retirada de metadona con otros opiáceos: metadil acetato (los resultados son similares) y propoxifeno (la metadona produce menos síntomas de abstinencia y abandonos). Nivel de evidencia 1.

El uso de agonistas adrenérgicos (clonidina, lofexidina, guanfacina) es adecuado, no se han demostrado diferencias sustanciales frente a la retirada lenta de metadona en términos de retención, disconfort y éxito. Sin embargo, en algunos estudios se refleja mayor intensidad de los síntomas cuando se utilizan los fármacos alfa adrenérgicos. Nivel de evidencia 1.

Con benzodiazepinas (clordiazepóxido) los resultados sobre los síntomas son similares; sin embargo, hay estudios que señalan el riesgo de abuso o dependencia de benzodiazepinas cuando se utilizan de manera mantenida. Nivel de evidencia 1.

Grado de recomendación A: no se debe realizar la desintoxicación únicamente con benzodiazepinas.

Grado de recomendación A: No se recomienda la retirada sin tratamiento (placebo), ya que se ha demostrado la existencia de más síntomas de abstinencia y abandonos. Nivel de evidencia 1.

3.6. RESUMEN DE EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

Evidencias

Nivel 1

Hay clara evidencia de recaídas si no se realiza un abordaje psicosocial.

Las desintoxicaciones son realizadas con éxito tanto en dispositivos hospitalarios como ambulatorios.

Se han realizado desintoxicaciones progresivas de opiáceos con metadona, buprenorfina y alfaadrenérgicos.

La metadona y la buprenorfina han sido estudiadas y comparadas con otros opiáceos: metadil acetato, propoxifeno, placebo u otros opiáceos, o comparado con los fármacos agonistas alfa adrenérgicos o entre ellos, en ensayos clínicos.

Recomendaciones

Grado A

Se debe realizar la desintoxicación junto con un abordaje psicosocial.

Se puede realizar la desintoxicación de opiáceos tanto a nivel ambulatorio como hospitalario y puede hacerse utilizando agonistas opiáceos, agonistas alfa adrenérgicos o una combinación de ambos.

Se debe realizar la desintoxicación en régimen de ingreso si:

- Historia de sobredosis
- Riesgo de privación complicada
- Comorbilidad con patologías médicas graves
- Historia de fracaso de las desintoxicaciones extrahospitalarias

Evidencias

La utilidad de los fármacos agonistas alfa adrenérgicos, es similar; sin embargo, la clonidina esta asociada con más efectos adversos, produce más hipotensión arterial, mareos, boca seca y anergia que lofexidina.

Hay riesgo de abuso o dependencia de benzodicepinas cuando se utilizan de manera mantenida.

Nivel 2

El tramadol, codeína, morfina pueden ser útiles en el tratamiento de desintoxicación, ya que se ha estudiado mediante ensayos clínicos aleatorizados, y existen series de casos.

La retirada de dosis altas de metadona desde el primer día, utilizándose fármacos alfa adrenérgicos y sedantes en función de la sintomatología del paciente, no presenta complicaciones.

La metadona y la buprenorfina son eficaces en la desintoxicación de embarazadas dependientes de opiáceos.

La clonidina y el dextropropoxifeno están contraindicados en el embarazo.

Con las distintas pautas de desintoxicaciones rápidas o ultrarrápidas se reduce el tiempo que dura la desintoxicación y se logra la toma de fármaco antagonista en la mayoría de los casos.

Las evidencias de efectividad de las desintoxicaciones ultrarrápidas a largo plazo son limitadas.

Las desintoxicaciones ultrrápidas presentan riesgos superiores a los convencionales, médicas o psiquiátricos.

Recomendaciones

- Comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos mayores
- Conductas que presenten riesgo para ellos mismos o los demás
- Riesgo progresivo para su salud física o mental
- Se decide realizarla durante el embarazo.

La desintoxicación de metadona se debe realizar en pacientes abstinentes de drogas y estabilizados.

La desintoxicación se puede realizar con metadona, dextropropoxifeno (en el subgrupo de pacientes con consumo reducido) o buprenorfina (aunque las presentaciones necesarias no están disponibles en España), o otros fármacos junto con agonistas opiáceos.

Se recomienda lofexidina en los tratamientos extrahospitalarios, aunque no se encuentra comercializada en España.

No se debe realizar la desintoxicación únicamente con benzodicepinas o placebo.

Se debe estabilizar al paciente con metadona y realizar una disminución progresiva, se recomienda fraccionar las dosis.

En las desintoxicaciones progresivas se debe utilizar benzodicepinas, de vida media larga y evitar las de vida media corta y potentes.

Antes de iniciar el tratamiento con naltrexona es necesario esperar entre 3-7 días, una vez terminado el proceso de reducción de metadona, tras la desintoxicación con propoxifeno el periodo necesario, puede ser incluso, sólo de 24 horas.

Evidencias

Nivel 3

Se han utilizado para realizar desintoxicaciones fármacos coadyuvantes analgésicos u otros fármacos como la gabapentina, nimodipino.

Existe experiencia en el uso de antipsicóticos atípicos como coadyuvantes para disminuir la sintomatología abstinential.

Recomendaciones

Grado B

La desintoxicación con opiáceos también se puede realizar utilizando morfina, codeína o el tramadol.

Se pueden realizar suspensiones abruptas de opiáceos, con tratamiento farmacológico adecuado.

Las desintoxicaciones se deben intentar realizar en médico extrahospitalario, salvo que exista comorbilidad con patologías médicas, o el paciente necesite ser desintoxicado rápidamente.

Los antipsicóticos atípicos sedativos se pueden utilizar como coadyuvantes en la desintoxicación, también se puede ser necesario utilizar como coadyuvantes fármacos analgésicos.

En general no se aconseja la desintoxicación de la mujer embarazada. Si se realiza la desintoxicación no se debe realizar ni antes de la semana 12-14 ni después de la 32, la disminución debe ser de 2'5-10 mg cada 1-2 semanas.

Se desaconseja la desintoxicación de opiáceos en embarazadas con clonidina o dextropropoxifeno.

Ha de tenerse precaución en las desintoxicaciones ultrarrápidas, se debe valorar los riesgos y la presencia de efectos secundarios. No se pueden recomendar las desintoxicaciones rápidas o ultrarrápidas como tratamientos de primera elección.

Es recomendable utilizar medicación coadyuvante sintomáticas para el manejo del insomnio, mialgias, etc.

Grado C

Se pueden utilizar otros fármacos para disminuir la sintomatología de abstinencia.

4. Tratamiento de mantenimiento con antagonistas opiáceos

4.1. INTRODUCCIÓN

Las sustancias capaces de ocupar los receptores cerebrales específicos sin activarlos e impidiendo el efecto de los distintos agonistas opiáceos se denominan antagonistas opiáceos. Por esta característica de actuar de forma competitiva con los agonistas pero sin llegar a producir los efectos propios de los mismos, los antagonistas opiáceos pueden revertir los efectos de la intoxicación y la sobredosis de opiáceos y contribuir a la obtención de la abstinencia de estos y la prevención de recaídas.

Entre los antagonistas opiáceos, la naltrexona es la única con un adecuado perfil para su uso clínico en el tratamiento de mantenimiento de la dependencia de opiáceos. Se han investigado otros antagonistas (naloxona, ciclazocina, nalorfina) pero debido a sus propiedades farmacológicas o a sus efectos secundarios se desaconsejaron para su uso en la deshabitación de opiáceos (O'Brien y Greenstein, 1981).

Entre los antagonistas opiáceos, la naltrexona es la única con un adecuado perfil para su uso clínico en el tratamiento de mantenimiento de la dependencia de opiáceos. Nivel de evidencia 1.

La utilidad de los antagonistas opiáceos en el tratamiento de la dependencia a estas sustancias fue sugerida en 1948, basándose en las teorías conductuales sobre el origen y el mantenimiento de la adicción. Según estas teorías, los fármacos con propiedades antagonistas bloquearían la euforia que sigue a la administración de opiáceos (refuerzo positivo) e impedirían la reanudación de la dependencia física y, por tanto, la aparición del síndrome de abstinencia (refuerzo negativo). Igualmente, la naltrexona bloquea el síndrome de abstinencia condicionado descrito por Wikler (1965). La presencia de situaciones asociadas al consumo de opiáceos puede llevar al sujeto abstinentes al deseo de consumir y a la recaída. El bloqueo de los efectos reforzantes de los opiáceos por la naltrexona lleva a la extinción de la conducta de búsqueda de droga por la ausencia de refuerzo repetido. Así los antagonistas pueden proteger de las recaídas. Cuando el sujeto vuelve al ambiente donde consumía y retorna el deseo de consumir, los efectos de los opiáceos son bloqueados, permitiendo exponerse a esas situaciones (Martin y Gorodetzky, 1965; O'Brien y Greenstein, 1981).

El bloqueo de los efectos reforzantes de los opiáceos por la naltrexona lleva a la extinción de la conducta de búsqueda de droga por la ausencia de refuerzo repetido. Nivel de evidencia 2.

El tratamiento de mantenimiento con naltrexona se considera un instrumento más en el arsenal terapéutico de la dependencia de opiáceos, siendo las diversas modalidades terapéuticas complementarias y no excluyentes, que pueden ser requeridas en diversos momentos del curso evolutivo de la adicción.

La naltrexona se sintetizó en 1963 por Matossian, su desarrollo definitivo lo realizó Dayton y Blumberg en 1965 (Blumberg y Dayton, 1974). La naltrexona fue aprobada por la Food and Drug Administration americana en 1984. La naltrexona se usa en España para la dependencia de opiáceos de forma controlada desde 1986, aunque fue comercializada en 1989 (García-Alonso y cols., 1989; Ochoa y cols., 1992).

4.2. FARMACOLOGÍA

La naltrexona es un derivado ciclopropilo de la oximorfona, similar estructuralmente a la naloxona y nalorfina (González y Brogden, 1988). Presenta unas propiedades farmacológicas interesantes para su uso en la dependencia de opiáceos. Es un fármaco potente y de larga duración de acción, además de presentar una posología cómoda. Produce un bloqueo competitivo de los receptores opioides μ , κ y δ , con mayor afinidad por estos que la heroína, lo que impide los efectos farmacológicos de esta. En presencia de agonistas, la administración de naltrexona conlleva el desplazamiento de estos de los receptores. Se absorbe bien vía oral, de forma rápida y casi completa, observándose el efecto antagonista a los 15-30 minutos de su administración. Presenta un metabolismo principalmente hepático, dando lugar a un metabolito activo, el 6- β -naltrexol, que presenta una vida media de eliminación superior a la naltrexona, manteniendo el bloqueo receptorial de forma competitiva. Presenta una vida media de eliminación de 13 horas para el metabolito activo y de 4 horas para la naltrexona. Se metaboliza fundamentalmente por reducción en el hígado y tanto la naltrexona como su principal metabolito se conjugan con glucurónico, lo que conlleva la escasez de interacciones farmacológicas a este nivel. Las concentraciones plasmáticas del fármaco siguen un patrón lineal, por lo que a mayor dosis del fármaco mayores concentraciones en sangre. Este patrón lineal y su vida media de eliminación permiten la administración del fármaco en pautas que oscilan entre 24, 48 y 72 horas a dosis de 50 mg, 100 mg y 150 mg respectivamente. No es recomendable el uso de dosis superiores. Presenta un importante efecto de primer paso hepático, alcanzando la circula-

ción sistémica sin cambios sólo un 5% del fármaco, y una baja fijación a proteínas plasmáticas, sobre el 20%. Su distribución tisular es rápida y extensa, con un amplio volumen de distribución. La eliminación es fundamentalmente urinaria (Gonzalez y Brogden, 1988; Kleber, 1985; Meyer y cols., 1984; O'Brien, 1984; Verebey y cols., 1976). En la Tabla 1 se resumen las principales características farmacocinéticas de la naltrexona (Fernández y Pereiro, 2007).

Produce un bloqueo competitivo de los receptores opioides μ , κ y δ , con mayor afinidad por estos que la heroína, lo que impide los efectos farmacológicos de esta. Nivel de evidencia 1.

Unos 50 mg de naltrexona bloquea los efectos de 25 mg de heroína por vía intravenosa durante 24 horas y 125-200 mg los bloquea durante 72 horas (O'Brien, 1984; Resnick y cols., 1974; Volavka y cols., 1976).

El uso de naltrexona no produce tolerancia con el tiempo, no crea adicción, no provoca síntomas de abstinencia al discontinuar el tratamiento y no tiene efectos agonistas opioides relevantes (Kleber y cols., 1985; O'Brien y Greenstein, 1981; Schechter y cols., 1974).

4.2.1. Interacciones farmacológicas con la naltrexona.

Aunque se han descrito algunas interacciones farmacológicas de la naltrexona con otros fármacos, como la tioridacina (Malcolm y cols., 1988), habitualmente son casos aislados y de escasa relevancia clínica, por lo que su uso es bastante seguro en combinación con los fármacos que habitualmente requieren este tipo de pacientes. Lógicamente la principal interacción a considerar es con el uso de agonistas completos y parciales opiáceos.

Los pacientes que están tomando naltrexona pueden no beneficiarse de medicamentos que contengan opiáceos, tales como preparaciones para el resfriado o la tos, antidiarreicos y analgésicos opiáceos. Debe advertirse a los pacientes que un intento de anular el bloqueo que produce la naltrexona administrando dosis altas de opiáceos puede ocasionar una intoxicación opiácea aguda posiblemente fatal. En una situación de emergencia en la que se requiera analgesia opiácea, pueden ser necesarias dosis más elevadas de estas sustancias para controlar el dolor. El paciente deberá ser cuidadosamente monitorizado si existen pruebas de depresión respiratoria u otros síntomas y signos adversos. En pacientes en tratamiento con insulina se ha comunicado la necesidad de incrementar las necesidades de este fármaco debiendo controlarse la glucemia (O'Brien, 1984; Ochoa y Arias, 2001).

Grado de recomendación A: Debe advertirse a los pacientes que un intento de anular el bloqueo que produce la naltrexona administrando dosis altas de opiáceos puede ocasionar una intoxicación aguda posiblemente fatal.

Tabla 1. Naltrexona. Variables básicas farmacocinéticas

Biodisponibilidad (f)	5-10 % (1)
Tiempo máximo (Tmax)	1 h
Volumen de distribución (Vd)	15 l/kg
Aclaramiento (Cl)	48±6 ml/m/kg
Vida media de eliminación (t1/2)	8-10 h
Eliminación urinaria (U)	<10 %
Fijación a proteínas (F.P.)	20 %

(1) Efecto de primer paso: la absorción es del 95%.

4.2.2. Efectos secundarios

Los efectos secundarios por el uso de naltrexona son escasos. Los efectos adversos de tipo digestivo (náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea, estreñimiento, etc.) son los más habituales. Otros efectos adversos descritos con menor frecuencia son: cefaleas, pérdida de apetito, vértigos, nerviosismo, fatiga, ansiedad, somnolencia, dificultad en conciliar el sueño, astenia, dolor articular y muscular, sed, inquietud, sensación de abatimiento, irritabilidad, erupciones cutáneas, eyaculación retardada, congestión nasal, dolor torácico, sudoración y lagrimeo. Ocasionalmente se han descrito anormalidades en la función hepática. Ha sido comunicado un caso de púrpura trombocitopénica idiopática en un paciente que recibía naltrexona y es preciso destacar que las reacciones adversas graves son excepcionales (Ochoa y cols., 2001).

Una de las preocupaciones iniciales para el uso de naltrexona era el posible riesgo de elevación de las transaminasas, sin embargo, la experiencia clínica con el fármaco ha sustentado el bajo riesgo de hepatotoxicidad del fármaco, aunque es habitual que se considere la contraindicación cuando las cifras de transaminasas son superiores a tres veces las consideradas normales. En un estudio donde se valoró la función hepática en sujetos en tratamiento con altas dosis de naltrexona, 200 mg y 400 mg diarios, no se observaron cambios en dicha función (Marrazzi y cols., 1997).

La naltrexona presenta bajo riesgo de hepatotoxicidad. Nivel de evidencia 2.

Aunque teóricamente existe el riesgo de sobredosis por opiáceos por desplazamiento de la naltrexona de sus receptores tras la administración de altas dosis de agonistas o tras la discontinuación del tratamiento por la existencia de una posible hipersensibilidad receptorial opioide, no existen evidencias suficientes que hagan que esto sea un problema clínicamente relevante. De cual-

quier forma, de datos procedentes de diversos ensayos clínicos, se observó que el tratamiento con naltrexona se asociaba con mayor riesgo de sobredosis tras finalizar el tratamiento (Digiusto y cols., 2004).

El tratamiento con naltrexona se asocia con mayor riesgo de sobredosis tras la finalización de este que con otras alternativas terapéuticas. Nivel de evidencia 3.

4.2.3. Uso de formulaciones depot de naltrexona

Dado que el principal problema del tratamiento con antagonistas opiáceos orales es el frecuente incumplimiento con el tratamiento, lo que le quita efectividad a estos programas de tratamiento a pesar de ser altamente efectivo en bloquear los efectos de los opioides, se han desarrollado implantes subcutáneos de naltrexona con una formulación de liberación sostenida. Una dosis de 384 mg de naltrexona de liberación sostenida antagoniza el efecto de heroína durante 4-5 semanas (Sullivan y cols., 2006). Con esta formulación se han obtenido resultados más favorables en el índice de retención que con el uso de naltrexona oral (Carreño y cols., 2003). Recientemente se ha publicado un ensayo clínico aleatorio durante 8 semanas en 60 adictos apoyando su eficacia, con una retención del 68 % a las 8 semanas con las dosis más altas (384 mg de naltrexona depot) y destacando su buena tolerancia (Comer y cols., 2006).

La formulación depot de naltrexona es más eficaz que el placebo en la dependencia de opiáceos. Nivel de evidencia 2.

4.3. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES DE LOS PROGRAMAS DE DESHABITUACIÓN CON NALTREXONA

Existen evidencias que sugieren que la naltrexona es efectiva como un agente coadyudante en el tratamiento de la dependencia a opiáceos. La naltrexona es ineficaz cuando se prescribe simplemente como medicación para los pacientes adictos a los opiáceos en ausencia de un programa de rehabilitación estructurado. La efectividad de la naltrexona está ligada a una cuidadosa selección de pacientes y a un seguimiento apropiado. Se han sugerido como candidatos especialmente favorables para el tratamiento con antagonistas a aquellos sujetos altamente motivados para la abstinencia total, con buena situación profesional, con escasa gravedad de la adicción, sin una duración prolongada de la adicción, adictos a opiáceos por motivos médicos, sin antecedentes de tratamientos para la adicción, sujetos procedentes de instituciones (prisión, comunidad terapéutica, hospital) donde han estado abstinentes largo tiempo y

con riesgo de recaída al salir de ellas, consumidores ocasionales, con contraindicación para programas con agonistas opiáceos o con recaída reciente en el consumo tras un largo periodo de abstinencia (Bedate y cols., 1995; Hollister y cols., 1978; Kleber, 1985; Madoz-Gúrpide y cols., 2002, 2004; O'Brien, 1984). Las indicaciones de este programa se indican en la tabla 2.

Se han sugerido como candidatos especialmente favorables para el tratamiento con antagonistas a aquellos sujetos altamente motivados para la abstinencia total, con buena situación profesional, con escasa gravedad de la adicción, sin una duración prolongada de la adicción, adictos a opiáceos por motivos médicos, sin antecedentes de tratamientos para la adicción, sujetos procedentes de instituciones (prisión, comunidad terapéutica, hospital) donde han estado abstinentes largo tiempo y con riesgo de recaída al salir de ellas, consumidores ocasionales, con contraindicación para programas con agonistas opiáceos o con recaída reciente en el consumo tras un largo periodo de abstinencia. Nivel de evidencia 2.

Las contraindicaciones para el uso de naltrexona son escasas y en su mayoría son relativas: embarazo, lactancia, presencia de hepatitis aguda o niveles de transaminasas tres veces superiores a los rangos de normalidad y consumo de opiáceos actual (Tabla 3).

La naltrexona ha presentado efectos embriotóxicos en ratas cuando se ha administrado aproximadamente 140 veces la dosis terapéutica humana. Estudios en animales no sugieren ningún efecto teratogénico. Puesto que no existe una experiencia clínica adecuada, su administración durante el embarazo o la lactancia únicamente se realizará cuando a criterio médico los beneficios potenciales justifiquen posibles riesgos (O'Brien, 1984).

Los estudios realizados demuestran que la efectividad de la naltrexona está ligada a una cuidadosa selección de pacientes y a un seguimiento apropiado. Nivel de evidencia 2.

Tabla 2. Indicaciones de deshabituación con naltrexona

Dependencia de opiáceos de corta evolución.
Motivación para la abstinencia completa (con empleo, con buen nivel educativo o sujetos en libertad condicionada a la evolución).
Es un factor favorable la presión externa (perder el empleo o la libertad).
Peticion de programas con antagonistas.
Procedentes de programas de mantenimiento con metadona con largos periodos de abstinencia y como paso previo a un programa libre de drogas.

Procedentes de comunidades terapéuticas, hospitales o prisión con deseos de mantener la abstinencia.
Recaída en el consumo tras un largo período de abstinencia.

Tabla 3. Contraindicaciones de deshabituación con naltrexona

Insuficiencia hepática aguda y/o hepatitis aguda.
Dependencia actual a opiáceos.
Uso de medicamentos opiáceos.
Control positivo a opiáceos o no haber superado el test de naloxona (serían una excepción las desintoxicaciones ultrarrápidas).
Hipersensibilidad a la naltrexona.

4.3.1. Perfil del adicto candidato a los programas de mantenimiento con naltrexona

No existen unos predictores definidos de buena respuesta al tratamiento con naltrexona, aunque hay algunas características sugerentes de una respuesta más favorable, muchas de las cuáles son indicativas de buena respuesta a cualquier programa de tratamiento de la adicción: mayor implicación familiar en el tratamiento, menor gravedad de la adicción, duración intermedia de la adicción, uso de vía no parenteral, ausencia de consumo de cocaína previo, menor deterioro físico o presencia de menor gravedad psicopatológica. Las variables sociodemográficas en general parecen tener poco poder predictivo (Arias y cols., 1996; Bedate y cols., 1995; Madoz-Gúrpide y cols., 2002, 2004; Ochoa y cols., 1992, 1993).

La implicación familiar en el programa terapéutico es un predictor favorable. El hecho de acudir al centro sanitario acompañados de un familiar y el supervisar la toma de medicación por parte de la familia se asocia con mayor retención en el tratamiento (O'Brien, 1984; Arias y cols., 1996).

Los pacientes con una dependencia de larga evolución responden peor al tratamiento por un mayor deterioro físico y social. Los pacientes con dependencia de corta evolución posiblemente no están suficientemente motivados para la abstinencia debido a la ausencia de complicaciones sociofamiliares y médicas (Madoz-Gúrpide y cols., 2004).

El consumo de múltiples drogas y los rasgos de personalidad del cluster-B son predictores de peor evolución (Roozen y cols., 2003).

La disponibilidad de programas con agonistas opiáceos puede asociarse con los resultados en los programas con antagonistas. Así la mayor accesibilidad

a los programas de mantenimiento con metadona en nuestro medio a partir de los años 90 se relacionó con una menor retención en los programas de naltrexona (Madoz-Gúrpide y cols., 2002).

En general, los factores predictores de buena respuesta al tratamiento con naltrexona son aquellos de buena respuesta a los diferentes tratamientos de la dependencia de opiáceos y, con frecuencia, los factores que resultan predictores de respuesta en un estudio no se mantienen en otros estudios.

En general, los factores predictores de buena respuesta al tratamiento con naltrexona son aquellos de buena respuesta a los diferentes tratamientos de la dependencia de opiáceos. Nivel de evidencia 3.

4.4. USO CLÍNICO DE LA NALTREXONA EN LA DESHABITUACIÓN DE OPIÁCEOS

Se han usado fundamentalmente dos regímenes posológicos: uso diario a dosis de 50 mg de naltrexona o la alternativa más empleada es: 100 mg de naltrexona los lunes y miércoles y 150 mg los viernes. Una tercera alternativa menos empleada consiste en administrar 150 mg los lunes y 200 mg los jueves.

Están descritas tres fases en los programas de mantenimiento con antagonistas: las fases de inducción, de estabilización y de mantenimiento. La fase de inducción se considera la primera semana de tratamiento, durante la cuál se instauro el régimen terapéutico que se va a seguir. La fase de estabilización comprende el primer mes de tratamiento, siendo un período de frecuentes abandonos del tratamiento. La fase de mantenimiento se considera hasta el final de tratamiento (Ochoa y Arias, 2001).

Antes de iniciar el tratamiento con naltrexona, hay que realizar una desintoxicación de opiáceos con las pautas habituales. No se ha observado que haya diferencias en la eficacia del programa de deshabituación según las distintas pautas de desintoxicación (Greenstein y cols., 1984). Una excepción son las pautas de desintoxicación cortas y ultracortas (ver capítulo de desintoxicación). Aunque existen varios métodos para comenzar el tratamiento con naltrexona, en todos los casos es importante asegurarse de que no existe dependencia física residual a opiáceos. Se aconseja habitualmente un período de 7 días libre de consumo de heroína para iniciar el tratamiento, aunque con frecuencia es posible administrarlo tras sólo 3 días de abstinencia, sin síntomas de abstinencia relevantes (Ochoa y cols., 1992, 1993). Cuando se consumen opiáceos de vida media más prolongada, este período debe ser mayor. Si el paciente estaba consumiendo un opiáceo de vida media prolongada como la metadona será preferible un período de 8-10 días antes de instaurar el tratamiento. Para

otros opiáceos como el dextropropoxifeno o la codeína, también es suficiente con tres a cinco días de abstinencia para realizar la desintoxicación (Ochoa y Arias, 2001).

Grado de recomendación A: Si el paciente estaba consumiendo un opiáceo de vida media prolongada como la metadona será preferible un período de 8-10 días antes de instaurar el tratamiento con naltrexona. Si por el contrario se trata de un opiáceo de vida media corta como la heroína, 3-5 días de abstinencia son suficientes.

Previo a la primera toma de la naltrexona se suele realizar el test de naloxona (figura 1). Se administrarán 0.8 mg de naloxona vía subcutánea, aunque la administración también puede ser por intramuscular o intravenosa (en este último caso los efectos serán más rápidos) y se esperan unos 10-30 minutos para observar si aparecen efectos típicos de la abstinencia a opiáceos (nauseas, bostezos, calambres musculares, etc.). Si apareciesen estos síntomas, que pueden durar entre 20 y 40 minutos, es conveniente esperar al menos un día más para iniciar el tratamiento con naltrexona. En caso contrario, se comenzará el tratamiento con 12.5-25 mg de naltrexona, administrada oralmente y se esperarán otros 60 minutos. Si en este período de tiempo no apareciesen tampoco síntomas de abstinencia, se procederá a la administración de otros 25 mg de naltrexona. En caso contrario, se pospondrá hasta el día siguiente la administración de esta segunda dosis del fármaco (Ochoa y Arias, 2001).

Algunos clínicos prefieren evitar el test de la naloxona y, por el contrario, utilizar desde un principio la naltrexona en dosis bajas (por ejemplo, 12.5 mg), para verificar la abstinencia. Este enfoque tiene el inconveniente de que si el enfermo no había guardado un período suficiente de abstinencia y la administración del fármaco provoca síntomas de abstinencia, el rechazo posterior al tratamiento probablemente se verá incrementado. En este sentido se debe sopesar los beneficios de una introducción rápida de la naltrexona y el potencial riesgo de que el paciente abandone ante los primeros síntomas desagradables.

Grado de recomendación A. Previamente a la primera toma de la naltrexona se debe realizar el test de naloxona.

Se recomienda el uso de medidas que mejoren el cumplimiento del tratamiento con naltrexona: implicación familiar en el tratamiento, supervisión de la toma de medicación en el centro sanitario y en casa y uso de técnicas conductuales para mejorar la adherencia al tratamiento. Es decisivo para el tratamiento que la ingesta de la naltrexona sea supervisada desde el principio del tratamiento por un familiar o un miembro del equipo médico. Incluso en el primer caso, se recomienda la administración del fármaco en presencia del médico u otro profesional sanitario, bajo observación directa, con motivo de alguna cita para seguimiento del tratamiento. Con frecuencia, el fármaco se

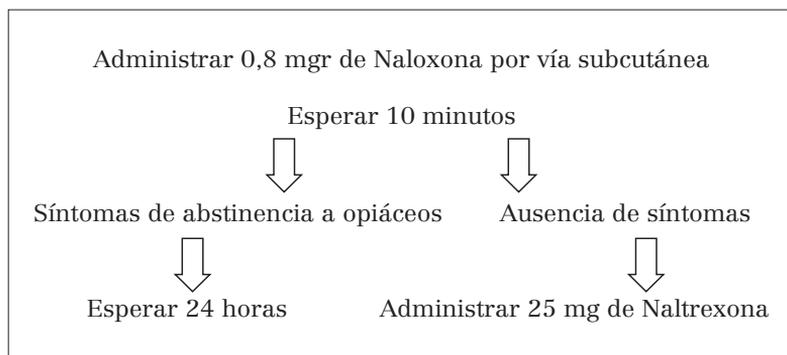


Figura 1. Test de naloxona

administra en el propio centro en los primeros meses de tratamiento, para posteriormente delegar esta responsabilidad en la familia del enfermo (Ochoa y Arias, 2001).

Grado de Recomendación: A: *Se recomienda el uso de medidas que mejoren el cumplimiento del tratamiento con naltrexona: implicación familiar en el tratamiento, supervisión de la toma de medicación en el centro sanitario y en casa y uso de técnicas conductuales para mejorar la adherencia al tratamiento.*

Es habitual que el adicto realice una prueba para comprobar que el bloqueo opioide es efectivo, por lo que es importante usar dosis adecuadas de naltrexona para evitar que el sujeto perciba efectos positivos por el consumo que le llevaría a la recaída (O'Brien, 1984).

Grado de recomendación B: *Es habitual que el adicto realice una prueba para comprobar que el bloqueo opioide es efectivo, por lo que es importante usar dosis adecuadas de naltrexona para evitar que el sujeto perciba efectos positivos por el consumo que le llevaría a la recaída. Nivel de evidencia 3.*

Los urinoanálisis para detectar el consumo de tóxicos son una medida útil para controlar la evolución del adicto. La analítica valorando la función hepática y renal es recomendable al inicio del tratamiento y durante el seguimiento a los 6 o 12 meses (O'Brien, 1984; Ochoa y Arias, 2001).

Grado de recomendación A: *Es recomendable valorar la función hepática al inicio del tratamiento y a los 6 ó 12 meses de seguimiento.*

Se recomienda dar una tarjeta identificativa al paciente de que está bajo tratamiento con naltrexona para tenerlo en consideración en caso de necesidad de anestesia u otras intervenciones médicas donde puedan utilizarse opiáceos (Ochoa y Arias, 2001).

4.4.1. Problemas durante el tratamiento

Los principales inconvenientes del programa con antagonistas son el alto índice de abandonos durante el seguimiento y el frecuente incumplimiento con el tratamiento (O'Brien, 1984).

Algunos pacientes pueden presentar un aumento de las transaminasas durante la realización del tratamiento con naltrexona. En estos casos, aunque queda a criterio del médico responsable la suspensión del fármaco o la reducción de las dosis administradas, se recomienda valorar estas opciones si los valores de transaminasas hepáticas superaran en tres veces los esperados normalmente, considerando que previamente no eran patológicos. Hay que valorar también el abuso de alcohol que puede aumentar al cesar el consumo de opiáceos y provocar un aumento de las transaminasas.

El abandono o la discontinuidad del tratamiento por un plazo superior a 24-72 horas (según la pauta posológica utilizada), aconseja la realización de un nuevo test de naloxona previo a la continuidad del tratamiento. Si la interrupción del tratamiento superase los 5 días, conviene valorar la posibilidad de realizar una nueva desintoxicación supervisada con apoyo farmacológico (Ochoa y Arias, 2001).

La suspensión del tratamiento deberá ser valorada siempre por el médico con motivo de la aparición de otras enfermedades somáticas, intervenciones quirúrgicas o cuadros psiquiátricos graves. El tratamiento del dolor en pacientes con dependencia a opiáceos constituye un reto terapéutico de gran entidad. En los casos de los pacientes que sufran dolores severos por razones diversas, se recomienda la derivación a las unidades del dolor para valoración del tratamiento a seguir, previo informe sobre la situación en cuanto a la dependencia.

Quizás la causa más importante a valorar para suprimir el tratamiento con naltrexona sea el consumo reiterado de opiáceos y la no cumplimentación de las pautas farmacológicas indicadas. En este sentido, estaría indicada la derivación a programas de mantenimiento con sustitutivos opiáceos.

4.4.2. Finalización del tratamiento

El tratamiento con naltrexona habrá de prolongarse por un mínimo de varios meses, aunque la duración del mismo suele extenderse durante largo tiempo. Será el terapeuta, de acuerdo con su paciente, el que determine en la mayoría de las ocasiones el momento indicado para suspender el tratamiento de forma definitiva. De forma previa, podrá acordarse la administración intermitente del mismo espaciando de forma progresiva las dosis administradas.

Grado de recomendación A: El tratamiento con naltrexona habrá de prolongarse por un mínimo de 6 meses, aunque la duración del mismo suele

extenderse durante 1 ó 2 años. Será el terapeuta, de acuerdo con su paciente, el que determine en la mayoría de las ocasiones el momento indicado para suspender el tratamiento de forma definitiva. De forma previa podrá acordarse la administración intermitente del mismo espaciando de forma progresiva las dosis administradas.

No hay un criterio estándar respecto al momento de finalización del tratamiento, que va a estar condicionado por la evolución del adicto, por los cambios realizados durante el tratamiento en las áreas sociolaboral y familiar, los deseos de consumo o las estrategias desarrolladas para hacer frente a las situaciones de riesgo. Aunque en principio la duración del tratamiento oscilaba alrededor de un año, la tendencia es hacia la prolongación en el tiempo, al igual que se realiza con otras alternativas terapéuticas y si tenemos en consideración la adicción como una enfermedad crónica (Ochoa y Arias, 2001). Se disponen de escasos datos sobre la seguridad del tratamiento a largo plazo, pero la práctica clínica sugiere que existen pocos riesgos.

La retirada de la naltrexona no habrá de relacionarse exclusivamente con el tiempo transcurrido desde que se inició el tratamiento. En la práctica clínica se observa con frecuencia como algunos pacientes, a pesar de llevar mucho tiempo realizando un programa de tratamiento con naltrexona, no adquieren la suficiente capacidad de control para evitar la aparición de recaídas y, sin embargo, otros adictos, en menos tiempo, llegan a adquirir este control y pueden prescindir del fármaco. Es preciso distinguir la finalización del tratamiento con naltrexona (alta en dicho programa) con el alta terapéutica ya que ambas no tienen que coincidir necesariamente en todos los pacientes.

La finalización del tratamiento va a estar condicionada por la evolución del adicto, por los cambios realizados durante el tratamiento en las áreas sociolaboral y familiar, los deseos de consumo o las estrategias desarrolladas para hacer frente a las situaciones de riesgo. La duración del tratamiento puede prolongarse varios años si tenemos en consideración la adicción como una enfermedad crónica. Nivel de evidencia 3.

Si existieran recaídas reiteradas (en un número de 2-3 durante el primer año) con el tratamiento con naltrexona deberían plantearse otras alternativas terapéuticas para ese paciente, habitualmente serían candidatos a programas con agonistas opioides. A petición del paciente puede plantearse la derivación a una comunidad terapéutica.

Grado de recomendación A: Si existen 2-3 recaídas durante el primer año con el tratamiento con naltrexona deberá plantearse la derivación a programas con agonistas opioides.

4.5. USO DE NALTREXONA EN PACIENTES CON PATOLOGÍA DUAL

Antes de considerar el uso de naltrexona en pacientes duales, hay que revisar los efectos psicopatológicos y los posibles efectos psiquiátricos beneficiosos de la naltrexona. Estudios experimentales con naloxona han descrito la inducción de cierta disforia en sujetos sanos, sin embargo, con naltrexona este efecto es poco frecuente. En un estudio experimental controlado con placebo, con individuos sanos, no se objetivó un efecto sobre el humor (Malcolm y cols. 1987). Con el uso de naltrexona se ha descrito la mejora de la discinesia tardía en pacientes con esquizofrenia, de forma coadyuvante con el clonacepam, sin que los autores observaran un efecto positivo sobre la psicosis (Wonodi y cols. 2004). En otro ensayo clínico realizado sobre 21 esquizofrénicos, el uso de hasta 200 mg diarios de naltrexona no produjo un beneficio clínico respecto al placebo (Sernyak y cols. 1998). Por el contrario, otro ensayo clínico en una muestra pequeña de pacientes con esquizofrenia (n=18), con dosis de 50 mg diarios de naltrexona añadidos al tratamiento con neurolépticos, objetivó resultados favorables en algunas dimensiones de la psicosis como retardo motor-retraimiento emocional y suspicacia-hostilidad, fundamentalmente en pacientes con predominio de síntomas negativos (Marchesi y cols. 1995). Estos efectos positivos no se han vuelto a replicar.

El uso de naltrexona tiene escasas repercusiones psicológicas ya sean positivas o negativas, por lo que el manejo terapéutico de la patología psiquiátrica presente en el adicto no va a estar condicionada por la toma de esta. Nivel de evidencia 2.

En el manejo farmacológico del paciente dual se puede considerar el uso naltrexona añadida a la medicación habitual de su trastorno mental, teniendo en cuenta en esta población el frecuente incumplimiento del tratamiento, las posibles interacciones farmacológicas, la persistencia en el consumo mayor que en los adictos sin patología mental (Bartels y cols., 1995) o la peor respuesta al tratamiento (Green y cols., 2004).

Disponemos de poca evidencia procedente de ensayos clínicos de la posible eficacia de la naltrexona en pacientes adictos a opiáceos con trastornos depresivos o de ansiedad. Teniendo en cuenta lo comentado previamente sobre los escasos efectos negativos de la naltrexona sobre la psicopatología, se podría sugerir que las indicaciones del uso de naltrexona son similares a las de los adictos sin dicha comorbilidad.

Dada la dificultad de conseguir la abstinencia de opiáceos en pacientes psicóticos adictos, parece claro que el uso de agonistas como la metadona sería de primera elección. Además se ha descrito un posible efecto beneficioso de la metadona sobre la psicosis, aunque hay que ser muy cautelosos en la supresión de esta, por el posible empeoramiento de su cuadro psicótico. En este grupo de

pacientes, el uso de naltrexona estaría relegado a un segundo plano. Dicho uso puede estar indicado en psicóticos con dependencia leve o consumo perjudicial de opiáceos y pacientes especialmente motivados para la abstinencia.

En líneas generales, se puede señalar que: A) el uso de naltrexona en pacientes duales no requiere un ajuste de dosis de la naltrexona o de los otros psicofármacos. B) No hay diferencias respecto a la frecuencia o gravedad de los efectos adversos con la naltrexona en los pacientes duales frente al resto de adictos (Croop y cols. 1997). C) La eficacia del tratamiento con naltrexona va claramente asociada al cumplimiento terapéutico, por lo que hay que instaurar medidas de supervisión del tratamiento y medidas psicoterapéuticas para la mejora de dicho cumplimiento. D) Hay que monitorizar las transaminasas aunque, como hemos señalado, la elevación de estas no es un problema frecuente. E) La efectividad de la naltrexona mejora con el diseño de programas específicos de tratamiento con antagonistas opiáceos y debe ir siempre asociada a psicoterapia de orientación cognitivo-conductual o estrategias motivacionales.

Como conclusiones señalar que el uso de naltrexona puede ser útil en un subgrupo de pacientes duales con dependencia de opiáceos. Presenta escasos efectos sobre la psicopatología de base y escasas interacciones con los psicofármacos habituales.

Grado de recomendación B: Los criterios de uso de naltrexona en pacientes adictos a opiáceos con trastornos depresivos o de ansiedad son similares al resto de los adictos. En pacientes psicóticos adictos a opiáceos, el uso de naltrexona es de segunda elección.

4.6. EFICACIA Y EFECTIVIDAD DE LOS PROGRAMAS DE MANTENIMIENTO CON NALTREXONA.

Los ensayos clínicos dirigidos a valorar la eficacia de la naltrexona están limitados por las peculiaridades de este tipo de pacientes, los frecuentes abandonos de los adictos de los programas de tratamiento, las dificultades éticas y metodológicas para el uso de placebo, así por ejemplo ya hemos comentado las frecuentes pruebas de los adictos para comprobar el bloqueo opioide, y la dificultad para mantener el doble ciego.

Existen escasos ensayos clínicos con naltrexona en la dependencia de opiáceos, debido en parte a que los resultados de los estudios iniciales llevados a cabo en los Estados Unidos fueron desalentadores, lo que conllevó a un desinterés por el tema y a la ausencia de un programa de desarrollo del fármaco adecuado. Aunque si comparamos con otras estrategias terapéuticas en el campo de las adicciones su situación podría ser privilegiada. Por el contrario,

existe un buen número de estudios clínicos dirigidos a valorar la efectividad que aportaban una visión más optimista del fármaco, fundamentalmente en estudios llevados a cabo en Europa. No están claras las explicaciones para justificar esas diferencias en los resultados entre estudios americanos y europeos, posiblemente una mejor selección de los pacientes en los últimos o diferencias en la disponibilidad de programas con agonistas puedan influir. También se han referido diferencias en la disponibilidad y pureza de las drogas y diferencias en los patrones de consumo entre Estados Unidos y Europa (Gossop y Grant, 1991).

El estudio de la National Academy of Sciences con 192 adictos, doble ciego controlado con placebo, reflejó un alto índice de abandonos iniciales, con una retención al primer mes similar para el grupo con naltrexona y placebo, mejorando la retención en los siguientes meses con la naltrexona, pero pocos sujetos permanecían a los 8 meses y no hubo diferencias respecto al empleo, problemas legales o consumo entre los dos grupos. Los resultados fueron mejores para los adictos procedentes de la cárcel o de programas libres de drogas que para los procedentes de programas de metadona o adictos sin tratamiento previo (Kleber, 1977).

El estudio multicéntrico del National Institute on Drug Abuse con 1005 pacientes, generalmente sin diseño doble ciego, confirmó la elevada frecuencia de abandonos iniciales, permaneciendo sólo un 12% de sujetos a los 6 meses (Curran y Savage, 1976).

Otro ensayo clínico, doble ciego controlado con placebo, con 735 adictos a opiáceos, observó un alto índice de abandonos antes de iniciar el tratamiento. El grupo de naltrexona tenía mejor retención en las etapas intermedias del tratamiento. A los 8 meses la retención era muy baja y similar para los dos grupos. Concluyeron que la naltrexona puede ser aceptable para un pequeño número de adictos, sobre todo sujetos bien motivados y que llevaran un tiempo abstinentes (Hollister y cols., 1978).

En un ensayo clínico realizado en Israel, con naltrexona frente a placebo, no se demostraron diferencias en las cifras de retención, pero el seguimiento fue breve, de sólo dos meses, y la muestra muy pequeña, 31 adictos. De cualquier forma los resultados tendían a favorecer al grupo de naltrexona, con un 60% de retención a los dos meses y 50% de sujetos abstinentes al año frente a unas cifras para el grupo de placebo de 50% de retención a los dos meses y 37.5% de abstinentes al año (Lerner y cols., 1992). Otro ensayo clínico realizado igualmente en Israel, con una muestra de 32 adictos y un seguimiento de 12 semanas, observó la mitad de orinas positivas en el grupo de naltrexona frente a placebo, con una mayor mejora en la psicopatología en el primer grupo (Shufman y cols., 1994). En un ensayo clínico con resultados negativos, mantuvieron a todos los participantes con naltrexona durante el primer mes, que es un período crucial en los abandonos del programa, además tenía un

tamaño muestral escaso y eran todos consumidores por vía intravenosa que, posiblemente, es un factor predictor negativo (San y cols., 1991).

En un reciente ensayo clínico doble ciego, controlado con placebo, en 280 adictos, llevado a cabo en Rusia, observaron que a los 6 meses la naltrexona era tres veces más eficaz que el placebo en prevenir las recaídas y permanecer en tratamiento, sin que mejorara la eficacia de esta cuando se añadía fluoxetina (Krupitsky y cols., 2006). Este grupo, en un ensayo clínico previo, doble ciego y aleatorio frente a placebo, con 52 adictos de opiáceos, obtuvieron una diferencia estadísticamente significativa a favor de la naltrexona tras 6 meses de seguimiento, con una retención del 44.4% en el grupo de naltrexona frente a sólo un 16% en el grupo de placebo, sugiriendo que la mayor eficacia de la naltrexona en Rusia que en los estudios americanos podía deberse a que eran pacientes más jóvenes y vivían con los padres (Krupitsky y cols., 2004).

Un ensayo clínico llevado a cabo con 56 adictos a opiáceos, observó que la asociación de benzodiacepinas mejoraba los resultados de eficacia. De cualquier forma en el grupo de naltrexona sola, más de un 50% de los sujetos permanecían en tratamiento a los 3 meses (Stella y cols., 2005).

Los mejores resultados respecto a la eficacia se han observado con adictos más motivados y con buena situación laboral (Ling y Wesson, 1984; Washton y cols., 1984), aunque posiblemente no sean rasgos diferenciales de los programas con antagonistas. También en adictos en libertad condicional se ha referido mejores resultados con naltrexona, 52% permanecían en tratamiento a los 6 meses, que en el grupo sin naltrexona, 33% de retención a los 6 meses (Cornish y cols., 1997).

Existe escasa evidencia de la eficacia de la naltrexona como única intervención, dado que habitualmente se ha asociado con una heterogeneidad de medidas psicoterapéuticas.

Grado de recomendación A: El uso de naltrexona debe ir asociado a otras medidas psicoterapéuticas, dada la escasa evidencia de su eficacia como única intervención.

Como medida de eficacia se ha usado habitualmente el índice de retención en el tratamiento, en forma de porcentaje o de número de adictos que se mantienen en el programa de tratamiento a los 6 meses o al año. Las cifras de retención a los 6 meses oscilan entre un 32% y un 80% (Albanese y cols., 2000; Gold y cols., 1984; Greenstein y cols., 1984; Kleber y Kosten, 1984; Ling y Wesson, 1984). En nuestro medio la retención oscila entre un 30% y un 61 % (Arias y cols., 1996; Ariño y cols., 1993; Avila y cols., 1993; Bedate y cols., 1995; Elizagarate y cols., 2001; García-Alonso y cols., 1989; Iraurgi y cols., 1997; Madoz-Gúrpide y Ochoa, 2003; Ochoa y cols., 1992, 1993; Pino, 1996). En otros estudios europeos se obtienen resultados similares (Neto y cols., 1993; Schifano y Marra, 1990). En general, la mayoría de estos últimos estudios obtienen una retención a los 6 meses alrededor del 50%, generalmente superior

a los estudios americanos. Al año de tratamiento la retención oscila entre un 18% y un 40% (D'Áppoliti y cols., 1998; Lerner y cols., 1992; Madoz-Gúrpide y Ochoa, 2003).

Una revisión sistemática que incluyó siete ensayos clínicos con el uso de naltrexona en la dependencia de opiáceos, concluyó que había falta de evidencia sobre la efectividad de la naltrexona para la deshabituación y la variedad de intervenciones psicosociales usadas impedía la evaluación de su eficacia (Roozen y cols., 2006). Otra revisión sistemática reciente de la base de datos Cochrane, que incluyó 10 ensayos clínicos aleatorios, observó que el mantenimiento con naltrexona sola o asociada a terapia psicosocial es más eficaz que el placebo sólo o asociado a psicoterapia para limitar el consumo de heroína, aunque si consideraban sólo los estudios comparando naltrexona con placebo, la diferencia no alcanzaba la significación estadística. No había diferencias al valorar la retención en el tratamiento o las recaídas durante el seguimiento. Igualmente refieren como limitaciones de los ensayos clínicos la heterogeneidad de las intervenciones y de evaluación de los resultados (Minozzi y cols., 2006).

El mantenimiento con naltrexona sola o asociada a terapia psicosocial es más eficaz que el placebo sólo o asociado a psicoterapia para limitar el consumo de heroína. Nivel de evidencia 1.

Un metaanálisis realizado por Johansson y cols (2006) sobre la eficacia de la naltrexona en la reducción del consumo y su papel en la retención en tratamiento, que incluye la revisión de 15 estudios que incluyen un total de 1071 pacientes, encuentra significativa heterogeneidad en el papel de esta sustancia en la retención, aunque claramente mejora los controles de orina negativos comparada con placebo, especialmente en los subgrupos con alta retención.

La retención es importante para el efecto de la naltrexona en el tratamiento de la dependencia de opiáceos. El manejo de contingencias en estos tratamientos es un método prometedor para incrementar la retención en los mismos (Johansson y cols., 2006). Nivel de evidencia 1.

El tratamiento con antagonistas opiáceos, al igual que otras modalidades terapéuticas, repercute positivamente en otras áreas afectadas por el consumo. Así, generalmente se observa un descenso en la problemática legal y sociofamiliar, aunque la repercusión sobre los problemas médicos es menos evidente dado que se tratan habitualmente de enfermedades crónicas como el SIDA (Arias y cols., 1996; Madoz-Gúrpide y cols., 2002).

Más controvertida es la repercusión del tratamiento con antagonistas opiáceos en el consumo de otras drogas, generalmente se señala un descenso en el consumo de cocaína, aunque es menos evidente un efecto sobre el consumo de cannabis y, posiblemente, existe un incremento en el consumo de alcohol, que puede usarse como sustitutivo de los opiáceos por parte del adicto, a pesar

de que la naltrexona está indicada en la dependencia de alcohol (Arias y cols., 1996; Greenstein y cols., 1984; Hollister y cols., 1978; Ochoa y cols., 1993; Ochoa y Arias, 2000).

Respecto al uso de psicoterapia conjuntamente con el fármaco, generalmente se recomienda basándose en la experiencia clínica. De los datos procedentes de los ensayos clínicos, dado que los tratamientos usados han sido muy variados, es difícil extraer conclusiones sobre la posible mejora de la eficacia y sobre que medida psicoterapéutica es la más eficaz.

En un ensayo clínico, la intervención psicoterapéutica producía una mayor retención en el tratamiento (Resnick y cols., 1980). Se ha observado que la terapia familiar disminuye los abandonos iniciales, pero no había diferencias en la retención a los 6 meses (Anton y cols., 1981). Por el contrario, otros autores refieren mejor evolución al año de seguimiento con la intervención familiar además de sesiones individuales que con estas últimas exclusivamente, en adictos tomando naltrexona (Fals-Stewart y O'Farrell, 2003). Algo similar se ha descrito con la terapia conductual asociada al tratamiento con naltrexona, con una mejora en la retención en los primeros meses pero sin diferencias a largo plazo (Callahan y cols., 1980) o sin que se observen diferencias entre el grupo de naltrexona más terapia conductual frente al grupo de naltrexona sola, aunque ambas modalidades eran superiores al uso de terapia conductual exclusivamente (Rawson y cols., 1979). Un estudio con 127 adictos a opiáceos, aleatorizados en tres grupos con naltrexona y distintas intervenciones psicoterapéuticas, observó que el manejo de contingencias mejoró las cifras de retención de la naltrexona (Carroll y cols., 2001). De cualquier forma, a pesar de no existir suficiente evidencia que lo apoye, los autores suelen recomendar terapias intensivas y programas altamente estructurados (Washton y cols., 1984).

Se han propuesto una serie de medidas para incrementar la efectividad de la naltrexona, así Weiss (2004) sugiere sesiones individuales que mejoren la implicación del adicto en la adherencia al tratamiento; uso de refuerzos externos (implicación de otros, manejo de contingencias); y uso de otras medidas como contabilizar la medicación tomada o control de los niveles plasmáticos.

No hay evidencias procedentes de estudios experimentales sobre la eficacia a largo plazo de la naltrexona, la duración del tratamiento más adecuada y sobre el efecto tras la discontinuación del fármaco. Nivel de evidencia 4.

4.7. RESUMEN DE EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

Evidencias

Nivel 1

Entre los antagonistas opiáceos, la naltrexona es la única con un adecuado perfil para su uso clínico en el tratamiento de mantenimiento de la dependencia de opiáceos.

La naltrexona produce un bloqueo competitivo de los receptores opioides μ , κ y δ , con mayor afinidad por estos que la heroína, lo que impide los efectos farmacológicos de esta.

El mantenimiento con naltrexona sola o asociada a terapia psicosocial es más eficaz que el placebo sólo o asociado a psicoterapia para limitar el consumo de heroína.

La retención es importante para el efecto de la naltrexona en el tratamiento de la dependencia de opiáceos. El manejo de contingencias en estos tratamientos es un método prometedor para incrementar la retención en los mismos.

Nivel 2

El bloqueo de los efectos reforzantes de los opiáceos por la naltrexona lleva a la extinción de la conducta de búsqueda de droga por la ausencia de refuerzo repetido.

Se han sugerido como candidatos especialmente favorables para el tratamiento con antagonistas a aquellos sujetos altamente motivados para la abstinencia total, con buena situación profesional, con escasa gravedad de la adicción, sin una duración prolongada de la adicción, adictos a opiáceos por motivos médicos, sin antecedentes de tratamientos para la adicción, sujetos

Recomendaciones

Grado A

Debe advertirse a los pacientes que un intento de anular el bloqueo que produce la naltrexona administrando dosis altas de opiáceos puede ocasionar una intoxicación aguda posiblemente fatal.

Si el paciente estaba consumiendo un opiáceo de vida media prolongada como la metadona será preferible un período de 8-10 días antes de instaurar el tratamiento con naltrexona. Si por el contrario se trata de un opiáceo de vida media corta como la heroína, 3-5 días de abstinencia son suficientes.

Previo a la primera toma de la naltrexona se debe de realizar el test de naloxona.

Se recomienda el uso de medidas que mejoren el cumplimiento del tratamiento con naltrexona: implicación familiar en el tratamiento, supervisión de la toma de medicación en el centro sanitario y en casa y uso de técnicas conductuales para mejorar la adherencia al tratamiento.

Es recomendable valorar la función hepática al inicio del tratamiento y a los 6 o 12 meses de seguimiento.

El tratamiento con naltrexona habrá de prolongarse por un mínimo de 6 meses, aunque la duración del mismo suele extenderse durante 1 ó 2 años. Será el terapeuta, de acuerdo con su paciente, el que determine en la mayoría de las ocasiones el momento indicado para suspender el tratamiento de forma definitiva. De forma previa podrá acordarse la administración intermitente del mismo espaciando de forma progresiva las dosis administradas.

Evidencias

procedentes de instituciones (prisión, comunidad terapéutica, hospital) donde han estado abstinentes largo tiempo y con riesgo de recaída al salir de ellas, consumidores ocasionales, con contraindicación para programas con agonistas opiáceos o con recaída reciente en el consumo tras un largo periodo de abstinencia.

Los estudios realizados demuestran que la efectividad de la naltrexona está ligada a una cuidadosa selección de pacientes y a un seguimiento apropiado.

La naltrexona presenta bajo riesgo de hepatotoxicidad.

El uso de naltrexona tiene escasas repercusiones psicológicas ya sean positivas o negativas, por lo que el manejo terapéutico de la patología psiquiátrica presente en el adicto no va a estar condicionada por la toma de esta.

La formulación depot de naltrexona es más eficaz que el placebo en la dependencia de opiáceos.

Nivel 3

En general, los factores predictores de buena respuesta al tratamiento con naltrexona son aquellos de buena respuesta a los diferentes tratamientos de la dependencia de opiáceos.

La finalización del tratamiento va a estar condicionada por la evolución del adicto, por los cambios realizados por el adicto durante el tratamiento en las áreas sociolaboral y familiar, los deseos de consumo o las estrategias desarrolladas para hacer frente a las situaciones de riesgo. La duración del tratamiento puede prolongarse varios años si tenemos en consideración la adicción como una enfermedad crónica.

Recomendaciones

Si existen 2-3 recaídas durante el primer año con el tratamiento con naltrexona deberían plantearse la derivación a programas con agonistas opioides.

El uso de naltrexona debe ir asociado a otras medidas psicoterapéuticas, dada la escasa evidencia de su eficacia como única intervención.

Grado B

Es importante usar dosis adecuadas de naltrexona para evitar que el sujeto perciba efectos positivos por el consumo que le llevaría a la recaída, ya que es habitual que el adicto realice una prueba para comprobar que el bloqueo opioide es efectivo.

Los criterios de uso de naltrexona en pacientes adictos a opiáceos con trastornos depresivos o de ansiedad son similares al resto de los adictos. En pacientes psicóticos adictos a opiáceos, el uso de naltrexona es de segunda elección.

Evidencias

Recomendaciones

El tratamiento con naltrexona se asocia con mayor riesgo de sobredosis tras la finalización de este que con otras alternativas terapéuticas.

Nivel 4

No hay evidencias procedentes de estudios experimentales sobre la eficacia a largo plazo de la naltrexona, la duración del tratamiento más adecuada y sobre el efecto tras la discontinuación del fármaco.

5. Tratamiento de mantenimiento con agonistas opiáceos

5.1. ASPECTOS COMUNES DE LOS TRATAMIENTOS DE MANTENIMIENTO CON AGONISTAS OPIÁCEOS

5.1.1. GENERALIDADES

El tratamiento de mantenimiento con agonistas opiáceos es una intervención médica frente a la dependencia de opiáceos utilizando fármacos agonistas bajo prescripción controlada. Estos fármacos, al tener una actividad en el cerebro similar a los opiáceos objeto de abuso, alivian los síntomas de abstinencia y bloquean el deseo por consumir opiáceos ilegales. Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), un tratamiento de mantenimiento es aquel que no está focalizado en la desintoxicación y en el que se administra un opiáceo a dosis estable durante un periodo prolongado de tiempo, definiendo como mantenimientos a corto plazo los que duran menos de 6 meses y mantenimientos a largo plazo los que duran más de seis meses (Preston, 1996). Los agonistas opiáceos utilizados en Europa para el tratamiento de mantenimiento son: la metadona, la morfina de liberación retardada, la codeína, la diamorfina y la buprenorfina (un agonista parcial). El levoalfa acetil metadol (LAAM), un opiáceo de semivida larga también fue utilizado en tratamientos de mantenimiento aunque en el año 2001 la agencia europea de evaluación de medicamentos (EMA), ordenó su retirada del mercado debido a la aparición de arritmias ventriculares del tipo *torsade de points*, y algún caso de muerte súbita en pacientes tratados con LAAM.

El tratamiento de mantenimiento con agonistas proporciona al paciente adicto la oportunidad de reducir su exposición a conductas de riesgo y de mejorar en los aspectos sociales y de salud antes de centrarse en la dimensión física de la dependencia. Generalmente, se considera el tratamiento de mantenimiento con agonistas para los individuos a los que les resulta difícil abandonar el consumo y mantener la abstinencia. Es deseable que los fármacos opiáceos que utilizemos tengan una semivida mas larga que la sustancia que están reemplazando, de modo que se retrase la aparición de la abstinencia y se reduzca la frecuencia de administración. Esto permite al paciente centrarse en las actividades de la vida cotidiana sin tener la necesidad de buscar y administrarse opiáceos ilegales. Además, el tratamiento de mantenimiento ayuda a romper los vínculos con la actividad delictiva y facilita el proceso de cambio del estilo de vida.

5.1.2. USO CLÍNICO

Objetivos del tratamiento

Aunque el objetivo primario del tratamiento podría ser que los individuos dejen de consumir el opiáceo objeto de abuso, los objetivos principales del tratamiento de mantenimiento se basan en conceptos de salud pública y de reducción del daño. Estos objetivos se pueden resumir en:

- Ayudar al paciente a permanecer sano, hasta que con el apoyo y cuidados adecuados, puedan lograr una vida sin consumo de opiáceos no prescritos.
- Que el individuo reduzca el consumo de sustancias no prescritas.
- Tratar los problemas relacionados con el consumo de drogas.
- Reducir los riesgos asociados con el consumo de drogas, especialmente el riesgo de sobredosis y el de infecciones causadas por compartir el material de inyección (SIDA, hepatitis B y C).
- Reducir la duración de los episodios de consumo.
- Reducir las posibilidades de recaídas futuras en el consumo.
- Reducir las actividades ilegales para la obtención de la sustancia.
- Mejorar el funcionamiento general, personal, social y familiar.

Indicaciones y contraindicaciones

El tratamiento de mantenimiento con fármacos agonistas está indicado en sujetos adictos a opiáceos en los que se busca la sustitución de la sustancia objeto de abuso por medicación opiácea administrada de forma terapéutica y controlada.

Las contraindicaciones serían para pacientes con antecedentes de reacciones alérgicas a la sustancia o cualquiera de los componentes del vehículo utilizado para su administración o en tratamiento activo con antagonistas opiáceos o con inhibidores de la monoamino-oxidasa (IMAOs)

Es muy importante explicar claramente al paciente que sustancia es la que se le va a administrar, cuales son sus características farmacológicas y efectos secundarios, en que consiste el tratamiento sustitutivo de mantenimiento y las posibles alternativas.

Control de tóxicos en orina

Aunque es un aspecto que aún genera polémica sigue siendo un elemento indispensable en la valoración inicial del paciente. Además es un parámetro objetivo de gran utilidad a la hora de evaluar eficacia.

Será útil siempre que cumpla las siguientes condiciones:

- Formando parte del plan terapéutico para el paciente.
- Los controles de orina deben estar supervisados por algún profesional del centro.
- La frecuencia de los controles debe ajustarse según el tiempo en programa, disponibilidad del paciente (p.e. actividad laboral) y régimen de dosis para llevarse.

Grado de recomendación B: Es recomendable la utilización de controles de orina durante el seguimiento para objetivar la abstinencia y evaluar la eficacia del mismo.

Retención en tratamiento

La retención o permanencia del paciente en el tratamiento de mantenimiento es condición necesaria aunque no suficiente para conseguir sus efectos beneficiosos y de hecho la mayoría de intervenciones están orientadas a favorecer dicha retención.

Grado de recomendación B: Para conseguir mejorar la retención es aconsejable (Glezen y cols 1999; Rodríguez-Martos 1994):

- ***Facilitar la accesibilidad y la rápida admisión al tratamiento.***
- ***Horarios amplios que afecten lo menos posible la actividad normalizada del paciente.***
- ***Asegurar que el paciente recibe la dosis que necesita.***
- ***Ofrecer servicios de calidad, cohesionados en un continuum.***
- ***Asegurar el acceso del paciente al equipo terapéutico; sobre todo a su terapeuta de referencia.***
- ***Evitar la masificación y los entornos estigmatizantes.***
- ***Asegurar el entrenamiento y formación adecuados del personal.***

Duración del tratamiento

A pesar de que hay evidencias contrastadas de la utilidad de los tratamientos de mantenimiento, no existen referencias claras sobre cual debe ser la duración óptima de los mismos (Ward y cols 1998). Aún en pacientes que han logrado estar abstinentes en el consumo de opiáceos ilegales y que han conseguido una integración y estabilidad psicosocial durante un periodo prolongado de tiempo, la opción de un mantenimiento por tiempo indefinido puede ser válida.

Grado de recomendación C: Aunque no existen evidencias de un tiempo óptimo de duración del tratamiento se aconseja que no sea inferior a dos años.

Supresión del tratamiento

Es importante recordar que el objetivo principal del tratamiento de la dependencia de opiáceos es que el paciente no consuma opiáceos ilegales y mejore su calidad de vida, y no la supresión del tratamiento en cuanto se haya alcanzado la abstinencia. En algunos casos esta permanencia debe prolongarse de forma indefinida.

Condiciones para iniciar la supresión del tratamiento

Una vez el paciente está estabilizado en el tratamiento, se mantiene abstinentemente del opiáceo de abuso de forma prolongada y ha cambiado, de forma clara, su estilo de vida, se puede plantear la supresión del mismo.

El proceso de reducción de dosis se pondrá en marcha cuando el paciente y el equipo terapéutico coincidan en que es adecuado y factible. En algunas ocasiones se deberá realizar a petición del paciente aún en contra del criterio médico.

Aunque los programas de mantenimiento con agonistas deben considerar la posibilidad de alta forzada del centro ante conductas agresivas contra el personal o la propia estructura del centro, es recomendable buscar el traslado del paciente a otro dispositivo asistencial donde pueda continuar con el tratamiento.

Grado de recomendación B: La supresión del tratamiento de mantenimiento con agonistas debe ser una decisión consensuada con el paciente en la que se tengan en cuenta las características y circunstancias de cada caso.

5.2. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON METADONA

5.2.1. INTRODUCCIÓN

Desde su introducción a mediados de los años 1960 por Dole y Nyswander, la administración continuada de metadona ha constituido una de las principales estrategias terapéuticas para el tratamiento de la dependencia de heroína. Es un tratamiento con una alta tasa de retención, con efectos secundarios moderados y generalmente bien tolerados y con un índice costo efectividad muy favorable

Debido a la larga experiencia acumulada se puede afirmar que es el tratamiento más estudiado en la dependencia de opiáceos y el más utilizado en Europa, Norteamérica y Australia. (Farrell y cols., 1994; Parrino, 1994; Fernandez, 2001; Amato, 2005). Hoy en día contamos con estudios fiables y rigurosos que confirman los efectos beneficiosos de la metadona en cuanto a su eficacia para reducir el consumo de opiáceos, las conductas delictivas y la morbi mortalidad relacionada con este consumo. Así mismo se ha podido demostrar una mejora de la calidad de vida en pacientes que siguen un tratamiento de mantenimiento con metadona.

A pesar de los efectos favorables ya contrastados en múltiples publicaciones y de la gran cantidad de pacientes que se han beneficiado con este tratamiento aún sigue despertando controversia en algunos foros donde llega a cuestionarse su utilidad. Comparado con otros tratamientos médicos crónicos (diabetes, hipertensión, asma...), ha demostrado que ofrece mejores resultados con un mejor cumplimiento y menores tasas de recaída.

5.2.2. FARMACOLOGÍA

El clorhidrato de metadona es un agonista opiáceo sintético con afinidad por el receptor μ que tiene efectos similares a la morfina en humanos.

La forma racémica (isómeros d y l) que es la más habitual, se presenta como un polvo blanco de gusto muy amargo y soluble en agua. Se absorbe con facilidad en el tracto gastrointestinal independientemente del tipo de formulación (p.e. jarabe vs. comprimidos).

La metadona tiene muy buena biodisponibilidad (80 al 95%) y la semivida de eliminación se estima en 24-36 horas, con una considerable variación individual (10 a 80 horas). La biotransformación se produce principalmente en el hígado y se elimina en forma de metabolitos en orina y heces (Ward y cols., 1988; Humeniuk, 2000). Nivel de evidencia 1.

Este perfil farmacológico permite la administración oral y una dosificación única diaria con la que se consigue una concentración plasmática estable que evita la aparición de un síndrome de abstinencia con la administración repetida.

La metabolización de la metadona depende del enzima CYP3A4 y CYP2D6 y por lo tanto de su actividad. La actividad de este enzima puede ser muy variable y está influenciada por factores genéticos, ambientales y también por algunos fármacos antirretrovirales, antiepilépticos, tuberculostáticos, etc. (Preston y cols., 1996; Farrell y cols., 1994; Mattic y cols., 2001). Nivel de evidencia 1.

Presentaciones farmacéuticas

Para el tratamiento de mantenimiento se suelen utilizar preparaciones para ingestión oral en forma líquida (solución o jarabe), o sólida (comprimidos o cápsulas). Las formas líquidas que se utilizan en los tratamientos sustitutivos se preparan con distintos grados de disolución que van de 1 a 10 mg por ml.

En nuestro medio se comercializan presentaciones sólidas en forma de comprimidos de 5, 30 y 40 mg y en forma líquida como solución en ampollas de 10 mg para administración subcutánea o intramuscular.

Efectos adversos

Los más comunes son:

- Mayor transpiración.
- Estreñimiento.
- Trastornos del sueño en forma de insomnio.
- Alteraciones sexuales.
- Alteraciones de la concentración.
- Aumento de peso.

Estos efectos se presentan al iniciar el tratamiento y mejoran con el transcurso del tiempo. En algunas personas pueden persistir, pero en general sin consecuencias médicas. Contrariamente al pensamiento del público en general, no existen efectos directos sobre los huesos, los dientes o sobre otros órganos.

Globalmente, los efectos adversos afectan a menos del 20% de pacientes en metadona (Informe suizo sobre metadona, 1996; Preston, 1996). Nivel de evidencia 1

Metadona y alargamiento del QT

La administración de metadona puede producir trastornos en la repolarización cardíaca que a nivel electrocardiográfico se traducen en un alargamiento del QT (Leavit, 2001; Krantz y cols., 2003) Nivel de evidencia 1.

Su forma leve puede ser asintomática pero en los casos más graves se manifiesta como una taquicardia ventricular polimórfica (Torsade de pointes), que puede llevar a una fibrilación ventricular y parada cardiaca (Eap y cols., 2002). En algunos estudios se ha relacionado de esta alteración del QT con algunos factores individuales como la edad o el sexo, o con variables del tratamiento como la dosis, las concentraciones plasmáticas o el tiempo en tratamiento pero ninguno de los hallazgos ha sido replicado en los otros estudios.

Aunque aún no se han encontrado factores de riesgo consistentes en las variables estudiadas, este riesgo de arritmia cardiaca debería ser valorado en todos los pacientes que realizan un tratamiento de mantenimiento con metadona de acuerdo a una serie de factores ya conocidos.

Factores de riesgo de arritmia cardiaca

- Trastornos cardiacos estructurales.
- Tratamiento con inhibidores del citocromo CYT P450.
- Tratamiento con fármacos que alarguen el QT (tabla 1).
- Hipokaliemia.
- Hipomagnesemia.
- Infección HIV.

Un factor de riesgo a tener en cuenta aunque poco estudiado por su complejidad es la polimedicación de estos pacientes debido a la concurrencia de patologías médicas y psiquiátricas.

Grado de recomendación B:

En aquellos pacientes que previamente presentan varios factores de riesgo para desarrollar una arritmia, es recomendable realizar un control electrocardiográfico inicial.

Es aconsejable realizar un control electrocardiográfico seriado en aquellos pacientes con una cardiopatía ya establecida o en aquellos con factores de riesgo clínicamente significativos (Nabel, 2000; O'Rourke y cols., 2003).

Grado de recomendación B:

La valoración por un cardiólogo debe considerarse cuando:

- ***Se detecten alteraciones que afectan el ritmo cardiaco (fallo cardiaco congestivo).***
- ***Perdidas de conocimiento de origen no aclarado.***
- ***Intervalo QT corregido mayor a 460 ms.***
- ***Incremento significativo del QTc (más de 60 ms), después de haber iniciado el tratamiento con metadona***

Tabla 1. Fármacos que pueden alterar el intervalo QT

Fármacos con riesgo demostrado de causar arritmias		
Amiodarona	Droperidol	Procainamida
Cloroquina	Eritromicina	Quinidina
Clorpromazina	Haloperidol	Sotalol
Cisaprida	Metadona	Tioridazina
Claritromicina	Pentamidina	
Domperidona	Pimozide	
Fármacos con posible riesgo de causar arritmias en Torsade de Pointes		
Amantadina	Gemifloxacina	Ofloxacino
Azitromicina	Granisetron	Ondansetron
Hidrato de cloral	Indapamida	Quetiapina
Clozapina	Levofloxacino	Risperidona
Felbamato	Carbonato de litio	Roxitromicina
Flecainida	Moexipril	Tamoxifeno
Foscarnet	Moxifloxacino	Vardenafilo
Fosfenitoina	Nicardipino	Venlafaxina
Gatifloxacina	Octreotide	Ziprasidona
Fármacos que se han asociado de forma poco significativa a Torsade de Pointes i/o alargamiento del QT pero que no parece probable que tengan riesgo cuando se administran en las dosis recomendadas en pacientes que presenten otros factores de riesgo		
Amitriptilina	Fluconazol	Mexiletine
Amoxapina	Fluoxetina	Paroxetina
Ampicilina	Galantamina	Protriptileno
Ciprofloxacino	Imipramina	Sertralina
Citalopram	Itroconazol	Trimetoprim-sulfametoxazol
Desipramina	Ketoconazol	
Doxepina		

Pearson, 2005. Haverkamp y cols., 2000

Interacciones

En las tablas 2 a 5 se suministra información sobre las medicaciones que están contraindicadas en los pacientes en PMM (tabla 2), medicaciones que interactúan con la metadona, ya sea disminuyendo o incrementando las concentraciones plasmáticas (tablas 3 y 4) y los fármacos, cuyos niveles se pueden modificar con la metadona (tabla 5). Para más información se puede consultar en internet una revisión realizada por SB Leavitt en la página: http://www.atforum.com/SiteRoot/pages/addiction_resources/Drug_Interactions.pdf.

En las tablas 2 a 5, para los fármacos que están marcados en **negrita** la interacción está demostrada por ensayos clínicos (**nivel de evidencia 1**); en el resto la evidencia se basa en casos esporádicos publicados (**nivel de evidencia 4**)

Tabla 2. Fármacos contraindicados (pueden precipitar un síndrome de abstinencia)

Nombre genérico	Acción/Usó
Naltrexona	Antagonista opiáceo utilizado en el tratamiento del alcoholismo y/o bloqueo de los efectos opiodes
Buprenorfina, butorfanol, dezocina, nalbufina, pentazocina	Analgésicos con actividad opiáceo-antagonista
Tramadol	Analgésicos sintético (no considerado antagonista opiode, pero disminuye los niveles de opiáceos)
Nalmafene, naloxona	Revierte los efectos opiáceos
Tranilcipromina, fenelzina*	Antidepressivos IMAO

* La administración de fármacos IMAO en pacientes que están tomando opiáceos, sobre todo los derivados de la fenilpiperidina que tienen alguna acción serotoninérgica, puede precipitar cuadros clínicos graves que han llegado a producir algún fallecimiento (Gillman PK, 2005)

Tabla 3: Fármacos y sustancias de abuso que pueden disminuir las concentraciones plasmáticas o los efectos de la metadona

Nombre genérico	Acción/Usó
Acido fusídico	Antibacteriano
Butobarbital sódico, mefobarbital, fenobarbital, pentobarbital, secobarbital	Barbituratos, sedantes y/o hipnóticos
Carbamacepina	Anticolvulsivante, neuralgia del trigémino, eutimizante
Cocaína	Sustancia de abuso
Dexametasona	Corticoide
Etanol	Consumo crónico
Espirinolactona	Diurético
Fenitoina	Anticonvulsivante
Hierba de San Juan	Antidepressivo
Heroína	Sustancia de abuso
Primidona	Anticonvulsivante
Rifampicina	Tratamiento TBC pulmonar
Tabaco	Sustancia de abuso
Acidificadores de la orina, ácido ascórbico	Mantiene soluble el calcio, controla irritaciones cutáneas inducidas por orina, vitamina C

Tabla 4. Fármacos que pueden incrementar las concentraciones plasmáticas o los efectos de la metadona

Nombre genérico	Acción/Uso
Amitriptilina	Tratamiento de la depresión y ansiedad
Cimetidina	Antagonista receptores H2, tratamiento del ulcus gástrico y duodenal y de la enfermedad por reflujo gástrico
Ciprofloxacino	Antibiótico quinolona
Diazepam	Tratamiento de la ansiedad
Dihidroergotamina	Antimigrañoso
Disulfiram	Interdictor del alcohol
Etanol	Consumo agudo
Fluconazol	Agente antifúngico
Ketoconazol	Agente antifúngico
Eritromicina, claritromicina	Antibióticos macrolidos
Alcalinizadores de la orina	Tratamiento de la litiasis renal, tratamiento contra la gota
ISRS: fluoxetina, fluvoxamina, paroxetina, sertralina	Antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina. Utilizados en el trastorno depresivo mayor, el TOC, el trastorno por crisis de angustia, fobias y ansiedad generalizada
Moclobemida	Antidepresivo IMAO reversible
Metronidazol	Anti-infeccioso
Zumo de uva	Bebida
Verapamilo	Antiarrítmico

Tabla 5: Fármacos cuya farmacocinética puede modificarse con la metadona y además puede precipitar la aparición de efectos inesperados

Nombre genérico	Acción/Uso
Desipramina y otros tricíclicos	Antidepresivos
Zidovudina	Tratamiento inicial del VIH
Stavudina (d4T)	Antirretroviral
Dextrometorfan	Antitusígeno
Benzodiazepinas: alprazolam, clorazepato, flurazepam, midazolam, triazolam, zopiclona	Sedantes, hipnóticos, relajantes musculares
Cannabis	Sustancia de abuso
Hidrato de cloral	Sedante
Clormetiazol	Sedante, utilizado en desintoxicaciones de alcohol
Alfa-interferón+ribavirina	Tratamiento infección hepatitis C
Metilfenidato	Tratamiento del T. por déficit de atención
Nifedipino	Antihipertensivo
Prometazina	Antihistamínico

5.2.3. USO CLÍNICO

Información que debe recibir el paciente antes de iniciar tratamiento

Es muy importante explicar claramente al paciente que es la metadona, cuáles son sus características farmacológicas, y en que consiste el tratamiento de mantenimiento. La información debe incluir los siguientes puntos:

- La metadona tarda 2 a 4 horas hasta alcanzar su efecto máximo.
- Aunque se mantenga una dosis diaria fija, el nivel plasmático no se estabiliza hasta pasados 3 a 5 días (por esto los incrementos de dosis deben hacerse cada 3-5 días).
- Si se consumen drogas (heroína, benzodiazepinas, alcohol, cocaína...), aumenta el riesgo de intoxicación aguda grave.
- Algunos medicamentos interfieren con la metabolización de la metadona provocando cambios en las concentraciones plasmáticas y por tanto facilitando la aparición de intoxicación o abstinencia.

Inducción

El objetivo de la inducción es comenzar el tratamiento con seguridad minimizando el malestar del paciente. El proceso de inducción es especialmente relevante porque presenta un riesgo de muerte que puede ser hasta siete veces superior al riesgo existente antes de haber iniciado el tratamiento (Caplehorn y cols., 1999). Aunque, después de la estabilización, durante las primeras dos semanas, el riesgo disminuye sustancialmente. Dentro de los factores de riesgo que intervienen durante la inducción destacan (Humenuik y cols., 1999):

- Factores relacionados con la farmacología de la metadona, tanto farmacocinéticos como farmacodinámicos.
- El consumo concomitante de otras drogas.
- La interacción con medicamentos que incrementan los niveles plasmáticos de metadona.

Antes de administrar la primera dosis hay que tener en cuenta que la pureza de la heroína ilegal varía de un área a otra y de un momento a otro; y que la dosis correcta varía de una persona a otra y de un momento a otro.

En general y de acuerdo a las pautas propuestas por algunos grupos (The UK Guidelines, 1999; Humenuik y cols., 2000; Verster y cols., 2000), las recomendaciones en cuanto a dosificación durante el proceso de inducción se recogen en las tablas 6 y 7.

Tabla 6. Proceso de inducción

Día	Dosis (mg/día)	Observaciones
1	10-40	<ul style="list-style-type: none"> • Tolerancia baja o dudosa: dosis inicial de 10-20 mg. • Tolerancia alta: dosis inicial de 25 a 40 mg • Observar al paciente durante 2-3 hrs. para detectar signos de intoxicación. • Si hay signos de abstinencia opiácea añadir dosis suplementarias según tabla 2
Cada 3-5 d	Aumentar 5-10/día hasta estabilizar dosis*	<ul style="list-style-type: none"> • No incrementar más de 20 mg a la semana.

**Dosis estable: la que permite que no haya síntomas de abstinencia opiácea ni deseo de consumo, sin signos de sobredosificación (miosis, sedación, ...), entre una toma y la siguiente.*

Tabla 7. Dosis adicionales de metadona según gravedad del síndrome de abstinencia

Gravedad de la abstinencia	Dosis adicional
Ligera	No suplemento
Moderada (dolores musculares, dilatación pupilar, náuseas, bostezos)	5-10 mg
Grave (vómitos, piloerección, taquicardia, hipertensión arterial)	20-30 mg

Grado de recomendación B:

En general la dosis inicial estará entre los 10 y 30 mg/día

Después de dispensar la primera dosis, el paciente debería permanecer en observación por espacio de 2-3 hrs.

Inicialmente el paciente debería acudir cada día al centro a tomar la dosis correspondiente hasta establecer la dosis de estabilización

Una vez establecida la dosis inicial es aconsejable realizar los aumentos cada 3-5 días cuando sea necesario

No se deberían realizar incrementos de más de 20 mg a la semana

Dosis de mantenimiento

La dosis adecuada de mantenimiento es aquella que consigue prevenir la aparición del síndrome de abstinencia, elimina el deseo de consumir y bloquea los efectos euforizantes de la heroína hasta la administración de la siguiente dosis. En todo caso no existe una dosis que sea óptima para todos los pacientes (Ward y cols., 1998). Alcanzar la dosis de estabilización puede llevar más de seis semanas

Se ha evidenciado que las dosis por encima de 50 mg/día son las que retienen más a los pacientes (Strain y cols., 1994; Ling y cols., 1996; Schottenfeld y cols., 1999; Farré y cols., 2002). Nivel de evidencia 1.

Las dosis recomendadas de mantenimiento oscilan entre 50 y 120 mg/día aunque hay sujetos que pueden mantenerse con dosis más bajas y otros que necesitaran dosis más altas (Ward y cols., 1998; Leavit y cols., 2000).

Si una dosis diaria elevada no evita la aparición del síndrome de abstinencia durante el período de 24 horas entre dos dosis, se ha de investigar si el sujeto consume otras sustancias o fármacos que produzcan inducción enzimática o si la metabolización de la metadona es más rápida de lo habitual. En estos casos se puede fraccionar la dosis y administrarla cada 12 horas.

Grado de recomendación A:

Adeguar la dosis de metadona a las necesidades del paciente es un elemento fundamental en la eficacia de este tratamiento.

La dosis de mantenimiento más eficaces en los tratamientos con metadona suelen estar entre los 50 y 120 mg/día.

Utilización de las concentraciones plasmáticas de metadona para su dosificación

No existen formulas objetivas que permitan decidir cual es la dosis de metadona más adecuada para cada sujeto (Leavit y cols., 2000). La estrategia mas estudiada en este sentido ha sido la determinación de las concentraciones plasmáticas de metadona pero los diferentes estudios realizados no han aportado resultados útiles en este sentido. No se ha encontrado una buena correlación entre una determinada concentración de metadona y la respuesta terapéutica (Ward y cols., 1998; Torrens y cols., 1998; Eap y cols., 2000).

Grado de recomendación C: Preguntar al paciente su opinión sobre la dosis de metadona que se le administra es, hoy por hoy, la mejor manera para adecuar la dosis de mantenimiento.

Dosis para llevarse a casa

Es aconsejable que los programas de mantenimiento con metadona cuenten con la posibilidad de que el paciente pueda llevarse dosis a casa de acuerdo a unas condiciones pactadas previamente. Esta estrategia ha demostrado que favorece la retención y la abstinencia (Rhoades y cols., 1998; Pani y cols., 1996).

Grado de recomendación B: Es aconsejable que los programas de mantenimiento con metadona contemplen la posibilidad de llevarse dosis a casa.

Finalización del tratamiento

Es importante explicar claramente al paciente que:

La supresión del tratamiento puede provocar un síndrome de abstinencia, pero como la metadona se elimina mas lentamente (tiene una semivida de eliminación mas larga) y se acumula en los tejidos corporales durante su administración, este síndrome de abstinencia dura más que el de la heroína aunque es menos intenso.

Pauta de supresión

La pauta de reducción puede iniciarse con un 10% de la dosis total cada semana cuando las dosis son superiores a 100 mg.

Dosis inferiores a 100 mg/día, pautas más lentas de 5 mg/semana o cada 15 días en dosis inferiores (Payte y cols., 1992).

Cuando las dosis son inferiores a 40 mg/día, lo mejor es reducir 5 mg/mes.

Ocasionalmente puede ser necesario el ingreso en unidades hospitalarias de desintoxicación para finalizar el proceso.

En general, cuanto más lentamente se disminuyan las dosis mejor lo tolerara el paciente.

Grado de recomendación B:

Se deben utilizar pautas de reducción lenta en la retirada del tratamiento.

Con dosis superiores a 100 mg/día se puede reducir un 10% cada semana.

Con dosis inferiores a 100 mg/día se aconseja reducir 5 mg cada dos semanas.

Por debajo de 40 mg/día se recomienda reducir 5 mg cada mes.

5.2.4. GRUPOS DE PACIENTES ESPECIALES

Mujeres embarazadas

Se aconseja dar prioridad a las mujeres embarazadas que deseen llevar a término su embarazo para entrar en tratamiento a causa de los riesgos para la salud tanto de la madre como del feto.

La gestante adicta se considera de alto riesgo debido a las múltiples complicaciones médicas y obstétricas que puede presentar (Kaltenbach y cols., 1997). Nivel de evidencia 2.

Las mujeres que consultan a los centros sanitarios, a pesar de mantener el consumo, generalmente tienen un mejor cuidado prenatal y una mejor salud general que aquellas mujeres que toman drogas y no están en tratamiento (Finnegan, 2000).

Aunque hay muchas mujeres embarazadas dependientes de heroína que quieren la desintoxicación, se considera que el tratamiento de mantenimiento con metadona es la mejor opción en estos casos

En el tercer trimestre, muchas mujeres necesitarán dosis más altas por haber aumentado de peso y por otros cambios fisiológicos (metabólicos). En algunos casos podrá considerarse fraccionar la dosis y administrarla dos veces al día (Humenink y cols., 1999).

Grado de recomendación B: Si una embarazada quiere desintoxicarse, no se recomienda hacerlo en el período previo a la semana 12-14 o después de la semana 32 de embarazo (Consejo de Europa, 2000). Se han de evitar los síntomas de abstinencia durante los primeros 3 meses de embarazo, pues aumenta el riesgo de aborto. Nivel de evidencia 2.

La reducción máxima en la dosis diaria está entre 2,5 y 10 mg semanales, cada dos semanas o mensuales, dependiendo de respuesta de la embarazada (Kaltenback y cols., 1997).

La desintoxicación se debe hacer con metadona y no con otros opiáceos. Específicamente está contraindicado el dextropropoxifeno por el riesgo de parto prematuro.

Las contraindicaciones para la lactancia materna no están relacionadas directamente con la metadona y serían:

- infección por VIH/SIDA
- consumo de benzodiazepinas
- persistencia en el consumo de tóxicos ilegales.

Grado de recomendación A: Priorizar a las adictas gestantes en los tratamientos con metadona mejora el pronóstico del embarazo y reduce las complicaciones perinatales y neonatales. Estos tratamientos no deben ser retirados antes de la semana 12-14 ni después de la semana 32 de gestación.

Pacientes con patología psiquiátrica

La presencia de patología psiquiátrica en pacientes en tratamiento con metadona es muy frecuente y supone un factor añadido de dificultad para el diagnóstico y el tratamiento. Los pacientes que presentan diagnósticos psiquiátricos añadidos acuden más a los servicios de urgencias (Curran y cols., 2003), tienen mayor prevalencia de suicidio (Aharonovich y cols., 2002) y presentan más conductas de riesgo de contagio de infecciones (King y cols., 2000), cuando se comparan con los que solamente presentan el trastorno adictivo. Por esto es importante realizar un diagnóstico lo antes posible y tratar adecuadamente a estos pacientes. Las cifras de prevalencia de trastornos psiquiátricos oscilan entre el 44% y el 80% dependiendo de los estudios consultados (Brooner y cols., 1997; Krausz y cols., 1999; Rodríguez- Llera y cols., 2006). Estas variaciones tan amplias podrían explicarse por las distintas metodologías empleadas para cada estudio y por factores como el momento de la entrevista, el instrumento utilizado, el contexto en el que se valora a los pacientes, etc.... Un estudio reciente (Astals y cols., 2008) realizado en nuestro país en pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona se describe la prevalencia de trastornos psiquiátricos en una muestra de 189 pacientes. El 44% de ellos presentaba o había presentado algún trastorno psiquiátrico (ejes I y II), añadido, siendo los más frecuentes los trastornos del estado de ánimo (18%), en segundo lugar los trastornos de ansiedad (15%) y los trastornos de la personalidad (15%) y a más distancia se encontraban los trastornos psicóticos con un 5%. También en nuestro medio disponemos de algunos estudios que evalúan la

repercusión de los trastornos psiquiátricos en los pacientes que realizan tratamientos de mantenimiento con metadona (Torrens y cols., 2005; Fernández, 2001; Gutierrez y cols., 1998).

En general, los trastornos del estado de ánimo (primarios e inducidos), son los que se diagnostican con más frecuencia en el eje I, siendo el trastorno antisocial de la personalidad el más diagnosticado en el eje II.

Trastornos del estado de ánimo

Dentro de estos trastornos, la depresión mayor sería el más diagnosticado seguido de la distimia y los trastornos bipolares. En cuanto al tratamiento de estos trastornos merece la pena mencionar un meta-análisis realizado por Torrens y cols en el año 2005 sobre los diferentes fármacos antidepresivos utilizados en pacientes adictos con depresión. De toda la literatura revisada solo fue posible incluir siete estudios en el grupo de pacientes adictos a la heroína con depresión y algunos de ellos con limitaciones metodológicas. En todos los estudios los pacientes estaban incluidos en programas de mantenimiento con metadona. De todos ellos solamente en dos se encuentran mejorías significativas con el tratamiento antidepresivo cuando se compara con placebo (Woody y cols., 1975; Nunes y cols., 1998). El primero de ellos aunque con importantes limitaciones metodológicas en cuanto al diagnóstico y duración de la evaluación (solo 4 semanas), encuentra mejoría de los síntomas depresivos en el grupo de pacientes tratados con doxepina cuando se compara con el de pacientes que recibieron placebo. El segundo estudio en el que se incluyeron 84 pacientes diagnosticados con criterios DSM- III-R, la duración del seguimiento fue a 12 semanas y la mejoría del grupo de pacientes tratados con imipramina a dosis terapéuticas fue significativa comparada con el grupo placebo. Dicha mejoría se reflejó en una puntuación media del Hamilton por debajo del punto de corte para la depresión. Ninguno de los otros estudios pudo demostrar una mejoría significativa de los síntomas en el grupo de pacientes tratado con antidepresivos (imipramina, sertralia y fluoxetina), cuando se comparó con el grupo placebo. Por lo tanto sólo un estudio apoya la utilidad de la imipramina en el tratamiento de pacientes deprimidos que realizan tratamiento de mantenimiento con metadona. Aún así en la actualidad se continua recomendando la utilización de antidepresivos serotoninérgicos en estos pacientes por su mejor perfil de efectos secundarios a pesar de que no disponemos de estudios que apoyen esta indicación.

Trastornos de ansiedad

Los trastornos por ansiedad pero sobre todo la sintomatología ansiosa asociada a la abstinencia o consumo de sustancias está muy presente en estos

pacientes (Marsden y cols., 2000). Siempre que sea posible se debe evitar el uso de benzodiazepinas y en particular las que tengan mayor potencial de abuso (alta potencia y semivida corta). Además estos fármacos incrementan el efecto depresor central de la metadona y aumentan el riesgo de sobredosis. Como alternativa se han propuesto algunos fármacos antidepresivos con perfil más sedante y con poco potencial de abuso como puede ser la mirtazapina (Zueco, 2002). Otros fármacos que podrían sustituir a las benzodiazepinas son los anticomociales con acción ansiolítica como la gabapentina (Zueco y cols., 2001) o la pregabalina. En todo caso no existen estudios fiables para sustentar la recomendación de un tratamiento de primera elección.

Trastornos psicóticos

Los trastornos psicóticos (esquizofrenia, trastornos delirantes, esquizoafectivos), están también presentes en estos pacientes aunque su prevalencia es difícil de valorar ya que la metadona tiene un efecto antipsicótico que puede enmascarar la sintomatología. La presencia de esta patología se asocia a mayor incumplimiento terapéutico, mayor número de ingresos hospitalarios y también mayor incidencia de discinesia tardía (Batel, 2000; Laudet y cols., 2000).

El mantenimiento con metadona sería el tratamiento de elección en estos pacientes por su ya mencionado efecto antipsicótico (Ochoa, 2001).

En cuanto al tratamiento con antipsicóticos, los fármacos clásicos deberían ocupar una segunda línea debido a la especial sensibilidad que presentan estos pacientes a la aparición de efectos secundarios extrapiramidales. Así mismo se ha descrito la aparición de un síndrome de abstinencia al inicio del tratamiento con metadona cuando se administran antipsicóticos incisivos como el haloperidol (Avila y Alvarez, 1999). Los antipsicóticos de nueva generación (clozapina, quetiapina, olanzapina, risperidona), con actividad sobre el sistema serotoninérgico y con un mejor perfil de efectos secundarios serían los fármacos de primera elección en pacientes en tratamiento con metadona que además presenten trastornos psicóticos (Rubio y cols; 2001; Ochoa, 2001; Guerra y cols., 2007). Los estudios del grupo de Alan Green (2006, 2007) destacan la utilidad de los antipsicóticos atípicos para estos pacientes en especial la clozapina, ya que además de mejorar los síntomas psicóticos consigue que los pacientes mantengan la abstinencia. El inconveniente que presenta la utilización de la clozapina está en sus efectos secundarios, entre los que se encuentra un alargamiento del QT pero sobre todo el riesgo de agranulocitosis que obliga a un control hematológico frecuente y a las interacciones que presenta con algunos fármacos (antiepilépticos, benzodiazepinas, antidepresivos, antirretrovirales...), que habitualmente se prescriben en estos pacientes. Es por tanto un fármaco de segunda elección en esta población.

Trastornos de la personalidad

Se pueden encontrar prevalencias de trastornos de la personalidad en pacientes adictos a la heroína entre el 35% y el 70% dependiendo de las fuentes consultadas (Brooner y cols., 1997; Gutierrez y cols., 1998; Fernandez y cols., 2001). Aún así los estudios coinciden en que los más frecuentes son el trastorno antisocial y el trastorno límite por ese orden. Los tratamientos de mantenimiento con metadona son una buena opción para estos pacientes ya que durante el tiempo en que permanecen consiguen reducir el consumo de sustancias y son más asequibles a la psicoterapia y a otros tratamientos farmacológicos que ayudan a mejorar las conductas impulsivas, la irritabilidad y la inestabilidad emocional (Cervera y cols., 1996).

Los trabajos publicados sobre el tratamiento farmacológico de los trastornos de la personalidad en pacientes en tratamiento con metadona se reducen a series de casos, informes y notas clínicas que destacan la utilidad de los antipsicóticos atípicos a dosis bajas para controlar la agresividad y la impulsividad en estos pacientes (Rubio y cols., 2001).

Grado de recomendación A: El diagnóstico y tratamiento de los trastornos psiquiátricos en pacientes que realizan un tratamiento de mantenimiento con metadona debe ser un objetivo prioritario.

Grado de recomendación B: Cuando sea necesaria la utilización de benzodiacepinas, se deben indicar las que tengan un bajo potencial de abuso, procurando evitar la prescripción de alprazolam y clorazepato dipotásico a dosis altas.

Grado de recomendación C: A pesar de la falta de evidencias sólidas sobre su eficacia, se continúa recomendando la utilización de antidepresivos ISRS por su mejor perfil de efectos secundarios.

Grado de recomendación B: Los antipsicóticos de primera elección son los atípicos, reservándoles a los clásicos un papel secundario.

Grado de recomendación B: Es aconsejable tratar la patología psiquiátrica y adictiva a la vez en el mismo dispositivo asistencial si queremos obtener buenos resultados (tratamiento integrado).

Niños hijos de drogodependientes

Es importante tener en cuenta las necesidades de los niños hijos de drogodependientes. Los centros donde se realizan programas sustitutivos deberían incluir alguna forma de supervisión de estos niños dentro de su plan de tratamiento y considerar en cada caso las necesidades específicas (Verster y Buning, 2000).

Hay que informar además a los padres de los riesgos que supone la ingestión accidental de metadona por parte de los niños (Li y cols., 2000).

Grado de recomendación A: La metadona se debe conservar en un sitio fuera de su alcance de los niños, y a ser posible, en envases con cierre de seguridad.

Adolescentes

Es poco probable que el tratamiento sustitutivo sea adecuado para los adolescentes ya que habitualmente no cumplen criterios de consumo crónico de opiáceos, tolerancia significativa o un grado de consumo problemático que no pueda tratarse con otro tipo de intervención (Preston, 1996; Verster y Buning, 2000).

Si aún así se considera el tratamiento sustitutivo como indicación, se recomienda la derivación a programas específicos de atención a población joven.

De acuerdo a la normativa vigente en España sobre tratamientos de mantenimiento con agonistas opiáceos no se establece ninguna restricción por motivos de edad ya que el real decreto 75/1990 del 19 de enero (aún vigente), no contempla dicha restricción y deroga la Orden del Ministerio de Sanidad y Consumo del 31 de octubre 1985 (RCL 1985/2681) que regulaba los tratamientos con metadona y en la que sí se establecía el tener como mínimo 18 años de edad para acceder al tratamiento. Por tanto en la actualidad es posible indicar uno de estos tratamientos a un menor si existen criterios clínicos para hacerlo.

La normativa vigente tampoco contempla la necesidad de contar con el consentimiento informado por parte de los padres y por tanto solamente debería ser solicitado en los supuestos que prevé la ley 41/2002 del 14 de noviembre que regula la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica, es decir, si el paciente menor de edad no es ni intelectual ni emocionalmente competente para entender la dimensión del tratamiento.

Recomendación grado C

Aunque legalmente parece no existir obligación al respecto, es aconsejable contar con el consentimiento informado de los padres o tutores legales de aquellos menores de 16 años en los que exista una indicación clara de tratamiento de mantenimiento.

Metabolizadores rápidos

Aunque la semivida habitual de la metadona es de 22 horas en la mayoría de pacientes, una minoría puede presentar tiempos más largos o más cortos; en estos casos se necesitan dosis significativamente más bajas o más altas que el rango habitual de 60-100 mg/día. La mayoría de los pacientes pueden ser tratados basándose en la clínica, sin necesidad de determinar las concentraciones plasmáticas para valorar las dosis (Verster y Buning E, 2000).

Diversos fármacos (p.e. fenitoína, fluvoxamina, rifampicina y AZT) o condiciones (p.e. embarazo) pueden modificar el metabolismo de la metadona, requiriendo una reevaluación de la dosis (Eap y cols., 2002). Nivel de evidencia 1.

Grado de recomendación B: En los metabolizadores rápidos, así como en los pacientes que toman fármacos inductores del metabolismo de la metadona, se puede intentar el incremento de la dosis habitual y/o también el fraccionamiento de la dosis en dos o tres administraciones diarias.

Pacientes con VIH/SIDA

En principio, las opciones de tratamiento sustitutivo son las mismas, independientemente del estado de la infección por el VIH. El tratamiento sustitutivo puede reducir los comportamientos de riesgo que podrían perjudicar más el sistema inmunológico. Puede reducir el estrés y mejora la salud general del paciente ayudándolo a vivir una vida más normalizada.

Hay que prestar una atención especial a las posibles interacciones entre la metadona y las medicaciones para el VIH (Humeniuk y cols., 2000). En la tabla 8 se resumen las diferentes medicaciones relacionadas con el VIH y sus efectos sobre la metadona y viceversa. No se han estudiado todas las interacciones y muchos de los estudios que se han realizado son a corto plazo con relativamente pocos pacientes. Los cambios farmacológicos no siempre correlacionan con la necesidad clínica de realizar cambios de dosis.

Grado de recomendación B: La instauración de tratamientos farmacológicos que interfieran el metabolismo de la metadona en pacientes en mantenimiento, debe hacerse de forma coordinada, de manera que permita un control frecuente del paciente durante las primeras semanas con la finalidad de detectar y corregir con los correspondientes cambios de dosis, la clínica de abstinencia o de sobredosificación que pueda aparecer.

Hay que ir con cuidado con la disminución de la tolerancia durante los periodos de enfermedad y con el riesgo de sobredosis en casos de pérdida de memoria (Preston, 1996).

Tabla 8. Interacciones entre la metadona y las medicaciones relacionadas con el VIH

Medicación	Efecto sobre metadona	Efecto de la metadona sobre la medicación
Zidovudina	Ninguno	Incrementa el *ABC de la zidovudina en 40%, no hay que modificar la dosis
Didanosina	Ninguno	Disminuye el *ABC de la didanosina en un 60%, No hace falta modificar dosis
Estavudina	Ninguno	Disminuye el *ABC de la estavudina en 18%; No hace falta modificar dosis
Lamuvudina	Ninguno	No estudiado; Utilizar dosis habitual
Abacavir	Incrementa la eliminación de metadona Puede requerir incremento de dosis de metadona	Retardo en conseguir la concentración máxima; No hace falta modificar dosis
Amprenavir	Se pueden reducir los niveles de metadona, pero no parece necesario modificar la dosis	Los niveles pueden disminuir pero la significación clínica no queda clara
Nevirapina	Síntomas de abstinencia; necesidad de incrementar la dosis de metadona en 25% - 50%	No hace falta modificar dosis
Efavirenz	Disminuye las concentraciones de metadona en 48%; incrementar la dosis en 40%-50%	No hace falta modificar dosis
Inhibidores de las Proteasas	Todos estos fármacos tienen efectos complejos sobre el metabolismo hepático. Estos fármacos originan variaciones complejas en las concentraciones y en la unión a proteínas, pero, generalmente no necesitan cambios de dosis. Hay que mantener la dosis habitual y monitorización de l paciente por la aparición de signos de abstinencia y ajustar la dosis si hace falta	
Nelfinavir	Disminución de las concentraciones de metadona, sin síntomas de abstinencia, ajustar dosis solo si aparecen síntomas	No hace falta modificar dosis
Norvir	Disminución de las concentraciones de metadona, con necesidad de incrementar la dosis. Ajustar en caso de aparición de síntomas	No hace falta modificar dosis
Saquinavir	Cambios complejos implicando los tipos racémicos de la metadona y la unión proteica de la metadona. Ajustar dosis si aparecen síntomas	No hace falta modificar dosis
Amprenavir	Disminución de les concentraciones de metadona, no aparecen síntomas	No hace falta modificar dosis
Lopinavir	Se han detectado concentraciones inferiores, ajustar solo si aparecen síntomas	No hace falta modificar dosis
Indinavir	No se ha estudiado formalmente, ajustar si aparecen síntomas	No hace falta modificar dosis

*ABC: Area bajo la curva.

5.2.5. EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS DE MANTENIMIENTO CON METADONA

En la actualidad disponemos de una evidencia científica contrastada suficiente sobre la eficacia de los tratamientos de mantenimiento con metadona (Amato y cols 2005; Fernandez, 2005). De acuerdo con estos estudios los efectos beneficiosos de estos tratamientos se resumen en los siguientes puntos:

- *Disminución de consumo de opioides ilegales. En todos los estudios se observa un reducción del consumo de opioides detectados en controles de orina. (Barcia y cols., 1991; Glanz y cols., 1997; Marsch, 1998; Barnett y cols., 2001; Farré y cols., 2002). Nivel de evidencia 1*
- *Disminución de conductas delictivas. Siendo mas importante su efecto en los delitos relacionados con drogas. (Dole, 1968; Cushman, 1972; Haymin 1973; Lukoff y cols., 1973; Edwards y cols., 1975; Schut y cols., 1975; Boudoris, 1976; Ball y cols., 1986; 1991; Barcia y cols., 1991; Marsch, 1998). Nivel de evidencia 1*
- *Disminución de las conductas de riesgo para la infección por el VIH. Sobre todo se consigue una reducción del consumo endovenoso y del intercambio de jeringuillas usadas. (Gibson y cols., 1999; Marsch, 1998). Nivel de evidencia 1*
- *Disminución de riesgo de muerte por sobredosis. El resultado de los estudios revela que el tratamiento reduce el riesgo relativo de muerte en estos pacientes a una cuarta parte respecto a los pacientes que no están en tratamiento. (Caplehorn y cols., 1996). Nivel de evidencia 1*
- *Mejora de la calidad de vida. Los estudios demuestran una mejora en la calidad de vida en pacientes que permanecen en el tratamiento. (Torrens y cols., 1993, 1997; Baca y cols., 1997; Fernández y cols., 1999; Iraurgi y cols., 1999; Markez, 2002) Nivel de evidencia 2*
- *Retención en tratamiento. Los efectos descritos se consiguen mientras los pacientes permanecen en el tratamiento, siendo este uno de los mejores parámetros para valorar la eficacia. (Fernández y cols., 2001; Farré y cols., 2002). Nivel de evidencia 1*

5.3. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON BUPRENORFINA

5.3.1. INTRODUCCIÓN

La buprenorfina es un opiáceo sintético que fue comercializado inicialmente en el año 1978 en el Reino Unido como analgésico aunque no fue hasta

mediados de los 90 cuando se introdujo en el tratamiento de la dependencia de opiáceos, siendo en Francia donde se aprobó por primera vez en el año 1995 con esa indicación. Es por tanto un fármaco menos estudiado que la metadona en este campo. Inicialmente se pensó que sería un buen fármaco para utilizar en la desintoxicación de pacientes adictos a opiáceos pero posteriormente se vio que podía jugar un papel importante en los tratamientos de mantenimiento debido a su perfil farmacológico. Sus propiedades de agonista parcial le proporcionan algunas características que le diferencian de los agonistas puros. Sus ventajas respecto a otros opiáceos vienen dadas por un perfil más seguro ya que tiene un menor riesgo de producir sobredosis y por los efectos opiáceos que tienen un límite que no se supera aunque se aumente la dosis. También parece producir menos disforia y menos molestias de abstinencia cuando se deja de administrar lo que facilita la retirada del tratamiento ya sea en pautas desintoxicación de otros opiáceos o cuando se suspende un mantenimiento con buprenorfina.

En los últimos años y procedentes de países donde se utiliza ampliamente han sido publicados algunos estudios que confirman la utilidad y seguridad de la buprenorfina en tratamientos de mantenimiento y en poblaciones especiales como las embarazadas. La información disponible en la actualidad es más que suficiente para plantear el mantenimiento con buprenorfina como una buena alternativa al tratamiento de mantenimiento con metadona en los países donde se dispone de las presentaciones farmacéuticas adecuadas.

5.3.2. FARMACOLOGÍA

La buprenorfina es un agonista parcial de los receptores opiáceos μ , derivado de la tebaina, utilizado como analgésico y también en el tratamiento de la dependencia de opiáceos.

La buprenorfina tiene una alta afinidad por los receptores μ pero una baja actividad intrínseca. Sus efectos máximos son menos intensos que los producidos por agonistas opiáceos puros aún a dosis elevadas. (Cowan A, 1977). Nivel de evidencia 1.

Desplaza con facilidad a cualquier agonista puro y una vez unido al receptor difícilmente es desplazado por cualquier agonista puro o por antagonistas como la naloxona. Tiene además una velocidad de disociación del receptor lenta (Lewis JW, 1985). Nivel de evidencia 1.

Estas características farmacológicas permiten que pueda ser administrada a intervalos mayores que otros opiáceos (a días alternos e incluso tres veces por semana), en tratamientos sustitutivos.

Un alto porcentaje de la buprenorfina se une a proteínas plasmáticas y se metaboliza en gran parte en el hígado por el citocromo P450 3A4 convirtién-

dose en nor-buprenorfina y otros metabolitos (Kuhlman y cols., 1998). Este efecto de primer paso influye en su baja biodisponibilidad y corta semivida cuando se utiliza por vía digestiva. La biodisponibilidad mejora significativamente cuando se utiliza la vía sublingual ya sea en forma de tabletas dispersables o en forma líquida (Brewster y cols., 1981; Torrens y cols., 1996).

El inicio del efecto y la duración del mismo cuando se administra por vía sublingual aparecen en la tabla 9.

Tabla 9. Características farmacológicas de la buprenorfina

Inicio del efecto y duración	
Inicio de los efectos	30 - 60 minutos
Pico máximo	1 - 4 horas
Vida media (semivida) de eliminación	24 - 37 horas
Duración de los efectos	8-12 horas a dosis bajas (2 mg) 24-72 horas a dosis altas (>16 mg)

(Strain y cols., 2004)

Presentaciones farmacéuticas

En el tratamiento de mantenimiento con buprenorfina se utilizan preparaciones sólidas o líquidas para la administración sublingual aunque en general son las formulaciones sólidas las más utilizadas. En España se comercializan presentaciones en forma sólida para la administración oral y líquida para la administración intramuscular o subcutánea. En los dos casos las dosificaciones disponibles son muy pequeñas (0,2 y 0,3 respectivamente) y por lo tanto poco útiles en tratamientos de mantenimiento. Aunque la Agencia Española del Medicamento dió su aprobación para la comercialización y la Sociedad Española de Toxicomanías recomendó la introducción de presentaciones de buprenorfina conteniendo dosis más altas, aún no se encuentran disponibles en el mercado español (Alvarez y cols., 2005).

La administración de los comprimidos debe ser siempre por vía sublingual y tardan entre 3 y 8 minutos en disolverse completamente. Si se mastican antes, su efecto se reduce. Es importante informar al paciente de estos detalles para conseguir una apropiada dosificación.

Combinación buprenorfina-naloxona

Debido a la desviación de los comprimidos sublinguales de buprenorfina para el consumo endovenoso se desarrolló una presentación en la que se incorporó además la naloxona. Así se mantiene la acción agonista si el consumo

se realiza por vía sublingual (la naloxona no se absorbe por esta vía) y se evita la utilización por vía venosa ya que la naloxona precipitaría un síndrome de abstinencia (Harris y cols., 2000). Esta presentación tiene ventajas sobre todo en cuanto a seguridad, aunque su utilización durante el embarazo está desaconsejada debido a la poca experiencia que se tiene con el uso continuado de naloxona durante la gestación.

Esta presentación farmacéutica fue autorizada por la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos (EMA), en octubre de 2006 y un mes después la agencia española concedió también su autorización. Aunque hay interés en que esta formulación sea muy utilizada en tratamientos de mantenimiento en nuestro país, no existe acuerdo sobre su financiación por parte del Ministerio de Sanidad.

Efectos secundarios

Los efectos adversos observados son similares a los esperados para un agonista parcial (Davis y cols., 2004). Casi siempre aparecen al inicio del tratamiento, suelen ser de moderada intensidad y tienden a desaparecer con la administración repetida. Los más frecuentes se relacionan con molestias de abstinencia (sudoración, mialgias, malestar general...), y pueden afectar a más del 30% de pacientes que reciben el tratamiento.

En la tabla 10 aparecen los efectos secundarios más frecuentes y su relación con la dosis (información proporcionada por el laboratorio farmacéutico).

Tabla 10. Efectos secundarios de la buprenorfina en relación con la dosis

Efecto secundario	Prevalencia	Relación con la dosis
Cefalea	8.7 %	Sin relación con la dosis
Estreñimiento	7.5 %	Más frecuente con dosis altas
Insomnio	7.3 %	Sin relación con la dosis
Astenia	6.1 %	Sin relación con la dosis
Somnolencia	4.3 %	Sin relación con la dosis
Nauseas	3.5 %	Más frecuente con dosis > 8 mg
Sedación	2.7 %	Más frecuente con dosis altas
Sudoración	2.7 %	Sin relación con la dosis

Se han descrito algunos casos de elevación de transaminasas en pacientes en tratamiento con buprenorfina (Fudala y cols., 2003); así como casos graves de toxicidad hepática relacionados con su consumo endovenoso (Auriacombe y cols., 2003). Por esto se aconseja la monitorización de pacientes con hepatopatías ya instauradas y el evitar iniciar tratamientos en hepátotas graves. Administrada por vía sublingual induce menos depresión respiratoria que los agonistas puros aún a dosis altas (Walsh y cols., 2003).

En los ensayos clínicos en los que se ha monitorizado la función cardiaca no se han observado alteraciones en la conducción por lo que no hay riesgo de aparición de arritmias. Nivel de evidencia 1.

Interacciones

Debido a la vía de metabolización de la buprenorfina a través de citocromo P450 3A4, los fármacos que actúan induciendo o inhibiendo dicho citocromo deben ser utilizados con precaución ya que podrían alterar los niveles plasmáticos de buprenorfina (Jones y cols., 2004). Aún así no existen estudios controlados que valoren estas interacciones farmacocinéticas y su repercusión clínica. En la tabla 11 aparecen algunos fármacos que interaccionan con el citocromo P450 3A4 y que pueden alterar los niveles plasmáticos de buprenorfina.

Se pueden obtener listados actualizados de los fármacos que son metabolizados por el citocromo en la pagina web: <http://medicine.iupui.edu/flockhart/table.htm>.

Tabla 11. Fármacos que pueden interferir con el metabolismo de la buprenorfina

Inhibidores (Pueden incrementar los niveles plasmáticos de buprenorfina)	Inductores (Pueden reducir los niveles plasmáticos de buprenorfina)
amiodarona, cimetidina, claritromicina, cloranfenicol, delavirdina, diltiazem, eritromicina, fluconazol, fluoxetina, fluvoxamina, zumo de pomelo, indinavir, itraconazol, ketoconazol, metronidazol, miconazol, nefazadona, nelfinavir, nicardipina, norfloxacino, omeprazol, paroxetina, ritonavir, saquinavir, sertralina, verapamilo, voriconazol	carbamazepina, dexametasona, efavirenz, etosuximida, modafinilo, nevirapina, fenobarbital, fenitoína, oxcarbamazepina, primidona, rifabutina, rifampicina

- **Hipnosedantes:** La utilización de cualquier fármaco o sustancia hipnosedante potencia los efectos depresores de sistema nervioso central de la buprenorfina. Los casos descritos de fallecimientos por sobredosis de

buprenorfina se han relacionado con el uso concomitante de estas sustancias (Reynaud y cols 1998; Kintz y cols., 2002).

- **Antagonistas opiáceos:** La administración de naltrexona en pacientes en mantenimiento con buprenorfina puede precipitar un síndrome de abstinencia en ocasiones de inicio retardado. La unión de la buprenorfina al receptor es tan intensa que en casos de sobredosis se requieren dosis muy altas de naloxona para revertir el cuadro.
- **Agonistas opiáceos:** la buprenorfina bloquea el efecto de los agonistas puros, lo que dificulta la utilización de otros opiáceos en analgesia para pacientes en mantenimiento. En pacientes que han consumido recientemente un agonista puro, la buprenorfina puede precipitar un síndrome de abstinencia si se administra a continuación.

Intoxicaciones letales

Las intoxicaciones letales descritas con el uso de buprenorfina son poco frecuentes y generalmente están en relación con la utilización de comprimidos para uso sublingual administrados por vía endovenosa a dosis elevadas y al uso concomitante por la misma vía de otros psicofármacos, fundamentalmente benzodiacepinas (Reynaud y cols., 1998; Kintz y cols., 2002). Nivel de evidencia 2.

5.3.3. INDICACIONES

Las indicaciones son las mismas que para cualquier agonista opiáceo pero en nuestro país la buprenorfina sería un fármaco de segunda elección en los tratamientos de mantenimiento.

Sería una alternativa para aquellos pacientes con mala tolerancia a la metadona.

Las contraindicaciones son:

- Hipersensibilidad o presencia de efectos colaterales importantes con la administración de buprenorfina.
- Insuficiencia hepática o respiratoria severa.

5.3.4. USO CLINICO

Inducción

El objetivo de la inducción es comenzar el tratamiento con seguridad minimizando el malestar del paciente y suele durar entre 1 y 2 semanas. Cuando el proceso de inducción se hace de forma rápida se consigue una mejor retención (Doran y cols., 2005). Para fijar la primera dosis se deben tener en cuenta los siguientes factores (tabla 12).

Tabla 12. Dosis de inicio

Factores	Recomendaciones (Grado B)
Tiempo transcurrido desde la última administración, cantidad y semivida de los opiáceos consumidos en los últimos días	A mayor cantidad y semivida mas larga del opiáceo, se recomienda esperar mas horas para administrar la primera dosis
Consumo concomitante de otros tóxicos, especialmente depresores centrales (benzodiazepinas, alcohol...)	Si hay consumo importante se recomienda iniciar con dosis bajas
Presencia de patología médica que conlleve una insuficiencia hepática	Iniciar con dosis bajas y mantener una monitorización periódica de su funcionalismo.

Antes de iniciar la inducción es importante conocer el tipo de opiáceo que está consumiendo el paciente ya que la administración de la primera dosis debe realizarse cuando aparecen los primeros síntomas de abstinencia.

Grado de recomendación B:

- ***Cuando se trata de heroína hay que esperar entre 6 y 12 horas después del último consumo y en el caso de la metadona entre 24 y 48 horas después de la última dosis (Johnson y cols., 2003).***
- ***Se aconseja administrar durante el primer día una dosis entre 4 y 8 mg.***
- ***Se puede administrar en una sola toma pero si los recursos lo permiten es aconsejable repartirla en dos tomas con un intervalo de cuatro horas y así se puede evitar una sobredosificación o la aparición de molestias de abstinencia.***
- ***Durante la primera semana se puede hacer un escalado de dosis si es necesario, haciendo incrementos diarios de 4 miligramos hasta alcanzar la dosis de mantenimiento.***

Pacientes procedentes de un tratamiento de mantenimiento con metadona.

En algunos pacientes, debido a las siguientes razones se puede plantear un cambio de agonista en el tratamiento de mantenimiento:

- Si el paciente presenta problemas de tolerancia con la metadona (efectos secundarios, riesgo de arritmia cardiaca, tratamientos con inductores hepáticos que interactúan con el citocromo CYP2D6...).
- Cuando las normativas no permiten entregar al paciente dosis para llevarse.
- Para facilitar la desintoxicación de metadona.
- En regiones donde la metadona esta muy estigmatizada.
- A petición del propio paciente.

En estos casos antes de iniciar la inducción con buprenorfina es aconsejable que el paciente esté tomando dosis iguales o inferiores a 40 mg/día (Lintzeris y cols., 2006).

Síntomas de abstinencia durante la inducción

Después de la primera dosis es posible que aparezcan síntomas de abstinencia si no se ha esperado el tiempo suficiente desde la última administración del opiáceo. Los síntomas suelen comenzar entre 1 y 4 horas después, pueden durar más 12 horas y generalmente son de moderada intensidad (Gourarier y cols., 1996; Jacobs y cols., 1999).

Si los síntomas son intensos pueden requerir tratamiento que puede realizarse con fármacos alfa adrenergicos como la clonidina. Una vez han desaparecido se puede retomar la inducción.

Dosis de mantenimiento

La dosis adecuada de mantenimiento es aquella que consigue prevenir la aparición del síndrome de abstinencia, elimina el deseo de consumir y bloquea los efectos euforizantes de la heroína hasta la administración de la siguiente dosis.

Se ha establecido que las dosis entre 8 y 16 mg/día son superiores a dosis inferiores y que la dosis de 16 mg/día es superior a 8 mg/día (Ahmadi y cols., 2003; Kosten y cols., 1993). También parece que dosis mayores a 32 mg/día dejan de ser efectivas (Harris y cols., 2004). Nivel de evidencia 2.

Grado de recomendación B: La dosis óptima se encuentra habitualmente entre los 12 y los 24 mg/día aunque algunos pacientes responden bien a dosis de 4-8 mg/día.

La seguridad en la administración de buprenorfina permite habitualmente alcanzar esta dosis de estabilización en las 2 primeras semanas (Lintzeris y cols., 2006).

Frecuencia de dispensación

Debido a la alta afinidad de la buprenorfina por su receptor y a la lenta disociación del mismo, no es necesario administrarla cada día. Esto permite en cierta medida ajustar la frecuencia de administración a las necesidades del paciente.

Tanto la administración diaria como a días alternos y también cada tres días han sido estudiadas presentando buenos resultados (Amass y cols., 2000; Fudala y cols., 1990; Perez de los Cobos y cols., 2000). Nivel de evidencia 2.

Grado de recomendación B: Es aconsejable iniciar con dosificación diaria hasta conseguir la estabilización del paciente antes de plantearse pasar a dispensación a días alternos o cada tres días.

En todo caso los regímenes más utilizados son los de dispensación diaria y a días alternos.

Supresión del tratamiento

La supresión del tratamiento puede provocar un síndrome de abstinencia, pero a diferencia de la metadona, la buprenorfina suele producir un síndrome menos intenso y de menor duración (Mello y cols., 1980; San y cols., 1991).

Pauta de supresión

Una vez decidida la retirada del tratamiento, se puede seguir una pauta de reducción progresiva teniendo en cuenta la dosis de partida. De acuerdo a las guías consultadas, en la tabla 13 se describe una pauta orientativa. (Lintzeris y cols., 2006).

Tabla 13. Pauta de supresión de buprenorfina

Dosis de buprenorfina	Reducción
Mas de 16 mg/día	4 mg cada una o dos semanas
Entre 8-16 mg/día	2-4 mg cada una o dos semanas
Menos de 8 mg/día	≤2 mg cada una o dos semanas

Grado de recomendación B: Cuando se inicia la reducción con dosis mayores a 16 mg/día se aconseja disminuir 4 mg cada una o dos semanas. Con dosis inferiores a 16 mg/día la reducción debe ser de 2 mg cada una o dos semanas y con dosis menores de 8 mg/día las reducciones deben de ser menores a 2 mg cada una o dos semanas.

Las reducciones más rápidas deben plantearse únicamente en aquellos pacientes que han estado tomando buprenorfina durante periodos muy cortos. En general, cuanto más lentamente se disminuyan las dosis mejor tolerada será la supresión del tratamiento (Amass y cols., 1994; Becker y cols.).

5.3.5. GRUPOS DE PACIENTES ESPECIALES

Mujeres embarazadas

Los estudios publicados en mujeres adictas que reciben tratamiento con buprenorfina durante el embarazo reflejan que esta sustancia no produce complicaciones maternas ni fetales y que los neonatos no presentan alteraciones en los parámetros de salud (Lejeune y cols., 2006; Fischer y cols., 2000). Aún así la metadona continua siendo el fármaco de elección en el tratamiento de mantenimiento en mujeres embarazadas.

Se ha observado la aparición de un síndrome de abstinencia en neonatos nacidos de madres tratadas con buprenorfina durante el embarazo, sin embargo parece que es menos frecuente y su intensidad es menor que cuando se utiliza metadona (Eder y cols., 2001).

La información disponible en la actualidad no contraindica su utilización durante la lactancia ya que pasa en proporciones muy pequeñas a leche materna, aún así el laboratorio farmacéutico desaconseja su utilización en este periodo.

Grado de recomendación C: Aunque la buprenorfina pasa en cantidades muy pequeñas a la leche materna no se recomienda la lactancia en pacientes que realizan tratamientos de mantenimiento.

Pacientes con dolor

Si el dolor responde puede ser tratado con analgésicos no opiáceos, la buprenorfina puede continuar administrándose.

En pacientes en tratamiento con buprenorfina que presentan dolor intenso y que requieran tratamiento con otros opiáceos, debe retirarse la buprenorfina ya que de no hacerlo bloquearía la acción analgésica. En estos casos resulta útil sustituir la buprenorfina por metadona y continuar el mantenimiento con esta sustancia (Lintzeris y cols., 2006).

5.3.6. EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS DE MANTENIMIENTO CON BUPRENORFINA

Los pacientes que siguen tratamiento de mantenimiento con buprenorfina presentan:

- *Una buena retención en el tratamiento (Kakko y cols., 2003) Nivel de evidencia 1.*
- *Disminución del consumo de opiáceos ilegales y el craving (Fudala y cols., 2003). Nivel de evidencia 1.*
- *Una reducción de los efectos negativos del consumo de drogas, como es la transmisión del VIH y otras enfermedades infecciosas (Mattick y cols., 2003), disminuyendo la mortalidad de estos pacientes (Auriacombe y cols., 2004). Nivel de evidencia 2.*
- *Disminución de las conductas delictivas relacionadas con el consumo de drogas (Auriacombe y cols., 2004). Nivel de evidencia 2.*
- *También se minimiza el posible síndrome de abstinencia neonatal en hijos de madres dependientes. (Auriacombe y cols., 2004). Nivel de evidencia 2.*

La evidencia científica sobre la efectividad del tratamiento de mantenimiento con buprenorfina queda recogida en dos meta-análisis ya publicados (Mattick y cols., 2005; Farre M y cols., 2002)

Los resultados se resumen en:

La buprenorfina es superior al placebo en la retención de pacientes a dosis bajas, altas y muy altas. También es superior al placebo en cuanto a la reducción del consumo de heroína aunque solo a dosis altas o muy altas. Nivel de evidencia 1.

Cuando se compara con la metadona a dosis equipotentes no presenta ventajas en cuanto a retención y reducción del consumo de heroína.

A dosis altas (≥ 16 mg/día), la buprenorfina presenta una retención similar a la metadona a dosis altas (≥ 60 mg/día) pero en cambio la disminución del consumo de heroína es inferior para la buprenorfina. Nivel de evidencia 1.

En los trabajos analizados faltaron comparaciones entre dosis de buprenorfina de 16-32 mg/día con dosis de metadona de 60-120 mg/día

Grado de recomendación A: Se puede utilizar como alternativa para aquellos pacientes que presentan mala respuesta o efectos secundarios importantes con la metadona (arritmias cardíacas...).

Grado de recomendación A: Las dosis altas mejoran la efectividad del tratamiento. Al menos 8 y hasta 16 mg/día.

Grado de recomendación B: El mantenimiento con buprenorfina puede ser alternativa para pacientes embarazadas que no toleran la metadona.

5.4. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON MORFINA

5.4.1. INTRODUCCIÓN

Aunque el tratamiento con metadona ha significado un importante cambio cualitativo en el abordaje de la adicción a opiáceos (Vocci y cols., 2005), la existencia de una proporción significativa de pacientes que mantienen el consumo de heroína, manifiestan efectos secundarios importantes, o que no se sienten cómodos con este tratamiento, ha despertado el interés por encontrar agonistas opiáceos que puedan ser una alternativa útil en estos casos (Woody GE, 2005). La buprenorfina y el L-alfa acetil metadol (LAAM) han sido los primeros, pero en los últimos años han comenzado a aparecer publicaciones que hacen referencia a la morfina de liberación retardada como un fármaco prometedor en los tratamientos de mantenimiento (Mitchell y cols., 2004; Eder y cols., 2005). Hasta ahora la morfina ha sido ampliamente utilizada como potente analgésico en múltiples enfermedades médicas con buenos resultados (Furlan y cols., 2006) pero no es hasta la elaboración de formulaciones de liberación retardada (Gourlay y cols., 1997) cuando se plantea su utilización en la adicción a la heroína. La mayor facilidad de prescripción, menor estigmatización y mejor tolerancia que se le atribuye a la morfina (Vasilev y cols., 2006) son los argumentos que justificarían su utilización en este campo.

5.4.2. FARMACOLOGÍA

La morfina es el principal alcaloide del opio; es un agonista puro que actúa sobre los receptores opiáceos μ y en menor medida sobre los receptores kappa del sistema nervioso central. Se absorbe bien por vía digestiva consiguiendo el pico máximo plasmático a las 2-5 horas. Cuando se administra por vía oral tiene entre el 16% y el 33% de la potencia que se observa cuando se administra por vía parenteral, ya que es un fármaco sujeto a un efecto de primer paso hepático que disminuye significativamente su biodisponibilidad.

Después de la administración oral, los efectos analgésicos máximos se alcanzan a los 60 minutos. Para las formulaciones retardadas el efecto es más lento y los niveles plasmáticos son inferiores pero más prolongados que los de la morfina normal. Estas formulaciones permiten la administración cada 24 horas manteniendo niveles plasmáticos estables (Bochner y cols., 1999), aunque en algunos pacientes que son metabolizadores rápidos o en los que toman

fármacos inductores de los enzimas hepáticos, la administración del fármaco debe hacerse cada 12 horas (Kraigher y cols., 2005).

Las características farmacocinéticas de la morfina aparecen en la tabla 14.

Tabla 14. Características farmacocinéticas de las distintas presentaciones de morfina

Vía	Biodisponibilidad	tmáx ^b (h)	% Excreción renal	Duración	t1/2	Metabolismo
PO	16-64	1,5-2	4 ± 5	4-6	1,5-3	Glucorono- conjugación hepática
PO (LS)	16-64	3-3,5	4 ± 5	8-12		
IM	100	0,5-1	14 ± 7	4-6		
IV	100	0,1-0,3	ND	2-3		

Basada en: Hardman y cols (2001) y Flórez (2003)17. a Biodisponibilidad: proporción del fármaco que se absorbe tras su administración. b tmáx: tiempo, en horas, que tarda en alcanzarse la concentración plasmática máxima después de su administración. IM: intramuscular; IV: intravenoso; LS: liberación sostenida; ND: no disponible; PO: *per os*, vía oral.

La morfina se metaboliza fundamentalmente en el hígado mediante los enzimas del citocromo P450 2D6 y sus principales metabolitos son el 3-glucurónido, el 6-glucurónido y el 3,6-glucurónido. Luego, estos conjugados se eliminan por vía urinaria y biliar. El 90% de la dosis administrada se elimina en la orina, mientras que el 7-10% se elimina en las heces.

Presentaciones farmacéuticas

En España están comercializadas presentaciones de sulfato y clorhidrato de morfina oral en forma de cápsulas y comprimidos de liberación retardada con un amplio abanico de dosis que van de los 5 mg a los 200 mg.

Efectos secundarios

En general los efectos secundarios que presenta la morfina son similares a los descritos para cualquier agonista opiáceo; aumento de la transpiración, estreñimiento, insomnio, dificultades de concentración, disminución de la libido, etc. Sin embargo, los estudios donde se evalúa su tolerancia encuentran que los pacientes presentan menos efectos secundarios y de menor intensidad prefiriendo en su mayoría el tratamiento con morfina en lugar de la metadona (Mitchell y cols., 2003; Eder y cols., 2005).

5.4.3.INDICACIONES

Algunas de las razones que justificarían la utilización de morfina como alternativa a los tratamientos de mantenimiento con metadona se encuentran en los resultados de los estudios donde se evidencia una mejor aceptación del trata-

miento de pacientes que previamente estaban tomando metadona (Kraigher y cols., 2002, Mitchell y cols., 2003); o en la disminución del consumo abusivo de benzodiazepinas y opiáceos en mujeres embarazadas policonsumidoras (Ficher y cols., 1996) o en su buena tasa retención (Kraigher y cols., 2002).

Así la morfina se propone como una alternativa, aunque no de primera elección, a los fármacos agonistas disponibles en la actualidad para el tratamiento de la adicción a opiáceos.

5.4.4. USO CLÍNICO

El proceso de inducción en los mantenimientos con morfina no parece presentar dificultades importantes ya que tanto los pacientes que están consumiendo heroína como los que provienen de programas sustitutivos con metadona o buprenorfina realizan el cambio de sustancia sin presentar clínica abstinencial destacable (Vasilev y cols., 2006; Giacomuzzi y cols., 2006). Uno de los aspectos que queda por resolver son las equivalencias de dosis entre los distintos agonistas opiáceos para hacer la inducción más cómoda (Roncero, 2007).

La dosis de mantenimiento al igual que en la metadona es un factor muy relevante en la eficacia del tratamiento pero en este caso tampoco hay datos sobre estas dosis óptimas ya que las referencias que existen se refieren al efecto analgésico y en los estudios con morfina podemos encontrar rangos de dosis entre 440 y 1200 mg/día.

5.4.5. EFECTIVIDAD DE LOS TRATAMIENTOS CON MORFINA

De acuerdo a los escasos estudios publicados se puede decir que el tratamiento de mantenimiento con morfina consigue resultados comparables a los de la metadona en los siguientes aspectos:

- ***Reducción del consumo de opiáceos ilegales. Suprimiendo los síntomas de abstinencia y disminuyendo el “craving”.*** (Eder y cols., 2005; Kraigher y cols., 2005). Nivel de evidencia 2.
- ***Para algunos síntomas específicos como la ansiedad, las molestias depresivas, los trastornos del sueño y algunas quejas somáticas el tratamiento con morfina produce una mejoría superior.*** (Mitchel y cols., 2004). Nivel de evidencia 2.
- ***Durante el tiempo de evaluación de los estudios consultados la retención en tratamiento fue similar al conseguido con la metadona.*** (Eder y cols., 2005). Nivel de evidencia 2.

Las principales limitaciones son:

La mayor biodisponibilidad por vía inyectada puede facilitar la desviación de comprimidos para la utilización endovenosa (Mitchell y cols., 2003).

La monitorización del consumo de heroína se ve dificultada ya que el metabolito que se detecta en la orina es el mismo para las dos sustancias.

Aún faltan estudios que nos aporten información sobre eficacia clínica, tolerancia y efectos sobre conductas de riesgo y calidad de vida a largo plazo, tomando como tratamientos de referencia la metadona y la buprenorfina.

5.5. TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON HEROÍNA

5.5.1. INTRODUCCIÓN

En la actualidad no existen ensayos clínicos aleatorizados y controlados; si existen ensayos clínicos con limitaciones, estudios descriptivos y comparativos y de casos controles, consenso de comités de expertos, informes técnicos de las autoridades y series de casos.

Aunque conseguir la abstinencia completa se contemple como el objetivo final de cualquier tratamiento en drogodependencias, las neurociencias sostienen, cada vez con mayores argumentos, que probablemente existen adictos que obtienen efectos psicótropos beneficiosos de los opiáceos que consumen y que, por lo tanto, los utilizan como automedicación (Casas, 2000; Khan-tzian, 1985).

En estos pacientes se debe plantear los tratamientos de mantenimiento con fármacos sustitutivos. El más ampliamente utilizado y con el que existe gran experiencia es la metadona. Sin embargo en algunos pacientes el tratamiento de mantenimiento con metadona fracasa sistemáticamente, y es ampliamente conocido que muchos de estos pacientes realizan consumos de opiáceos, como la heroína, u otras drogas de abuso, como la cocaína. Se han planteado diversas hipótesis sobre las posibles causas que expliquen el fracaso: de origen farmacocinético, farmacodinámico, o por la posible producción de anticuerpos frente a la metadona (Li y cols., 2002; Gamaleya y cols., 1999).

Por ello es necesario estudiar nuevos fármacos que pudieran ser útiles en el tratamiento de la dependencia de opiáceos, como es la propia heroína.

5.5.2. FARMACOLOGÍA

La heroína (diacetilmorfina), como la morfina, es un agonista opiáceo con acción preferentemente sobre el receptor μ y con una afinidad por este receptor superior a la de la metadona. Se ha estudiado las características farmacocinéticas de la heroína por distintas vías de administración en voluntarios sanos y en dependientes de opiáceos como la intravenosa (Rentsch 2001; Gyr 2000;

Inturrissi 1984), intramuscular (Girardin 2003; Cone y cols., 1993; Inturrissi 1984) subcutánea (Inturrissi 1984), oral (Girardin 2003; Gyr 2000; Aherne 1979.), sublingual (Weinberg 1988), rectal (Gyr 2000), nasal (Hendriks 2001; Cone y cols., 1993) y pulmonar (Hendriks 2001), inhalada (Buster M y cols., 2002; Hendriks y cols., 2001), fumada (Jenkins y cols., 1994).

Su biodisponibilidad varía en función de la vía de administración. Tras su administración es rápidamente metabolizada mediante dos reacciones consecutivas de desacetilación que en pocos minutos convierten la heroína en un metabolito activo intermedio que es la 6-monoacetil-morfina y posteriormente en morfina. Esta se metaboliza por glucuronoconjugación dando lugar a un metabolito activo y uno inactivo: la morfina-6-glucurónido y la morfina-3-glucurónido respectivamente, que son, finalmente, eliminados por vía renal. Los metabolitos activos de la heroína (morfina y morfina-6-glucurónidos) son los responsables de la prolongación de los efectos de la heroína durante varias horas después de su metabolización (Flórez, 2003; Howard 2001). El metabolismo de la heroína es independiente del sistema hepático de citocromos con lo que se evitan las numerosas interacciones farmacológicas que caracterizan el metabolismo de la metadona y que complican su administración (Eap CB, 2002).

La heroína produce analgesia, apnea, sedación, euforia, miosis, disminución de la diuresis, relajación de la musculatura lisa (que conlleva una disminución del peristaltismo, inhibición de la micción e hipotensión), aumento de la liberación de prolactina, hormona del crecimiento, hormona corticotropa e inhibición de la liberación de hormona luteinizante (Flórez, 2003).

Cuando se usa la heroína por vía intravenosa provoca casi inmediatamente un efecto de “flash”, que dura pocos minutos, posteriormente aparece una sensación de bienestar que dura unos 20 minutos. La administración intramuscular tiene efectos menos intensos y retardados una media hora (Marsset, 2005). La administración por vía oral es segura y los pacientes no distinguen sus efectos de otros opiáceos (Colom y cols., enviado).

Grado de recomendación A: la heroína se puede usar por múltiples vías de administración. Nivel de evidencia 1.

Interacciones de la heroína

La heroína deprime el centro respiratorio por lo que potencia las acciones de fármacos o drogas depresores del sistema nervioso central (otros opiáceos, benzodiazepinas, hipnosedantes, alcohol...). En casos de sobredosis puede producir depresión respiratoria y coma, que cursa con miosis.

Como el resto de los opiáceos la heroína es desplazada del receptor por los antagonistas puros como naloxona o naltrexona y los agonistas parciales como

buprenorfina, pentazocina y nalorfina. La heroína carece de interacciones medicamentosas clínicamente significativas, ya que no utiliza la vía del citocromo P 450 en su metabolismo. Se ha descrito que interacciona con el ritonavir, aunque no ha podido establecerse su repercusión clínica (Marset M, 2005).

Grado de recomendación B: es necesario ser prudente cuando el paciente reciba tratamiento con heroína o use heroína ilegal. Los informes apuntan a que la heroína presenta pocas interacciones farmacológicas; sin embargo, la información es escasa. Nivel de evidencia 3.

5.5.3. USO CLÍNICO

La heroína ha sido prescrita en el Reino Unido desde el siglo pasado. Se ha prescrito en heroínómanos que no deseaban o no podían mantenerse abstinentes. Sin embargo, apenas existen ensayos clínicos en este país realizados con heroína en el tratamiento de pacientes dependientes de opiáceos y su prescripción es muy heterogénea (Metrebian y cols., 2002). Se ha prescrito a estos pacientes hasta dosis de 2000 mg al día (Strang y cols., 1997). En la actualidad se prescriben dosis que varían desde 5 o 10 hasta 1000 o 1500 mg (Metrebian y cols., 2002; Sell y cols., 1997). Las dosis utilizadas varían en función de la vía de administración, del momento histórico en el que se realizó el estudio o del país de realización del trabajo.

El primer ensayo clínico que se realizó para valorar su utilidad en el tratamiento de los pacientes dependientes de heroína fue llevado a cabo por Hartnoll y cols (1990). La heroína lograba mejor retención de los pacientes (74% en programa de heroína vs 29% del programa metadona). Una de las principales críticas que se han realizado a este estudio son las dosis empleadas. Se intentó equiparar la dosis de metadona y de heroína.

Ghodse y cols (1990) estudiaron la posibilidad de realizar tratamiento de la abstinencia de opiáceos en pacientes dependientes de heroína con metadona y heroína vía oral, repartidas en tres tomas. Se realizó un ensayo clínico controlado doble ciego y aleatorio. No se produjeron complicaciones médicas en los pacientes tratados con heroína por vía oral y concluyen que la metadona es mejor fármaco para estabilizar al paciente y evitar los síntomas de abstinencia y los relacionaron con la semivida de la heroína, las dosis utilizadas de heroína son insuficientes, cuando se compara con las utilizadas en los estudios posteriores.

Se conoce que las dosis de heroína y metadona no son equivalentes. Nivel de evidencia 2.

En 1994 se inició en Suiza un programa experimental de dispensación de heroína, inspirado en el de Gran Bretaña (British system), que ha conducido a la inclusión de este opiáceo en el vademécum farmacéutico. Estos programas

se denominan programas de prescripción médica de heroína (PROVE) y se realizan en personas adictas graves. Los autores concluyen que los estudios no produjeron problemas con el vecindario, eran factibles y aunque inicialmente sean más caros, el ahorro de recursos policiales y en prisiones, y la mejoría de la salud los hacen más rentables. Finalmente se propone que los programas de sustitución con heroína son efectivos y pueden ser una opción en el tratamiento de los pacientes heroínómanos (Rehm y cols., 2001) y cuando se siguen a los pacientes a largo plazo no se producen incrementos de la dosis necesaria para que el paciente se mantenga estable (Gschwend y cols., 2004).

Estos trabajos han recibido diversas críticas por la metodología heterogénea utilizada como por que se permitiera el uso de otras sustancias en los pacientes del programa de heroína y que los pacientes podían recibir dentro del programa como complemento de heroína oral, fumada o endovenosa, metadona endovenosa o morfina oral. Una de las críticas fundamentales, que los propios autores admiten, es la imposibilidad de separar los resultados de la heroína de los efectos del programa de apoyo psicosocial (WHO, 1999).

En cualquier caso, en Suiza son unos 1300 pacientes los tratados el último año de los que existen datos publicados, sin que se detectasen problemas en el desarrollo de estos tratamientos desde hace años (al menos desde el 98 aparecen datos en las memorias de las autoridades suizas) que hiciesen rectificar la propuesta de incorporar la heroína como un sustitutivo más.

Grado de recomendación B: Se deben implementar programas de investigación para clarificar el posible uso terapéutico de la heroína.

Los programas de tratamiento suizos con heroína estudiados hasta ahora son efectivos, aunque no se puede separar el efecto farmacológico del psicosocial. Nivel de evidencia 2.

En Holanda se han realizado estudios multicéntrico y aleatorizado por una organización independiente a los promotores. Los pacientes pueden recibir heroína inhalada (375 pacientes) y heroína intravenosa (250 pacientes), además de la metadona. Con los datos de los primeros 180 pacientes incluidos en el estudio, no se detectaron complicaciones médicas ni problemas de orden público (van den Brink, y cols., 2000). El informe final incluye el seguimiento de 12 meses de 375 pacientes que reciben heroína inhalada y 174 inyectada, hasta un máximo de 1000 mg al día más metadona frente a metadona sola. Cuando se retiró la coprescripción de heroína se produjo un rápido deterioro del 82% de los pacientes. Los autores concluyen que la coprescripción de heroína es factible más efectiva y segura como la metadona y reduce los problemas físicos y mentales de los heroínómanos resistentes (van den Brinck y cols., 2003). Sin embargo se han criticado estos estudios por la dificultad para mantener el doble ciego, la sobremotivación de los pacientes por acceder a un mejor lugar en el que recibir el tratamiento o por participar en un tratamiento de mantenimiento con heroína (Dehue, 2004) o por recibir un inadecuado

tratamiento al finalizar el estudio (Reed y cols., 2004). No se han detectado predictores de respuesta al tratamiento, entre el grupo que solo recibía metadona y el grupo que recibía metadona con heroína intravenosa o inhalada, excepto que los pacientes que habían estado en un programa orientado a la abstinencia responden mejor al programa de metadona más heroína que solo metadona (Blanken y cols., 2005).

La revisión Cochrane (Ferri y cols., 2006) de ensayos aleatorizados controlados, que incluyen un total de 577 pacientes en mantenimiento con heroína, cuestiona varias inconsistencias entre los objetivos y resultados, y concluye que:

No está claro que los pacientes con heroína sean mejor retenidos que aquellos en metadona, aunque los que están en tratamiento con heroína tienen menos probabilidad de delinquir que los que la usan de la calle. Nivel de evidencia 2.

En España, hace años se ha planteado la posibilidad de utilizar la heroína dentro de los programas de tratamiento (Casas, 1995). Existe experiencia reciente en programas de heroína por vía intravenosa realizados en Andalucía (March y cols., 2006; March y cols., 2004) y se han realizado trabajos con heroína administrada por vía oral en Cataluña (Colom y cols., enviado).

En el marco del proyecto andaluz se ha comparado el uso de heroína intravenosos con metadona por vía oral, junto con ayuda médica y psicosocial. El estudio relizado incluyó 62 pacientes que fueron aleatorizados a tratamiento con metadona oral o heroína intravenosa 2 veces al día más metadona oral una vez el día durante 9 meses. Fueron analizados 50 pacientes. Los dos grupos recibieron una dosis equivalente de opiáceos. En el grupo de heroína la dosis media de heroína fue de 274.5 mg/día (15-600 mg), y de metadona 42.6 mg/día (18-124 mg) y en el grupo de solo metadona fue de 105 mg/día (40-180 mg).

El trabajo apoya la hipótesis de que la heroína puede ser administrada con seguridad, y que hay mejoría en la salud general y disminuyen las conductas de riesgo de infección de VIH, el uso de heroína de la calle y conductas delictivas. El grupo de heroína junto con metadona mejoró más que el que solo recibían metadona, por lo que se sugiere que este tratamiento puede ser útil para la población de dependientes de opiáceos socialmente excluidos, en los que han fallado los tratamientos previos, ya que se detecta mejoría en el estado físico la salud mental y la integración social.

En el estudio catalán se ha comparado la heroína frente a la morfina y la metadona, las tres por vía oral, detectándose que la administración por vía oral es factible y segura y que los pacientes no son capaces de diferenciar el tipo de tratamiento que reciben (Colom y cols., enviado).

Grado de recomendación A: Se deben implementar programas de investigación para clarificar el posible uso terapéutico de la heroína.

Grado de recomendación B: La heroína ha sido utilizada en programas terapéuticos con mejoría en los parámetros psico-físicos y estabilización de los pacientes. Nivel de evidencia 2.

Grado de recomendación B: Se ha ensayado la administración de heroína y metadona sin que se presente problemas en el tratamiento. Nivel de evidencia 2.

En el tratamiento de los pacientes dependientes de opiáceos es evidente la insuficiencia de los programas de metadona. Por ello es necesario investigar la utilidad de otros fármacos, como es la heroína. El tratamiento habitual de los pacientes es la vía oral. Existen precedentes que apuntan a la factibilidad del tratamiento de dependientes de opiáceos con heroína por esta vía. Cada vez es más conocida la farmacocinética y la farmacodinamia de este fármaco.

Con la información actual sobre programas de mantenimiento con heroína todavía es insuficiente y es necesario realizar estudios en este sentido, que acaben de dilucidar la dosificación, las pautas, los efectos adversos y la eficacia de este tratamiento. Nivel de evidencia 3.

5.6. RESUMEN DE RECOMENDACIONES

- ASPECTOS GENERALES DEL TRATAMIENTO

Recomendaciones

Grado B

Es recomendable la utilización de controles de orina durante el seguimiento para objetivar la abstinencia y evaluar la eficacia del mismo.

Para conseguir mejorar la retención es aconsejable:

- Facilitar la accesibilidad y la rápida admisión al tratamiento.
- Horarios amplios que afecten lo menos posible la actividad normalizada del paciente.
- Asegurar que el paciente recibe la dosis que necesita.
- Ofrecer servicios de calidad, cohesionados en un continuum.
- Asegurar el acceso del paciente al equipo terapéutico; sobre todo a su terapeuta de referencia.
- Evitar la masificación y los entornos estigmatizantes.

Asegurar el entrenamiento y formación adecuados del personal.

La supresión del tratamiento de mantenimiento con agonistas debe ser una decisión consensuada con el paciente en la que se tengan en cuenta las características y circunstancias de cada caso

Grado C

Aunque no existen evidencias de un tiempo óptimo de duración del tratamiento se aconseja que no sea inferior a dos años.

- METADONA

Evidencias

Recomendaciones

Nivel 1

Tiene muy buena biodisponibilidad (80 al 95%) y la semivida de eliminación se estima en 24-36 horas, con una considerable variación individual (10 a 80 horas). La biotransformación se produce principalmente en el hígado y se elimina en forma de metabolitos en orina y heces.

La metabolización de la metadona depende del enzima CYP3A4 y CYP2D6 y

Grado A

Adecurar la dosis de metadona a las necesidades del paciente es un elemento fundamental en la eficacia de este tratamiento

La dosis de mantenimiento más eficaces en los tratamientos con metadona suelen estar entre los 50 y 120 mg/día.

Priorizar a las adictas gestantes en los tratamientos con metadona mejora el pronóstico del embarazo y reduce las

por lo tanto de su actividad. La actividad de este enzima puede ser muy variable y está influenciada por factores genéticos, ambientales y también por algunos fármacos antirretrovirales, antiepilépticos, tuberculostáticos, etc.

Globalmente, los efectos adversos de la metadona afectan a menos del 20% de pacientes en metadona.

La administración de metadona puede producir trastornos en la repolarización cardiaca que a nivel electrocardiográfico se traducen en un alargamiento del QT.

Se ha evidenciado que las dosis por encima de 50 mg/día son las que retienen más a los pacientes.

Diversos fármacos (p.e. fenitoina, fluvoxamina, rifampicina y AZT) o condiciones (p.e. embarazo) pueden modificar el metabolismo de la metadona, requiriendo una reevaluación de la dosis.

Eficacia:

- Disminución de consumo de opioides ilegales. En todos los estudios se observa un reducción del consumo de opioides detectados en controles de orina.
- Disminución de conductas delictivas. Siendo mas importante su efecto en los delitos relacionados con drogas.
- Disminución de las conductas de riesgo para la infección por el VIH. Sobre todo se consigue una reducción del consumo endovenoso y del intercambio de jeringuillas usadas.
- Disminución de riesgo de muerte por sobredosis. El resultado de los estudios revela que el tratamiento reduce el riesgo relativo de muerte en estos pacientes a una cuarta parte respecto a los pacientes que no están en tratamiento.
- Retención en tratamiento. Los efectos descritos se consiguen mientras los

complicaciones perinatales y neonatales. Estos tratamientos no deben ser retirados antes de la semana 12-14 ni después de la semana 32 de gestación

El diagnostico y tratamiento de los trastornos psiquiátricos en pacientes que realizan un tratamiento de mantenimiento con metadona debe ser un objetivo prioritario

La metadona se debe conservar en un sitio fuera de su alcance de los niños, y a ser posible, en envases con cierre de seguridad.

Grado B

En aquellos pacientes que previamente presentan varios factores de riesgo para desarrollar una arritmia, es recomendable realizar un control electrocardiográfico inicial

Es aconsejable realizar un control electrocardiográfico seriado en aquellos pacientes con una cardiopatía ya establecida o en aquellos con factores de riesgo clínicamente significativos.

La valoración por un cardiólogo debe considerarse cuando:

- Se detecten alteraciones que afectan el ritmo cardiaco (fallo cardiaco congestivo).
- Perdidas de conocimiento de origen no aclarado.
- Intervalo QT corregido mayor a 460 ms.
- Incremento significativo del QTc (más de 60 ms), después de haber iniciado el tratamiento con metadona.

En general la dosis inicial estará entre los 10 y 30 mg/día

Después de dispensar la primera dosis, el paciente debería permanecer en observación por espacio de 2-3 hrs.

pacientes permanecen en el tratamiento, siendo este uno de los mejores parámetros para valorar la eficacia.

Nivel 2

La gestante adicta se considera de alto riesgo debido a las múltiples complicaciones médicas y obstétricas que puede presentar.

Los síntomas de abstinencia durante los primeros 3 meses de embarazo aumentan el riesgo de aborto.

Eficacia:

- Mejora de la calidad de vida. Los estudios demuestran una mejora en la calidad de vida en pacientes que permanecen en el tratamiento.

Inicialmente el paciente debería acudir cada día al centro a tomar la dosis correspondiente hasta establecer la dosis de estabilización.

Una vez establecida la dosis inicial es aconsejable realizar los aumentos cada 3-5 días cuando sea necesario.

No se deberían realizar incrementos de más de 20 mg a la semana.

Es aconsejable que los programas de mantenimiento con metadona contemplen la posibilidad de llevarse dosis a casa.

Se deben utilizar pautas de reducción lenta en la retirada del tratamiento.

Con dosis superiores a 100 mg/día se puede reducir un 10% cada semana

Dosis inferiores a 100 mg/día se aconseja reducir 5 mg cada dos semanas

Por debajo de 40 mg/día se recomienda reducir 5 mg cada mes

Se han de evitar los síntomas de abstinencia durante los primeros 3 meses de embarazo a causa del riesgo de aborto.

Si una embarazada quiere desintoxicarse, no se recomienda hacerlo en el período previo a la semana 12-14 o después de la semana 32 de embarazo.

Cuando sea necesaria la utilización de benzodiazepinas, se deben indicar las que tengan un bajo potencial de abuso, procurando evitar la prescripción de alprazolam y clorazepato dipotásico a dosis altas.

Los antipsicóticos de primera elección son los atípicos, reservándoles a los clásicos un papel secundario.

Es aconsejable tratar la patología psiquiátrica y adictiva a la vez en el mismo dispositivo asistencial si queremos obtener buenos resultados (tratamiento integrado).

En los metabolizadores rápidos así como en los pacientes que toman fármacos inductores del metabolismo de la metadona, se puede intentar el incremento de la dosis habitual y/o también el fraccionamiento de la dosis en dos o tres administraciones diarias.

La instauración de tratamientos farmacológicos que interfieran el metabolismo de la metadona en pacientes en mantenimiento, debe hacerse de forma coordinada, de manera que permita un control frecuente del paciente durante las primeras semanas con la finalidad de detectar y corregir con los correspondientes cambios de dosis, la clínica de abstinencia o de sobredosificación que pueda aparecer.

Grado C

Preguntar al paciente su opinión sobre la dosis de metadona que se le administra es, hoy por hoy, la mejor manera para adecuar la dosis de mantenimiento.

Aunque legalmente parece no existir obligación al respecto, es aconsejable contar con el consentimiento informado de los padres o tutores legales de aquellos menores de 16 años en los que exista una indicación clara de tratamiento de mantenimiento.

A pesar de la falta de evidencias sólidas sobre su eficacia, se continúa recomendando la utilización de antidepresivos ISRS por su mejor perfil de efectos secundarios.

- BUPRENORFINA

Evidencias

Recomendaciones

<p>Nivel 1</p> <p>Tiene una alta afinidad por los receptores mu pero una baja actividad intrínseca. Sus efectos máximos son menos intensos que los producidos por agonistas opiáceos puros aún a dosis elevadas.</p> <p>Desplaza con facilidad a cualquier agonista puro y una vez unido al receptor difícilmente es desplazado por cualquier agonista puro o por antagonistas como la naloxona. Tiene además una velocidad de disociación del receptor lenta.</p> <p>En los ensayos clínicos en los que se ha monitorizado la función cardiaca no se han observado alteraciones en la conducción por lo que no hay riesgo de aparición de arritmias.</p> <p>Los pacientes que siguen tratamiento de mantenimiento con buprenorfina presentan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Una buena retención en el tratamiento. • Disminución del consumo de opiáceos ilegales y el craving. <p>La buprenorfina es superior al placebo en la retención de pacientes a dosis bajas, altas y muy altas. También es superior al placebo en cuanto a la reducción del consumo de heroína aunque solo a dosis altas o muy altas.</p> <p>A dosis altas (≥ 16 mg/día), la buprenorfina presenta una retención similar a la metadona a dosis altas (≥ 60 mg/día) pero en cambio la disminución del consumo de heroína es inferior para la buprenorfina.</p> <p>Nivel 2</p> <p>Las intoxicaciones letales descritas con el uso de buprenorfina son poco fre-</p>	<p>Grado A</p> <p>Se puede utilizar como alternativa para aquellos pacientes que presentan mala respuesta o efectos secundarios importantes con la metadona (arritmias cardíacas...).</p> <p>Las dosis altas mejoran la efectividad del tratamiento. Al menos 8 y hasta 16 mg/día.</p> <p>Grado B</p> <p>Inducción</p> <p>Cuando se trata de heroína hay que esperar entre 6 y 12 horas después del último consumo y en el caso de la metadona entre 24 y 48 horas después de la última dosis.</p> <p>Se aconseja administrar durante el primer día una dosis entre 4 y 8 mg.</p> <p>Se puede administrar en una sola toma pero si los recursos lo permiten es aconsejable repartirla en dos tomas con un intervalo de cuatro horas y así se puede evitar una sobredosificación o la aparición de molestias de abstinencia.</p> <p>Durante la primera semana se puede hacer un escalado de dosis si es necesario, haciendo incrementos diarios de 4 miligramos hasta alcanzar la dosis de mantenimiento.</p> <p>La dosis optima de mantenimiento se encuentra habitualmente entre los 12 y los 24 mg/día aunque algunos pacientes responden bien a dosis de 4-8 mg/día.</p> <p>Es aconsejable iniciar con dosificación diaria hasta conseguir la estabilización del paciente antes de plantearse pasar a dispensación a días alternos o cada tres días.</p>
--	--

<p>cuentas y generalmente están en relación con la utilización de comprimidos para uso sublingual administrados por vía endovenosa a dosis elevadas y al uso concomitante por la misma vía de otros psicofármacos, fundamentalmente benzodiazepinas.</p> <p>Se ha establecido que las dosis entre 8 y 16 mg/día son superiores a dosis inferiores y que la dosis de 16 mg/día es superior a 8 mg/día. También parece que dosis mayores a 32 mg/día dejan de ser efectivas.</p> <p>Tanto la administración diaria como a días alternos y también cada tres días han sido estudiadas presentando buenos resultados.</p> <p>Los pacientes que siguen tratamiento de mantenimiento con buprenorfina presentan:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Una reducción de los efectos negativos del consumo de drogas, como es la transmisión del VIH y otras enfermedades infecciosas, disminuyendo la mortalidad de estos pacientes. • Disminución de las conductas delictivas relacionadas con el consumo de drogas. • También se minimiza el posible síndrome de abstinencia neonatal en hijos de madres dependientes. 	<p>Cuando se inicia la reducción con dosis mayores a 16 mg/día se aconseja disminuir 4 mg cada una o dos semanas. Con dosis inferiores 16 mg/día la reducción debe ser de 2 mg cada una o dos semanas y con dosis menores de 8 mg/día las reducciones deben de ser menores a 2 mg cada una o dos semanas.</p> <p>El mantenimiento con buprenorfina puede ser alternativa para pacientes embarazadas que no toleran la metadona.</p> <p>Grado C</p> <p>Aunque la buprenorfina pasa en cantidades muy pequeñas a la leche materna no se recomienda la lactancia en pacientes que realizan tratamientos de mantenimiento.</p>
--	---

- MORFINA

Evidencias

Recomendaciones

<p>Nivel 2</p> <p>Reducción del consumo de opiáceos ilegales. Suprimiendo los síntomas de abstinencia y disminuyendo el craving.</p> <p>Para algunos síntomas específicos como la ansiedad, las molestias depresivas, los trastornos del sueño y algunas quejas somáticas el tratamiento con morfina produce una mejoría superior.</p> <p>Durante el tiempo de evaluación de los estudios consultados la retención en tratamiento fue similar al conseguido con la metadona.</p>	<p>Grado C</p> <p>Aunque las publicaciones que van apareciendo confirman la utilidad de la morfina de acción retardada en los tratamientos de mantenimiento, aún faltan estudios comparativos con la metadona y la buprenorfina para considerarla un tratamiento de primera línea. En los países donde esta disponible debería considerarse como tratamiento de segunda línea como alternativa para los pacientes que presenten intolerancia a los agonistas opiáceos más estudiados.</p>
---	--

- HEROÍNA

Evidencias

Recomendaciones

<p>Nivel 1</p> <p>Existen múltiples estudios de administración de heroína por distintas vías.</p> <p>Nivel 2</p> <p>Se ha ensayado la administración de heroína y metadona sin que se presente problemas en el tratamiento.</p> <p>Los estudios sobre el posible uso terapéutico de la heroína ofrecen resultados incompletos o con componentes psicosociales.</p> <p>La dosis de heroína y metadona no son equivalentes; ha sido estudiado en ensayos clínicos experimentales.</p> <p>La heroína mejora los parámetros psicofísicos y fomenta la estabilización de los pacientes.</p> <p>No está claro que los pacientes con heroína sean mejor retenidos que aquellos</p>	<p>Grado A</p> <p>La heroína se puede usar por múltiples vías de administración.</p> <p>Se deben implementar programas de investigación para clarificar el posible uso terapéutico de la heroína.</p> <p>Grado B</p> <p>La administración de heroína y metadona simultáneamente no presenta problemas en el tratamiento.</p> <p>La heroína presenta pocas interacciones farmacológicas; sin embargo, dada la escasa información es necesario ser extremadamente prudente cuando el paciente reciba tratamiento con heroína o use heroína ilegal.</p>
---	--

Evidencias

Recomendaciones

en metadona, aunque los que están en tratamiento con heroína tiene menos probabilidad de delinquir que los que la usan de la calle.

Nivel 3

Con la información actual en programas de mantenimiento de heroína todavía es insuficiente y es necesario realizar estudios en este sentido, que acaben de dilucidar la dosificación, las pautas, los efectos adversos y la eficacia de este tratamiento.

Los informes de casos apuntan a que la heroína presenta pocas interacciones farmacológicas; sin embargo, la información es escasa.

6. Programas de reducción de daños

6.1. INTRODUCCIÓN

Por las características de estos programas no existen estudios controlados, aleatorizados y bien diseñados, tampoco hay revisiones metaanalíticas ni ensayos clínicos con limitaciones. Sí hay estudios descriptivos y comparativos y de casos controles, consenso de comités de expertos, informes técnicos de las autoridades y series de casos.

Las intervenciones con programas de reducción de daños han mostrado eficacia en relación con la disminución de los problemas asociados al consumo de drogas (Mino, 1994; NSW, 1991; Grund y cols., 1991; Buning, 1991). Nivel de evidencia 3.

El movimiento de "reducción de daños" comenzó a mediados de los años ochenta. El desarrollo de una política de reducción de daños resultaría complementario y no antagónica con las políticas terapéuticas orientadas hacia la abstinencia. Su desarrollo simultáneo permite diversificar y enriquecer el sistema asistencial. La red asistencial mejora en su accesibilidad y responde a las necesidades de los distintos niveles de la problemática psico-social.

Con la excepción del caso de Australia, que adopta en 1987 (NSW, 1991) una política basada en la reducción de riesgos, la mayor parte de los países industrializados están ocupados en intensos debates sobre el correcto funcionamiento de esta política nueva, siempre con el miedo subyacente de reconocer el fracaso de la tolerancia cero, y el hecho de que los consumidores de drogas, dependientes o no, son ciudadanos con derecho a la salud. "La política nacional tiene como objetivo el reducir los efectos negativos que las drogas tienen sobre la sociedad australiana. Su ambición es moderada y circunscrita. No tenemos ilusión de eliminar las drogas o el abuso de drogas o todos los efectos negativos de las drogas sino simplemente de reducir ciertos efectos del abuso de drogas en una sociedad permeable a las drogas (NSW, 1991). De hecho informar a los consumidores para que no tengan problemas es algo más que prevención: es educación.

Hacia finales de los años 80, la aparición del Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH) propicia y cataliza el desarrollo de nuevos modelos preventivos y terapéuticos (Mino 1994) que se organizan en el marco conceptual de la política de reducción de riesgos o de reducción de daños, definida como el conjunto de acciones individuales y colectivas, médicas y sociales, dirigidas a minimizar los efectos negativos asociados al consumo de drogas, considerando las condiciones jurídicas y sociales del momento. Los daños y riesgos

relacionados con el consumo de drogas dependen del efecto farmacológico de la sustancia y de la vía de consumo y, sobretodo, del patrón de consumo (ocasional, regular, compulsivo) que está relacionado con factores del medio donde se consume y factores de la persona consumidora: psicopatología asociada, factores de personalidad y habilidades desarrolladas, información y creencias, actitudes y emociones y disponibilidad de la sustancia.

Superado el modelo médico asistencial basado en el tratamiento individualizado de las enfermedades (que veía la drogodependencia como a una enfermedad y la abstinencia como una curación), el actual modelo de salud es más preventivo e integral, basado en la reducción de riesgos y daños relacionados con el consumo y con atención a la drogodependencia como una enfermedad que puede ser crónica. Ello permite desarrollar una red asistencial adaptada a los diferentes tipos de drogodependientes, del curso o fase de su enfermedad y circunstancias psico-sociales. La red asistencial está constituida por tres niveles. El primero, clásico, basado en el objetivo de la abstinencia, con un proceso de desintoxicación ambulatoria u hospitalaria; el segundo nivel amplía a la medicina pública los tratamientos de sustitución; por último, un tercer nivel de ayuda sanitaria y social de prevención de las grandes marginaciones médico-psico-sociales, sin exigencia de tratamiento.

En Septiembre de 1991 un extracto de la declaración del Gobierno del Cantón de Ginebra manifiesta: “El toxicómano que se siente apto para aceptar la desintoxicación debe encontrar las posibilidades y las instituciones que ayuden a liberarse de su dependencia, el toxicómano que no es capaz o todavía no lo es de aceptar la desintoxicación debe recibir la ayuda que le permita su supervivencia. Así, la política sobre drogas se resumirá en cuatro conceptos: Prevención, tratamientos, reducción de riesgos y represión, en relación con el tráfico y no hacia el simple consumo” (Mino 2000).

6.2. PROGRAMAS DE INTERCAMBIO DE JERINGUILLAS

El desarrollo de programas de intercambio de jeringuillas se inicia a partir de 1987 por iniciativa de una organización de consumidores de drogas. Los programas de intercambio de jeringuillas se dirigen a la población usuaria de droga por vía intravenosa en consumo activo, facilitando material de inyección esterilizado para minimizar el riesgo de infecciones transmisibles por sangre asociados al uso compartido de dicho material. Hay estudios de seguimientos de cohortes en los que se destaca la influencia de estos programas sobre la reducción de las complicaciones médicas de los pacientes dependientes inyectores.

Los resultados holandeses son ilustrativos. La incidencia de hepatitis B en usuarios de drogas inyectables en 1984 era del 26%, pasando en 1988 al 5%; la del virus de inmunodeficiencia humana pasó del 12% en 1986 al 5% en 1987 y al 3% en 1988. Los resultados de la ciudad de Ámsterdam (Buning, 1991; Grund y cols., 1991) no indican ningún cambio que justifique las críticas hacia la política de reducción de daños; se observa: un aumento de edad del primer consumo, estabilización del número de consumidores y un aumento de las demandas de tratamiento dirigidas a la abstinencia.

En el Reino Unido se propuso en 1986, y tras la recomendación del Advisory Council on the Misuse of Drugs 1988, el desarrollo de una política de reducción de daños. Se dio prioridad a los programas de intercambio de jeringuillas. La reorientación de la política de drogas se opera bajo la constatación de que el SIDA constituye un peligro para la salud pública más grave que el consumo de droga. Los programas de intercambio de jeringuillas y de tratamiento con sustitutivos mostraron su eficacia en la atracción de adictos que se mantenían al margen de los servicios especializados y además se comprobó que eran capaces de modificar comportamientos. Keene y Stimson (1993) observan pocas diferencias sociodemográficas comparando adictos que frecuentan programas de intercambio de jeringuillas con los que no lo hacen, aunque la diferencia es significativa en términos de compartir jeringuillas (9-10 % de los que son clientes, frente al 39-41% de los que no los son).

Jones y cols. (1991) demuestran la eficacia de un programa de intercambio de jeringuillas como puerta de entrada hacia los tratamientos. Un 62% de los adictos que frecuentan el centro de intercambio están en tratamiento (26% en 1988); el 46% de ellos han sido referidos por los equipos de prevención.

No obstante, continúan las dificultades para controlar la infección por VHC, dentro los usuarios de la vía intravenosa persiste una alta prevalencia de infección y prácticas de riesgo, sobretodo la de compartir materiales de inyección usados distintos de las agujas como recipientes, o jeringas para disolver o partir la droga, filtro, líquido para limpiar, etc. De hecho, en ciertos grupos de usuarios de heroína, la mortalidad por hepatopatías puede ser ya casi tan alta como por VIH. Además, en estos grupos suele hallarse un alto nivel de coinfección VHC y VIH, lo que aumenta la progresión de la hepatopatía y la mortalidad (de la Fuente y cols. 2006).

El kit de intercambio de jeringuillas estará compuesto: Recipiente para la disolución, agua bidestilada, algodón con alcohol, ácido cítrico, jeringuilla estéril, smark (cinta elástica o no utilizada para realizar presión circular en las extremidades y facilitar la búsqueda de la circulación venosa previa a la inyección).

Los objetivos de los programas de intercambio de jeringuillas son (Romero y cols., 2005):

- Proveer de material de inyección esterilizado a cambio de jeringuillas usadas.
- Distribuir materiales necesarios para un consumo con menos riesgo de infección.
- Entregar preservativos e información sobre la transmisión del VIH.
- Brindar información, educación y consejo sanitario par un consumo más seguro.
- Contactar con usuarios de drogas inyectadas que no son alcanzados por otros servicios socio-sanitarios.
- Posibilitar a personas usuarias de drogas inyectadas el acceso a tratamientos de la 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.

Los programas de intercambio de jeringuillas inducen cambios conductuales de disminución de riesgos asociados al uso inyectado de drogas. Estos programas facilitan la derivación de usuarios a programas de tratamiento de las drogodependencias permitiendo la vinculación de los usuarios a otros programas. La implementación de un programa de intercambio de jeringuillas no aumenta el consumo de drogas en general ni el consumo de heroína y cocaína por vía parenteral, en particular. Nivel de evidencia 3.

6.3. DISPENSACIÓN DE PRESERVATIVOS MASCULINOS Y FEMENINOS

Las nuevas infecciones por VIH en usuarios de drogas por vía intravenosa han disminuido drásticamente, siendo superiores claramente por infecciones a través de relaciones sexuales (de la Fuente y cols., 2006). Sin embargo, los pocos estudios de seroconversión al VIH de usuarios de drogas por vía intravenosa con evidencia de prueba negativa reciente muestra que se siguen infectando a un ritmo importante (4,5 por 100 por año), lo que sugiere de nuevo que la caída del VIH ligado a la inyección se ha debido al descenso del número de usuarios de drogas por vía intravenosa. Hasta ahora se creía que la infección por VIH en usuarios de heroína que no se inyectaba era poco frecuente, pero los últimos datos ITINERE muestran una incidencia muy alta en los jóvenes usuarios de heroína (3,4/100 p.a.). Esto confiere importancia a la transmisión sexual y a la necesidad de prestar más atención a las parejas de sujetos seropositivos y usuarios de heroína por vía intravenosa (de la Fuente y cols., 2006).

Los programas de distribución gratuita de preservativos previenen la transmisión del VIH y otras enfermedades de transmisión sexual. Nivel de evidencia 3.

6.4. CAMPAÑA SISTEMÁTICA DE VACUNACIÓN HEPATITIS B + A y CLOS-TRIDIUM TETANI

Una campaña sistemática de vacunación para la hepatitis B ha permitido limitar su prevalencia; el problema infeccioso mayor actualmente es la hepatitis C. Las pautas se reflejan en la tabla 1.

Tabla 1. Pautas de vacunación hepatitis a+b

Opción A*	0	1m	6m	
Opción B*	0	1m	2m	
Opción C	0	1 semana	1m	6m

*Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene, 1995

La vacunación antitetánica se realiza habitualmente, dado el riesgo por los accidentes y lesiones cutáneas. La tabla 2 muestra las posibilidades.

Tabla 2. Vacunación antitetánica

0	1m	6m	5 ^a
DOSIS PREVIAS TÉTANOS	SUPUESTOS	Dosis a recibir	Recomendaciones Futuras
3 ó + dosis	2 posibilidades: a)<10a después última dosis b)>10 a. Después última dosis	a)Ninguna b)Una dosis booster	a)Esperar que se cumplan los 10 años desde la última dosis. b)Poner booster a los 10 a.
2 dosis	2 posibilidades: c)<5a. desde la última dosis. d)>5 a. desde la última dosis.	c)Una dosis (recuerdo) d)dos dosis con un mes intervalo	Poner booster a los 10 a.
1 dosis	2 posibilidades: e)<5 a. desde la administración de la dosis. f)>5 a. desde la administración de la dosis.	e)dos dosis con un mes de intervalo f)tres dosis(1 ^a , 2 ^a y recuerdo al año)	Poner booster a los 10 años
Individuos no vacunados o con serias dudas de haber sido vacunados antes	G) Iniciación de la pauta	g)Tres dosis(1 ^a , 2 ^a y recuerdo al año)	Poner booster a los 10 años

Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene, 1995

Hª de vacunación antitetánica	HERIDAS LIMPIAS LEVES		OTRAS HERIDAS(1)	
	Toxoide tetánico	IgT	Toxoide tetánico	IgT
Desconocida o < de tres dosis	Sí	No	Si	Sí(2)
Tres o más dosis	No(3)	No	No(4)	No

IgT Inmunoglobulina antitetánica

(1) Heridas anfractuosas, punzantes y/o contaminadas con polvo, heces, tierra, etc.

(2) IgT por vía intramuscular, en lugar y aguja diferente a la de la vacuna. Las dosis son 250 UI para niños de menos de 25Kg de peso y 500 UI para el resto.

(3) Se dará otra dosis vacunal si ha transcurrido más de 10 años desde la última.

(4) Se dará otra dosis vacunal si han transcurrido más de cinco años desde la última.

Fuente : ACIP.MMWR 1984;33(supl): 1-68.

Grado de recomendación B: los programas de vacunación deben ser destinados a la población drogodependiente que utiliza recursos de reducción de daños y a las parejas de los usuarios que sean portadores del VHB. Se ha de evitar la coinfección del virus de Hepatitis C y virus de Hepatitis B, ya que aumenta el riesgo de la evolución a una hepatitis crónica de peor pronóstico y a la vez se ha de asegurar una correcta vacunación del tétanos, pues nos encontramos ante una población de alto riesgo de sufrir accidentes y lesiones cutáneas (SEMPSPeH, 1995).

6.5. SUMINISTRO DE LA PROPIA SUSTANCIA O ALGUNA DE ACCIÓN SIMILAR-AGONISTAS OPIÁCEOS

6.5.1. Programas de metadona de bajo umbral

Su pretensión es atraer y retener a los adictos en la red sanitaria, frente a programas terapéuticos que se orientan hacia la abstinencia a corto o largo plazo. La eficacia del mantenimiento con metadona en término de retención de tratamiento, de reducción de consumo heroína y de las tasas de encarcelamiento y el aumento de reinserción socioprofesional está demostrada por tres ensayos controlados (Dole y cols., 1969; Gunne y Grönbladh, 1981; Newman y Whitehill, 1979). Los programas de metadona favorecen la reducción de riesgos infecciosos (Ball y cols., 1988) por la disminución del consumo y la mejoría de los comportamientos de inyección. Se observa una tendencia hacia dosis más elevadas de 60 mg para pacientes de más edad, que consumen más heroína o presentan trastornos psiquiátricos importantes (Treece y Nicholson, 1980; Meltzer y Katz, 1980).

Grado de recomendación B: para los usuarios de drogas habitualmente alejados del sistema sanitario están indicados los programas con susti-

tutivos de baja exigencia, ya que permiten posteriores intervenciones que pueden mejorar su estado de salud.

6.5.2. Administración de heroína

En aquellos casos en que los programas de mantenimiento de metadona fracasan y el usuario de drogas por vía parenteral sigue exponiéndose a riesgos cabe contemplar la administración de heroína. El balance global resulta positivo, y destacan mejoras en cuanto a salud física y psíquica, así como en relación con la integración socio-profesional. Las indicaciones son:

- La heroína intravenosa se utiliza en tratamientos para eliminar el consumo ilegal intravenoso de opioides y en el caso de que hayan fracasado otros tratamientos con agonistas.
- La heroína inhalada se utiliza cuando la vía intravenosa no sea considerada adecuada y/o cuando hayan fracasado otros tratamientos.
- La heroína oral se utiliza para la estabilización de pacientes dependientes de heroína que hayan fracasado en el programa de mantenimiento con metadona oral.

Grado de recomendación B: 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 programas deberán acompañarse de un abordaje médico-psicosocial global y pluridisciplinar. La administración 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.

6.6. ESPACIOS EDUCATIVOS: “ESPACIO DE CALOR Y CAFÉ”

Según el 20° Informe del Comité de expertos de la OMS (WHO 1974) el objetivo más amplio en la prevención sobre el tema de las drogas debería ser el prevenir o reducir la incidencia y severidad de los problemas asociados a un uso no médico de las sustancias. Este amplio objetivo es más importante que la reducción o la prevención del uso per se. La prevención desde una perspectiva de reducción de riesgos (prevención secundaria) intenta evitar los efectos no deseados del uso de drogas. La prevención tiene una función educativa.

Los espacios educativos permiten intervenir en comportamientos que conducen a la utilización de sustancias ayudarán a afrontar sus necesidades im-

periosas de droga y promueven o refuerzan las competencias sociales y la recuperación de hábitos para el desarrollo de la persona.

La dimensión de un equipo afable y próximo con la posibilidad de intervención con consejos breves en la dinámica de grupo y en el seguimiento individual que permiten una evaluación del proceso educativo; esto se conseguirá estableciendo una relación basada en la aceptación y acordando intervenciones flexibles y adaptadas a las situaciones particulares de cada usuario.

Grado de recomendación B: Los espacios “calor y café” permiten establecer contacto con el mayor número de usuarios para ofrecer información y servicios, aumentar la retención del tratamiento, disminuir morbi-mortalidad, disminuir o minimizar el deterioro social y mejorar su calidad de vida.

6.7. TÉCNICAS DE PREVENCIÓN DE SOBREDOSIS

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 (Pereiro, 2005).

Las intervenciones de acercamiento (outreach) son eficaces para contactar con usuarios de drogas y prevenir la transmisión de infecciones o la sobredosis, y para derivarlos a tratamiento y reforzar la retención. Los programas de intercambio de jeringuillas tienen como objetivo el suministrar el material estéril de inyección, fomentar el acceso de los usuarios a servicios básicos de sociosanitarios y derivar pacientes a los programas específicos de tratamiento. Los programas formales de tratamiento, además de suministrar los servicios relacionados directamente con éste, debieran proporcionar todos sus pacientes servicios de educación y prevención (Pereiro, 2005).

En cualquier caso, el espacio que habitualmente se denomina 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; a la vez también puede ser eficaz y no excluyente una intervención más individualizada y de consejo breve. La información ha de ir dirigida a la divulgación de los posibles daños para la salud, en relación al consumo de drogas, que 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 (Pereiro 2005).

Los contenidos de un taller sobre consumo de menor riesgo habrán de facilitar (Pereiro 2005):

- a) descripción detallada de las vías de administración de drogas.
- b) todos los componentes del equipo de inyección (jeringa, aguja, diluyente, recipientes para realizarla mezcla, acidificantes, filtros desinfectantes, torniquetes, 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 jeringuillas limpias y lavado y desinfección de material usado, tratamiento de infecciones de tejidos blandos o flebitis, técnicas de reanimación).

Los aspectos básicos de la información transmitida serán 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, periodos previos abstinencia, etc.). Es importante un adiestramiento en las técnicas de resucitación cardiopulmonar a un nivel elemental y en tratar de que los usuarios con los que se trabaja lleguen a interiorizar un especie de protocolo de actuación por si en algún momento se ven envueltos en un caso de una posible sobredosis (llamar una ambulancia, comprobar consciencia, posición de seguridad, etc) (Pereiro 2005).

Otra de las posibles acciones dirigidas a prevenir las consecuencias de las sobredosis estaría la provisión de kits de naloxona para que el usuario adicto a la heroína se los llevara a casa. La experiencia en E.E.U.U., en programas de intercambio de jeringuillas en la ciudad de Nueva York, entrenando a usuarios en la administración de naloxona y distribuyendo una gran cantidad de kits ha demostrado una disminución de las sobredosis registradas y un elevado

número de sobredosis resucitadas por la intervención de propios usuarios entrenados. La experiencia ha sido equivalente en Chicago, Baltimore, San Francisco y Nuevo Méjico (Markham y cols., 2007).

Los programas de distribución de kits de naloxona para usuarios de opiáceos deben constar de una formación de modo protocolizado de actuación, en la identificación de los signos básicos de una sobredosis de opiáceos, en maniobras básicas de reanimación, teléfonos que tienen que recurrir para pedir ayuda e información básica de lo que es la naloxona y el entrenamiento en su administración.

La flexibilidad es esencial en el desarrollo, implementación y evaluación de estos programas. La flexibilidad significa adaptar los cursos de entrenamiento y realizarlos de forma rápida y eficaz en lugares diversos, ya sea de forma programada en un espacio tranquilo con algunos usuarios o bien de forma más caótica durante el ejercicio de un intercambio de jeringuillas interviniendo de forma directa con el intercambiador. Del mismo modo el contenido de los programas será diferente teniendo en cuenta el usuario, si se trata de un consumidor nuevo o bien de largo recorrido, y sus necesidades.

La evaluación de la información recibida por los receptores del entrenamiento debe ser sencilla, en forma de cuestionario práctico que pueda responderse en pocos minutos. El programa dependerá de la respuesta de participación de los usuarios e incorporando las sugerencias de los mismos para que realmente tengan éxito (Markham y cols., 2007).

6.8. SALAS DE CONSUMO DE DROGAS

Se definen las salas de consumo de drogas como servicios de bajo umbral que permiten el consumo higiénico de drogas obtenidas bajo supervisión profesional y en un ambiente no fiscalizador (Kimber y cols. 2003). La sala de consumo es ante todo un espacio de acogida y contacto, de intervención sanitaria y educación para la salud. Hay aproximadamente 66 salas de consumo supervisado en 8 países en todo el mundo. Son centros orientados a abordar problemas sociales y sanitarios concretos de usuarios de drogas con exposición identificada a riesgos y daños concretos.

Sus principales objetivos de salud están destinados a alcanzar el máximo de la población diana:

- Proporcionar un entorno seguro que permita disminuir riesgos, y el consumo higiénico de la droga (objetivo a corto plazo).
- Reducir la morbi-mortalidad en población diana (objetivo a medio plazo).

- Estabilizar y promocionar la salud de los usuarios del servicio (objetivo a largo plazo).

Y los objetivos de orden público y seguridad ciudadana son:

- Reducir la utilización pública de las drogas con las molestias asociadas.
- Evitar un aumento de la criminalidad alrededor de los servicios.

Los espacios de consumo higiénico 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 o sobredosis, se dispone de asistencia sanitaria inmediata.

Se distinguen tres tipos principales de servicios (Hunt, 2006):

Integrados: Son las instalaciones más comunes, como salas de consumo han evolucionado como parte de una amplia red de servicios integrados físicamente en instalaciones existentes de baja exigencia. La supervisión del consumo tiene lugar en un área separada del local con acceso controlado y el cual es abierto a un grupo limitado de usuarios.

Especializados: Instalaciones dedicadas como sala de consumo. Hay muchas menos que del tipo integrado. Se establecen habitualmente en la vecindad de otros servicios de drogas y localizadas cerca de las áreas de venta de droga ilegal, dónde se concentran escenas de consumo en público y dónde hay una alta demanda por la posibilidad de consumo de droga en un entorno higiénico y seguro.

Informales: Son espacios dirigidos por usuarios de drogas tolerados por la policía; estas instalaciones están restringidas principalmente para fumar e inhalar droga (sólo descritas en Holanda).

Millones de inyecciones de drogas ilícitas, potencialmente peligrosas, tienen lugar en las salas de consumo desde que se han introducido con las nuevas políticas de reducción de daños, y a menudo utilizadas por usuarios con importantes problemas de salud. Tan sólo se ha descrito una muerte y fue a consecuencia de una reacción anafiláctica severa y no por una sobredosis (Hunt, 2006).

Las personas drogodependientes, al igual que cualquiera 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; dada sus especiales circuns-

tancias, 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. Las salas son efectivas en proporcionar cuidados médicos y remitir a los usuarios a otros espacios sanitarios específicos; de este modo contribuyen a la salud general de los mismos.

Parece que estos dispositivos reducen también el riesgo de transmisión de las enfermedades víricas tal como el virus de la hepatitis C, y virus de la inmunodeficiencia humana, pero es difícil llegar a conclusiones definitivas.

Hay un principal efecto en la reducción de imágenes de inyectores en espacios públicos y progresivamente se observa una reducción del número de jeringuillas que son encontradas al igual que otro material de desecho relacionado con usuarios de drogas (Hunt, 2006).

No hay una incidencia directa ni aumentando ni disminuyendo sobre la criminalidad del área dónde se emplazan las salas de consumo pero si un efecto indirecto al proporcionar un más fácil acceso al tratamiento puede disminuir el número de delitos para obtener droga (Hunt, 2006).

Grado de recomendación B: Las salas 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 programas de reducción de daños tienen unos objetivos distintos de los programas regulares y están dirigidos a poblaciones en los que por el momento de su enfermedad o circunstancias psicosociales es imposible plantear otros tratamientos. Se definen como el conjunto de acciones individuales y colectivas, médicas y sociales, dirigidas a minimizar los efectos negativos asociados al consumo de drogas, considerando las condiciones jurídicas y sociales del momento (Mino 1994).

6.9. RESUMEN DE EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

Evidencias	Recomendaciones
<p>Nivel 3</p> <p>Las intervenciones con programas de reducción de daños han mostrado eficacia en relación con la disminución de los problemas asociados al consumo de drogas</p> <p>Los programas de intercambio de jeringuillas inducen cambios conductuales de disminución de riesgos asociados al uso inyectado de drogas. Estos programas facilitan la derivación de usuarios a programas de tratamiento de las drogodependencias permitiendo la vinculación de los usuarios a otros programas. La implementación de un programa de intercambio de jeringuillas no aumenta el consumo de drogas en general ni el consumo de heroína y cocaína por vía parenteral, en particular.</p> <p>Los programas de distribución gratuita de preservativos previenen la transmisión del HIV y otras enfermedades de transmisión sexual.</p>	<p>Grado B</p> <p>Los programas con sustitutivos de baja exigencia están indicados a los usuarios de drogas habitualmente alejados del sistema sanitario, ya que permiten posteriores intervenciones que pueden mejorar su estado de salud.</p> <p>Los programas de vacunación deben ser destinados a la población drogodependiente que utiliza recursos de reducción de daños y a las parejas de los usuarios que sean portadores de VHB.</p> <p>Los programas de prescripción de heroína constituyen una alternativa a la difícil situación que muchos drogodependientes atraviesan desde el plano médico, psicológico y social.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Los espacios “calor y café” permiten establecer contacto con el mayor número de usuarios para ofrecer información y servicios, aumentar la retención del tratamiento, disminuir morbi-mortalidad, disminuir o minimizar el deterioro social y mejorar su calidad de vida. <p>Las salas 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</p>

7. *Tratamientos psicológicos*

7.1. INTRODUCCIÓN

De acuerdo con el modelo bio-psico-social o bio-conductual, el consumo de drogas se inicia y se mantiene por unas complejas interacciones entre la vulnerabilidad del individuo, el contexto, la conducta y sus consecuencias. Una clara implicación de esta formulación es que los trastornos por abuso de sustancias pueden afectar a muchas áreas del funcionamiento del individuo y que, por tanto, requieren con frecuencia un abordaje multimodal.

Esta evidencia se pone de manifiesto en los informes y las guías de tratamiento promovidas en los últimos años por entidades tan importantes como las Asociaciones de Psicología y Psiquiatría Americanas o el Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas (NIDA) de este mismo país. Así, entre los denominados 'principios sobre el tratamiento efectivo', el NIDA (1999) destaca que las terapias psicológicas son componentes esenciales para el tratamiento efectivo de la adicción, mientras que el tratamiento farmacológico es un elemento importante del tratamiento para muchos pacientes, especialmente cuando se combina con terapias conductuales. Las técnicas operantes (manejo de contingencias), de condicionamiento clásico (exposición) y las técnicas cognitivo-conductuales (entrenamiento en habilidades) y las distintas combinaciones entre ellas, se muestran como los componentes críticos de estos programas (Carroll y Onken, 2005). En muchos casos, las terapias conductuales para la adicción a los opiáceos no son utilizadas de forma aislada, sino dentro de programas multimodales o multicomponentes más amplios, normalmente junto a tratamientos farmacológicos con agonistas (metadona) o con antagonistas (naltrexona). Se asume que ambos enfoques funcionan a través de mecanismos diferentes y que afectan también a aspectos distintos (aunque muy relacionados entre sí) del problema. De hecho, aunque los tratamientos conductuales y farmacológicos pueden ser extremadamente útiles cuando se emplean solos, la evidencia empírica ha demostrado que la integración de ambos tipos de tratamiento es la estrategia más efectiva (NIDA, 2005).

7.2. BASES CONCEPTUALES DE LOS ESTUDIOS SOBRE EFICACIA DE LOS TRATAMIENTOS PSICOLÓGICOS

En los estudios sobre eficacia de los tratamientos por abuso de drogas es muy frecuente la inclusión de múltiples medidas (variables dependientes) que abar-

can una amplia gama de áreas de funcionamiento del individuo. Las conductas de consumo (por ejemplo, tasas de abstinencia o abstinencia continuada), junto con los datos referentes a la conducta delictiva y a la actividad formativa o laboral se incluyen en casi todos los estudios, ya que están relacionadas con los objetivos que persiguen la mayoría de los programas terapéuticos. Además de éstas, la situación familiar, las actividades de ocio y el estado general de salud son también variables muy habituales en este tipo de estudios. Sin embargo, no hay consenso sobre cual es el criterio de éxito o recuperación a la hora de valorar los resultados del tratamiento, ni tampoco está muy clara la definición de fracaso terapéutico, ya que el concepto de recaída no es unívoco. Esta falta de acuerdo dificulta la comparación entre los resultados de los diferentes programas de tratamiento (Secades-Villa y Fernández-Hermida, 2003a).

Otro problema que se plantea en la comparación de los tratamientos es que éstos pueden perseguir objetivos terapéuticos distintos y que, por tanto, precisan metodologías y criterios de evaluación diferentes. Por una parte, los tratamientos orientados a la abstinencia pretenden la recuperación definitiva de la adicción. Por otra, la eficacia de los programas de *reducción del daño* (preferentemente, programas con sustitutivos) está relacionada con la adherencia al tratamiento y con la disminución de las consecuencias asociadas al uso de drogas (por ejemplo, la mejora en el estado de salud).

Por lo demás, aunque los sujetos con problemas de adicción a las drogas que participan en los estudios sobre tratamientos psicológicos son muy heterogéneos entre sí, podríamos señalar algunas características generales que son recurrentes en la mayoría de éstos. Normalmente, se trata de pacientes adultos que cumplen los criterios de dependencia de las clasificaciones diagnósticas (con frecuencia, el DSM) y que manifiestan frecuentemente signos y síntomas de intoxicación o abstinencia. Aunque la mayoría de los estudios hacen referencia a un tipo determinado de adicción (en este caso, a la heroína), en realidad, se están refiriendo a la sustancia adictiva principal, ya que la gran mayoría de las personas que demandan tratamiento son policonsumidores. El estado clínico puede variar en función del grado de gravedad de la dependencia (duración, dosis, vía de administración, etc.) y de la presencia o no de comorbilidad psicopatológica, pero normalmente se trata de sujetos con una adicción grave, con una larga historia de consumo de drogas (la mayoría han empezado a experimentar con las drogas entre los 13 y los 15 años), repetidos intentos de permanecer abstinentes con o sin tratamiento formal, y con importantes problemas psicológicos, médicos, sociales, legales, económicos, familiares y laborales.

Además, en bastantes estudios se incluye la participación de poblaciones especiales que, manteniendo la mayoría de las condiciones anteriores, presentan algún tipo de particularidad, por ejemplo, esquizofrénicos, mujeres embarazadas, personas “sin techo” o población reclusa.

Una última consideración sobre la perspectiva que se adopta en esta revisión hace referencia al concepto de modalidad de tratamiento. Se entiende por modalidad de tratamiento un conjunto de actividades terapéuticas que se agrupan de forma variable (no siempre las mismas ni con la misma intensidad) bajo un rotulo que viene definido por los aspectos contextuales o instrumentales principales del programa terapéutico. Las modalidades más habitualmente disponibles incluyen: las unidades hospitalarias, los programas de reducción del daño (fundamentalmente de mantenimiento con metadona), los tratamientos residenciales en comunidades terapéuticas (CCTT), los programas semi-residenciales (centros de día) y los programas ambulatorios (externos o abiertos). Este tipo de catalogación de los programas terapéuticos ha servido en múltiples ocasiones para llevar a cabo estudios comparativos de la eficacia de los tratamientos de la drogodependencia y constituyen una estrategia de clasificación que se ha seguido en los grandes estudios longitudinales que se han llevado a cabo a partir de los años setenta y ochenta del pasado siglo.

Este capítulo se centra sobre todo en la evaluación de los tratamientos psicológicos y no de las modalidades en las que se pueden enmarcar, ya que su menor variabilidad y la explicitación de las estrategias terapéuticas que se llevan a cabo supone que la información obtenida es más fácilmente interpretable y de más utilidad a la hora de elegir entre las alternativas disponibles. No obstante, creemos también que en una guía clínica sobre el tratamiento de la adicción a los opiáceos no puede faltar un repaso detallado de las evaluaciones de las CCTT, por ser una modalidad de tratamiento de larga tradición en el abordaje de la adicción a la heroína. A pesar de que los Centros de Día han tenido también un desarrollo importante en el abordaje de la drogodependencia, no se ha incluido un apartado específico sobre este tipo de modalidad, por varios motivos: en primer lugar, apenas existen referencias sobre estudios que investiguen de forma explícita el funcionamiento y la eficacia de los centros de día y, de hecho, en la literatura internacional no parece haberse acuñado un término que acote de forma precisa y unívoca este tipo de modalidad de intervención. Aunque algunos de los estudios que investigan la eficacia de los tratamientos psicológicos han sido llevados a cabo en dispositivos que podrían llevar la denominación de centros de día, sin embargo, dichos estudios se centran en el análisis de los componentes terapéuticos y no en el tipo de unidad en las que se desarrollaron. Por último, con frecuencia, los denominados centros de día son dispositivos orientados, no tanto al tratamiento de drogodependientes, sino más bien a la rehabilitación y reinserción posterior a lo que se supone una fase previa de rehabilitación (por ejemplo, a través de programas de formación profesional).

7.3. LAS COMUNIDADES TERAPÉUTICAS

La CT es una modalidad de tratamiento de carácter residencial, muy estructurada y con límites precisos, que tiene como objetivo principal el cambio global en el estilo de vida del individuo (abstinencia de drogas, eliminación de la conducta antisocial, mejora de la situación de empleo e incremento de valores y actitudes prosociales). Se realiza una intervención intensiva, multidisciplinar y orientada a la rehabilitación integral del adicto (Pereiro y cols., 2002). El componente de cambio fundamental es la propia comunidad (terapeutas y residentes), la cual facilita el aprendizaje de conductas a través de modelos adaptativos, entrenamiento en habilidades y manejo de contingencias, durante 24 horas al día. Pero, más allá de esta definición general, las CCTT no emplean los mismos modelos sociales o psicológicos de tratamiento, y tampoco existe una homogeneidad en los procedimientos terapéuticos utilizados (muchas veces ni se explicitan), ni en los métodos y parámetros (variables objeto de análisis, períodos de seguimiento, tipo de grupo control, etc.) que utilizan los distintos estudios. Esto supone una gran dificultad para la comparación de los resultados de las investigaciones y hace que sea muy difícil la obtención de conclusiones precisas sobre la eficacia del tratamiento en CT. De aquí, que muchos expertos coinciden en señalar que la evaluación de los procesos de las CCTT es una necesidad muy importante (Fernández y cols., 2003).

Sin embargo, la investigación realizada a lo largo de los últimos treinta años ha identificado algunas de las características comunes a la mayoría de las CCTT (NIDA, 2002). Así, el perfil habitual de los pacientes que reciben tratamiento en las CCTT tiene una dependencia grave, es policonsumidor, habitualmente presenta problemas con el sistema judicial, escaso apoyo social y psicopatología asociada (depresión, ansiedad, trastorno de personalidad antisocial, etc.). En cuanto a la duración del tratamiento, se puede decir que no existe un tiempo de estancia predeterminado. Tradicionalmente, la estancia variaba entre los 18 y los 24 meses, aunque, en los últimos años, quizás debido a restricciones presupuestarias, muchas CCTT han reducido significativamente la duración del programa a 12 meses o, incluso, menos tiempo. Algunas otras han desarrollado alternativas al modelo residencial tradicional, como por ejemplo, incluir una fase de tratamiento ambulatorio después del programa residencial. Por lo que se refiere a los componentes específicos de cambio, se puede afirmar lo siguiente: estos programas se encuentran en contextos alejados de los entornos de riesgo de consumo de drogas, en lo que supone una eficaz estrategia de control estimular (de evitación de situaciones de riesgo). En este contexto, los residentes se adhieren a normas estrictas y explícitas de conducta, que son reforzadas de forma sistemática por contingencias específicas (refuerzo y/o castigos), con el objetivo de desarrollar el autocontrol y la responsabilidad individual. Las actividades rutinarias altamente estructuradas pretenden

contrarrestar el estilo de vida desordenado, característico de los residentes y enseñarles a planificar, a establecer objetivos y a adquirir responsabilidades. Otro de los componentes activos de las CCTT es el cambio de los patrones de pensamiento y comportamiento negativos a través de las terapias individuales y de grupo. La participación en este tipo de actividades está diseñada para adquirir valores positivos, y para identificar y manejar las emociones y las situaciones de riesgo para el consumo. Todos estos cambios se ponen a prueba en las salidas programadas, que sirven de verificación, feedback y reforzamiento de los progresos adquiridos a lo largo del proceso de recuperación.

Principalmente, el tratamiento en CT está indicado para pacientes con dependencia grave, pobre control de impulsos, con historia de fracasos en tratamientos menos intensivos y con escaso apoyo social. Nivel de evidencia 1.

Grado de recomendación A: El perfil recomendado para el tratamiento en CT es el de pacientes con dependencia grave, policonsumidores, con historial largo de abuso de drogas con múltiples recaídas, con bajo apoyo social y orientados a la abstinencia.

Los componentes activos de cambio de las CCTT son: control estimular, modelado, reforzamiento de conductas adaptativas, manejo del tiempo, entrenamiento en habilidades, prevención de recaídas, toma de decisiones, manejo de cogniciones y emociones, y feedback y reforzamiento de los progresos. Nivel de evidencia 2.

En la literatura especializada puede encontrarse una abundante referencia a estudios que han evaluado el tratamiento que se lleva a cabo en las CCTT para drogodependientes. Las fuentes más importantes de información sobre el apoyo empírico que tienen las CCTT para el tratamiento de la adicción a la heroína proceden de instituciones oficiales norteamericanas o europeas, o bien de grupos de investigación privados, que han publicado estudios específicos o realizado importantes revisiones de tratamientos. Los programas de evaluación DARP (*Drug Abuse Reporting Program*) (Simpson y Sells, 1983) y TOPS (*Treatment Outcome Prospective Study*) (Hubbard y cols., 1989) han sido pioneros en la modalidad de comparación inter-tratamientos y su extensión y rigor los han hecho referentes obligados en este campo de investigación. Los estudios que se han centrado en el análisis de resultados en CCTT concretas son mucho más abundantes y tienen su origen en los estudios llevados a cabo también en los Estados Unidos sobre los programas Daytop Village (Collier y Hijazi, 1974) y Phoenix House (Chambers e Inciardi, 1974). Durante los años ochenta, George De Leon desarrolló una importante labor investigadora con la publicación de varios estudios de evaluación de la CT de Phoenix House, en los que también señalaba algunos cambios necesarios en las futuras investigaciones sobre las CCTT, como por ejemplo, la necesidad de definir con precisión los programas de tratamiento. Por lo que respecta a la evaluación de resultados,

De Leon se centró especialmente en el problema de la retención y las variables que la explicaban. La conclusión más importante fue que el abandono prematuro conducía a una recaída y que la permanecía en el programa era el predictor más consistente del éxito del tratamiento (De Leon y cols., 1982; De Leon, 1993).

Desde estos primeros trabajos, se han publicado ya muchos estudios que han analizado la eficacia de las CCTT para el tratamiento de la drogodependencia en general y de la adicción a la heroína en particular. Aunque se trata de investigaciones con metodologías diversas, podemos decir que la mayoría de ellas comparten ciertas características esenciales, que pasamos a resumir: en general, se trata de estudios de seguimiento longitudinales prospectivos (diseños quasi-experimentales) de una cohorte de pacientes que ha completado o han abandonado el tratamiento de forma prematura. Solo en algunos casos, se trata de diseños experimentales, con asignación aleatoria de los sujetos a los grupos de comparación. Normalmente, se incluyen medidas pre y post-tratamiento. Además, se suele incluir un grupo control con el que se pueda comparar la evolución habida en la cohorte de pacientes que han acabado el tratamiento. En la mayoría de los casos, el grupo comparativo lo conforman los sujetos que han abandonado el programa o bien, sujetos que recibieron otro tipo de tratamiento (normalmente, un tratamiento ambulatorio o metadona). En general, se realizan análisis de las diferencias intragrupo entre los datos pre y post-tratamiento, y comparaciones inter-grupo entre los resultados obtenidos por los que acaban el tratamiento y el grupo control. Por último, se informa de cambios en los ámbitos de consumo de drogas, comportamiento delictivo, empleo y estado psicopatológico.

Desde los años ochenta del pasado siglo se han venido realizando estudios de seguimiento en diferentes países europeos, en los que se muestra que entre el 25% y el 50% de los pacientes permanecen abstinentes al año de seguimiento. Esta cifra se elevaba hasta el 90% si solo se tienen en cuenta los sujetos que finalizan el programa (Uchtenhagen y Zimmer-Höfler, 1987; Berglund y cols., 1991; Kooyman, 1993; Broekaert y cols., 1999; Nemes y cols., 1999; Messina y cols., 2000).

La duración de la estancia es el mejor predictor de éxito. Sin embargo, en torno al 30% de los que ingresan abandonaban durante el primer año de tratamiento (Broekaert y cols., 1999). Por ejemplo, en un estudio realizado en España sobre 22 CCTT, se encontró una tasa media de retención final (porcentaje de pacientes que finalizaba el tratamiento) del 50% (Fernández y cols., 1995).

El porcentaje de usuarios que abandonan el tratamiento es elevado y la mayoría de los abandonos se produce durante las primeras semanas de la admisión. Nivel de evidencia 1.

Grado de recomendación A: Es recomendable desarrollar estrategias para incrementar la retención de los pacientes, sobre todo en las primeras fases del tratamiento, ya que el aumento de las tasas de retención está asociado a la reducción del consumo de drogas.

En uno de los pocos estudios españoles (Fernández-Hermida y cols., 2002) se analizó la eficacia del programa de tratamiento desarrollado por Proyecto Hombre en Asturias (España) comparando los resultados obtenidos por 194 sujetos de alta con los datos recogidos en el pretratamiento y con los de un grupo de 55 sujetos que había abandonado el programa. El tiempo medio de seguimiento desde la salida del programa era de casi cinco años. Las tasas de recaídas de los sujetos que habían abandonado (63%) fue significativamente mayor que los sujetos del grupo de alta (10.3%). Como en otros trabajos anteriores, también se establecía una clara relación entre el tiempo de estancia en tratamiento y la probabilidad de recaída. Además, los pacientes que habían seguido el programa se encontraban en una mejor situación familiar, judicial y laboral, en comparación al pre-tratamiento. Esta evolución positiva de los pacientes que habían obtenido el alta terapéutica fue confirmada a través de dos procedimientos de validación de los autoinformes, la información proporcionada de la familia y los datos recogidos de los recursos públicos y privados especializados en la atención a drogodependientes (Secades-Villa y Fernández-Hermida, 2003b). Sin embargo, la tasa de abandonos en las fases avanzadas del programa (con 696 días de estancia como promedio) superó el 50%, a lo que habría que añadir los abandonos que se producían en momentos anteriores.

Resultados similares se han encontrado en estudios realizados en contextos socioculturales diferentes al europeo, como en Tailandia (Verachai y cols., 2003) o Israel (Dekel y cols., 2004).

Además, las CCTT han demostrado ser igual o más eficaces que otras modalidades de intervención (Vidjak, 2003) y con pacientes con patología dual (Moos y cols., 1995; Moos y cols., 1996; Gossop y cols., 2006).

Las CCTT son tratamientos eficaces para la adicción a la heroína, siempre y cuando el paciente permanezca en el programa durante un tiempo suficiente. Entre un 75 y un 90% de los que son dados de alta tienen resultados positivos después de un año de seguimiento. Las tasas de abstinencia al año de seguimiento bajan hasta aproximadamente el 30%, si se contemplan todos los pacientes que comenzaron el tratamiento (es decir, cuando se incluye también a aquellos que abandonan el programa).

Las CCTT son tratamientos eficaces para la adicción a la heroína, siempre y cuando el paciente permanezca en el programa durante un tiempo suficiente. La permanencia en el programa es un buen predictor del éxito del tratamiento, de tal forma que los sujetos que completan seis meses

de tratamiento tienen significativamente mejores resultados que aquellos que permanecen menos tiempo, y aquellos que finalizan el tratamiento obtienen mejores resultados que los que lo abandonan prematuramente. Nivel de evidencia 1.

Además de los trabajos publicados por grupos de investigación públicos o privados, procedentes de diferentes partes del mundo, destacan también los estudios multicéntricos realizados por instituciones oficiales, en especial el DATOS (*Drug Abuse Treatment Outcome Studies*) norteamericano, el NTORS (*The National Treatment Outcome Research Study*) inglés y el ATOS (*Australian Treatment Outcome Study*) australiano. Estos estudios tienen en común que analizan resultados de diferentes modalidades de tratamiento, incluyen un elevado número de sujetos y realizan seguimientos de hasta 5 años después del tratamiento.

El DATOS supone una continuación de los estudios DARP y TOPS, antes referidos. En ambos, se documentaba una importante reducción del consumo de drogas y de las conductas delictivas, que se mantenía a los cinco años de seguimiento. Estas revisiones demostraban, además, que las tres grandes modalidades de tratamiento estudiadas (programas de metadona, tratamientos ambulatorios libres de drogas y CCTT) eran efectivas (Flynn y cols., 1997).

El diseño del DATOS incorporaba varias medidas y programas que no se habían tenido en cuenta en los estudios anteriores. Los análisis realizados a los cinco años de seguimiento mostraron reducciones del 50% o más entre los pacientes tratados en los programas de metadona, en los programas ambulatorios libres de droga y en las CCTT. Además, se obtuvo también una reducción del 50% en las actividades ilegales y un incremento del 10% en el empleo a tiempo completo. Las ganancias potenciales en las variables que se valoraron dependían de un tiempo de exposición al tratamiento suficiente, que se situaba entorno a los seis meses para las CCTT (Hubbard y cols., 2003). En un análisis realizado atendiendo a las diferentes modalidades del tratamiento, se encontró que las CCTT estaban entre las más eficaces, con un promedio del 72% de reducción en el consumo de heroína al año de seguimiento y del 70% en el consumo de cocaína (Hser y cols., 1998).

Siguiendo la estela de los estudios norteamericanos, el NTORS es un ambicioso estudio multicéntrico longitudinal diseñado para evaluar los programas de tratamiento de drogodependencias en Gran Bretaña. A los dos años de seguimiento se seleccionó aleatoriamente a una muestra de 650 sujetos y se encontró que tanto los pacientes de los programas de metadona, como los de las CCTT mostraban una reducción significativa del consumo de heroína. El consumo de otras sustancias (como benzodiazepinas y cocaína), y los problemas de ansiedad y depresión también se habían reducido significativamente. Un dato de interés fue que las tasas de abstinencia alcanzadas al año de seguimiento se mantenían a los dos años. Más de un tercio de los pacientes de

las CCTT y cerca del 25% de los pacientes de los programas de metadona se mantenían abstinentes en este periodo. En ambos grupos también se encontraron mejorías en términos de reducción de conductas de riesgo (consumo inyectado e intercambio de jeringuillas). Estos resultados eran consistentes con los encontrados en seguimientos anteriores (Gossop y cols., 1997; Gossop, Stewart y cols., 2002). En un estudio posterior de seguimiento a los 4 y 5 años, los resultados en las tasas de abstinencia se mantenían (Gossop y cols., 2002; Gossop y cols., 2003).

El ATOS se trata de un estudio longitudinal prospectivo, realizado con una cohorte de adictos a la heroína que habían sido tratados en diferentes tipos de programas en Australia (metadona, desintoxicación y CT). Los resultados, al año de seguimiento, mostraron reducciones significativas en el uso de heroína en todas las modalidades de tratamiento. Se obtuvieron también reducciones significativas en conductas de riesgo (consumo inyectado e intercambio de jeringuillas), sobredosis, conductas delictivas, niveles de depresión y mejora en el estado de salud mental. En concreto, por lo que se refiere a las CCTT, el 63% de los pacientes permanecían abstinentes, el promedio de días de consumo de heroína en el último mes era de 4,1 y solo el 2,8% eran policonsumidores. Como en otros estudios, la dosis de tratamiento era el mejor predictor de los resultados. El tiempo de tratamiento promedio en las CCTT fue de 78 días (la cuarta parte que en los programas de metadona) (Teesson y cols., 2006).

Las CCTT obtienen mejoras significativas en el estado clínico general del paciente: consumo de drogas, conducta delictiva, psicopatología asociada y situación laboral. Nivel de evidencia 2.

Los logros obtenidos por los tratamientos en CT se mantienen en seguimientos a largo plazo (de uno a cinco años). Nivel de evidencia 2.

7.4. TERAPIAS PSICOLÓGICAS PARA LA ADICCIÓN A LA HEROÍNA

Existen diferentes alternativas para clasificar las técnicas psicológicas que se han empleado para el tratamiento de la adicción a la heroína, con independencia del contexto (modalidad de tratamiento) en que se desarrollen. En esta revisión se ha optado por organizar las distintas terapias psicológicas en dos tipos: los tratamientos conductuales (manejo de contingencias y exposición a estímulos) y los programas cognitivo-conductuales (que incluyen, el entrenamiento en habilidades sociales, la prevención de recaídas, la aproximación del reforzamiento comunitario y la terapia conductual familiar y/o de pareja). Con mucha frecuencia, estas terapias psicológicas se combinan con tratamientos farmacológicos (naltrexona, buprenorfina y, sobre todo, metadona).

7.4.1. Tratamientos conductuales

Manejo de contingencias

El manejo de contingencias (MC) implica la aplicación sistemática de reforzadores o castigos contingentes a la ocurrencia de la conducta objetivo (abstinencia) o a la ausencia de la misma. Los programas de MC han sido empleados sobre todo para reforzar la abstinencia, pero también, otros objetivos terapéuticos, como por ejemplo, la retención y la asistencia a las sesiones de tratamiento o el incremento de la adherencia a la medicación (naltrexona, terapia antiretroviral, etc). Las técnicas operantes (procedimientos de reforzamiento de la abstinencia o de otras conductas adaptativas, incompatibles con el consumo), se fundamentan en un cuerpo extenso de datos de la investigación en laboratorio y clínica que demuestran que el uso de drogas es una conducta operante que es mantenida y puede ser modificada por sus consecuencias.

Los programas de MC han empleado fundamentalmente tres tipos de reforzadores: vales contingentes a analíticas de orina negativas, canjeables por bienes, servicios y recursos; incremento o reducción de dosis de metadona; y dosis de metadona para llevar a casa.

La intervención mediante la cual los pacientes ganan incentivos en forma de *vouchers* (vales) canjeables por bienes o servicios, contingentes a la ausencia de consumo de drogas (normalmente evaluada mediante pruebas bioquímicas) es la que ha recibido mayor atención de los investigadores. La evidencia científica de la eficacia de la terapia de incentivo mediante la utilización de vales o de privilegios contingentes a muestras negativas de orina, con sujetos en programas de metadona, es extensísima (Hartz y cols., 1999; Jones y cols., 2000; Piotrowski y cols., 1999; Silverman y cols., 1996; Svikies y cols., 1997).

Por ejemplo, en el estudio de Silverman y cols., (1996) se comparó a un grupo de metadona con otro grupo de metadona que además recibía vales contingentes a muestras de analítica negativas. El valor de los incentivos se incrementaba con cada muestra de analítica negativa consecutiva. Los resultados mostraron que los sujetos del grupo de vales contingentes reducía el uso de heroína más que los sujetos que recibían el programa estándar.

Preston y cols. (2000) encontraron que los pacientes de un programa con metadona que recibían vales contingentes a muestras negativas de orina incrementaban el porcentaje de muestras negativas durante la intervención.

En el estudio de Robles y cols. (2002) con sujetos en un programa de metadona, se compararon dos grupos de manejo de contingencias: un grupo recibía vales contingentes a las muestras de orina negativas y otro que recibía incentivos contingentes a la asistencia al programa. Los resultados a los seis meses mostraron que los sujetos del primer grupo obtenían tasas de abstinencia

cia superiores a los sujetos del segundo grupo. El uso de cocaína fue también inferior en el grupo de reforzamiento de la abstinencia.

El incremento de la dosis de metadona contingente a las analíticas negativas ha sido también un procedimiento frecuentemente empleado. Uno de los primeros estudios fue publicado por Stitzer y cols., (1986), en el cual se demostró que la alteración de las dosis de metadona (incremento o reducción) contingente a los resultados de las analíticas reducía significativamente el consumo de heroína. En otros estudios, también se ha utilizado la reducción de metadona contingentemente a los resultados positivos de las analíticas de consumo (Stitzer y cols., 1986; Iguchi y cols., 1988).

Asimismo, la utilización de dosis de metadona para llevar a casa como reforzador positivo de periodos específicos de abstinencia ha sido un procedimiento que también ha mostrado resultados positivos (Chutuape y cols., 2001; Higgins y cols., 1986; Kidorf y Stitzer, 1996; Magura y cols., 1988; Stitzer y cols., 1982; Stitzer y cols., 1992).

En el estudio de Bickel y cols. (1997) se comparó un grupo de terapia combinada (buprenorfina y programa conductual: terapia de incentivo mediante vales contingentes a muestras de orina negativas más aproximación del refuerzo comunitario o CRA (un protocolo cognitivo conductual de entrenamiento en habilidades), con un tratamiento de buprenorfina estándar. Mediante el sub-componente de la terapia de incentivo se reforzaba sistemáticamente tanto la abstinencia, como la participación en actividades alternativas. Las tasas de abstinencia y de retención a las 26 semanas mostraron que los sujetos del programa conductual fueron significativamente superiores a las del tratamiento farmacológico. Sin embargo, el diseño de este estudio no permitía conocer la eficacia diferencial de las dos estrategias conductuales (CRA y *vouchers*).

En un reciente estudio, Schottenfeld y cols., (2005) compararon la efectividad del MC (mediante vales contingentes que incrementaban su valor con cada analítica negativa consecutiva) más buprenorfina, con el MC más metadona. Los sujetos del segundo grupo permanecieron en tratamiento durante más tiempo, alcanzaron tasas más altas de abstinencia continuada y mayor proporción de analíticas negativas que los sujetos que recibieron buprenorfina.

Los resultados del meta-análisis realizado por Griffith y cols. (2000), en el que se incluían 30 estudios que utilizaban diferentes tipos de reforzadores (incentivos contingentes a la abstinencia, incremento de dosis de metadona y dosis para llevar a casa) confirmaron que el MC era efectivo para reducir el uso de drogas en programas externos de mantenimiento con metadona.

Las terapias basadas en el manejo de contingencias (en particular, el empleo de incentivos contingentes a analíticas negativas, a la asistencia a las sesiones o a la implicación en actividades alternativas) son estra-

tegrías eficaces cuando se combinan con fármacos agonistas (metadona). Nivel de evidencia 1.

El empleo de incentivos también ha sido empleado con éxito en combinación con naltrexona. Así, varios estudios han encontrado mejoras significativas en la retención, el uso de naltrexona y en el consumo de heroína (van den Brink y Haasen, 2006). Por ejemplo, en el estudio de Preston y cols., (1999) se comprobó que los pacientes que recibían incentivos canjeables por bienes y servicios, contingentes a la ingesta de naltrexona, obtenían mayor retención y adhesión a la naltrexona que los sujetos del grupo control.

Carroll y cols. (2001) encontraron que el MC estaba asociado con mejoras significativas en la retención y en la reducción del uso de opiáceos, en comparación con el tratamiento de naltrexona estándar. Idénticos resultados fueron confirmados en un estudio posterior, en el que además se demostró que las reducciones en el uso de heroína de los grupos de MC no dependían de la magnitud de los incentivos empleados (Carroll y cols., 2002).

En el procedimiento denominado por los autores *Behavioral Naltrexone Therapy* (BNT) (Rothenberg y cols., 2002) se combina la naltrexona con la CRA (incluyendo el uso de incentivos) para reforzar la abstinencia y la toma de la medicación. En un reciente estudio, encontraron que el grupo al que se aplicó este tratamiento combinado obtenía mejores resultados en adhesión y consumo que los sujetos que solo recibían naltrexona (Nunes y cols., 2006).

En el reciente metaanálisis de Johansson, Berglund y Lindgren (2006), se concluye que el uso de incentivos incrementa la retención y el uso de naltrexona, y reduce significativamente el número de analíticas positivas.

El empleo de incentivos canjeables por bienes y servicios, en combinación con naltrexona, reduce el consumo de heroína, mejora la retención e incrementa la adhesión a la medicación. Nivel de evidencia 1.

Grado de recomendación A: Los tratamientos con agonistas o con antagonistas se deben combinar con terapias de manejo de contingencias.

Aunque existen menos estudios, la terapia mediante MC ha sido también validada en programas libres de drogas. Uno de los primeros trabajos publicados fue el de Iguchi y cols., (1997), en el que los sujetos que recibían incentivos ligados al cumplimiento de objetivos terapéuticos diversos, obtenían significativamente mejores resultados que el grupo de sujetos que recibían incentivos solo por analíticas negativas y que el grupo control. Los efectos de los incentivos se mantenían, además, después de la retirada de los mismos.

El estudio de Gruber y cols. (2000) comparó a los sujetos que recibían tratamiento en los recursos asistenciales comunitarios con un procedimiento de reforzamiento de la abstinencia, mediante ayudas para conseguir vivienda, alimentos, actividades recreativas y acceso a grupos de habilidades sociales

y búsqueda de empleo. El programa conductual se mostró superior al tradicional a los tres meses de seguimiento. El 50% de los pacientes del grupo de reforzamiento confirmaron treinta días de abstinencia, frente al 21% del grupo control. Asimismo, los sujetos del primer grupo obtuvieron puntuaciones inferiores en el BDI, menos consumo de alcohol y mayores tasas de empleo que los sujetos del grupo control.

En otro trabajo del mismo equipo (Katz y cols., 2001), los pacientes (adictos a la heroína y/o a la cocaína) recibían incentivos por la abstinencia y por la asistencia a la clínica. El 43% de los pacientes completaron 10 o más semanas de tratamiento. Entre éstos, el 92% de las muestras fueron negativas frente al 56% de las analíticas de los sujetos que abandonaron, y el 32% de los pacientes encontraron empleo (el 94% de aquellos que permanecieron más de 10 semanas en el tratamiento).

En el estudio de Jones y cols., (2005), los sujetos del grupo de MC recibían incentivos que incluían el pago de la renta de la residencia, actividades recreativas y entrenamiento de búsqueda de empleo. Los sujetos del grupo de MC mostraron reducciones significativas en el consumo de heroína y cocaína, en comparación con el grupo estándar (42% frente a 15%). Asimismo, hubo diferencias, a favor del grupo de MC, en el número de días de empleo y la cantidad de dinero ganado legalmente.

Una versión particular del empleo de manejo de MC con policonsumidores en programas de metadona es el protocolo denominado *Therapeutic Workplace*. En este programa se utiliza el salario como reforzador contingente a la abstinencia (de cocaína y heroína) y a otras conductas ligadas a la participación en un módulo de empleo (puntualidad, aprendizaje, productividad y otras “conductas profesionales”). El equipo de Kennet Silverman del *Johns Hopkins University School of Medicine* de Baltimore llevó a cabo un primer estudio en donde aplicó esta estrategia a un grupo de mujeres desempleadas (madres recientes y mujeres embarazadas) en un programa de metadona. A los seis meses, las tasas de abstinencia del grupo experimental doblaba a las alcanzadas por el grupo control (Silverman y cols., 2001). Estos buenos resultados se mantuvieron también a los tres años de seguimiento (Silverman, Svikis, Wong, Hampton, Stitzer y Bigelow, 2002). Los autores concluyen que el *Therapeutic Workplace* puede ser efectivo a largo plazo para el tratamiento de la adicción a la cocaína y heroína con este tipo de pacientes. En una aplicación de esta estrategia a seis mujeres consumidoras de heroína en un programa de metadona, las participantes ganaban vales contingentes a diferentes conductas: abstinencia, asistencia al programa, puntualidad, productividad y otras conductas profesionales. El consumo de drogas, así como las demás conductas sometidas al programa mejoraron de forma significativa. Estas mejorías correlacionaban positivamente con la magnitud de los reforzadores (Wong y cols., 2003).

Sin embargo, algunos autores ponen en duda la aplicabilidad en contextos reales de este procedimiento (debido a la complejidad del programa de reforzamiento) y la eficacia real del mismo (ya que es difícil discernir en qué medida el descenso del consumo de drogas se debe al programa de contingencias o al mero hecho de que los sujetos se impliquen en una actividad que puede competir con dicha conducta) (Marlatt, 2001; McLellan, 2001; Petry, 2001). Es decir, el reforzamiento directo de la abstinencia se apoya con el reforzamiento de conductas que pueden competir con el uso de drogas y, por tanto, facilitar el no consumo.

El empleo de incentivos canjeables por bienes y servicios sin el uso coadyuvante de la medicación, mejora la retención y reduce el consumo de drogas. Nivel de evidencia 1.

Grado de recomendación A: Las técnicas de manejo de contingencias son altamente recomendables, sobre todo cuando se utilizan dentro de programas de tratamiento más amplios.

Como se puede apreciar, los datos acumulados parecen avalar la utilidad de las estrategias de MC para el tratamiento de la adicción a la heroína (sobre todo dentro de programas más amplios). Sin embargo, la diversidad de los formatos utilizados en la aplicación de las técnicas operantes dificulta su consideración como un protocolo de intervención estándar (Kirby, Amass y McLellan, 1999).

Aunque las evidencias sobre la eficacia del MC son consistentes, algunos autores cuestionan la validez externa de estos procedimientos (sobre todo, el uso de vales) por su coste y por las dificultades de su aplicación en contextos clínicos comunitarios (Kirby, Amass y McLellan, 1999). En este sentido, recientemente se han publicado varios estudios que demuestran la aplicabilidad y sostenibilidad de esta estrategia cuando se desarrolla en contextos clínicos (Kellogg y cols., 2005; Petry y cols., 2000; Peirce y cols., 2006). No obstante, se requieren más estudios que confirmen la efectividad del MC en contextos naturales.

Exposición a estímulos

La terapia de exposición a estímulos, pistas o señales (*Cue Exposure Treatment, CET*) invoca el condicionamiento respondiente para explicar el uso de drogas. Esto es, estímulos originalmente neutrales que preceden dicha conducta pueden, después de repetidos apareamientos, llegar a ser capaces de provocar respuestas condicionadas de *craving* y de consumo de drogas. Estas técnicas están orientadas a reducir la reactividad a las señales (*cue reactivity*) mediante procedimientos de control estimular y de exposición. La intervención consiste en la exposición repetida a señales de pre-ingestión de la droga en

ausencia de consumo de ésta (prevención de respuesta), con la consiguiente extinción de las respuestas condicionadas.

Aunque esta estrategia ha sido relativamente poco ensayada en los problemas de abuso de drogas, ha tenido mayor implantación en los problemas de adicción a los opiáceos.

Por ejemplo, Franken y cols., (1999) demostraron que un tratamiento de exposición a señales redujo la reactividad (estados de depresión, ira, tensión, *craving* y síntomas somáticos) seis semanas después de la finalización de un tratamiento residencial intenso para adictos a la heroína.

Los trabajos de Childress y cols. (1986), Kasvikis y cols., (1991) o Powell y cols. (1993) son también ejemplos de aplicación de la exposición con buenos resultados. No obstante, en varios trabajos la exposición no se ha mostrado tan eficaz (Dawe y cols., 1993; Marissen y cols., 2007).

Algunos estudios han mostrado que la exposición a estímulos puede extinguir las respuestas condicionadas y, por tanto, reducir la probabilidad de recaída en el consumo de drogas. Nivel de evidencia 3.

Aunque algunos estudios como los anteriormente mencionados muestran resultados esperanzadores, aún existen bastantes dudas sobre los parámetros de la exposición, que deberían ser solventadas con investigaciones a larga escala bien controladas, por ejemplo: el tiempo de exposición con relación a la abstinencia y al uso de la droga, la duración y la frecuencia de las sesiones de exposición para asegurar la habituación y la extinción, la selección de las señales estimulares o el método de presentación de las mismas.

Además, en muchos de estos trabajos se hace referencia a la dificultad que supone un obstáculo importante: la generalización de los estímulos fuera del marco del tratamiento. En este sentido, algunos autores proponen que la utilidad fundamental de la extinción pasiva es la de permitir una realización más efectiva de las habilidades de afrontamiento, minadas en ocasiones por la intensa reactividad (ansiedad) ante los estímulos relacionados con la droga (Childress y cols., 1993). Así, la exposición pasiva constituiría la primera fase de la intervención, la cual debería ser complementada por estrategias activas de intervención (*exposición activa*), por ejemplo, entrenamiento en habilidades sociales o en habilidades de afrontamiento.

Grado de recomendación C: La exposición a estímulos debe combinarse con técnicas de entrenamiento en habilidades de afrontamiento (exposición activa).

En definitiva, el empleo de este tipo de estrategias como intervención terapéutica se encuentra aún en fase experimental, por lo que se requieren nuevas investigaciones en donde se ensaye este procedimiento como un componente más de una intervención terapéutica en contextos naturales.

7.4.2. Tratamientos cognitivo-conductuales

Los programas cognitivo-conductuales (*Cognitive-Behavioral Treatment, CBT*) se centran en el entrenamiento de determinadas habilidades para reconocer las situaciones y estados de riesgo para el consumo y para responder de forma adecuada a los antecedentes y consecuentes ambientales e individuales (cogniciones y emociones) que mantienen la conducta de consumo de drogas. Los déficit en habilidades de afrontamiento y determinadas cogniciones desadaptadas son considerados como el mayor factor de riesgo para el uso de drogas. Aquí se ha optado por distinguir cuatro modelos de intervención dentro de este apartado: el Entrenamiento en Habilidades Sociales y de Afrontamiento, la Prevención de Recaídas (PR), la Aproximación del Reforzamiento Comunitario (CRA) y la terapia conductual familiar y/o de pareja.

Entrenamiento en habilidades sociales y de afrontamiento

El entrenamiento en habilidades sociales es un procedimiento cognitivo-conductual de amplio espectro que cuenta con gran arraigo, sobre todo en el tratamiento del alcoholismo. En la literatura anglosajona se ha acuñado el término de *coping/social skills training (CSST)* para referirse a este procedimiento. El planteamiento que subyace a esta estrategia terapéutica es que el paciente carece de habilidades adecuadas para enfrentarse con situaciones sociales e interpersonales de la vida cotidiana. Estas deficiencias pueden conllevar la aparición de condiciones de estrés que dificulten un afrontamiento apropiado y eficaz para resistir la presión social para consumir drogas. El objetivo principal de este tipo de intervenciones es dotar al paciente de las suficientes habilidades de afrontamiento y autocontrol para poder manejar las situaciones de riesgo producidas por los estímulos que desencadenan el deseo intenso de usar drogas.

Los aspectos centrales de este procedimiento incluyen: habilidades interpersonales, asertividad y expresión de emociones, entrenamiento en solución de problemas, afrontamiento de estados cognitivo-emocionales, afrontamiento de eventos vitales estresantes y afrontamiento de situaciones de riesgo para el consumo.

La evidencia científica de la eficacia de los componentes terapéuticos esenciales del CSST es extensa sobre todo en lo que se refiere al alcohol. Por lo que se refiere al tratamiento de la adicción a la heroína, la evidencia es más escasa.

Uno de los primeros trabajos publicados fue el de Hollonds, Oei y Turecek (1980), en donde los sujetos que recibieron un entrenamiento en habilidades de afrontamiento tuvieron menos recaídas que los participantes en el grupo de metadona y en el grupo control.

En los estudios de Woody y colaboradores (Woody y cols., 1983; Woody y cols., 1987), los sujetos que recibían metadona y terapia cognitivo-conductual obtuvieron mejores resultados al año de seguimiento que el grupo de metadona más consejo médico y que un grupo de terapia de apoyo-expresiva. Sin embargo las diferencias con respecto a este último grupo no alcanzaron significatividad estadística.

Hawkins y cols., (1989) en un estudio con poli-consumidores, los pacientes entrenados con un programa de habilidades de afrontamiento tuvieron mejoras significativas en habilidades sociales a los doce meses de seguimiento en comparación a un grupo control. No obstante, por lo que se refiere al uso de drogas, estas diferencias solo alcanzaron significatividad estadística en el uso de cannabis y de anfetaminas.

Yen y cols., (2004) compararon un grupo control con un grupo que recibió cinco sesiones de entrenamiento en habilidades para afrontar situaciones de riesgo. Los resultados mostraron que los sujetos del grupo experimental obtuvieron mayor mejoría en el manejo de las situaciones de riesgo inter e intra-personales y en las habilidades para resistir las urgencias de consumo.

Prevención de recaídas (PR)

El modelo de prevención de recaídas (PR) de Marlatt y Gordon (1985) se puede considerar como una especie de ramificación particular de los programas cognitivo-conductuales, que cuenta hoy en día con una eficacia demostrada, por lo que puede ser catalogado como un tratamiento de primera elección para la adicción a las drogas.

La PR contiene tres elementos fundamentales: 1) estrategias de entrenamiento en habilidades, que incluyen tanto estrategias cognitivas como conductuales para afrontar situaciones de riesgo: identificación de situaciones de alto riesgo, entrenamiento en habilidades de afrontamiento, autoregistro y análisis funcional del uso de drogas, estrategias para afrontar el *craving* y los pensamientos asociados al uso de sustancias, afrontamiento de las caídas o consumos aislados (*lapses*), asertividad, control de estrés, habilidades de comunicación, habilidades sociales generales y entrenamiento en solución de problemas; 2) procedimientos de reestructuración cognitiva diseñados para proporcionar al paciente pensamientos alternativos a los que le empujan a consumir, estrategias de imaginación para detectar situaciones de riesgo y estrategias para afrontar el EVA (efecto de violación de la abstinencia); y 3) estrategias de reequilibrio del estilo de vida (como la relajación o el ejercicio físico) para incrementar las actividades alternativas al consumo.

No obstante, aunque se trate de un procedimiento de intervención originariamente bien estructurado, con fases y componentes bien diferenciados, en la

mayoría de los estudios no se ha aplicado de forma sistemática, sino que se ha utilizado como un método general de afrontamiento de las recaídas en el consumo de drogas. Además, en muchos casos es difícil apreciar las diferencias entre los componentes de un programa de entrenamiento en habilidades de los de un programa de PR.

Uno de los primeros estudios fue el realizado por McAuliffe y cols., (1985), en el que se comparó un programa de PR aplicado aisladamente con un grupo de PR combinado con grupo de autoayuda. El tratamiento fue desarrollado en sesiones semanales en un formato de grupo, durante seis meses. Los resultados mostraron que la combinación de PR con autoayuda estaba asociada con efectos significativos sobre la abstinencia a los doce meses de seguimiento.

En el trabajo de Chang y cols., (1992) con mujeres embarazadas, las pacientes entrenadas con PR más contingencias positivas obtuvieron mejores resultados que el grupo de metadona más consejo médico.

Gruber, Chutuape y Stitzer (2000) compararon un programa de PR más manejo de contingencias con los sujetos que acudían a los recursos de tratamiento comunitarios. Los resultados a los tres meses fueron significativamente mejores en el grupo conductual.

En un interesante estudio de Kakko y cols., (2003), cuarenta heroínómanos se distribuyeron aleatoriamente a un grupo control placebo y a un grupo que recibía buprenorfina y un protocolo de PR (una sesión individual semanal de 45 minutos, a lo largo de todo el programa). El protocolo de PR iba orientado a la identificación de precipitantes del *craving* y al desarrollo de estrategias cognitivas y conductuales para afrontar situaciones de riesgo. La retención al año de tratamiento fue del 75% en el grupo experimental y del 0% en el grupo control. El porcentaje de analíticas negativas fue también superior en el grupo experimental (75%). Los autores concluían que la combinación de buprenorfina con PR era altamente segura y eficaz. No obstante, el diseño de este estudio no permite delimitar el efecto diferencial de ambas estrategias de tratamiento (farmacológica y psicológica).

Por último, en un estudio bien controlado de Scherbaum y cols. (2005), los sujetos que asistieron a un programa en el que se combinaba metadona más PR en formato grupal (20 sesiones a lo largo de 20 semanas) mostraron menos consumo de drogas a los seis meses de seguimiento que los pacientes que sólo habían recibido metadona.

La dispersión y heterogeneidad de los componentes empleados en los programas es un problema que se da con especial énfasis en los estudios sobre la valoración de los tratamientos cognitivo-conductuales. Esto hace que resulte muy difícil establecer la valoración de su eficacia. A pesar de este inconveniente, y debido a la consistencia de los resultados, el nivel de evidencia que ofrece este protocolo es elevado.

Las técnicas cognitivo-conductuales, basadas en el entrenamiento en habilidades y en la prevención de recaídas, son componentes eficaces en el tratamiento de la adicción a la heroína. Nivel de evidencia 2.

Aproximación de reforzamiento comunitario (CRA)

La Aproximación de Reforzamiento Comunitario (*Community Reinforcement Approach, CRA*) es un programa desarrollado inicialmente para el tratamiento de alcohólicos graves que cuenta con los siguientes componentes:

1. Uso de disulfiram, facilitado por una persona cercana al paciente, junto con el empleo de técnicas operantes para reforzar la adhesión.
2. Entrenamiento en habilidades de comunicación, incluyendo terapia conductual familiar y de pareja: se entrena a familiares y amigos para que promuevan actividades sociales reforzantes para el alcohólico. Por otro lado, la intoxicación conlleva la pérdida de estos reforzadores.
3. Establecimiento de un “club social abstemio”. El club ofrece actividades sociales a los pacientes. Además, a las personas sin trabajo se les instruye en habilidades de búsqueda de empleo.
4. Actividades recreativas no relacionadas con el alcohol.
5. Entrenamiento para enfrentarse a las urgencias y deseos de beber, y para resistir la presión social.

Hasta el momento, son escasos los estudios que han invocado explícitamente la aplicación de este paquete de tratamiento para la adicción a la heroína. Además del estudio de Bickel y cols. (1997) ya comentado, en el que la CRA se combinaba con un procedimiento de MC, Abbott, Weller, Delaney y Moore (1998) llevaron a cabo un ensayo clínico en donde heroinómanos en un programa de metadona fueron asignados aleatoriamente a tres grupos de tratamiento: estándar, CRA y CRA+PR. Los componentes de la CRA fueron: análisis funcional del consumo de drogas, habilidades de comunicación y de afrontamiento, solución de problemas, orientación en actividades de ocio, terapia de pareja y búsqueda de empleo. Los dos grupos experimentales obtuvieron mejores resultados que el programa tradicional a los seis meses en consumo de drogas y en las puntuaciones del ASI. No se encontraron diferencias entre los dos grupos experimentales. Los autores achacan esta no diferencia a la escasa intensidad del programa de PR (solo 1.06 sesiones por paciente).

En el estudio de Schottenfeld y cols. (2000), la CRA obtuvo reducciones significativas en el consumo de drogas (pero no superiores a un programa de consejo) y mayor implicación en actividades alternativas (recreacionales, vocacionales y familiares) que los sujetos del grupo de consejo.

Por último, Roozen y cols. (2003) compararon un grupo en el que se combinaba CRA más naltrexona con un grupo de metadona. Después de un año

de seguimiento los sujetos del primer grupo habían obtenido reducciones significativas en el consumo de heroína en comparación al grupo de metadona, alcanzando el 55% de aquellos una abstinencia continuada.

En la actualidad, la CRA posee todavía escasa evidencia empírica en el tratamiento de la adicción a la heroína, por lo que se podría considerar en fase experimental.

Algunos ensayos clínicos han comprobado que la CRA reduce el consumo de heroína, incrementa la participación en actividades alternativas y mejora el estado clínico general de los pacientes. Nivel de evidencia 2.

Terapia conductual de pareja

Dentro de las terapias familiares y/o de pareja, el único formato que cuenta con respaldo empírico para el tratamiento de la adicción a drogas es la terapia conductual de pareja (*Behavioral Couples Therapy, BCT*). Los candidatos para recibir este tipo de tratamiento son pacientes que están casados o que conviven con parejas no consumidoras de drogas. Se trata, en realidad, de programas multicomponentes que incluyen técnicas como el análisis funcional, la identificación de relaciones conflictivas que provocan el consumo de drogas, el incremento de la tasa de reforzamiento positivo en las relaciones familiares, la asignación de tareas, el control estimular, el contrato conductual, el manejo de contingencias y el entrenamiento en habilidades de comunicación y de solución de problemas (Epstein y McCrady, 1998; O'Farrel y Fals-Stewart, 2000; O'Farrel y Fals-Stewart, 2002).

En el primer ensayo clínico con adictos a la heroína (y a la cocaína) en un programa ambulatorio, se comparó una terapia individual de entrenamiento en afrontamiento de situaciones de riesgo con la aplicación de la misma terapia más la BCT (12 sesiones). Los pacientes de este último grupo mostraron menos consumo de drogas, más periodos de abstinencia, menos arrestos y menos hospitalizaciones asociadas al uso de drogas, a los doce meses de seguimiento (Fals-Stewart, Birchler y O'Farrell, 1996). La ventaja de añadir terapia de pareja a la terapia individual se ratificó en un estudio posterior utilizando este mismo diseño (Winters y cols., 2002).

En un segundo estudio, la BCT se aplicó durante 24 sesiones a sujetos en un programa de mantenimiento con metadona. Como en el caso anterior, los sujetos del grupo BCT obtuvieron menos analíticas positivas y mejores relaciones de pareja que el grupo que solo recibió terapia individual, durante los seis meses del tratamiento (Fals-Stewart, O'Farrell y Birchler, 2001).

En otro estudio de este mismo equipo, los resultados mostraron que los pacientes en un programa con naltrexona y que además recibían terapia individual y CBT, lograban más días de abstinencia y menos problemas legales

y familiares al año de seguimiento que los pacientes del grupo de naltrexona más terapia individual (Fals-Stewart y O'Farrell, 2003).

La terapia conductual de pareja, dirigida a mejorar las relaciones familiares, ayuda a incrementar las tasas de abstinencia. Nivel de evidencia 1.

Grado de recomendación A: Con los pacientes que conviven con parejas no consumidoras de drogas debe aplicarse terapia conductual familiar y/o de pareja.

7.4.3. Otras intervenciones

Como se ha visto, la casi totalidad de los estudios clínicos bien controlados, realizados hasta la fecha se han llevado a cabo para evaluar la eficacia de las técnicas conductuales o cognitivo-conductuales. Sin embargo, se han publicado también algunos estudios aislados que han puesto a prueba el funcionamiento de otro tipo de programas con enfoques diferentes a los que se han comentado hasta ahora.

Tres estudios han investigado la efectividad de añadir la psicoterapia expresiva y de apoyo y la psicoterapia interpersonal. En este caso, se trata de dos derivaciones poco ortodoxas, tanto en aspectos formales como esenciales, de la terapia psicoanalítica clásica, ya que se emplean la interacción “cara a cara”, son de formato breve, el terapeuta es activo y directivo, la terapia se centra en la resolución de problemas concretos y relevantes a la situación actual y se utiliza un amplio rango de técnicas (Pérez, 1996). En dos de estos trabajos, los pacientes de un programa de mantenimiento con metadona que habían recibido psicoterapia expresiva y de apoyo obtuvieron mejoras significativas en varias medidas a los seis meses de seguimiento; unos resultados similares a los obtenidos en el grupo de pacientes que había recibido terapia cognitiva (Woody y cols., 1987). En un estudio posterior, en donde se comparó esta terapia con un grupo de consejo, los resultados mostraron que los sujetos del grupo de psicoterapia expresiva y de apoyo obtenían mejores resultados a los seis meses que el grupo de consejo (Woody y cols., 1995).

Por último, en el trabajo de Rounsaville y cols., (1983), pacientes en un tratamiento con metadona se distribuyeron aleatoriamente a dos grupos de intervención: psicoterapia interpersonal (IPT) a través de sesiones individuales semanales y un tratamiento de bajo contacto, que consistía en una breve charla mensual. Los sujetos de las dos condiciones experimentales obtuvieron ciertas mejorías clínicas en algunas de las áreas evaluadas, no encontrándose diferencias entre ambos grupos de intervención. Por otra parte, tal y como reconocen los autores, varios factores (como por ejemplo, las altas tasas de abandonos) limitan la generabilidad de los resultados. Tal y como se concluye en la

revisión de Weissman (1997), la IPT no ha demostrado ser hasta el momento una terapia efectiva para el tratamiento de la adicción a drogas.

La psicoterapia interpersonal y la psicoterapia expresiva no han demostrado ser efectivas para el tratamiento de la adicción a la heroína. Nivel de evidencia 4.

Grado de recomendación C: Hasta que no se disponga de datos que avalen la eficacia de las psicoterapias expresiva e interpersonal no es recomendable su utilización con adictos a drogas.

7.5. RESUMEN DE EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES

Evidencias	Recomendaciones
<p>Nivel 1</p> <p>Principalmente, el tratamiento en CT está indicado para pacientes con dependencia grave, pobre control de impulsos, con historia de fracasos en tratamientos menos intensivos y con escaso apoyo social.</p> <p>El porcentaje de usuarios que abandonan el tratamiento es elevado y la mayoría de los abandonos se produce durante las primeras semanas de la admisión.</p> <p>Las CCTT son tratamientos eficaces para la adicción a la heroína, siempre y cuando el paciente permanezca en el programa durante un tiempo suficiente. La permanencia en el programa es un buen predictor del éxito del tratamiento, de tal forma que los sujetos que completan seis meses de tratamiento tienen significativamente mejores resultados que aquellos que permanecen menos tiempo, y aquellos que finalizan el tratamiento obtienen mejores resultados que los que lo abandonan prematuramente.</p> <p>Las terapias basadas en el manejo de contingencias (en particular, el empleo</p>	<p>Grado A</p> <p>El perfil recomendado para el tratamiento en CT es el de pacientes con dependencia grave, policonsumidores, historial largo de abuso de drogas con múltiples recaídas, con bajo apoyo social y orientados a la abstinencia.</p> <p>Los tratamientos con agonistas o con antagonistas se deben combinar con terapias de manejo de contingencias.</p> <p>Las técnicas de manejo de contingencias son altamente recomendables, sobre todo cuando se utilizan dentro de programas de tratamiento más amplios.</p> <p>Con los pacientes que conviven con parejas no consumidoras de drogas debe aplicarse terapia conductual familiar y/o de pareja.</p> <p>Grado B</p> <p>Es recomendable desarrollar estrategias para incrementar la retención de los pacientes, ya que el aumento de las tasas de retención está asociado a la reducción del consumo de drogas.</p>

Evidencias

de incentivos contingentes a analíticas negativas, a la asistencia a las sesiones o a la implicación en actividades alternativas) son estrategias eficaces cuando se combinan con fármacos agonistas (metadona).

El empleo de incentivos canjeables por bienes y servicios, en combinación con naltrexona, reduce el consumo de heroína, mejora la retención e incrementa la adhesión a la medicación.

El empleo de incentivos canjeables por bienes y servicios sin el uso coadyuvante de la medicación, mejora la retención y reduce el consumo de drogas.

La terapia conductual de pareja, dirigida a mejorar las relaciones familiares, ayuda a incrementar las tasas de abstinencia.

Nivel 2

Los componentes activos de cambio de las CCTT son: control estimular, modelado, reforzamiento de conductas adaptativas, manejo del tiempo, entrenamiento en habilidades, prevención de recaídas, toma de decisiones, manejo de cogniciones y emociones, y feedback y reforzamiento de los progresos.

Las CCTT obtienen mejoras significativas en el estado clínico general del paciente: consumo de drogas, conducta delictiva, psicopatología asociada y situación laboral.

Los logros obtenidos por los tratamientos en CT se mantienen en seguimientos a largo plazo (de uno a cinco años).

Las técnicas cognitivo-conductuales, basadas en el entrenamiento en habilidades y en la prevención de recaídas, son

Recomendaciones

Grado C

La exposición a estímulos debe combinarse con técnicas de entrenamiento en habilidades de afrontamiento (exposición activa).

Hasta que no se disponga de datos que avalen la eficacia de las psicoterapias expresiva e interpersonal no es recomendable su utilización con adictos a drogas.

Evidencias

Recomendaciones

componentes eficaces en el tratamiento de la adicción a la heroína.

Algunos ensayos clínicos han comprobado que la CRA reduce el consumo de heroína, incrementa la participación en actividades alternativas y mejora el estado clínico general de los pacientes.

Nivel 3

Algunos estudios han mostrado que la exposición a estímulos puede extinguir las respuestas condicionadas y, por tanto, reducir la probabilidad de recaída en el consumo de drogas.

Nivel 4

La psicoterapia interpersonal y la psicoterapia expresiva no han demostrado ser efectivas para el tratamiento de la adicción a la heroína.

8. Referencias bibliográficas

- Abbott PJ, Weller SR, Delaney HD, Moore BA: Community reinforcement approach in the treatment of opiate addicts. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1998; 24: 17-30.
- ACIP.:Tetanus Profilaxis. *MMWR* 1984;33(supl): 1-68.
- Agencia Española del Medicamento: Comunicación sobre riesgos de medicamentos 2001; Ref: 2001/02.
- Aharonovich E, Liu X, Nunes E, Hasin DS: Suicide attempts in substance abusers: effects of major depression in relation to substance use disorders. *Am J Psychiatry* 2002; 159:1600-1602.
- Aherne GW, Pfall EM, Twycross RG: Serum morphine concentration after oral administration of diamorphine hydrochloride and morphine sulphate. *Br J Clin Pharmacol.* 1979;8(6):577-80.
- Ahmadi J, Ahmadi M: Twelve-month maintenance treatment of heroin-dependent outpatients with buprenorphine. *Journal of Substance Use* 2003; 8(1): 39-41.
- Albanese AP, Gevirtz C, Oppenheim B, Field JM, Abels I, Eustace JC: Outcome and six month follow up of patients after Ultra Rapid Opiate Detoxification (UROD). *J Addict Dis.* 2000; 19:11-28.
- Alonso J, Prieto L, Antó JM: La versión española del SF-36 health survey (cuestionario de salud SF-36): un instrumento para la medida de los resultados clínicos. *Med Clin (Barc)* 1995; 104: 771-776.
- Alter MJ: Epidemiology of viral hepatitis and HIV coinfection. *J Hepatolgy* 1997;26: 625-655.
- Álvarez C, Sáiz PA, Carreño JE, San Narciso GI, González MP, Bascarán MT, Bobes J: Moxonidina en las pautas de antagonización rápida ambulatoria en adictos a la heroína. *Psiquiatría Biológica* 2000; 7(2): 57-64.
- Álvarez FJ: Condiciones de prescripción y financiación de la buprenorfina-Subutex® según la autorización de comercialización en España de 2000 a 2004. *Trastornos adictivos* 2005; 07 (1): 37-43.
- Álvarez FJ, del Río MC, Gómez-Herreras JI, Tamayo E, Marcos A: Desintoxicación ultrarrápida bajo anestesia: evolución clínica y percepción de la desintoxicación. *Trastornos adictivos* 2001; (3) (monográfico 1): 64-67.
- Álvarez FJ, del Río MC: Las desintoxicaciones ultrarrápidas: tipos y modos de realización. *Trastornos adictivos* 2001; (3) (monográfico 1): 14-21.

- Álvarez FJ, González-Saíz F, Meana JJ, Pineda J, Roncero C: Documento de consenso de la Sociedad Española de Toxicomanías sobre el empleo y la disponibilidad de la buprenorfina para el tratamiento de la dependencia de opiáceos en España. *Trastornos adictivos* 2005; 7(1): 44-46.
- Álvarez Y, Farré M: Farmacología de los opioides. *Adicciones* 2005;17 (suplem 2), 21-40.
- Álvarez Mazariegos JA, González Ferro A, Bobillo de la Peña MC, García Mata A, del Álamo Alonso A, Pascua García R: Desintoxicación ambulatoria de opiáceos desde atención primaria *Aten Primaria* 1996; 18(10): 539-545.
- Amass L, Bickel WK, Higgins ST & Hughes JR: A preliminary investigation of outcome following gradual or rapid buprenorphine detoxification. *J Addict Dis* 1994; 13(3): 33- 45.
- Amass L, Kamien JB & Mikulich SK: Efficacy of daily and alternate-day dosing regimens with the combination buprenorphine-naloxone tablet. *Drug Alcohol Depend* 2000; 58(1-2): 143-152.
- Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri M, Mayet S: Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 Oct 18;(4):CD004147. Review.
- Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri M, Mayet S: Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; 18(4): CD005031.
- Amato L, Davoli M, Ferri M, Gowing L, Perucci CA: Effectiveness of interventions on opiate withdrawal treatment: an overview of systematic reviews. *Drug Alcohol Depend.* 2004 b;73: 219-26.
- Amato L, Davoli M, A Perucci C, Ferri M, Faggiano F, P Mattick R: An overview of systematic reviews of the effectiveness of opiate maintenance therapies: available evidence to inform clinical practice and research. *J Subst Abuse Treat* 2005 Jun;28(4):321-9
- Amato L, Davoli M, Minozzi S, Ali R, Ferri M: Methadone at tapered doses for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005; 20(3): CD003409.
- American Psychiatric Association: *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales IV Texto Revisado.* Washington: American Psychiatric Press, 2002.
- American Psychiatric Association (APA, 2001). *Guía clínica para el tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias: alcohol, cocaína, opiáceos.* Barcelona: Ars Médica, 2005.
- Anderson F, Paluzzi P, Lee J, Huggins G, Svikis D: Illicit use of clonidine in opiate-abusing pregnant women. *Obstet Gynecol.* 1997; 90(5): 790-794.

- Annis HM, Martin G: Drug-Taking Confidence Questionnaire. Toronto: Addiction Research Foundation, 1985.
- Annitto WJ: Detoxification with buprenorphine of a pregnant heroin addict. *Am J Addict.* 2000; 9(1): 92-93.
- Anton RF, Hogan I, Jalali B, Riordan CE, Kleber HD: Multiple family therapy and naltrexone in the treatment of opiate dependence. *Drug Alcohol Depend.* 1981; 8: 157-168.
- Arias F, López-Ibor JJ, Ochoa E: Predictores evolutivos en un programa de mantenimiento con Naltrexona. *Adicciones* 1996; 8: 479-500.
- Ariño J, Tejero JA, Pérez I, Mendia A, Estébanez A: Evaluación de un programa de naltrexona en un servicio ambulatorio de toxicomanías. *Adicciones* 1993; 5: 53-66.
- Astals M, Domingo-Salvany A, Castillo C, Tato J, Vazquez JM, Martín-Santos R, Torrens M: Impact of substance dependence and dual diagnosis on the quality of life of heroin users seeking treatment. *Subst Use and Misuse* 2008.
- Auriacombe M, Fatseas M, Dubernet J, Dalouede JP, Tignol J: French field experience with buprenorphine. *Am J Addict* 2004; 13 suppl 1:17-28.
- 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.
- Azanza JR: Guía Práctica de Farmacología del Sistema Nervioso Central. Gráficas Marte. Madrid 2006
- Baca E, García S, Baca-García E: Calidad de vida en adictos a heroína: un estudio comparativo. *Actas Esp Psiquiatr* 1997; 1: 1-11.
- Badia X, Podzamczar D, Garcia M y cols: Evaluación de la validez, fiabilidad, y sensibilidad al cambio de los cuestionarios MOS-VIH y MQOL en pacientes infectados por el VIH. Barcelona: Instituto de Salud Publica de Cataluña, 1997.
- Ball JC, Corty E, Erdlen DL, Nurco DN. Major patterns of polydrug abuse among heroin addicts. En: Harris L.S. (Ed.). *Proceedings of the 47th Annual Scientific Committee on Problems: problems of drug dependence*, 1985. NIDA Res Monogr Series N° 67; 1986. p. 256-62.
- Ball J C, Lange W R, Myers C P, Friedman S R: Reducing the risk the AIDS through methadone maintenance treatment. *Journal of Health and Social Behavior* 1988 Sep; 29(3) 214-26.
- Banbery J, Wolff K, Raistrick D: Dihydrocodeine: a useful tool in the detoxification of methadone-maintained patients. *J Subst Abuse Treat.* 2000; 19(3): 301-305.

- Barcia D, Ruiz ME, Oñate J, Seiquer C, Ramos V: Toxicomanía y delincuencia. Estudio de la delincuencia en heroínómanos tratados con metadona. *Anales Psiquiatría* 1991; 7: 180-183.
- Barnett PG, Rodgers JH, Bloch DA: A meta-analysis comparing buprenorphine to methadone for treatment of opiate dependence. *Addiction* 2001; 96: 683-90.
- Barrio G, de la Fuente L y Camí J: El consumo de drogas en España y su posición en el contexto europeo. *Med Clin (Barc)* 1993; 101: 344-355.
- Barrio G, Bravo MJ, de la Fuente L: Consumo de drogas ilegales en España: hacia una diversificación de los patrones de consumo y los problemas asociados. *Enf Emerg* 2000; 2(2):88-102.
- Bartels SJ, Drake RE, Wallach MA, Long-term course of substance use disorders among patients with severe mental illness. *Psychiatr Serv.* 1995; 46: 248-251.
- Batel P: Addiction and schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2000; 15: 115-22.
- Becker AB, Strain EC, Bigelow GE, Stitzer ML, Johnson RE: Gradual dose taper following chronic buprenorphine. *Am J Addict* 2001; 10(2): 111-121.
- Bedate J, Bobes J, Ochoa E, Solé J: Evaluación del tratamiento de los heroínómanos con naltrexona. Estudio multicéntrico. *Avances en drogodependencias*. Barcelona: Ediciones en Neurociencias 1995; 129-160.
- Benito JM, Gatell JM: Historia natural de la infección por VIH. Cofactores de progresión. En: Soriano V y Glez-Lahoz JM. *Manual de SIDA*. Barcelona: Publicaciones Permanyer, 2005.
- Berglund GW, Bergmark A, Bjorling B, Gronbladh L, Lindberg S, Oscarsson L, Olsson B, Segraeus V, Stensmo C: The SWEDATE Project: interaction between treatment, client background, and outcome in a one-year follow-up. *J Subst Abuse Treat* 1991; 8: 161-9.
- Bermejo AM, Lucas Ac, Tabernero MJ: Saliva/plasma ratio of methadone and EDDP. *J Anal Toxicol* 2000; 24: 70-72.
- Bickel WK, Amass L, Higgins ST, Badger GJ, Esch RA: Effects of adding behavioral treatment to opioid detoxification with buprenorphine. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1997; 65: 803-810.
- Blanken P, Hendriks VM, Koeter MW, van Ree JM, van den Brink W: Matching of treatment-resistant heroin-dependent patients to medical prescription of heroin or oral methadone treatment: results from two randomised controlled trials. *Addiction* 2005; 100(1):89-95.
- Blumberg H, Dayton HB: Naloxone, naltrexone and related noroxymorphones. *Adv Biochem Babor TF, Brown JD, Del Boca FK: Validity of self-reports in*

- applied research on addictive behaviors: Fact o fiction? Behavioral Assessment 1990; 12: 1-27.
- Bobes J, Bascarán MT, Bobes-Bascarán MT, Carballo Crespo JL, Díaz Mesa EM, Flórez G, García-Portilla MP, Sáiz PA: Valoración de la gravedad de la adicción: Aplicación a la gestión clínica y monitorización de los tratamientos. Valencia: Socidrogalcohol-PNSD, 2007.
- Bochner F, Somogyi AA, Christrup LL, Larsen LI, Danz C, Elback K: Comparative pharmacokinetics of two modified release oral morphine formulations (Reliadol and Kapanol) and an immediate release morphine tablet (Morfin 'DAK') in healthy volunteers. Clin Drug Invest 1999;17:59-66.
- Boudoris J. Criminality and addiction. Int J Addict 1976; 11: 951-66.
- Bradley BP, Gossop M, Philips GT, Legarda JJ: The development of a short opiate withdrawal scale (SOWS). Addict Behav 1990; 15: 487-490.
- Braithwaite RA, Jarvie DR, Minty PS, Simpson D, Widdop B: Screening for drugs of abuse. I: Opiates, amphetamines and cocaine. Ann Clin Biochem, 1995 Mar;32 (Pt 2):123-53.
- Brewster D, Humphrey MJ, Mcleavy MA: The systemic bioavailability of buprenorphine by various routes of administration. J Pharm Pharmacol 1981; 33 (8):500-6.
- Bridge TP, Fudala PJ, Herbert S, Leiderman DB: Safety and health policy considerations related to the use of buprenorphine/naloxone as an office-based treatment for opiate dependence. Drug Alcohol Depend. 2003; 70(2 Suppl): S79-S85.
- Broekaert E, Raes V, Kaplan CD, Coletti M: The design and effectiveness of Therapeutic Community research in Europe: An overview. European Addiction Research 1999; 5: 21-35.
- Brooner, R.K., Greenfield, L., Schmidt, C.W., Bigelow, G.E: Antisocial personality disorder and HIV infection among intravenous drug abusers. Am J Psychiatry 1993; 150:53-58.
- Brooner RK, King VI, Kidorf M, Schmidt CW Jr, Bigelow GE: Psychiatric And Substance use comorbidity among treatment-seeking opioid abusers. Arch Gen Psychiatry 1997; Jan; 54(1): 71-80
- Brown RT, Zuelsdorff M, Fleming M, Adverse effects and cognitive function among primary care patients taking opioids for chronic nonmalignant pain. J Opioid Manag. 2006; 2: 137-46.
- Brugal MT, Rguez-Martos A: Morbimortalidad asociada al consumo de opiáceos. En: Pereiro Gómez C (Editor). Monografía patología orgánica en adicciones. Adicciones 2006; 18(1): 9-20.

- Brugal MT, Domingo A, Puig R y cols: Evaluating the impact of MMP on mortality due to overdose and aids in a cohort of heroin users in Spain. *Addiction* 2005; 100:981-989.
- Bruguera M: ¿Como aconsejar al paciente con hepatitis C? *gastroenterol hepatol* 1998; 21: 459-463.
- Bulbena A, Berrios GE, Fernández de Larrinoa P: *Medición Clínica en Psiquiatría y Psicología*. Barcelona: Masson, 2000.
- Buning E C: Effects of Amsterdam needle and syringe exchange. *Int J Addict* 1991 Dec; 26(12):1303-11.
- Buster M, Rook L, van Brussel GH, van Ree J, van den Brink W: Chasing the dragon, related to the impaired lung function among heroin users. *Drug Alcohol Depend*. 2002 1;68(2):221-8.
- Caplehorn JRM, Drummer OH: Mortality Associated with New South Wales methadone Programmes in 1994: lives lost lives saved. *Medical Journal of Australia* 1999; 170, 104-109.
- Caplehorn JR, Dalton MS, Haldar F, Petrenas AM, Nisbet JG: Methadone maintenance and addicts' risk of fatal heroin overdose. *Subst Use Misuse* 1996; Jan;31(2):177-196.
- Carreño JE, Bobes J, Sánchez J, Álvarez CE, San Narciso G, Pérez SF, García M: Pautas de antagonización rápida ambulatoria en dependientes de opiáceos. Análisis comparativo. *Rev Esp Drogodepend*. 1998; 23, 261-284.
- Carreño JE, Bobes J, Brewer C, Alvarez CE, San Narciso GI, Bascarán MT, Sánchez del Río J: 24-Hour opiate detoxification and antagonist induction at home--the 'Asturian method': a report on 1368 procedures. *Addict Biol*. 2002; 7(2): 243-250.
- Carreño Rendueles, JE, Campos Cloute R, Bobes García J: Situación actual de los programas de desintoxicación ¿cuándo y cómo desintoxicar? *Adicciones* 2005; 7(2): 205-220.
- Carroll KM, Ball SA, Nich C, O'Connor PG, Eagan DA, Frankforter TL, Triffleman EG, Shi J, Rounsaville B J: Targeting behavioral therapies to enhance naltrexone treatment of opioid dependence: efficacy of contingency management and significant other involvement. *Archives of General Psychiatry* 2001; 58:755-61.
- Carroll KM, Onken LS: Behavioral therapies for drug abuse. *Am J Psych* 2005; 162: 1452-1460.
- Carroll KM, Sinha R, Nich C, Babuscio T, Rounsaville BJ: Contingency management to enhance naltrexone treatment of opioid dependence: a randomized

- clinical trial of reinforcement magnitude. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 2002; 10: 54-63.
- Casas M, Cadafalch J, Nolla J, Abella D: Tratamiento del paciente heroínomano en el Hospital General: Expectativas, recelos y temores. En: Cadafalch, J.; Casas, M., eds. *El Paciente Heroínomano en el Hospital General*. Madrid: Plan Nacional de Drogas. Ministerio de Sanidad y Consumo 1993a: 21-27.
- Casas M, Pinet C, Cadafalch J: La atención del paciente heroínomano en los servicios de Urgencias de los Hospitales Generales: Breves consideraciones sobre una situación en conflicto permanente, con reducida utilidad terapéutica. En: Cadafalch J, Casas M. eds. *El Paciente Heroínomano en el Hospital General*. Madrid: Plan Nacional de Drogas. Ministerio de Sanidad y Consumo, 1993b: 53-58.
- Casas M: Presente y futuro de los programas de mantenimiento con agonistas opiáceos. *Adicciones* 1995; 7(4) 411-422.
- Casas M: Trastornos Duales. En: Vallejo J. Gastó C. *Trastornos afectivos: Ansiedad y Depresión* (2ª Ed.) Barcelona: Masson, 2000.
- Casas M, Roncero C, Duro P, Pinet C, Ribalta E: Abordaje de la dependencia de opiáceos y atención primaria. *Psiquiatría y Atención primaria* 2001; (2), 4-12.
- Casas M, Roncero C, Ramos JA, Collazos F, Bosch R., Valero S: Abordaje actual de la dependencia a opiáceos. Master de drogodependencias Curso de formación a distancia por internet Director prof. Sanchez-Turet. 2001b. Universidad de Barcelona.
- Cervera G, Valderrama JC, Bolinches F, Martínez J: Pauta de desintoxicación frente a estabilización y mantenimiento con metadona en adictos a opiáceos con trastornos de personalidad. *Psiquiatría biológica* 1997; (5):181-186.
- Castells X, Duro P: Farmacología Opiáceos (Anexo) En: Colom J, Duro P. *Tratament de Manteniment amb metadona*. Manual de pràctica clínica. Departament de Sanitat de la Generalitat de Catalunya. Organ Tècnic Drogodependencies. Barcelona 2005.
- Chambers C D, Inciardi JA: Three years after the split. En E. Senay & V. Shorty (Eds.), *Developments in the Field of Drug Abuse*. Cambridge, Massachusetts: Schenkman, 1974.
- Chang G, Carroll, KM, Behr HM, Kosten TR: Improving treatment outcome in pregnant opiate-dependent women. *Journal of Substance Abuse Treatment* 1992; 9: 327-330.
- Childress AR, Hole AV, Ehrman R, Robbins SJ, McLellan AT, O'Brien CP: Reactividad ante estímulos en la dependencia de la cocaína y de los opiáceos: visión general de las estrategias para afrontar los deseos irresistibles de droga y la

excitación condicionada. En M. Casas y M. Gossop (Coor.), *Recaída y prevención de recaídas*. Barcelona: Ediciones en Neurociencias, 1993.

Childress AR, McLellan AT, O'Brien CP: Conditioned responses in methadone population: A comparison of laboratory, clinic and natural setting. *J Substance Abuse Treat* 1986; 3: 173-179.

Chutuape M.A, Silverman K, Stitzer ML: Effects of urine testing frequency on outcome in a methadone take-home contingency program. *Drug Alcohol Depend* 2001; 62: 69-76.

Clayton DO, Shen WW: Psychotropic drug-induced sexual function disorders: diagnosis, incidence and management. *Drug Saf.* 1998; 19: 299-312.

Collier WV, Hijazi MA: A follow-up study of former residents of a therapeutic community. *The International Journal of Addictions* 1974; 9: 805-826.

Colom J, Duro P: *Tractament de manteniment amb metadona. Manual de pràctica clínica*. Barcelona: Generalitat de Catalunya. Departament de Salut, 2005.

Colom J, Duro P: *Tractament de manteniment de metadona. Manual de pràctica clínica*. Barcelona: Generalitat de Catalunya. Departament de Salut, Barcelona 2005.

Colom J, Casas M, Pérez de los Cobos J, del Río M, Roncero C, Castells X, Valero S, Battlle F: Feasibility of double-blind clinical trials with oral immediate release diacetylmorphine: A randomized pilot study comparing oral heroin, oral sustained-release morphine and methadone (ahead to publication).

Comer VG, Annitto WJ: Buprenorphine: a safe method for detoxifying pregnant heroin addicts and their unborn. *Am J Addict.* 2004; 13(3): 317-318.

Con e EJ, Holicky BA, Grant TM, Darwin WD, Goldberger BA: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of intranasal "snorted" heroin. *J Anal Toxicol.* 1993;17 (6):327-30.

Cottler LB, Robins LN, Helzer JE: The reliability of the CIDI-SAM: a comprehensive substance abuse interview. *British Journal of Addiction* 1989; 84: 801-814.

Council of the European Union. 1999. 12555/2/99 Cordroge 64 rev 2. European Union Drugas Strategy (2000-2004).

Cowan A, Lewis JW, Macfarlane IR: Agonist and antagonist properties of buprenorphine, a new antinociceptive agent. *Br J Pharmacol* 1977; 60(4): 537-45.

Curran, G.M., Sullivan, G., Williams, K., Han, X., Collins, K., Keys, J., Kotrla, K.J.: Emergency department use of persons with comorbid psychiatric and substance abuse disorders. *Ann Emerg Med* 2003; 41:659-67.

- Cushman P. Methadone maintenance treatment of narcotic addiction: analysis of police records of arrests before and during treatment. *N Y State J Med* 1972 Jul 1;72(13):1752-5.
- 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. *British Journal of Addiction* 1992; 87: 733-742.
- Darke S, Hall W: Levels and correlates of polydrug use among heroin users and regular amphetamine users. *Drug and Alcohol Dependence* 1995 (39): 231-235.
- Dashe JS, Jackson GL, Olscher DA, Zane EH, Wendel GD Jr: Opioid detoxification in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1998; 92(5): 854-858.
- Davis PE, Liddiard H, McMillan TM: Neuropsychological deficits and opiate abuse. *Drug Alcohol Depend.* 2002; 67: 105-8.
- Davids E, Gastpar M: Buprenorphine in the treatment of opioid dependence. *Eur Neuropsychopharmacol* 2004; 14(3):209-16.
- Dawe S, Powell J, Richards D, Gossop M, Marks I, Strang J, Gray JA: Does post-withdrawal cue exposure improve outcome in opiate addiction? A controlled trial. *Addiction* 1993; 88: 1233-1245.
- Dehue T: Prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: double blinding is not possible. *BMJ.* 2004; 24;328(7433):228
- Dekel R, Benbenishty R, Amram Y: Therapeutic communities for drug addicts: prediction of long-term outcomes. *Addictive Behaviors* 2004; 29: 1833-7
- De la Fuente L, Bravo Mj, Toro C, Brugal MT, BarrioG, Soriano V, Vallejo F, Ballesta R; Project Itinere Group: Injecting and HIV prevalence among young heroin users in three Spanish cities and their association with the delayed implementation of harm reduction programmes. *J. Epidemiol. Community Health* 2006 Jun; 60(6): 537-542.
- De la Fuente L, Brugal M, Domingo-Salvany A, Bravo MJ, Neira-León M, Barrio G: Más de treinta años de drogas ilegales en España: Una amarga historia con algunos consejos para el futuro. *Rev. Esp. de Salud Pública* 2006; 80(5):505-520.
- De Leon G: Issues to consider when predicting retention in therapeutic communities. *J Psychoactive Drugs* 1993; 25:239-244.
- De Leon G, Wexler H K, Jainchill N: The Therapeutic Community: success and improvement rates 5 years after treatment. *International Journal of Addictions* 1982; 17: 703-747.

- Díaz González T: Las desintoxicaciones ultracortas ambulatorias: precipitación controlada del síndrome de abstinencia a opiáceos (SAO) sin ingreso hospitalario. *Trastornos adictivos* 2001; 3 (monográfico 1); 30-37.
- Digiusto E, Shakeshaft A, Ritter A, O'Brien S, Mattick RP; The NEPOD Research Group: Serious adverse events in the Australian National Evaluation of Pharmacotherapies for Opioid Dependence (NEPOD). *Addiction*. 2004; 99: 450-460.
- D'Íppoliti D, Davoli M, Perucci CA, Pasqualini F, Bargagli AM: Retention in treatment of heroin users in Italy: the role of treatment type and of methadone maintenance dosage. *Drug Alcohol Depend*. 1998; 52: 167-171.
- Dole VP, Nyswander ME: A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction: a clinical trial with methadone hydrochloride. *JAMA* 1965;193:80-84.
- Dole VP, Nyswander ME, Warner A: Successful treatment of 750 criminal addicts. *JAMA* 1968;12:2708-11.
- Dole V P, Robinson J W, Orraca J, Towns E, Searcy P, Caine E: Methadone treatment of randomlyselected criminal addicts. *N Eng J Med* 1969. 280: 1372-1375.
- Dupont RL, Baumgartner WA: Drug testing by urine and hair analysis: complementary features and scientific issues. *Forensic Science International* 1995; 70: 63-76.
- Duro P, Casas M: Programas de mantenimiento con agonistas opiáceos. En: Cadafalch J, Casas M (eds): *El paciente heroínómano en el Hospital General*. Madrid: PNSD, 1993.
- 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(14): 1153-1193.
- Eap CB, Bourquin M, Martin J, Spagnoli J, Livoti S, Powell K. et al. Plasma concentrations of the enantiomers of methadone and therapeutic response in methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend* 2000; 61(1): 47-54.
- Eder H, Rupp I, Peternell A, Fischer G: Buprenorphine in pregnancy. *Psychiatr Prax* 2001; 28(6):267-9.
- Eder H, Jagsch R, Kraigher D, Primmorac A, Ebner N, Fisher G: Comparative study of the effectiveness of slow release morphine and methadone for opioid maintenance therapy. *Addiction* 2005; 100: 1101-9.
- Edwards ED, Goldner NS. Criminality and addiction: decline of client criminality in a methadone treatment program. En: Senay, E. i Shorty, V. (eds). De-

- velopments in the field of drug abuse. Cambridge (MA): Schenkman; 1975, p.878-885.
- Egea JM, Tor J, Muga R y cols: Tasa de infección por el VIH en drogadictos intravenosos en el área de Barcelona según sexo y edad de inicio de consumo. *Med Clin (Barc)* 1996; 106: 87-90.
- Elizagarate E, Dorado ML, Rodríguez MJ: Seguimiento de un programa de naltrexona tras antagonización rápida de opiáceos. *Trastornos adictivos* 2001; 3: 38-43.
- Epstein EE, McCrady BS: Behavioral couples treatment of alcohol and drug use disorders: current status and innovations. *Clinical Psychology Review* 1998; 18: 689-711.
- Ersek M, Cherrier MM, Overman SS, Irving GA: The cognitive effects of opioids. *Pain Manag Nurs.* 2004; 5: 75-93.
- European Union Drugs Strategy (2000-2004). *Cordroge* 64 rev 2. Bruselas, 1999.
- Fals-Stewart W, Birchler GR, O'Farrell TJ: Behavioral couples therapy for male substance-abusing patients: effects on relationship adjustment and drug-using behavior. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1996; 64:959-972.
- Fals-Stewart W, O'Farrell TJ, Birchler, GR: Behavioral couples therapy for male methadone maintenance patients: effects on drug-using behavior and relationship adjustment. *Behavior Therapy* 2001; 32: 391-411.
- Fals-Stewart W, O'Farrell TJ: Behavioral family counseling and naltrexone for male opioid-dependent patients. *J Consult Clin Psychol.* 2003; 71: 432-442.
- Farré M, Mas A, Torrens M, Moreno V, Camí J: Retention rate and illicit opioid use during methadone maintenance interventions: a meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 2002; 65: 283-290.
- Farrell M, Ward J, Mattick R, Hall W, Stimson G, des Jarlais D, Gossop M, Strang J: Methadone Maintenance Treatment in Opiate Dependence: a Review. *BMJ* 1994; 309: 997-1001.
- Fernandes LC, Kilicarslan T, Kaplan HL, Tyndale RF, Sellers EM, Romach MK: Treatment of codeine dependence with inhibitors of cytochrome P450 2D6. *J Clin Psychopharmacol.* 2002; 22(3): 326-329.
- Fernández Gómez C.: Pilot study for the adaptation to Europe of the Maudsley Addiction Profile (MAP) En: NIZZOLI U. Psychological and socio-educational intervention with drugs user in Europe. *ERIT* 1998; 171-238.

- Fernández Gómez C, Llorente del Pozo JM, Carrón J: Sistema estándar de evaluación de la APCTT. Barcelona: Asociación de Profesionales de Comunidades terapéuticas para Toxicómanos (APCTT), 1995.
- Fernández Gómez C, Llorente del Pozo JM, Gutiérrez Fraile M: tratamiento psicosocial: comunidades terapéuticas para drogodependientes. En: Bobes J, Casa M y Gutiérrez M (Eds.), Manual de evaluación y tratamiento de drogodependencias (pp. 413-445). Barcelona: Ars Médica, 2003.
- Fernández Hermida JR, Secades Villa R, Fernández Ludeña JJ, Marina González PA: Effectiveness of a therapeutic community treatment in Spain. A long-term follow-up study. *European Addiction Research* 2002; 8: 22-29.
- Fernandez JJ, Gonzalez MP, Saiz PA, Gutiérrez E, Bobes J. Calidad de vida y severidad de la adicción en heroínómanos en mantenimiento prolongado con metadona. *Adicciones* 1999; 11: 43-52.
- Fernández JJ, Marina PA: Manual de los tratamientos de mantenimiento con opiáceos. Asturias. Gráficas Papiro. 1999.
- Fernández JJ, González MP, Sáiz PA, Gutiérrez E, Bobes J: Influencia de los trastornos psiquiátricos en la efectividad de un programa de tratamiento prolongado con metadona. *Actas Esp de Psiquiatr* 2001; 29(4):228-232.
- Fernández JJ: La evaluación clínica en adicciones. ¿De que instrumentos disponemos?. *Psiquis* 2001; 5(22): 183-193.
- Fernández JJ: Methadone maintenance programs effectiveness. An outcome evaluation studies review. *Med Clin* 2001;116(4):150-4.
- Fernández JJ, González MP, Sáiz PA, Gutiérrez E, Bobes J: Retención a los 6 años en un programa de mantenimiento con metadona y variables relacionadas. *Rev Esp Drogodependencias* 2001; 1: 43-56.
- Fernández JJ: Efectividad de los programas de mantenimiento con metadona. *Adicciones* 2005; 17, supl. 2: 167-180.
- Fernández JJ, Pereiro C: Guía clínica para el tratamiento de la dependencia de opiáceos. Valencia: Socidrogalcohol, 2007.
- Ferrando L, Gibert Rahola J, Lecrubier Y: Fiabilidad y validez de la escala MINI versión CIE-10. Comunicación oral. IV Congreso Nacional de Psiquiatría. *Psiquiatría Biológica* 1999; 6 (2): 107.
- Ferri M, Davoli M, Perucci CA: Heroin maintenance treatment for chronic heroin-dependent individuals: a Cochrane systematic review of effectiveness. *J Subst Abuse Treat.* 2006;30(1):63-72.
- Ferri M, Davoli M, Perucci CA: Heroin maintenance for chronic heroin dependents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2005 Apr 18;(2):CD003410.

- Finnegan LP. Neonatal abstinence Syndrome. Nelson NM. Ed. Current Therapy In Neonatal-Perinatal Medicine. Philadelphia: BC Becker Inc., 1990
- Fischer G, Hohnson RE, Eder H, Jasch R, Peternell A, Weninger M, Langer M, Aschauer HN: Treatment of opioid-dependent pregnant women with buprenorphine. *Addiction* 2000; 95:239- 44.
- 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.
- First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW: Entrevista clínica estructurada para los trastornos del eje I del DSM-IV, SCID-I. Versión Clínica. Barcelona: Masson, 1999.
- Flórez J: Fármacos analgésicos opioides. En: Flórez J. Farmacología humana. 4th ed. Barcelona: Masson; 2003.
- Flynn PM, Craddock SG, Hubbard RL, Anderson J, Etheridge R: Methodological overview and research design for DATOS. *Psychology of Addictive Behaviors* 1997; 11: 230-243.
- Franken IH, de Haan HA, van der Meer CW, Haffmans PM, Hendriks VM: Cue reactivity and effects of cue exposure in abstinent posttreatment drug users. *Journal of Substance Abuse Treatment* 1999; 16: 81-5.
- Frick U, Rehm J, Kovacic S, Ammann J, Uchtenhagen A: A prospective cohort study on orally administered heroin substitution for severely addicted opioid users. *Addiction* 2006;101(11): 1631-9.
- Fudala PJ, Jaffe JH, Dax EM, Johnson RE: Use of buprenorphine in the treatment of opioid addiction. II. Physiologic and behavioral effects of daily and alternate-day administration and abrupt withdrawal. *Clinical Pharmacology & Therapeutics* 1990; 47(4): 525-534.
- Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S, Williford WC, Chiang CN, Jones K, y cols: Buprenorphine/Naloxone Collaborative Study Group. Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. *N Engl J Med* 2003; 4:349(10):949-58.
- Fureman I, McLellan A.T, Alterman A. Training for and maintaining interviewer consistency with the ASI. *J Subst Abuse Treat* 1994; 11(3): 233-237
- Furlan AD, Sandoval JA, Mailis-Gagnon A, Tunks E: Opioids for chronic noncancer pain: a meta-analysis of effectiveness and side effects. *CMAJ* 2006;174:1589-94.
- Gamella JF: Heroína en España, 1977-1996. Balance de una crisis de drogas. Claves de Razón Práctica,1997.drogascadiz.es

- Gamaleya N, Dmitrieva I, Borg S, Ericsson N: Induction of antibodies to methadone during methadone maintenance treatment of heroin addicts and its possible clinical implications. *Eur J Pharmacol.* 1999; 26;369(3):357-64
- García A, Ezquiaga E: Estudio descriptivo de 433 drogodependientes que acudieron a un centro de salud mental. *Adicciones* 1991; 3: 167-180.
- García-Alonso F, Gutierrez M, San L, Bedate J; Forteza-Rei J, Rodríguez-Artalejo F, y cols: A multicentre study to introduce naltrexone for opiate dependence in Spain. *Drug Alcohol Depend* 1989; 23: 117-121.
- Gaudreau JD, Gagnon P, Roy MA, Harel F, Tremblay A: Association between psychoactive medications and delirium in hospitalized patients: a critical review. *Psychosomatics* 2005; 46: 302-16.
- Gerra G, Di Petta G, D'Amore A, Iannotta P, Bardicchia F, Falorni F y cols: Combination of olanzapine with opioid-agonists in the treatment of heroin-addicted patients affected by comorbid schizophrenia spectrum disorders. *Clin Neuropharmacol* 2007 May-Jun;30(3):127-35.
- Ghodse AH, Creighton FJ, Bhat AV: Comparison of oral preparations of heroin and methadone to stabilise opiate misusers as inpatients. *BMJ.* 1990 17;300(6726):719-20.
- Giacomuzzi S, Kemmler G, Ertl M, Riemer Y: Opioid addicts at admission vs slow-release oral morphine, methadone and sublingual buprenorphine maintenance treatment participants. *Subst Use Misuse* 2006;41:223-44.
- Gibson DR, Flynn NM, McCarthy JJ: Effectiveness of methadone treatment in reducing HIV risk behavior and HIV seroconversion among injecting drug users. *AIDS* 1999; 13:1807-18.
- Gillman PK: Monoamine oxidase inhibitors, opioid analgesics and serotonin toxicity. *Br J Anaesth* 2005; Oct;95(4):434-41.
- Gimeno C, Fernández JJ, Gutiérrez E, Martínez JM: Evaluación clínica en adicciones. En: *Actuaciones clínicas en trastornos adictivos*. Fernández JJ, Gutiérrez E y Marina PA Eds. Madrid: Aula Médica, 2002.
- 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.
- Glanz M, Klawansky S, Mcaullife W, Chalmers T: Methadone vs. L-alpha-acetylmethadol (LAAM) in the treatment of opiate addiction. *Am J Addict* 1997; 4:339-49.
- Glezen LA, Lowery CA: Practical issues of program organization and operation. En: *Strain EC, Stitzer ML (eds.). Methadone treatment for opioid dependence*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1999.:223-50.

- Gold MS, Dackis CA, Washton AM: The sequential use of clonidine and naltrexone in treatment of opiate addicts. *Adv Alcohol Substance Abuse* 1984; 3: 19-39.
- González JP, Brogden RN: Naltrexone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of opioid dependence. *Drugs*. 1988; 35: 192-213.
- González-Saiz F, 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.
- González-Saiz F, Salvador Carulla L: Análisis de la fiabilidad y validez de la versión española de la escala LDQ en una muestra de pacientes con dependencia de opiáceos. *Revista española de drogodependencias* 1999; 24: 45-60.
- González-Saiz F, Salvador Carulla L: Estudio de la fiabilidad y validez de la versión española de la escala SDS. *Adicciones* 1998; 10: 223-232.
- Gorodischer R, Burtin P, Hwang P, Levine M, Koren G: Saliva versus blood sampling for therapeutic drug monitoring in children: patient and parental preferences and an economic analysis. *Therapeutic Drug Monitoring* 1994; 16: 437-443.
- Gourarier L, Lowenstein W, Gisselbrecht M, Chauveau JM, Haas C & Durand H: Withdrawal syndrome in 2 drug addicts after intravenous injection of buprenorphine. *Presse Medicale* 1996; 25(27): 1239-1240.
- Gourlay GK, Cherry DA, Onley MM, Tordoff SG, Conn DA, Hood GM, Plummer JL: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of twenty-four-hourly Kapanol compared to twelve-hourly MS Contin in the treatment of severe cancer pain. *Pain*, 1997 Feb;69(3):295-302.
- Gossop M, Darke S, Griffiths P, Hando J, Powis B, Hall W, Strang J: 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.
- Gossop M, Grant M: A six country survey of the content and structure of heroin treatment programmes using methadone. *Br. J. Addict.* 1991; 86: 1151-1160.
- Gossop M, Marsden J, Stewart D, Edwards C, Lehmann P, Wilson A, Segar G: The National Treatment Outcome Research Study in the United Kingdom: six-month follow-up outcomes. *Psychology of Addictive Behaviors* 1997; 11: 324-337.
- Gossop M, Marsden J, Stewart D, Treacy S: Routes of drug administration and multiple drug misuse: regional variations among clients seeking treatment at programmes throughout England *Addiction* 2000; 95(8): 1197-206.

- Gossop M, Marsden J, Stewart D, Kidd T: The National Treatment Outcome Research Study (NTORS): 4-5 year follow-up results. *Addiction* 2003; 98: 291-303.
- Gossop M, Marsden J, Stewart D, Treacy S: Change and stability of change after treatment of drug misuse: 2-year outcomes from the National Treatment Outcome Research Study (UK). *Addictive Behaviors* 2002; 27: 155-66.
- Gossop M, Stewart D, Browne N, Marsden J: Factors associated with abstinence, lapse or relapse to heroin use after residential treatment: protective effect of coping responses. *Addiction* 2002; 97: 1259-67.
- Gossop M, Marsden J, Stewart D: Remission of psychiatric symptoms among drug misusers after drug dependence treatment. *J Nerv Mental Dis* 2006; 194: 826-832.
- Gowing L, Ali R, White J: Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (3): CD002025. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (2): CD002025.
- Gowing L, Ali R, White J: Opioid antagonists and adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2000; (2): CD002021. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2002; (2): CD002021.
- Gowing L, Farrell M, Ali R, White J: Alpha2 adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; 18(4): CD002024.
- Gowing LR, Ali RL, White JM: Systematic review processes and the management of opioid withdrawal. *Aust N Z J Public Health* 2000; 24(4): 427-431.
- Green AI, Tohen MF, Hamer RM, Strakowski SM, Lieberman JA, Glick I, y cols: First episode schizophrenia-related psychosis and substance use disorders: acute response to olanzapine and haloperidol. *Schizophr Res.* 2004; 66: 125-135.
- Green AI, Drake RE, Brunette MF, Noordsy DL: Schizophrenia and co-occurring substance use disorder. *Am J Psychiatry* 2007; 164(3):402-8.
- Green AI: Treatment of schizophrenia and comorbid substance abuse: pharmacologic approaches. *J Clin Psychiatry* 2006; 67 Suppl 7:31-5; quiz 36-7.
- Greenstein RA, Arndt IC, McLellan AT, O'Brien CP, Evans B: Naltrexone: A clinical perspective. *J. Clin. Psychiatry.* 1984; 45: 25-28.
- Griffith JD, Rowan-Szal GA, Roark RR, Simpson DD: Contingency management in outpatient methadone treatment: a meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 2000; 58: 55-66.

- Grote C, Pawliszyn J: Solid-phase microextraction for the analysis of human breath. *Annals of Chemistry* 1997; 69: 589-596.
- Gruber K, Chutuape MA, Stitzer ML: Reinforcement-based intensive outpatient treatment for inner city opiate abusers: a short-tern evaluation. *Drug Alcohol Depend* 2000; 57: 211-223.
- Grunberger J, Linzmayer L, Grunberger M, Saleti B: Pupillometry in clinical psychophysiological diagnosis. *Israeli Journal of Psychiatry of Related Science* 1992; 100-113.
- Grund J P, Kaplan C D, Adriaans N F: Needle sharing in The Netherlands: and ethnographic analysis. *Am J Public Health*. 1991 Dec. 81(12): 1602-1607.
- Gunne L M, Grönbladh L: The Swedish methadone maintenance program: a controlled study. *Drug and Alcohol Dependence* 1981. 7: 249-256.
- Gutiérrez E, Sáiz P, González P: Trastornos de personalidad en adictos a opiáceos en tratamiento con agonistas vs antagonistas. *Adicciones* 1998; 10(2):121-130.
- 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.
- Handelsman L, Aronson MJ, Ness R, Cochrane KJ, Kanof PD: The dysphoria of heroin addiction. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1992; 18: 275-87.
- Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG. Goodman and Gilman's The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York: McGraw-Hill; 2001.
- Harris DS, Jones RT, Welm S, Upton RA, Lin E, Mendelson J: Buprenorphine and naloxone co-administration in opiate-dependent patients stabilized on sublingual buprenorphine. *Drug Alcohol Depend* 2000; 61(1):85-94.
- Harris DS, Mendelson JE, Lin ET, Upton RA, Jones RT et al: Pharmacokinetics and subjective effects of sublingual buprenorphine, alone or in combination with naloxone: lack of dose proportionality. *Clinical Pharmacokinetics* 2004; 43(5): 329-340.
- Hasin SD, 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: 1195-1201.
- Hartz DT, Meek P, Piotrowski NA, Tusel DJ, Henke CJ, Delucchi K, Sees K, Hall, SM: A cost-effectiveness and cost-benefit analysis of contingency contracting-enhanced methadone detoxification treatment. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1999; 25: 207-218.

- Hawkins JD, Catalano RF, Gillmore MR, Wells EA: Skills training for drug abusers: generalization, maintenance, and effects on drug use. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1989; 57: 559-63.
- Haymin GJ. Changes in the criminal behavior of heroin addicts under treatment corporation: interim report on the first year of treatment. En: National Institute of Law Enforcement and Criminal Justice. *Heroin Use and Crime in a Methadone Maintenance Program*. Washington DC: US Department of Justice, 1973. p.1-56.
- Hendriks VM, van den Brink W, Blanken P, Bosman IJ, van Ree JH: Heroin self-administration by means of 'chasing the dragon': pharmacodynamics and bioavailability of inhaled heroin. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2001;11(3):241-52.
- Herrero S: Aspectos legales de la adicción a heroína. En: Fernández Miranda JJ, Torrens M: *Monografía opiáceos*. Adicciones 2005; 17 (2): 321-339.
- Higgins ST, Silverman K: *Motivating behavior change among illicit-drug abusers: Research on contingency management interventions*. Washington, DC: American Psychological Association, 1999.
- Higgins ST, Stitzer ML, Bigelow GE, Liebson IA: Contingent methadone delivery: effects on illicit-opiate use. *Drug Alcohol Depend* 1986; 17: 311-322.
- Holland S: *The effectiveness of the therapeutic community: A brief review*. 7th World Conference of Therapeutic Communities. Chicago: Gateway House, 1983.
- Hollister LE, Bearman JE, Duster TS, y cols: 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: 335-340.
- Hollonds GB, Oei TP, Turecek LR: An evaluation of behaviour therapy programme as an intervention treatment for the fear of withdrawal with heroin-dependent persons. *Drug and Alcohol Dependence* 1980; 5: 153-160.
- Holstein F, Waal H. DTES: Drug Taking Evaluation Scale. A simple scale for the evaluation of drug taking behaviour. *Acta Psychiat Scand* 1980; 61: 275-305.
- Howard B, Gutsein and Huda Akil: Opioid analgesics. En: Hardman J, Limbird LE. Goodman and Gilman's *The pharmacological basis of therapeutics*. 10^a Ed. New York: McGraw Hill; 2001.
- Hser YI, Anglin MD, Fletcher B: Comparative treatment effectiveness. Effects of program modality and client drug dependence history on drug use reduction. *J Subst Abuse Treat* 1998; 15: 513-23.

- Hubbard RL, Craddock SG, Anderson J: Overview of 5-year followup outcomes in the drug abuse treatment outcome studies (DATOS). *J Subst Abuse Treat* 2003; 25: 125-34.
- Hubbard RL, Marsden ME, Rachal JV, Harwood HJ, Caravanaugh ER, Ginzburg HM: Drug abuse treatment: A national study of effectiveness. Chapel Hill: University of North Carolina Press, 1989.
- Huestis MA: Judicial of hair tests for substances of abuse in the United States courts: scientific, forensic, and ethical aspects. *Therapeutic Drug Monitoring* 1996; 18: 456-459.
- Humeniuk R, Ali R, White J, Hall W, Farrell M: Proceedings of the expert workshop on induction and stabilisation of patients onto methadone. Monograph series no. 39. Adelaida (Australia), 2000.
- Hunt N: Indicators of the need for drug consumption rooms in the UK. York: Joseph Rowntree Foundation, 2006.
- Hunt N: The evaluation literature on drug consumption rooms. York: Joseph Rowntree Foundation, 2006.
- Iguchi MY, Belding MA, Morral AR, Lamb, RJ, Husband SD: Reinforcing operants other than abstinence in drug abuse treatment: an effective alternative for reducing drug use. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1997; 65: 421-428.
- Iguchi MY, Stitzer ML, Bigelow GE, Liebson IA: Contingency management in methadone maintenance: Effects of reinforcing and aversive consequences on illicit polydrug use. *Drug Alcohol Depend* 1988; 22: 1-7.
- Inturrisi CE, Max MB, Foley KM, Schultz M, Shin SU, Houde RW : The pharmacokinetics of heroin in patients with chronic pain. *N Engl J Med.* 1984;310:1213-7.
- Iraurgi I, Jimenez-Lerma JM, Herrera A, Murua F, Gutierrez M: Tasas de retención y consumo en un programa de antagonistas opiáceos. Un análisis de supervivencia. *Adicciones.* 1997; 9: 7-21.
- 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.
- Iraurgi Castillo I: Estimación de la calidad de vida en toxicomanías mediante el cuestionario MOS-SF-35: estructura factorial, consistencia interna y validez. *Rev Española drogodependencias* 1999; 24 (1): 31-45.
- Iraurgi Castillo I: Comparación del instrumento de salud SF-12 frente al SF-36 en pacientes en mantenimiento con metadona. *Adicciones* 2007; 19(1): 59-68.

- Jacobs EA & Bickel WK: Precipitated withdrawal in an opioid-dependent outpatient receiving alternate-day buprenorphine dosing *Addiction* 1999; 94(1): 140-141.
- Jenkins AJ, Keenan RM, Henningfield JE, Cone EJ: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of smoked heroin. *J Anal Toxicol.* 1994;18(6):317-30.
- Jiménez-Lerma JM, Landabaso MA, Iraurgi I, Ramírez MJ, Herrera A, Calle R, Arrazola X, Gutiérrez-Fraile M: Uso de antagonistas de los canales-L del calcio en desintoxicación a opiáceos. *Adicciones* 1999; 11(1): 37-42.
- Jiménez-Lerma JM, Ariño J, Iraurgi I y cols: Instrumentos e indicadores para procesos de desintoxicación/abstinencia. En: Iraurgi I y González F, eds. *Instrumentos de evaluación en drogodependencias*. Barcelona: Aula Médica, 2002.
- Johansson BA, Berglund M, Lindgren A: Efficacy of maintenance treatment with naltrexone for opioid dependence: a meta-analytical review. *Addiction* 2006; 101:491-503.
- Johnson RE, Strain EC & Amass L: Buprenorphine: how to use it right. *Drug Alcohol Depend* 2003; 70(Suppl. 2): S59-S77.
- Johnson RE, Jones HE, Fischer G: Use of buprenorphine in pregnancy: patient management and effects on the neonate. *Drug Alcohol Depend.* 2003; 70: S87-101.
- Johnson, RE, Strain, EC: Others medications for opioid dependence. En: Strain EC, Stitzer ML (eds). *Methadone treatment for opioid dependence*. Johns Hopkins University Press. Baltimore. 1999; 281-321.
- Jones HE, Haug NA, Stitzer ML, Svikis DS: Improving treatment outcomes for pregnant drug-dependent women using low-magnitude voucher incentives. *Addictive Behaviors* 2000; 25: 263-267.
- Jones HE, Wong CJ, Tuten M, Stitzer ML: Reinforcement-based therapy: 12-month evaluation of an outpatient drug-free treatment for heroin abusers. *Drug and Alcohol Dependence* 2005; 79: 119-128.
- Jones HE: Practical considerations for the clinical use of buprenorphine. *NIDA Science and Practice Perspectives* 2004; 2: 4-20
- Jones S, Dolan K A, Donoghoe M C, Stimson G V. Syringe exchange as a route into the other services and treatment. *Symposium: 2nd International Conference on the Reduction of Drug Related Harm, Barcelona, 1991.*
- Kakko J, Svanborg KD, Kreek MJ, Heilig M: 1-year retention and social function after buprenorphine-assisted relapse prevention treatment for heroin dependence in Sweden: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003; 361(9358):662-8.

- Kaltenbach K, Silverman N, Wapner R: Mantenimiento con metadona y embarazo. En Parrino MW. Manual de tratamiento con metadona. Barcelona: Publicaciones Grup Igia, 1997.
- Kandall SR, Doberczak TM, Jantunen M, Stein J: The methadone-maintained pregnancy. *Clin Perinatol.* 1999; 26(1): 173-183.
- Kane FJ Jr, Pokorny A: Mental and emotional disturbance with pentazocine (Talwin) use. *South Med J.* 1975; 68: 808-11.
- Kanof PD, Aronson MJ, Ness R: Organic mood syndrome associated with detoxification from methadone maintenance. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 423-8.
- Kapur BM: Drug-testing methods and clinical interpretation of test results. *Bulletin of Narcotics* 1993; 45: 115-154.
- Kasvikis Y, Bradley B, Powell J, Marks I, Gray JA: Postwithdrawal exposure treatment to prevent relapse in opiate addicts: A pilot study. *International Journal of the Addictions* 1991; 26: 1187-1195.
- Katz EC, Gruber K, Chutuape MA, Stitzer ML: Reinforcement-based outpatient treatment for opiate and cocaine abusers. *J Subst Abuse Treat* 2001; 20: 93-98.
- Keene J, Stimson S: Evaluation of syringe-exchange for HIV prevention among injecting drug users in rural and urban areas of Wales. *Journal of Addictions* 1993; 88:1063-1070.
- Kellogg S H, Burns M, Coleman P, Stitzer M, Wale JB, Kreek MJ: Something of value: the introduction of contingency management interventions into the New York City Health and Hospital Addiction Treatment Service. *J Subst Abuse Treat* 2005; 28: 57-65.
- Khantzian EJ: The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry.* 1985;142(11):1259-64.
- Kidorf M, Stitzer ML: Contingent use of take-homes and split-dosing to reduce illicit drug use of methadone patients. *Behavior Therapy* 1996; 27: 41-51.
- Kimber J, Dolan K, Can Beek I, Hedrich D, Zurhold H: Drug consumption facilities: an update since 2000. *Drug and Alcohol Review* 2003 Jun;22(2) 227-33.
- King VL, Kidorf MS, Stoller KB, Brooner RK: Influence of psychiatric comorbidity on HIV risk behaviors: changes during drug abuse treatment. *J Addictive Dis* 2000; 19:65-83.
- Kintz P: Drug testing in addicts: a comparison between urine, sweat, and hair. *Therapeutic Drug Monitoring* 1996; 18: 450-455.

- Kirby KC, Amass L, McLellan AT: Disseminating contingency-management research to drug abuse treatment practitioners. En S.T. Higgins y K. Silverman (Eds.), *Motivating behavior change among illicit-drug abusers: Research on contingency management interventions* (pp.327-344). Washington, DC: American Psychological Association, 1999.
- Kleber HD: Clinical aspects of the use of narcotic antagonists: the state of the art. *Int J Addict.* 1977; 12: 857-861.
- Kleber HD: Naltrexone. *J. Subst. Abuse Treat.* 1985; 2: 117-122.
- Kleber HD, Kosten TR: Naltrexone induction: Psychologic and pharmacologic strategies. *J. Clin. Psychiatry* 1984; 45: 29-38.
- Kleber HD, Kosten TR, Gaspari J, Topazian M: Nontolerance to the opioid antagonism of naltrexone. *Biol. Psychiatry.* 1985; 20: 66-72.
- Kokkevi A, Hartgers C. EuropASI: european adaptation of a multidimensional assessment instrument for drug and alcohol dependence. *Eur Addict Res* 1995; 1: 208-210.
- Kooyman M: *The Therapeutic Community for addicts. Intimacy, parent involvement and treatment success.* Amsterdam: Swets & Zeitlinger, 1993.
- Kosten TR, Fiellin DA: U.S. National Buprenorphine Implementation Program. Buprenorphine for office-based practice: consensus conference overview. *Am J Addict.* 2004; 13 Suppl 1: S1-7.
- Kosten TR, Kleber HD: Buprenorphine detoxification from opioid dependence: A pilot study. *Lif. Sci.* 1988; 42: 635-641.
- Kosten TR, Schottenfeld R, Ziedonis D & Falcioni J: Buprenorphine versus methadone maintenance for opioid dependence. *J Nerv Ment Dis* 1993; 181(6): 358-364.
- Kraigher D, Ortner R, Eder H, Schindler S, Fischer G: Slow-release morphine hydrochloride for maintenance therapy of opioid dependence. *Wiene Klinische Wochenschrift* 2002;114:904-10.
- Kraigher D, Jagsch R, Gombas W, Ortner R, Eder H, Primorac A y cols: Use of slow-release morphine for the treatment of opioid dependence. *Eur Addict Res* 2005;11:145-51.
- Krantz MJ, Kutinsky HB, Robertson AD, Mehler PS: Dose-related effects of methadone on QT prolongation in a series of patients with torsade de pointes. *Pharmacotherapy* 2003; 23(6):802-805.
- Kuhlman JJ, Levine B, Johnson RE, Fudala PJ & Cone EJ: Relationship of plasma buprenorphine and norbuprenorphine to withdrawal symptoms during dose induction, maintenance and withdrawal from sublingual buprenorphine. *Addiction* 1998; 93(4): 549-559.

- Krupitsky EM, Zvartau EE, Masalov DV, Tsoi MV, Burakov AM, Egorova VY, y cols: Naltrexone for heroin dependence treatment in St. Petersburg, Russia. *J Subst Abuse Treat.* 2004; 26: 285-294.
- Krupitsky EM, Zvartau EE, Masalov DV, Tsoy MV, Burakov AM, Egorova VY, y cols: Naltrexone with or without fluoxetine for preventing relapse to heroin addiction in St. Petersburg, Russia. *J Subst Abuse Treat.* 2006; 31: 319-328.
- Lahmeyer HW, Steingold RG: Medical and psychiatric complications of pentazocine and tripeleennamine abuse. *J Clin Psychiatry* 1980; 41: 275-8.
- Laudet Ab, Mogura S, Vogel Hs, Knight E: Recovery challenges among dually diagnosed individuals. *J Subst Abuse Treat* 2000; 18:321-9.
- Leavitt SB: Does methadone maintenance treatment affect heart health? Special Report. *Addiction Treatment Forum* 2001.
- Leavitt SB, Shinderman M, Maxwell S, Eap CB, Paris P: When “Enough” is not enough. New perspectives on optimal methadone maintenance dose. *Mt Sinai J Med* 2000; 67: 404-411.
- Legarda JJ, Gossop MA: 24-h inpatient detoxification treatment for heroin addicts: a preliminary investigation. *Drug Alcohol Depend.* 1994; 35: 31-33.
- Lejeune C, Simmat-Durand L, Gourarier L, Aubisson S: Prospective multicenter observational study of 260 infants born to 259 opiate-dependent mothers on methadone or high-dose buprenorphine substitution. *Drug Alcohol Depend* 2006; 82(3):250-7.
- Lejoyeux M, Mourad I, Ades J: [Psychiatric disorders induced by drug dependence other than alcohol *Encephale* 2000; 26: 21-7.
- Lerner A, Sigal M, Bacalu A, Shiff R, Burganski I, Gelkopf M: A naltrexone double blind placebo controlled study in Israel. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 1992; 29: 36-43.
- Levine d, Brown P: Infectious in injecting drug users. In Mendell, Douglas and Barnett's Principles and practice of infectious diseases. 6th ed. Philadelphia: Churchill Livingstone, 2005.
- Lewis JW: Buprenorphine. *Drug Alcohol Depend* 1985; 14(3-4):363-72.
- Li L, Levine B, Smialek JE: Fatal methadone poisoning in children: Maryland 1992-1996. *Subst Use Misuse* 2000; 35(9):1141-8.
- Li Y, Wang X, Tian S, Guo CJ, Douglas SD, Ho WZ: Methadone enhances human immunodeficiency virus infection of human immune cells. *J Infect Dis.* 2002; 1,185(1):118-22
- Ling W, Wesson DR: Naltrexone treatment for addicted health-care professionals: A collaborative private practice experience. *J. Clin. Psychiatry.* 1984; 45: 46-48.

- Ling W, Wesson DR, Charuvastra C, Klett CJ: A controlled trial comparing buprenorphine and methadone maintenance in opioid dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53:401-407.
- Lintzeris N, Clark N, Winstock A, Dunlop A, Muhleisen P, Gowing L y cols: National Clinical Guidelines and Procedures for the Use of Buprenorphine in the Treatment of Opioid Dependence. Canberra: Commonwealth of Australia. 2006
- Loimer N, Schmid R, Lenca K, Ladimer K: Acute blocking of naloxone precipitated opiate withdrawal symptoms by methohexitone. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 748-752.
- Loimer N, Hofmann P y Chaudry HR: Nasal administration of naloxone for detection of opiate dependence. *J Psych Res* 1992; 26: 39-43.
- Loimer N, Hofmann P, Claudhry H: Ultrashort non invasive opiate detoxification. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 839.
- López-Ibor Aliño JJ, Pérez Urdaniz A, Rubio Larrosa V: IPDE. International Personality Disorder Examination. Madrid: Meditor, 1996.
- Loranger AW, Sartorius N, Andreoli A y cols: The International Personality Disorder Examination. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 215-224.
- Lozano OM, Rojas A, Pérez C y cols: Test para la evaluación de la calidad de vida en adictos a sustancias psicoactivas (TECVASP). *Trastornos adictivos* 2007; 9(2): 97-108.
- Lucas R: Versión española del WHOQOL. Madrid: Ergón, 1998.
- Lukoff IF, Quatrone D: Heroin use and crime in a methadone maintenance treatment program: a two year follow-up of the addiction research and treatment corporation program. En: National Institute of Law Enforcement and Criminal Justice. *Heroin Use and Crime in a Methadone Maintenance Program: an interim report*. Washington, DC: US Department of Justice, 1973. p.62-110.
- Madoz-Gúrpide A, Ochoa E, Baca-García E: Revisión de la efectividad de los programas de mantenimiento con naltrexona: parámetros de evaluación, perfiles de indicación y factores asociados. *Med Clin (Barc)*. 2002; 119: 351-355.
- Madoz-Gúrpide A, Ochoa E: Perfil del paciente consumidor de opiáceos. Revisión de una década. *Actas Españolas de Psiquiatría* 2003; 31(5):263-271.
- Madoz-Gúrpide A, Barbudo E, Leira M, Navío M, Villoria L, Ochoa E: Características de la adicción como factor pronóstico en el tratamiento de la dependencia de opiáceos. *Actas Esp Psiquiatr*. 2004; 32: 199-210.

- Magura S, Casriel C, Goldsmith DS, Strug DL, Lipton DS: Contingency contracting with poli-drug abusing methadone patients. *Addictive Behaviors* 1988; 13: 113-118.
- Malcolm R, O'Neil PM, Von JM, Dickerson PC: Naltrexone and dysphoria: A double-blind placebo controlled trial. *Biol Psychiatry*. 1987; 22: 710-716.
- Malcolm R, Gabel T, Morton A: Idiosyncratic reaction to naltrexone augmented by thioridazine (letter). *Am. J. Psychiatry*. 1988; 145: 773-774.
- March JC, Oviedo-Joekes E, Romero M, Gomez M, Rodriguez S, Leon MI, Rodríguez C; Equipo PEPSA: [The experimental drug prescription program in Andalusia [PEPSA]: procedure for recruiting participants] *Gac Sanit*. 2004;18(3):245-7
- March JC, Oviedo-Joekes E, Perea-Milla E, Carrasco F; PEPSA team: Controlled trial of prescribed heroin in the treatment of opioid addiction. *J Subst Abuse Treat*. 2006;31(2):203-11.
- Marchesi GF, Santone G, Cotani P, Giordano A, Chelli F: The therapeutic role of naltrexone in negative symptom schizophrenia. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat*. 1995; 19: 1239-1249.
- Marissen MA, Franken IH, Blanken P, van den Brink W, Hendriks VM: Cue exposure therapy for the treatment of opiate addiction: results of a randomized controlled clinical trial. *Psychotherapy and Psychosomatics* 2007; 76: 97-105
- Markez I, Iraurgi I, Poo M: Programas de mantenimiento con metadona en el País Vasco: dispositivos específicos y oficinas de farmacia. *Trastornos adictivos* 2002; 4 (3):171-180.
- Markham T, Rudenstine S, Stancliff S, Sherman S, Nandi V, Clear A, Galea S: Overdose prevention for injection drug users: Lessons learned from naloxone training and distribution programs in New York City, *Harm Reduction Journal* 2007Jan; 4:3.
- Marlatt GA: Integrating contingency management with relapse prevention skills. Comment on Silverman et al. (2001). *Experimental and Clinical Psychopharmacology*. 2001; 9: 33-34.
- Marlatt GA, Gordon JR: *Relapse prevention. Maintenance strategies in the treatment of addictive behaviors*. New York: The Guilford Press, 1985.
- Marsch La: The efficacy of methadone maintenance interventions in reducing illicit opiate use, HIV risk behavior and criminality: a meta-analysis. *Addiction* 1998; 93(4):515-32.
- Marsden J, Gossop M, Stewart D, Rolfe A, Farrell M: Psychiatric symptoms among clients seeking treatment for drug dependence. Intake data from

- the National Treatment Outcome Research Study. *Br J Psychiatry* 2000; 176:285-9.
- Marsden J, Gossop M, Stewart D y cols: The Maudsley Addiction Profile (MAP). *Addiction* 1998; 93: 1857-1867.
- Marset M: Los programas de prescripción de heroína. *Adicciones*. 2005;17 (suplem 2), 235-256
- Marrazzi MA, Wroblewski JM, Kinzie J, Luby ED: High-dose naltrexone and liver function safety. *Am J Addict*. 1997; 6: 21-29.
- Martin WR, Gorodetzky CW: Demonstration of tolerance to and physical dependence on N-allylnormorphine (nalorphine). *J. Pharmacol. Exp. Ther.* 1965; 152: 437-442.
- Martinez-Abad M, Delgado Gomis F, Ferrer JM, Morales-Olivas FJ: Ranitidine-induced confusion with concomitant morphine. *Drug Intell Clin Pharm.* 1988; 22: 914-5.
- Martinez-Raga J, Sabater A, Pérez-Galvez B, Castellano M, Cervera G: Add-on gabapentin in the treatment of opiate withdrawal. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2004; 28(3): 599-601.
- Mattick RP, Breen C, Kimber J. y cols: Methadone maintenance versus no methadone maintenance for opioid dependence. [Protocol] *Cochrane Drugs and Alcohol Group. Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3).
- Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M: Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2005
- McAuliffe WE, Chien JMN, Launer E, Friedman R, Feldman B: The Harvard group aftercare program: Preliminary evaluation results and implementation issues. En R.S. Ashery (Ed.), *Progress in the development of cost-effective treatment for drug abusers (NIDA Research Monograph Series, n° 58 (pp. 147-156). Rockville, MD: National Institute on Drug Abuse, 1985.*
- McLellan AT, Kushner H, Metzger D y cols. The fifth edition of the Addiction Severity Index, *J Subst Abuse Treat* 1992; 9: 199-213.
- McLellan AT, Luborsky L, Cacciola J, Griffith J, Evans F, Barr HL, O'Brien,CP: New data from the Addiction Severity Index: Reliability and validity in three centers, *Journal of Nervous and Mental Disease* 1985; 173 (7): 412-423.
- McLellan AT: Moving toward a "third generation" of contingency management studies in the drug abuse treatment field. Comment on Silverman et al. (2001). *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 2001; 9: 29-32.
- McNicholas L. Clinical Guidelines for the Use of Buprenorphine in the Treatment of Opioid Addiction. *Treatment Improvement Protocol (TIP) Series 40.*

- DHHS Publication No. (SMA) 04-3939. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration, 2004.
- Meadway C, George S, Braithwaite R. Opiate concentrations following ingestion of poppy seed products-evidence for 'the poppy seed defence. *Forensic Science International* 1998; 96:29-38.
- Meltzer JD, Katz SE: Methadone patients: dosage, psychopathology, and research participation. *Int J Addictions* 1980 Oct;15(7):1097-102.
- Messina N, Wish E, Nemes S: Predictors of treatment outcomes in men and women admitted to a therapeutic community. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse* 2000; 26: 207-27.
- Meyer MC, Straughn AB, Lo MW, Schary WL, Whitney CC: Bioequivalence, dose-proportionality and pharmacokinetics of naltrexone after oral administration. *J. Clin. Psychiatry* 1984; 45: 15-19.
- Mello NK & Mendelson JH: Buprenorphine suppresses heroin use by heroin addicts. *Science* 1980; 207(4431): 657-659.
- Metrebian N, Carnwath T, Stimson GV, Storz T: Survey of doctors prescribing diamorphine (heroin) to opiate-dependent drug users in the United Kingdom. *Addiction* 2002;97(9):1155-61.
- Miller RR: Clinical effects of pentazocine in hospitalized medical patients. *J Clin Pharmacol.* 1975; 15: 198-205.
- Miller SC: Dextromethorphan psychosis, dependence and physical withdrawal. *Addict Biol.* 2005; 10: 325-7.
- Millon T: MCMI-II, Inventario Clínico Multiaxial de Millo-II. Madrid: TEA, 1999.
- Moeller MR. Hair analysis as evidence in forensic cases, *Therapeutic Drug Monitoring* 1996; 18: 444-449.
- Mino A: Les nouvelles politiques de la drogue exemple genevois. *Psychiatrie de l'enfant* 1994; 37(2):577-99
- Mino A: Evolución de las políticas asistenciales en drogodependencias. En: Contextos, sujetos y drogas: Un manual sobre drogodependencias. Grupo IGIA y cols. Barcelona: Ayuntamiento de Barcelona y FAD, 2000.
- Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M, Kirchmayer U, Verster A: Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006; 1: Art. NO.: CD001333.
- Mintzer MZ, Stitzer ML: Cognitive impairment in methadone maintenance patients. *Drug Alcohol Depend.* 2002; 67: 41-51.
- Mitchell TB, White JM, Somogyi AA, Bochner F: Comparative pharmacodynamics and pharmacokinetics of methadone and slow-release oral morphine

for maintenance treatment of opioid dependence. *Drug Alcohol Dependend* 2003;72:85-94

Mtchell 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(8):940-5.

Moffat AC, Jackson JV, Moss MS y Widdop: *Clarks Isolation and Identification of Drugs*. London: The Pharmaceutical Press, 1986.

Moos RH, Pettit B, Gruber V: Longer episodes of community residential care reduce substance abuse patients' readmission rates. *Journal of Studies on Alcohol* 1995; 56: 433-443.

Moos RH, King MJ, Patterson MA: Outcomes of residential treatment of substance abuse in hospital and community based programs. *Psychiatric Services* 1996: 47: 68-74.

Muga R, Tor J, Forteza-Rei J, Jacas C, Altes J, Mestre L: Comparative effectiveness of alpha-2 adrenergic agonists (clonidine-guanfacine) in the hospital detoxification of opiate addicts. *Med Clin (Barc)*. 1990; 94(5): 169-172.

Nabel EG. Section 1, Chapter 64: Approach to the patient with cardiovascular disorders. In: Humes HD (ed). *Kelly's Textbook of Internal Medicine*. 4th Ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2000.

National Institute on Drug Abuse: *Principles of drug addiction treatment*. Washington: US Department of Health and Human Services, 1999.

National Institute on Drug Abuse: *Therapeutic Community*. National Institute on Drug Abuse Research Report Series. Washington: US Department of Health and Human Services, 2002.

National Institute on Drug Abuse. *Heroin Abuse and Addiction*. Research Report Series. Washington: US Department of Health and Human Services; 2005.

Nemes S, Wish ED, Messina N: Comparing the impact of standard and abbreviated treatment in a therapeutic community. Findings from the district of Columbia treatment initiative experiment. *J Subst Abuse Treat* 1999; 17: 339-47.

Neto D, David M, Sardinha L, Cantante S: Naltrexone in the ambulatory treatment of heroin addicts. *Communication in Congress of International Federation of Psychiatric Epidemiology*. Lisboa: 1993.

Newman R G, Whitehill W B: Double-blind comparison of methadone and placebo maintenance treatments of narcotics addicts in Hong Kong. *Lancet* 1979 Sept. 8; 2(8141):485-8

Ng B, Alvear M: Dextropropoxyphene addiction-a drug of primary abuse. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1993; 19(2): 153-158.

- NSW Drug Strategy. Sydney. En: Contextos, sujetos y drogas: Un manual sobre drogodependencias. Camberra: NSW Department of Health. 1991-Grupo IGIA y cols. Barcelona: Ayuntamiento de Barcelona y FAD, 2000.
- Nunes EV, Rothenberg JL, Sullivan MA, Carpenter KM, Kleber HD: Behavioral therapy to augment oral naltrexone for opioid dependence: a ceiling on effectiveness? *Am J Drug Alcohol Abuse* 2006; 32: 503-517.
- O'Brien CP: Trexan in opioid addiction. *A Comprehensive Product Monograph*. 1984; 1-54.
- O'Brien CP, Greenstein RA: Treatment approaches: opiate antagonists. En: *Substance Abuse: Clinical problems and perspectives*. Lowinson JH, Ruiz P (eds). Baltimore: 1981.
- Observatorio Europeo de las drogas y las Toxicomanías: El problema de la drogodependencia en la Unión Europea y en Noruega. Informe anual 2005. Luxemburgo: Observatorio Europeo de las drogas y las Toxicomanías, 2005.
- 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: 207-214.
- Ochoa E, Arias F, Ciudad A, Martín MJ: Deshabitación con naltrexona en la dependencia de opiáceos: un estudio evolutivo. *Rev Esp Drogodep*. 1993; 18: 233-246.
- Ochoa E: Comorbilidad en la dependencia de opiáceos: introducción. *Monografías de Psiquiatría* 1999; 10 (4): 1.
- Ochoa E, Arias F: Consumo de alcohol en dependientes de opiáceos en tratamiento con naltrexona. *Actas Esp Psiquiatr*. 2000; 28: 239-249.
- Ochoa E: Seguridad de la naltrexona: toxicidad hepática y efectos secundarios. En: *Antagonistas opiáceos en las dependencias*. Ochoa E (ed). Barcelona: 2001.
- Ochoa E, Arias F: Uso clínico de la naltrexona en la dependencia de opiáceos. En: *Antagonistas opiáceos en las dependencias*. Ochoa E (ed). Barcelona: 2001.
- Ochoa E: Desintoxicación ultracorta bajo sedación profunda en dependientes de opiáceos. *Trastornos adictivos* 2001; 3 (monográfico 1); 44-53.
- Ochoa E: Uso de antipsicóticos en drogodependientes. *Actas Esp Psiquiatr* 2001; May-Jun; 29(3):172-85.
- Ochoa E, Salvador E, Madoz-Gúrpide A, Lázaro M: Desintoxicación de dosis elevadas de metadona en UDH. *Experiencia clínica* 2007.

- O'Connor PG: Methods of detoxification and their role in treating patients with opioid dependence. *JAMA* 2005; 294(8): 961-963.
- O'Farrell TJ, Fals-Stewart W: Behavioral couples therapy for alcoholism and drug abuse. *J Subst Abuse Treat* 2000; 18: 51-54.
- O'Farrell TJ, Fals-Stewart W Behavioral couples and family therapy for substance abusers. *Current Psychiatry Reports* 2002; 4:371-376.
- Olmos-Espinosa R, Madoz-Gúrpide A, OchoaE: Situación al año de los adictos a opiáceos que siguieron tratamiento ambulatorio tras desintoxicación hospitalaria. *Adicciones* 2001; 137(2): 173-178.
- O'Rourke RA, Shaver JA, Silverman ME. Part 2, Chapter 10: The history, physical examination, and cardiac auscultation. In: *Hurst's The Heart*. New York: McGraw-Hill, 2003.
- Organización Mundial de la Salud (OMS): Clasificación Internacional de Enfermedades (ed 10). Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Madrid: Meditor, 1992.
- Ortelli D, Rudaz S, Chevalley Af, Mino A, Deglon JJ, Balant L y cols: Enantioselective analysis of methadone in saliva by liquid chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr* 2000; 871: 163-172.
- Othmer E, Othmer SC: *La entrevista clínica*. Barcelona: Masson, 1998.
- Overall JE, Gorhan DR: The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychol Report* 1962; 10: 799-812.
- Pani PP, Pirastu R, Ricci A, Gessa Gl: Prohibition of take-home dosages: negative consequences on methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend* 1996;41(1): 81-4.
- Parrino MW: Status report from the American Methadone Treatment Association. *J Psychoactive Drugs*. 1994 Apr-Jun;26(2):117-8.
- Payte JT, Khuri ET: Treatment Duration and Patient Retention. En: Parrino MW, Consensus Panel Chair (eds). *State Methadone Maintenance Treatment Guidelines*. U.S. Department of Health and Human Services. Rockville: SAMHSA, 1992.
- Pearson EC, Woosley RL: QT prolongation and torsade de pointes among methadone users: reports to the FDA spontaneous reporting system. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety* 2005;14(11):747-753.
- Pedreira JD, Castro A: Síndrome de Inmunodeficiencia adquirida. En: Fernández Miranda JJ, Torrens Melich M (Editores). *Monografía opiáceos*. *Adicciones* 2005; 17(2):151-166.
- Peirce JM, Petry NM, Stitzer ML, Blaine J, Kellogg S, Satterfield F, Schwartz M, Krasnansky J, Pencer E, Silva-Vazquez L, Kirby KC, Royer-Malvestuto C, Roll J M, Cohen A, Copersino M L,

- Kolodner K, Li R: Effects of lower-cost incentives on stimulant abstinence in methadone maintenance treatment: a National Drug Abuse Treatment Clinical Trials Network study. *Arch Gen Psych* 2006; 63: 201-208.
- Peles E, Schreiber S, Adelson M: Variables associated with perceived sleep disorders in methadone maintenance treatment (MMT) patients. *Drug Alcohol Depend*. 2006; 82: 103-10.
- Pereiro C: Muerte por reacción aguda tras consumo de drogas en Galicia (1992-1997). Santiago de Compostela: Ed. Universidad de Santiago, 1999.
- Pereiro Gómez C, Jiménez de Lerma JM, López Melero N, Llorente del Pozo JM, Sanz Sanz, MA: Opiáceos: desintoxicación, programas libres de drogas y con naltrexona, comunidades terapéuticas. En: Fernández JJ, Gutiérrez E y Marina PA (Coor.): *Actuaciones clínicas en trastornos adictivos* (pp. 243-301). Barcelona: Aula Médica, 2002.
- Pereiro C, Bermejo A y López B: Muerte por sobredosis: de la reacción aguda tras consumo de opiáceos a la muerte asociada al policonsumo. En: Fernández Miranda JJ, Torrens Melich M (Editores): *Monografía opiáceos. Adicciones 2005*; 17(2):151-166.
- Pereiro C: Consumo de menos riesgo: Técnicas de inyección más segura y prevención de sobredosis. En: Fernández Miranda JJ, Torrens Melich (Editores): *Monografía opiáceos. Adicciones 2005*; 17(2).
- Pérez Álvarez M: *Tratamientos psicológicos*. Madrid: Universitas, 1996.
- Perez de los Cobos J, Martin S, Etcheberrigaray A, Trujols J, Batlle F, Tejero A y cols: A controlled trial of daily versus thrice-weekly buprenorphine administration for the treatment of opioid dependence. *Drug Alcohol Depend* 2000; 59: 223-233.
- Pérez de los Cobos Peris J: Comparación entre desintoxicaciones ultracortas y convencionales en la dependencia de opioides. *Trastornos adictivos* 2001; 3 (monográfico 1); 67-72.
- Petry NM: Challenges in the transfer of contingency management techniques. Comment on Silverman et al. (2001). *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 2001; 9: 29-32.
- Petry NM, Martin B, Cooney JL, Kranzler HR: Give them prizes, and they will come: contingency management for treatment of alcohol dependence. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2000; 68: 250-257.
- Phan O, Sanchez M, Bouthillon-HeitzmannP: Absence of correlation between mental disorders and high-dose buprenorphine. A case-control study] *Presse Med*. 2005; 34: 711-8.
- Pichini S, Altieri I, Zuccaro P, Pacifici R: Drug monitoring in non-conventional biological fluids and matrices. *Clinical Pharmacokinetics* 1996; 30: 211-228.

- Pinet C: Metadona y embarazo En: Colom J, Duro P: Tractament de manteniment de metadona. Manual de pràctica clínica. Barcelona: Generalitat de Catalunya. Departament de Salut, Barcelona 2005.
- Pinkofsky HB, Hahn AM, Campbell FA, Rueda J, Daley DC, Douaihy AB: Reduction of opioid-withdrawal symptoms with quetiapine. *J Clin Psychiatry* 2005; 66(10): 1285-1288.
- Pino C: Desintoxicación rápida de opiáceos. Estudio descriptivo sobre cincuenta pacientes heroinómanos y su seguimiento a uno, tres y seis meses. *Psiquiatría Pública*. 1996; 8: 279-291.
- Piotrowski NA, Tusel DJ, Sees KL, Reilly PM, Banys P, Meek P, Hall SM: Contingency contracting with monetary reinforcers for abstinence from multiple drugs in a methadone program. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 1999; 7: 399-411.
- Powell J, Gray J, Bradley B: Subjective craving for opiates: evaluation of a cue exposure protocol for use with detoxified opiate addicts. *British Journal of Clinical Psychology* 1993; 32: 39-53.
- Preston KL, Silverman K, Umbricht A, DeJesus A, Montoya ID, Schuster CR: Improvement in naltrexone treatment compliance with contingency management. *Drug and Alcohol Dependence* 1999; 54: 127-135.
- Preston KL, Umbricht A, Epstein DH. Methadone dose increase and abstinence reinforcement for treatment of continued heroin use during methadone maintenance. *Archives of General Psychiatry* 2000; 57: 395-404.
- Preston A: *The Methadone Briefing*. London: Island Press, 1996.
- Preston A. *Drug Team West Dorset Community alcohol and drug advisory service, Dorchester. The methadone briefing*. UK: Island Press. 1996.
- Pull CB, Ittchen HU: The CIDI, SCAN and the IPDE: Structured diagnostic interviews for ICD-10 and DSM-III-R. *European Psychiatry* 1991; 6: 227-285.
- 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.
- Raistrick D, Dunbar G, Davidson R: Development of a questionnaire to measure alcohol dependence. *British Journal of Addiction* 1983; 78: 89-95.
- Rawson RA, Glazer M, Callahan EJ, Liberman RP: Naltrexone and behavior therapy for heroin addiction. *NIDA Res. Monogr. Ser.* 1979; 25: 26-43.
- Reed LJ, de Wet C, Bearn J: Prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: replacement therapies need to be tested on a level playing field. *BMJ*. 2004; 24;328(7433):228.

- Reed LJ, Glasper A, de Wet CJ, Bearn J, Gossop M: Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opiate withdrawal: possible advantages of buprenorphine for the treatment of opiate-benzodiazepine codependent patients? *J Clin Psychopharmacol.* 2007;27(2): 188-92
- Rehm J, Gschwend P, Steffen T, Gutzwiller F, Dobler-Mikola A, Uchtenhagen A: Feasibility, safety, and efficacy of injectable heroin prescription for refractory opioid addicts: a follow-up study. *Lancet* 2001 27; 358(9291): 1417-23.
- 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.
- Resnick RB, Volavka J, Freedman AM, Thomas M: Studies of EN-1639A (Naltrexone): a new narcotic antagonist. *Am. J. Psychiatry.* 1974; 131: 646-650.
- Resnick RB, Washton AM, Stone-Washton N: Psychotherapy and naltrexone in opioid dependence. *NIDA Res. Monogr.* 1980; 34: 109-115.
- Reynaud M, Tracqui A, Petit G, Potard D, Courty P: Six deaths linked to misuse of buprenorphine-benzodiazepine combinations. *Am J Psychiatry* 1998; 155(3):448-9.
- Rhoades HM, Creson D, Elk R, Schmitz J, Grabowski J: Retention, HIV risk, and illicit drug use during treatment: methadone dose and visit frequency. *Am J Public Health* 1998; 88(1):34-9.
- Ribalta E, Terradas A, Casas M: Tratamiento de Desintoxicación de Opiáceos. En: Cadafalch J, Casas M., eds. *El Paciente Heroinómano en el Hospital General.* Madrid: Plan Nacional de Drogas del Ministerio de Sanidad y Consumo 1993; 71-83.
- Robins LN, Wing J, Wittchen H-U, Helzer JE y cols: The Composite International Diagnostic Interview: an epidemiological instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Archives of General Psychiatry* 1988; 45: 1069-1077.
- Robles, E, Stitzer ML, Strain EC, Bigelow GE, Silverman K: Voucher-based reinforcement of opiate abstinence during methadone detoxification. *Drug Alcohol Depend* 2002; 65: 179-189.
- Rodríguez-Llera MC, Domingo-Salvany A, Brugal MT, Silva TC, Sánchez-Nuibó A, Torrens M; ITINERE Investigators: Psychiatric comorbidity in young heroin users. *Drug Alcohol Depend* 2006; 84:48-55..
- Rodríguez-Martos A: Reflexiones sobre los programas de mantenimiento con metadona. *Adicciones* 1994; 6: 353-72.
- Roncero C, Casas M: Eficacia Clínica de la buprenorfina. *Trastornos adictivos* 2005; 7(1): 23-26.

- Roncero-Alonso C, Sáez-Francas N, Castells-Cervello X, Casas-Brugué M: Morfina en el tratamiento de los pacientes dependientes de opiáceos. *Rev Clin Española* 2007; 207(4): 194-96.
- Roozen HG, Kerkhof AJFM, Vand den Brink W: Experiences with an outpatient relapse program (Community Reinforcement Approach) combined with naltrexone in the treatment of opioid-dependence: effect on addictive behaviors and the predictive value of psychiatric comorbidity. *Eur Addict Res.* 2003; 9: 53-58.
- Roozen HG, de Waart R, van der Windt AWM, van den Brink W, de Jong CAJ, Kerkhof JFM: A systematic review of the effectiveness of naltrexone in the maintenance treatment of opioid and alcohol dependence. *Eur Neuropsychopharmacol.* 2006; 16: 311-323.
- 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; 23:351-360.
- Rounsaville BJ, Glazer W, Wilber CH, Weissman MM, Kleber HD: Short-term interpersonal psychotherapy in methadone-maintained opiate addicts. *Archives of General Psychiatry* 1983; 40: 629-36.
- Rubio Valladolid G, Jiménez-Arriero MA, Ponce Alfaro G: Consideraciones éticas en las desintoxicaciones ultracortas. *Trastornos adictivos* 2001; 3 (monográfico 1): 73-77.
- San L, Arranz B: Pros and cons of ultrarapid opiate detoxification. *Addiction.* 1999; 94(8): 1240-1241.
- Rubio G, Casas M: Revisión del tratamiento de la esquizofrenia en individuos con abuso de drogas. *Actas Esp Psiquiatr* 2001; 29(2):124-130.
- San L, Cami J, Peri JM, Mata R, Porta M: Efficacy of clonidine, guanfacine and methadone in the rapid detoxification of heroin addicts: a controlled clinical trial. *Br J Addict.* 1990; 85(1): 141-147.
- San L, Torrens M: Protocolo de la unidad de desintoxicacion hospitalaria del Hospital del Mar. 1990. Barcelona. (documento no publicado)
- San L, Cami J, Fernandez T, Olle JM, Peri JM & Torrens M: Double blind assessment of buprenorphine withdrawal in opiate-addicts. *NIDA Research Monograph* 1991; 105: 455.
- San L, Pomarol G, Peri JM, Olle JM, Cami J: Follow-up after a six-month maintenance period on naltrexone versus placebo in heroin addicts. *Br. J. Addict.* 1991; 86: 983-990.

- San L, Fernández T, Cami J, Gossop M: Efficacy of methadone versus methadone and guanfacine in the detoxification of heroin-addicted patients. *J Subst Abuse Treat.* 1994; 11(5): 463-469.
- San L, Puig M, Bulbena A, Farre M: High risk of ultrashort noninvasive opiate detoxification. *Am J Psychiatry* 1995; 152(6): 956.
- San L, Arranz B: Pros and cons of ultrarapid opiate detoxification. *Addiction.* 1999; 94(8): 1240-1241.
- San L: Evolución de la dependencia de heroína y su asistencia en España. En: Fernández Miranda JJ, Torrens M: Monografía opiáceos. *Adicciones* 2005; 17 (2): 9-20.
- Sáiz PA, González MP, Bascarán MT y cols: Instrumentos de evaluación en la dependencia de heroína. En: Fernández JJ y Torrens M (Eds). Monografía opiáceos. *Adicciones* 2005; 17(2): 81-94.
- Salvador-Carulla L: Assessment Instruments in Psychiatry: Description and Psychometric Properties en: Thornicroft G, Tansella M. (Eds.) *Mental Health Outcome Measures.* Nueva York: Springer-Verlag, 1996.
- Sanchez-Carbonell J, Cami J, Brigos B: Follow-up of heroin addicts in Spain (EMETYST project): results 1 year after treatment admission. *Br J Addict.* 1988; 83(12):1439-1448.
- Schechter AJ, Friedman JG, Grossman DJ: Clinical use of naltrexone (EN-1639A): Part I: Safety and efficacy in pilot studies. *Am. J. Drug Alcohol Abuse.* 1974; 1: 253-269.
- Scherbaum N, Kluwing J, Specka M, Krause D, Merget B, Finkbeiner T, Gastpar M: Group psychotherapy for opiate addicts in methadone maintenance treatment-A controlled trial. *Eur Addict Res* 2005; 11: 163-171.
- Schindler SD, Eder H, Ortner R, Rohrmeister K, Langer M, Fischer G: Neonatal outcome following buprenorphine maintenance during conception and throughout pregnancy. *Addiction* 2003; 98: 103-110.
- Schottenfeld RS, Chawarski MC, Pakes JR, Pantaloni MV, Carroll KM, Kosten TR: Methadone versus buprenorphine with contingency management or performance feedback for cocaine and opioid dependence. *Am J Psych* 2005; 162:340-9.
- Schottenfeld RS, Pantaloni MV, Chawarski MC, Pakes J: Community reinforcement approach for combined opioid and cocaine dependence. Patterns of engagement in alternate activities. *J Subst Abuse Treat* 2000; 18: 255-261.
- Schottenfeld RS, Pakes JR, Oliveto A, Ziedonis D, Kosten TR: Buprenorphine vs methadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:713-20.

- Schut J, Steer RA, Gonzalez FI: Types of arrests recorded for methadone maintenance patients before, during, and after treatment. *Br J Addiction* 1975;70:89-93.
- Seivewright N, Iqbal MZ: Prescribing to drug misusers in practice-often effective, but rarely straightforward. *Addict Biol.* 2002; 7(3): 269-277.
- Seoane A, Carrasco G, Cabre L, Puiggros A, Hernandez E, Alvarez M, Costa J, Molina R, Sobrepere G: Efficacy and safety of two new methods of rapid intravenous detoxification in heroin addicts previously treated without success. *Br J Psychiatry* 1997; 171: 340-345.
- Sheard L, Adams CE, Wright NM, El-Sayeh H, Dalton R, Tompkins CN: The Leeds Evaluation of Efficacy of Detoxification Study (LEEDS) prisons project pilot study: protocol for a randomised controlled trial comparing dihydrocodeine and buprenorphine for opiate detoxification. *Trials* 2007; 8: 1-5.
- Sheeham DV, Lecrubier Y, Sheeham KH y cols: The Mini International Neuropsychiatric Interview (MINI). *J Clin Psychiatry* 1998; 59(20):22-23, 34-57.
- Shreeram SS, McDonald T, Dennison S: Psychosis after ultrarapid opiate detoxification. *Am J Psychiatry* 2001; 158(6): 970.
- Schifano F, Marra R: Naltrexone for heroin addiction: encouraging results from Italy. *Int. J. Clin. Pharm. Ther. Toxicol.* 1990; 28: 144-146.
- Secades Villa R, Fernández Hermida JR: The validity of self-reports in a follow-up study with drug addicts. *Addictive Behaviors* 2003b; 28: 1175-1182.
- Selavka CM: Poppy seed ingestion as a contributing factor to opiate-positive urinalysis results: the Pacific Perspective. *Journal of Forensic Sciences* 1991; 36: 685-696.
- Sell L Farrel M Robson P: Prescription of diamorphine, dipipanone and cocaine in England and Wales. *Drug and alcohol Rev* 1997; 16:221-6
- Sernyak MJ, Glazer WM, Heninger GR, y cols: Naltrexone augmentation of neuroleptics in schizophrenia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1998; 18: 248-251.
- Shufman EN, Porat S, Witztum E, Gandacu D, Bar-Hamburger R, Ginath Y: The efficacy of naltrexone in preventing reabuse of heroin after detoxification. *Biol Psychiatry.* 1994; 35: 935-945.
- Silverman K: Exploring the limits and utility of operant conditioning in the treatment of drug addiction. *Behavior Analysis* 2004; 27: 209-230.
- Silverman K, Svikis D, Robles E, Stitzer ML, Bigelow GE: A reinforcement-based Therapeutic Workplace for the treatment of drug abuse: Six-month abstinence outcomes. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 2001; 9: 14-23.

- Silverman, K., Svikis, D., Wong, C.J., Hampton, J., Stitzer, M.L. y Bigelow, GE: A reinforcement-based Therapeutic Workplace for the treatment of drug abuse: three-year abstinence outcomes. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 2002; 10, 228-240.
- Silverman K, Wong CJ, Higgins ST, Brooner RK, Montoya ID, Contoreggi C, Umbricht-Schneiter, A, Schuster CR, Preston KL: Increasing opiate abstinence through voucher-based reinforcement therapy. *Drug and Alcohol Dependence* 1996; 41: 157-65.
- Simpson DD, Sells SB: Effectiveness of treatment of drug abuse: An overview of the DARP research program. *Advances in Alcohol and Substance Abuse* 1983; 2: 7-29.
- Simpson D, Braihwait RA, Jarvie DR, Steward MJ, y cols: Screening for drug of abuse II: cannabinoids, lysergic acid diethylamine, buprenorphine, methadone, barbiturates, benzodiazepines and other drugs. *Ann Clin Biochem* 1997; 34: 460-510.
- Sociedad Española de Medicina Preventiva, Salud Pública e Higiene: Guía de vacunación en el adulto. Grupo de trabajo de vacunación en el adulto. Madrid: Sociedad Española de Medicina Prenetiva, salud pública e higiene, 1995.
- Soler-Insa PA: Clínica de los opiáceos. En: Freixa F y Soler-Insa PA: Toxicomanías, un enfoque multidisciplinario. *Conducta Humana* n°41. Barcelona: Editorial Fontanella, 1981.
- Sorensen JL, Haug NA, Delucchi KL, Gruber V, Kletter E, Batki SL, Tulsy JP, Barnett P, Hall S: Voucher reinforcement improves medication adherence in HIV-positive methadone patients: a randomized trial. *Drug and Alcohol Dependence* 2007; 88:54-63.
- Soutullo CA, Cottingham EM, Keck PE Jr: Psychosis associated with pseudoephedrine and dextromethorphan. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 1999; 38: 1471-2.
- Spitzer RL, Williams JBW, Gibon M, First MB: User's guide for the structured clinical interview for DSM-III-R. Washington: American Psychiatric Press Inc., 1990.
- Spring WD Jr, Willenbring ML, Maddux TL: Sexual dysfunction and psychological distress in methadone maintenance. *Int J Addict.* 1992; 27: 1325-34.
- Staub C. Hair analysis: its importance for the diagnosis of poisoning with opiate addiction. *Forensic Science International* 1993; 63: 69-75.
- Stella L, D'Ambra C, Mazzeo F, Capuano A, Del Franco F, Avolio A, y cols: Naltrexone plus benzodiazepine aids abstinence in opioid-dependent patients. *Life Sci.* 2005; 77: 2717-2722.

- Stitzer ML, Bickel WK, Bigelow GE, Liebson IA: Effects of methadone dose contingencies on urinalysis test results of polydrug-abusing methadone-maintenance patients. *Drug Alcohol Depend* 1986; 18: 341-348.
- Stitzer ML, Bigelow GE, Liebson IA, Hawthorne JW: Contingent reinforcement of benzodiazepine-free urines: Evaluation of a drug abuse treatment intervention. *Journal of Applied Behavior Analysis* 1982; 15: 493-503.
- Stitzer ML, Iguchi MY, Felch LJ: Contingent take-home incentive: effects on drug use of methadone-maintenance patients. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 1992; 60: 927-934.
- Stock SL, Catalano G, Catalano MC: Meperidine associated mental status changes in a patient with chronic renal failure. *J Fla Med Assoc.* 1996; 83: 315-9.
- Strain EC: Assessment and treatment of comorbid psychiatric disorders in opioid-dependent patients. *Clin J Pain* 2002; 18 (Suppl): 14-27.
- Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE: Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. *Am J Psychiatry* 1994;151:1025-30.
- Strain EC, Moody DE, Stoller KB, Walsh SL, Bigelow GE: Relative bioavailability of different buprenorphine formulations under chronic dosing conditions. *Drug & Alcohol Dependence* 2004; 74: 37-43.
- Strang J, Sheridan J: Prescribing amphetamines to drug misusers: data from the 1995 national survey of community pharmacies in England and Wales. *Addiction* 1997;92(7):833-8.
- Strang J: *Drug Misuse and Dependence: Guidelines on Clinical Management.* Department of Health. Scottish Office Department of Health. Welsh Office. London: The Stationery Office, 1999.
- Sullivan MA, Vosburg SK, Comer SD: Depot naltrexone: antagonism of the reinforcing, subjective, and physiological effects of heroin. *Psychopharmacol.* 2006; 189: 37-46.
- Svikis DS, Lee JH, Haug NS, Stitzer ML: Attendance incentives for outpatient treatment: effects in methadone- and nonmethadone-maintained pregnant drug dependent women. *Drug Alcohol Depend* 1997; 48: 33-41.
- Swiss methadone report (3rd ed.). Bern: Federal Office of Public Health. Addiction Research Foundation, 1996.
- Teesson M, Ross J, Darke S, Lynskey M, Ali R, Ritter A, Cooke R: One year outcomes for heroin dependence: findings from the Australian Treatment Outcome Study (ATOS). *Drug Alcohol Depend* 2006; 28; 2:174-80.
- Terán A: Evaluación de los protocolos de desintoxicación. De la desmorfinización a la desintoxicación en programas de mantenimiento con metadona. *Trastornos adictivos* 1999; 1 (3-3): 266-271.

- Threlkeld M, Parran TV, Adelman CA, Grey SF, Yu J: Tramadol versus buprenorphine for the management of acute heroin withdrawal: a retrospective matched cohort controlled study. *Am J Addict*. 2006; 15(2): 186-191.
- 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.
- Torrens M, San L, Martínez A, Castillo C, Domingo-Salvany A, Alonso J: Use of the Nottingham Health Profile for measuring health status of patients in methadone maintenance treatment. *Addiction* 1997; 92:707-16.
- Torrens M, Domingo-Salvany A, Alonso J, Castillo C, San L: Methadone and quality of life (Letter). *Lancet* 1999; 353:1101.
- Torrens M: Aspectos farmacológicos y clínicos de la buprenorfina. En: Becoña E, Rodríguez A y Salazar I (eds.). *Drogodependencias. III. Drogas ilegales*. Universidad de Santiago de Compostela, 1996; pp: 171-198.
- Torrens M, Castillo C, San L, Del Moral E, Gonzalez MI, De la Torre R: Plasma methadone concentrations as an indicator of opioid withdrawal symptoms and heroin use in a methadone maintenance program. *Drug Alcohol Depend* 1998; 52: 193-200.
- Torrens M, Serrano D, Astals M y cols: 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; 161:1231-1237.
- 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; 78:1-22.
- Treece C, Nicholson B: DSM III personality type and dose levels in methadone maintenance patients. *J Nerv Ment Dis* 1980; 168(10): 621-8.
- Uchtenhagen A, Zimmer-Höfler D: Psychosocial development following therapeutic and legal interventions in opiate dependence. A Swiss national study. Special Issue: Juvenile Substance Use and Human Development: new perspectives in research and prevention. *Eur J Psych* 1987; 2: 443-48.
- Umbricht A, Hoover DR, Tucker MJ, Leslie JM, Chaisson RE, Preston KL: Opioid detoxification with buprenorphine, clonidine, or methadone in hospitalized heroin-dependent patients with HIV infection. *Drug Alcohol Depend*. 2003; 69(3): 263-272.
- Valderrama JC, Martínez-Raga J, Sancho A: La buprenorfina. *Trastornos adictivos* 2000; 2(2), 94-98.

- Valderrama JC: Las desintoxicaciones ultracortas en España. Situación actual. *Trastornos adictivos* 2001; 3 (monográfico 1); 21-29.
- van den Brink W, Haasen C: Evidenced-based treatment of opioid-dependent patients. *Canadian Journal of Psychiatry* 2006; 51: 635-46.
- van den Brink W, Hendriks VM, Blanken P, van Ree JM: Dutch research on the effectiveness of medical prescription of heroin; background, research design and preliminary results *Ned Tijdschr Geneeskd.* 2000; 15;144(3):108-12.
- van den Brink W, Hendriks VM, Blanken P, Koeter MW, van Zwieten BJ, van Ree JM: Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: two randomised controlled trials. *BMJ.* 2003 9;327(7410):310-312.
- van Zwieten PA, Thoolen MJ, Timmermans PB: The hypotensive activity and side effects of methyl dopa, clonidine, and guanfacine. *Hypertension* 1984; 6(5 Pt 2): II28-33.
- Vasilev G, Alexieva D, Pavlova R. Safety and efficacy of oral slow release morphine for maintenance treatment in heroin addicts: A 6-month open non-comparative study. *Eur Addict Res* 2006;12:53-60.
- Vázquez-Barquero JL, Gaite L, Artal Simon J, Arenal A, y cols: Desarrollo y verificación de la versión española de la entrevista psiquiátrica “Sistema S.C.A.N.” (“Cuestionarios para la Evaluación Clínica en Neuropsiquiatría”). *Actas Luso-Españolas Neurología Psiquiatría* 1994; 22(3): 109-120.
- Verachai V, Punjawatnun J, Perfas F: The results of drug dependence treatment by Therapeutic Community in Thanyarak Institute on Drug Abuse. *Journal of Medical Association of Thailand* 2003; 86: 407-414.
- Verebey K, Volavka J, Mule SJ, Resnick RB: Naltrexone: disposition, metabolism and effects after acute and chronic dosing. *Clin. Pharmacol. Ther.* 1976; 20: 315-328.
- Verster A, Buning E. *European Methadone Guidelines.* Amsterdam: EuroMethwork, 2000.
- Vidjak N: Treating heroin addiction: Comparison of methadone therapy, hospital therapy without methadone, and therapeutic community. *Croatian Medical Journal* 2003; 44: 59-64.
- Vocci FJ, Acri J, Elkashef A: Medication development for addictive disorders: the state of the science. *Am J Psychiatry* 2005;162:1432-40.
- Volavka J, Resnick RB, Kestenbaum RS: Short-term effects of naltrexone in 155 heroin ex-addicts. *Biol. Psychiatry.* 1976; 11: 679-685.
- Walsh SL, Eissenberg T: The clinical pharmacology of buprenorphine: extrapolating from the laboratory to the clinic. *Drug Alcohol Depend* 2003; 70(2 Suppl):S13-27.

- Wang EC: Methadone treatment during pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 1999;28(6):615-22.
- Ward J, Mattick RP, Hall W: How long is long enough? Answers to questions about the duration of methadone maintenance treatment. En: J Ward, R.P. Mattick, W. Hall (eds.), *Methadone maintenance treatment and other opioid replacement therapies.* Amsterdam: Harwood Academic Publishers, 1998: 305-36.
- Ward J, Mattick R, Hall W: *Methadone Maintenance Treatment and other Opioid Replacement Therapies.* Amsterdam: Harwood Academic Publishers, 1998.
- Ware J: Conceptualization and measurement of health-related quality of life: Limits to the power of medicine. *Eur J Gen Pract.* 2002; 8:47-9.
- Ware JE, Snow KK, Kosinski M y cols. The MOS 36-ítem short form health survey (SF-36). *Med Care* 1992; 30: 473-483.
- Washton AM, Pottash AC, Gold MS: Naltrexone in addicted business executives and physicians. *J. Clin. Psychiatry.* 1984; 45: 4-6.
- Washton AM, Resnick RB: Clonidine in opiate withdrawal: review and appraisal of clinical findings. *Pharmacotherapy.* 1981;1(2):140-6.
- Weinberg DS, Inturrisi CE, Reidenberg B, Moulin DE, Nip TJ, Wallenstein S, Houde RW, Foley KM: Sublingual absorption of selected opioid analgesics. *Clin Pharmacol Ther.* 1988;44:335-42.
- Weiss RD: Adherence to pharmacotherapy in patients with alcohol and opioid dependence. *Addiction.* 2004; 99: 1382-1392.
- Weiss RD, Mirin SM, Griffin ML: Methodological considerations in the diagnosis of coexisting psychiatric disorders in substance abusers. *British Journal of Addiction* 1992; 87: 179-187.
- Weissman MM: Interpersonal psychotherapy: current status. *The Keio Journal of Medicine* 1997: 46:105-10
- Welch MJ, Sniegoski LT, Allgood CC, Habram M: Hair analysis for drugs of abuse: evaluation of analytical methods, environmental issues, and development of reference materials. *Journal of Analytical Toxicology* 1993; 17: 389-398.
- WHOQOL Group: *World Health Organization Quality of Life Questionnaire.* Geneva: World Health Organization, 1993.
- Wickler A: Conditioning factors in opiate addiction relapse. En: *Narcotics.* Wilner DM, Kassebaum GG (eds). McGraw-Hill. New York: 1965.
- Wing JK, Babor T, Brugha T y cols: SCAN: Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry. *Arch Gen Psych* 1990; 47: 589-593.

- Winters J, Fals-Stewart W, O'Farrell TJ, Birchler GR, Kelley ML: Behavioral couples therapy for female substance-abusing patients: effects on substance use and relationship adjustment. *Journal of Consulting and Clinical Psychology* 2002; 70: 344-355.
- Wistaria Centre Cumberland Hospital: Opioid Withdrawal Syndrome Observation Chart. Sydney: Cumberland Hospital, 1993.
- Wolff K, Hay A, Raistrick D, Calvert R, Feely M: Measuring compliance in methadone maintenance patients: use of a pharmacologic indicator to 'estimate' methadone plasma levels. *Clinical Pharmacology Therapeutics* 1992; 50: 199-207.
- Wolff K, Welch S, Strang J: Specific laboratory investigations for assessments and management of drug problems. *Advances in Psychiatric Treatment* 1999; 5: 180-191.
- Wong CJ, Sheppard JM, Dallery J, Bedient G, Robles E, Svikis D, Silverman K: Effects of reinforcer magnitude on data-entry productivity in chronically unemployed drug abusers participating in a Therapeutic Workplace. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 2003; 11: 46-55.
- Wonodi I, Adami H, Sherr J, Avila M, Hong LE, Thaker GK: Naltrexone treatment of tardive dyskinesia in patients with schizophrenia. *J Clin Psychopharmacol.* 2004; 24: 441-445.
- 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 Psych* 1983; 40: 639-645.
- Woody GE, McLellan AT, Luborsky L, O'Brien CP: Twelve-month follow-up of psychotherapy for opiate dependence. *Am J Psych* 1987; 144: 590-596.
- Woody GE, McLellan AT, Luborsky L, O'Brien CP: Psychotherapy in community methadone programs: A validation study. *Am J Psych* 1995; 152: 1302-1308.
- Woody GE: New horizons: sustained morphine as agonist treatment. *Addiction* 2005;100:1758-9.
- World Health Organization. (WHO) Report of the external panel on the evaluation of the swiss Scientific studies of Medical Prescribed Narcotics to Drug Addicts. Geneva 1999. disponible en: www.druglibrary.org
- World Health Organization: WHODAS II. Geneva: World Health Organization, 2001.
- Wright NM, Sheard L, Tompkins CN, Adams CE, Allgar VL, Oldham NS: Buprenorphine versus dihydrocodeine for opiate detoxification in primary care: a randomised controlled trial. *BMC Fam Pract.* 2007; 8: 3.

- Yates WR, Nguyen MH, Warnock JK: Tramadol dependence with no history of substance abuse. *Am J Psychiatry* 2001; 158(6): 964.
- Yen CF, Wu HY, Yen JY, Ko CH: Effects of brief cognitive-behavioral interventions on confidence to resist the urges to use heroin and methamphetamine in relapse-related situations. *Journal of Nervous and Mental Disease* 2004; 192: 788-791.
- Zueco PI, Verger K, Morralla C, Hernández G: Gabapentina en el tratamiento de la dependencia de benzodiazepinas en pacientes en TMM. Estudio prospectivo de 17 casos. Congreso Nacional de Psiquiatría. Zaragoza, 2001.
- Zueco PL: Mirtazapina en el tratamiento de la dependencia de cocaína en pacientes con metadona. *Actas Esp Psiq.* 2002; 30(6):337-342.

9. Resumen de evidencias y recomendaciones

9.1. DEFINICIONES OPERATIVAS

Evidencias

Recomendaciones

Nivel 1	Grado A
<ul style="list-style-type: none"> - 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. - Junto a la intoxicación o sobredosis por opiáceos y al síndrome de abstinencia, relacionados directamente con las características farmacológicas de estas drogas y las de presentación más frecuente en la clínica, existen un conjunto de patologías no infecciosas que afectan a diferentes órganos y sistemas y cuyo mecanismo patogénico, en algunos casos, está aún por determinar. - Son las patologías infecciosas las más frecuentes y han llegado a motivar entre el 30 y el 60 % de los ingresos hospitalarios de los heroinómanos. Por lo general, se asocian 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. - Las principales estrategias de prevención e intervención frente a la patología infecciosa de la hepatitis son la detección precoz, la educación para la salud y la vacunación activa 	<ul style="list-style-type: none"> - El tratamiento para la infección por VIH debe ofrecerse cuando la cifra de linfocitos CD4 está entre 250-350 células. Existen diversas pautas terapéuticas, ya sea de inicio o tardías (de rescate). La combinación de análogos de los nucleósidos con no análogos o inhibidores de proteasas se incluye prácticamente en todas ellas - En todo adicto a opiáceos hay que realizar una exploración psicopatológica detallada dada la frecuente comorbilidad psiquiátrica de estos sujetos. - Es muy recomendable utilizar medidas complementarias para mejorar la retención en el tratamiento, como son: programas altamente estructurados, intervenciones psicoterapéuticas sobre la familia y el sujeto para incrementar la implicación en el programa y medidas de supervisión de la toma del fármaco. - Si existen 2-3 recaídas durante el primer año con el tratamiento con naltrexona debería plantearse la derivación a programas con agonistas opiáceos.
	<p>Grado B</p> <ul style="list-style-type: none"> - Cuando un usuario de drogas inicia un tratamiento en un recurso, ya sea específico o no, debe realizarse una batería de estudios complementarios para el

Evidencias

Nivel 2

- 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 benzodiacepinas.
- La dependencia de opiáceos se asocia a una elevada comorbilidad de trastornos del humor y ansiedad debido fundamentalmente a otras variables asociadas al consumo, más que a un efecto farmacológico directo.
- El consumo de opiáceos por sí solo tiene escaso riesgo de producir manifestaciones psicóticas y deterioro cognitivo.

Recomendaciones

diagnóstico de posibles complicaciones, así como la correcta derivación a otros dispositivos siempre que sea necesario.

- Es recomendable la utilización de controles de orina durante el seguimiento para objetivar la abstinencia y evaluar la eficacia de los tratamientos.
- La finalización del tratamiento va a estar condicionada por la evolución del adicto, por los cambios realizados por el adicto durante el tratamiento en las áreas sociolaboral y familiar, los deseos de consumo y las estrategias desarrolladas para hacer frente a las situaciones de riesgo. Y debe ser una decisión consensuada con el paciente en la que se tengan en cuenta las características y circunstancias de cada caso.
- La duración del tratamiento tanto con agonistas como con antagonistas opiáceos puede prolongarse varios años. Aunque no existen evidencias de un tiempo óptimo de duración del tratamiento se aconseja que no sea inferior a dos años, especialmente en el caso de los agonistas.
- Para conseguir mejorar la retención en el tratamiento con agonistas es aconsejable:
 - Facilitar la accesibilidad y la rápida admisión al tratamiento.
 - Horarios amplios que afecten lo menos posible la actividad normalizada del paciente.
 - Asegurar que el paciente recibe la dosis que necesita.
 - Ofrecer servicios de calidad, cohesionados en un continuum.
 - Asegurar el acceso del paciente al equipo terapéutico; sobre todo a su terapeuta de referencia.
 - Evitar la masificación y los estigmatizantes.
 - Asegurar el entrenamiento y formación adecuados del personal.

9.2. EVALUACIÓN

Evidencias

Nivel 1

- Ningún instrumento de evaluación puede sustituir a una adecuada anamnesis y exploración a la hora de realizar el diagnóstico de dependencia, pero su utilidad como exploración complementaria o su uso con fines diversos (epidemiológicos, investigación, clínica etc.) está fuera de toda duda.

Nivel 2

- La detección de tóxicos en fluidos corporales constituye hoy por hoy la herramienta más fiable para objetivar el estado de abstinencia o consumo de un paciente y por tanto la exploración complementaria más útil para el seguimiento durante el tratamiento.
- En consumidores de opiáceos, para realizar el adecuado diagnóstico y caracterización clínica es fundamental realizar una detallada anamnesis que incluya el comienzo del consumo de cada droga, el inicio del consumo regular y la aparición de características relevantes como son los fenómenos de tolerancia y abstinencia.
- Existen distintos cuestionarios para ayudar a detectar población de riesgo y los distintos grados de dependencia. Sin embargo, no debe olvidarse que el diagnóstico es clínico. Con las exploraciones complementarias se puede evaluar las repercusiones médicas que produce el consumo de droga.
- Existen instrumentos de evaluación que cuentan con propiedades psicométricas reconocidas y que han sido adaptados y validados en castellano.

Recomendaciones

Grado A

- Existen numerosos instrumentos de ayuda a la evaluación tanto diagnóstica como de las consecuencias de la adicción en diferentes áreas. No obstante, deben recordarse a la hora de elegir uno los necesarios criterios de calidad de un instrumento de medida (consistencia interna, fiabilidad y validez), así como su validación a nuestro medio o al menos su adaptación.
- El instrumento para la evaluación de la gravedad clínica de la adicción más útil y utilizado es el ASI (European Addiction Severity Index).
- El instrumento para la evaluación del impacto de la adicción más útil y utilizado es el MOS-SF 36 (ó 12) Health Survey.

Grado B

- La detección de sustancias en matrices biológicas es tanto el indicador en la evaluación del tratamiento de pacientes adictos como la estrategia de confirmación diagnóstica más utilizada.
- La detección de sustancias en fluidos corporales tiene utilidad clínica si se incorpora al tratamiento como un elemento de apoyo a la abstinencia y siempre que no conlleve acciones sancionadoras cuando se detectan consumos.
- Los instrumentos para la evaluación diagnóstica y de la dependencia en adicciones más útiles y utilizados son el SCAN (Schedules for Clinical Assessment in Neuropsychiatry), el SCID-I (Structured Clinical Interview

Evidencias

Recomendaciones

	<p>for DSM-IV, Axis I Disorders), el MINI (Mini-International Neuropsychiatric Interview) y el PRISM (Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders).</p> <ul style="list-style-type: none">- Otros instrumentos para la evaluación de la gravedad clínica de la adicción útiles y utilizados son el OTI (Opiate Treatment Index), el DTES (Drug Taking Evaluation Scale) y el MAP (Maudsley Addiction Profile).- Otro instrumento para la evaluación del impacto de la adicción útil y utilizado es el WHOQOL (WHO Quality of Life Assessment Instrument). <p>Grado C</p> <ul style="list-style-type: none">- Otro instrumento para la evaluación del impacto de la adicción es el TECVASP (Test para la Evaluación de Calidad de Vida en Adictos a Sustancias Psicoactivas).- El instrumento para la evaluación del S.A.O. más utilizado es la Escala Gold para Valoración del SAO.
--	--

9.3. DESINTOXICACIÓN

Evidencias

Nivel 1

- Hay clara evidencia de recaídas si no se realiza un abordaje psicosocial.
- Las desintoxicaciones son realizadas con éxito tanto en dispositivos hospitalarios como ambulatorios.
- Se han realizado satisfactoriamente desintoxicaciones progresivas de opiáceos con metadona, buprenorfina y alfaadrenérgicos.
- La metadona y la buprenorfina han sido estudiadas y comparadas con otros opiáceos: metadil acetato, propoxifeno, placebo u otros opiáceos, o comparado con los fármacos agonistas alfa adrenérgicos o entre ellos, en ensayos clínicos.
- La utilidad de los fármacos agonistas alfa adrenérgicos, es similar; sin embargo, la clonidina esta asociada con más efectos adversos, produce más hipotensión arterial, mareos, boca seca y anergia que lofexidina.
- Hay riesgo de abuso o dependencia de benzodicepinas cuando se utilizan de manera mantenida.

Nivel 2

- El tramadol, codeína, morfina pueden ser útiles en el tratamiento de dextoxicación, ya que se ha estudiado mediante ensayos clínicos aleatorizados, y exsiten seríes de casos.
- La retirada de dosis altas de metadona desde el primer día, utilizándose fármacos alfa adrenérgicos y sedantes en función de la sintomatología del paciente, no presenta complicaciones.

Recomendaciones

Grado A

- Se debe realizar la desintoxicación junto con un abordaje psicosocial.
- Se puede realizar la desintoxicación de opiáceos tanto a nivel ambulatorio como hospitalario y puede hacerse utilizando agonistas opiáceos, agonistas alfa adrenérgicos o una combinación de ambos
- Se debe realizar la desintoxicación en regimen de ingreso si:
 1. Historia de sobredosis
 2. Riesgo de deprivación complicada
 3. Comorbilidad con patologías médicas grave
 - 4-Historia de fracaso de las desintoxicaciones extrahospitalarias
 5. Comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos mayores
 6. Conductas que presenten riesgo para ellos mismos o los demás
 7. Riesgo progresivo para su salud física o mental
 8. Se decide realizarla durante el embarazo.
- La desintoxicación de metadona se debe realizar en pacientes abstinentes de drogas y estabilizados.
- La desintoxicación se puede realizar con metadona, dextropropoxifeno (en el subgrupo de pacientes con consumo reducido) o buprenorfina (aunque las presentaciones necesarias no están disponibles en España), o otros fármacos junto con agonistas opiáceos.
- Se recomienda lofexidina en los tratamientos extrahospitalarios, aunque no se encuentra comercializada en España.

Evidencias

- La metadona y la buprenorfina son eficaces en la desintoxicación de embarazadas dependientes de opiáceos.
- La clonidina y el dextropropoxifeno están contraindicados en el embarazo.
- Con las distintas pautas de desintoxicaciones rápidas o ultrarrápidas se reduce el tiempo que dura la desintoxicación y se logra la toma de fármaco antagonista en la mayoría de los casos.
- Las evidencias de efectividad de las desintoxicaciones ultrarrápidas a largo plazo son limitadas.
- Las desintoxicaciones ultrarrápidas presentan riesgos superiores a los convencionales, médicas o psiquiátricos.

Nivel 3

- Se han utilizado para realizar desintoxicaciones fármacos coadyuvantes analgésicos u otros fármacos como la gabapentina, nimodipino.
- Existe experiencia en el uso de antipsicóticos atípicos como coadyuvantes para disminuir la sintomatología abstinencial.

Recomendaciones

- No se debe realizar la desintoxicación únicamente con benzodiazepinas o placebo.
- Se debe estabilizar al paciente con metadona y realizar una disminución progresiva, se recomienda fraccionar las dosis.
- En las desintoxicaciones progresivas se debe utilizar benzodiazepinas, de vida media larga y evitar las de vida media corta y potentes.
- Antes de iniciar el tratamiento con naltrexona es necesario esperar entre 3-7 días, una vez terminado el proceso de reducción de metadona, tras la desintoxicación con propoxifeno el periodo necesario, puede ser incluso, sólo de 24 horas.

Grado B

- La desintoxicación con opiáceos se también se puede realizar utilizando, morfina, codeína o el tramadol.
- Se pueden realizar suspensiones abruptas de opiáceos, con tratamiento farmacológico adecuado.
- Las desintoxicaciones se deben intentar realizar en médico extrahospitalario, salvo que exista comorbilidad con patologías médicas, o el paciente necesite ser desintoxicado rápidamente.
- Los antipsicóticos atípicos sedativos se pueden utilizar como coadyuvantes en la desintoxicación, también se puede utilizar como coadyuvantes fármacos analgésicos.
- La desintoxicación de en general no se aconseja la desintoxicación de la mujer embarazada. Si se realiza la desintoxicación no se debe realizar ni antes de la semana 12-14 ni después de la 32,

Evidencias

Recomendaciones

	<p>la disminución debe ser de 2'5-10 mg cada 1-2 semanas.</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se desaconseja la desintoxicación de opiáceos en embarazadas con clonidina o dextropropoxifeno. - Ha de tenerse precaución en las desintoxicaciones ultrarrápidas, se debe valorar los riesgos y la presencia de efectos secundarios. No se pueden recomendar las desintoxicaciones rápidas o ultrarrápidas como tratamientos de primera elección. - Es recomendable utilizar medicación coadyuvante sintomáticas para el manejo del insomnio, mialgias, etc. <p>Grado C</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se pueden utilizar otros fármacos para disminuir las sintomatología de abstinencia.
--	---

9.4. MANTENIMIENTO CON ANTAGONISTAS

Evidencias

Nivel 1

- Entre los antagonistas opiáceos, la naltrexona es la única con un adecuado perfil para su uso clínico en el tratamiento de mantenimiento de la dependencia de opiáceos.
- La naltrexona produce un bloqueo competitivo de los receptores opioides μ , 00 y 00 , con mayor afinidad por estos que la heroína, lo que impide los efectos farmacológicos de esta.
- El mantenimiento con naltrexona sola o asociada a terapia psicosocial es más eficaz que el placebo sólo o asociado a psicoterapia para limitar el consumo de heroína.
- La retención es importante para el efecto de la naltrexona en el tratamiento de la dependencia de opiáceos. El manejo de contingencias en estos tratamientos es un método prometedor para incrementar la retención en los mismos.

Nivel 2

- El bloqueo de los efectos reforzantes de los opiáceos por la naltrexona lleva a la extinción de la conducta de búsqueda de droga por la ausencia de refuerzo repetido.
- Se han sugerido como candidatos especialmente favorables para el tratamiento con antagonistas a aquellos sujetos altamente motivados para la abstinencia total, con buena situación profesional, con escasa gravedad de la adicción, sin una duración prolongada de la adicción, adictos a opiáceos por motivos médicos, sin antecedentes de tratamientos para la adicción, sujetos

Recomendaciones

Grado A

- Debe advertirse a los pacientes que un intento de anular el bloqueo que produce la naltrexona administrando dosis altas de opiáceos puede ocasionar una intoxicación aguda posiblemente fatal.
- Si el paciente estaba consumiendo un opiáceo de vida media prolongada como la metadona será preferible un período de 8-10 días antes de instaurar el tratamiento con naltrexona. Si por el contrario se trata de un opiáceo de vida media corta como la heroína, 3-5 días de abstinencia son suficientes.
- Previo a la primera toma de la naltrexona se debe de realizar el test de naloxona.
- Se recomienda el uso de medidas que mejoren el cumplimiento del tratamiento con naltrexona: implicación familiar en el tratamiento, supervisión de la toma de medicación en el centro sanitario y en casa y uso de técnicas conductuales para mejorar la adherencia al tratamiento.
- Es recomendable valorar la función hepática al inicio del tratamiento y a los 6 o 12 meses de seguimiento.
- El tratamiento con naltrexona habrá de prolongarse por un mínimo de 6 meses, aunque la duración del mismo suele extenderse durante 1 ó 2 años. Será el terapeuta, de acuerdo con su paciente, el que determine en la mayoría de las ocasiones el momento indicado para suspender el tratamiento de forma definitiva. De forma previa podrá acordarse la administración in-

Evidencias

procedentes de instituciones (prisión, comunidad terapéutica, hospital) donde han estado abstinentes largo tiempo y con riesgo de recaída al salir de ellas, consumidores ocasionales, con contraindicación para programas con agonistas opiáceos o con recaída reciente en el consumo tras un largo periodo de abstinencia.

- Los estudios realizados demuestran que la efectividad de la naltrexona está ligada a una cuidadosa selección de pacientes y a un seguimiento apropiado.
- La naltrexona presenta bajo riesgo de hepatotoxicidad.
- El uso de naltrexona tiene escasas repercusiones psicológicas ya sean positivas o negativas, por lo que el manejo terapéutico de la patología psiquiátrica presente en el adicto no va a estar condicionada por la toma de esta.
- La formulación depot de naltrexona es más eficaz que el placebo en la dependencia de opiáceos.

Nivel 3

- En general, los factores predictores de buena respuesta al tratamiento con naltrexona son aquellos de buena respuesta a los diferentes tratamientos de la dependencia de opiáceos.
- La finalización del tratamiento va a estar condicionada por la evolución del adicto, por los cambios realizados por el adicto durante el tratamiento en las áreas sociolaboral y familiar, los deseos de consumo o las estrategias desarrolladas para hacer frente a las situaciones de riesgo. La duración del tratamiento puede prolongarse varios años si tenemos en consideración la adicción como una enfermedad crónica.

Recomendaciones

termitente del mismo espaciando de forma progresiva las dosis administradas.

- Si existen 2-3 recaídas durante el primer año con el tratamiento con naltrexona deberían plantearse la derivación a programas con agonistas opioides.
- El uso de naltrexona debe ir asociado a otras medidas psicoterapéuticas, dada la escasa evidencia de su eficacia como única intervención.

Grado B

- Es importante usar dosis adecuadas de naltrexona para evitar que el sujeto perciba efectos positivos por el consumo que le llevaría a la recaída, ya que es habitual que el adicto realice una prueba para comprobar que el bloqueo opioide es efectivo.
- Los criterios de uso de naltrexona en pacientes adictos a opiáceos con trastornos depresivos o de ansiedad son similares al resto de los adictos. En pacientes psicóticos adictos a opiáceos, el uso de naltrexona es de segunda elección.

Evidencias

Recomendaciones

- El tratamiento con naltrexona se asocia con mayor riesgo de sobredosis tras la finalización de este que con otras alternativas terapéuticas.

Nivel 4

- No hay evidencias procedentes de estudios experimentales sobre la eficacia a largo plazo de la naltrexona, la duración del tratamiento más adecuada y sobre el efecto tras la discontinuación del fármaco.

9.5. MANTENIMIENTO CON AGONISTAS

- ASPECTOS GENERALES DEL TRATAMIENTO

Recomendaciones

Grado B

- Es recomendable la utilización de controles de orina durante el seguimiento para objetivar la abstinencia y evaluar la eficacia del mismo.
- Para conseguir mejorar la retención es aconsejable:
 - Facilitar la accesibilidad y la rápida admisión al tratamiento.
 - Horarios amplios que afecten lo menos posible la actividad normalizada del paciente.
 - Asegurar que el paciente recibe la dosis que necesita.
 - Ofrecer servicios de calidad, cohesionados en un continuum.
 - Asegurar el acceso del paciente al equipo terapéutico; sobre todo a su terapeuta de referencia.
 - Evitar la masificación y los entornos estigmatizantes.
 - Asegurar el entrenamiento y formación adecuados del personal.
 - La supresión del tratamiento de mantenimiento con agonistas debe ser una decisión consensuada con el paciente en la que se tengan en cuenta las características y circunstancias de cada caso

Grado C

- Aunque no existen evidencias de un tiempo óptimo de duración del tratamiento se aconseja que no sea inferior a dos años.

- METADONA

Evidencias

Recomendaciones

Nivel 1

- Tiene muy buena biodisponibilidad (80 al 95%) y la semivida de eliminación se estima en 24-36 horas, con una considerable variación individual (10 a 80 horas). La biotransformación se produce principalmente en el hígado y se elimina en forma de metabolitos en orina y heces.

Grado A

- Adecuar la dosis de metadona a las necesidades del paciente es un elemento fundamental en la eficacia de este tratamiento
- La dosis de mantenimiento más eficaces en los tratamientos con metadona suelen estar entre los 50 y 120 mg/día.

Evidencias

- La metabolización de la metadona depende del enzima CYP3A4 y CYP2D6 y por lo tanto de su actividad. La actividad de este enzima puede ser muy variable y está influenciada por factores genéticos, ambientales y también por algunos fármacos antirretrovirales, anti-epilépticos, tuberculostáticos, etc.
- Globalmente, los efectos adversos de la metadona afectan a menos del 20% de pacientes en metadona.
- La administración de metadona puede producir trastornos en la repolarización cardiaca que a nivel electrocardiográfico se traducen en un alargamiento del QT.
- Se ha evidenciado que las dosis por encima de 50 mg/día son las que retienen más a los pacientes.
- Diversos fármacos (p.e. fenitoina, fluvoxamina, rifampicina y AZT) o condiciones (p.e. embarazo) pueden modificar el metabolismo de la metadona, requiriendo una reevaluación de la dosis.

Eficacia:

- Disminución de consumo de opioides ilegales. En todos los estudios se observa un reducción del consumo de opioides detectados en controles de orina.
- Disminución de conductas delictivas. Siendo mas importante su efecto en los delitos relacionados con drogas.
- Disminución de las conductas de riesgo para la infección por el VIH. Sobre todo se consigue una reducción del consumo endovenoso y del intercambio de jeringuillas usadas.
- Disminución de riesgo de muerte por sobredosis. El resultado de los estudios revela que el tratamiento reduce el riesgo relativo de muerte en estos

Recomendaciones

- Priorizar a las adictas gestantes en los tratamientos con metadona mejora el pronóstico del embarazo y reduce las complicaciones perinatales y neonatales. Estos tratamientos no deben ser retirados antes de la semana 12-14 ni después de la semana 32 de gestación
- El diagnóstico y tratamiento de los trastornos psiquiátricos en pacientes que realizan un tratamiento de mantenimiento con metadona debe ser un objetivo prioritario
- La metadona se debe conservar en un sitio fuera de su alcance de los niños, y a ser posible, en envases con cierre de seguridad.

Grado B

- En aquellos pacientes que previamente presentan varios factores de riesgo para desarrollar una arritmia, es recomendable realizar un control electrocardiográfico inicial
- Es aconsejable realizar un control electrocardiográfico seriado en aquellos pacientes con una cardiopatía ya establecida o en aquellos con factores de riesgo clínicamente significativos.
- La valoración por un cardiólogo debe considerarse cuando:
 - Se detecten alteraciones que afectan el ritmo cardiaco (fallo cardiaco congestivo).
 - Perdidas de conocimiento de origen no aclarado
 - Intervalo QT corregido mayor a 460 ms
 - Incremento significativo del QTc (más de 60 ms), después de haber iniciado el tratamiento con metadona
- En general la dosis inicial estará entre los 10 y 30 mg/día

Evidencias

pacientes a una cuarta parte respecto a los pacientes que no están en tratamiento.

- Retención en tratamiento. Los efectos descritos se consiguen mientras los pacientes permanecen en el tratamiento, siendo este uno de los mejores parámetros para valorar la eficacia.

Nivel 2

- La gestante adicta se considera de alto riesgo debido a las múltiples complicaciones médicas y obstétricas que puede presentar.
- Los síntomas de abstinencia durante los primeros 3 meses de embarazo aumentan el riesgo de aborto.

Eficacia:

- Mejora de la calidad de vida. Los estudios demuestran una mejora en la calidad de vida en pacientes que permanecen en el tratamiento.

Recomendaciones

- Después de dispensar la primera dosis, el paciente debería permanecer en observación por espacio de 2-3 hrs.
- Inicialmente el paciente debería acudir cada día al centro a tomar la dosis correspondiente hasta establecer la dosis de estabilización.
- Una vez establecida la dosis inicial es aconsejable realizar los aumentos cada 3-5 días cuando sea necesario.
- No se deberían realizar incrementos de más de 20 mg a la semana.
- Es aconsejable que los programas de mantenimiento con metadona contemplen la posibilidad de llevarse dosis a casa.
- Se deben utilizar pautas de reducción lenta en la retirada del tratamiento.
- Con dosis superiores a 100 mg/día se puede reducir un 10% cada semana
- Dosis inferiores a 100 mg/día se aconseja reducir 5 mg cada dos semanas
- Por debajo de 40 mg/día se recomienda reducir 5 mg cada mes
- Se han de evitar los síntomas de abstinencia durante los primeros 3 meses de embarazo a causa del riesgo de aborto.
- Si una embarazada quiere desintoxicarse, no se recomienda hacerlo en el período previo a la semana 12-14 o después de la semana 32 de embarazo.
- Cuando sea necesaria la utilización de benzodiacepinas, se deben indicar las que tengan un bajo potencial de abuso, procurando evitar la prescripción de alprazolam y clorazepato dipotásico a dosis altas.
- Los antipsicóticos de primera elección son los atípicos, reservándose a los clásicos un papel secundario.

Evidencias

Recomendaciones

- Es aconsejable tratar la patología psiquiátrica y adictiva a la vez en el mismo dispositivo asistencial si queremos obtener buenos resultados (tratamiento integrado).
- En los metabolizadores rápidos así como en los pacientes que toman fármacos inductores del metabolismo de la metadona, se puede intentar el incremento de la dosis habitual y/o también el fraccionamiento de la dosis en dos o tres administraciones diarias.
- La instauración de tratamientos farmacológicos que interfieran el metabolismo de la metadona en pacientes en mantenimiento, debe hacerse de forma coordinada, de manera que permita un control frecuente del paciente durante las primeras semanas con la finalidad de detectar y corregir con los correspondientes cambios de dosis, la clínica de abstinencia o de sobredosificación que pueda aparecer.

Grado C

- Preguntar al paciente su opinión sobre la dosis de metadona que se le administra es, hoy por hoy, la mejor manera para adecuar la dosis de mantenimiento.
- Aunque legalmente parece no existir obligación al respecto, es aconsejable contar con el consentimiento informado de los padres o tutores legales de aquellos menores de 16 años en los que exista una indicación clara de tratamiento de mantenimiento.
- A pesar de la falta de evidencias sólidas sobre su eficacia, se continúa recomendando la utilización de antidepresivos ISRS por su mejor perfil de efectos secundarios.

- BUPRENORFINA

Evidencias

Recomendaciones

<p>Nivel 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Tiene una alta afinidad por los receptores mu pero una baja actividad intrínseca. Sus efectos máximos son menos intensos que los producidos por agonistas opiáceos puros aún a dosis elevadas. - Desplaza con facilidad a cualquier agonista puro y una vez unido al receptor difícilmente es desplazado por cualquier agonista puro o por antagonistas como la naloxona. Tiene además una velocidad de disociación del receptor lenta. - En los ensayos clínicos en los que se ha monitorizado la función cardiaca no se han observado alteraciones en la conducción por lo que no hay riesgo de aparición de arritmias. - Los pacientes que siguen tratamiento de mantenimiento con buprenorfina presentan: <ul style="list-style-type: none"> • Una buena retención en el tratamiento. • Disminución del consumo de opiáceos ilegales y el craving. - La buprenorfina es superior al placebo en la retención de pacientes a dosis bajas, altas y muy altas. También es superior al placebo en cuanto a la reducción del consumo de heroína aunque solo a dosis altas o muy altas. - A dosis altas (≥ 16 mg/día), la buprenorfina presenta una retención similar a la metadona a dosis altas (≥ 60 mg/día) pero en cambio la disminución del consumo de heroína es inferior para la buprenorfina. 	<p>Grado A</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se puede utilizar como alternativa para aquellos pacientes que presentan mala respuesta o efectos secundarios importantes con la metadona (arritmias cardíacas...). - Las dosis altas mejoran la efectividad del tratamiento. Al menos 8 y hasta 16 mg/día. <p>Grado B</p> <ul style="list-style-type: none"> - Inducción: cuando se trata de heroína hay que esperar entre 6 y 12 horas después del último consumo y en el caso de la metadona entre 24 y 48 horas después de la última dosis. - Se aconseja administrar durante el primer día una dosis entre 4 y 8 mg. - Se puede administrar en una sola toma pero si los recursos lo permiten es aconsejable repartirla en dos tomas con un intervalo de cuatro horas y así se puede evitar una sobredosificación o la aparición de molestias de abstinencia. - Durante la primera semana se puede hacer un escalado de dosis si es necesario, haciendo incrementos diarios de 4 miligramos hasta alcanzar la dosis de mantenimiento. - La dosis optima de mantenimiento se encuentra habitualmente entre los 12 y los 24 mg/día aunque algunos pacientes responden bien a dosis de 4 – 8 mg/día. - Es aconsejable iniciar con dosificación diaria hasta conseguir la estabilización
---	---

Evidencias

Nivel 2

- Las intoxicaciones letales descritas con el uso de buprenorfina son poco frecuentes y generalmente están en relación con la utilización de comprimidos para uso sublingual administrados por vía endovenosa a dosis elevadas y al uso concomitante por la misma vía de otros psicofármacos, fundamentalmente benzodiazepinas.
- Se ha establecido que las dosis entre 8 y 16 mg/día son superiores a dosis inferiores y que la dosis de 16 mg/día es superior a 8 mg/día. También parece que dosis mayores a 32 mg/día dejan de ser efectivas.
- Tanto la administración diaria como a días alternos y también cada tres días han sido estudiadas presentando buenos resultados.
- Los pacientes que siguen tratamiento de mantenimiento con buprenorfina presentan:
 - Una reducción de los efectos negativos del consumo de drogas, como es la transmisión del VIH y otras enfermedades infecciosas, disminuyendo la mortalidad de estos pacientes.
 - Disminución de las conductas delictivas relacionadas con el consumo de drogas.
 - También se minimiza el posible síndrome de abstinencia neonatal en hijos de madres dependientes.

Recomendaciones

del paciente antes de plantearse pasar a dispensación a días alternos o cada tres días.

- Cuando se inicia la reducción con dosis mayores a 16 mg/día se aconseja disminuir 4 mg cada una o dos semanas. Con dosis inferiores 16 mg/día la reducción debe ser de 2 mg cada una o dos semanas y con dosis menores de 8 mg/día las reducciones deben de ser menores a 2 mg cada una o dos semanas.
- El mantenimiento con buprenorfina puede ser alternativa para pacientes embarazadas que no toleran la metadona

Grado C

- Aunque la buprenorfina pasa en cantidades muy pequeñas a la leche materna no se recomienda la lactancia en pacientes que realizan tratamientos de mantenimiento.

- MORFINA

Evidencias

Recomendaciones

<p>Nivel 2</p> <ul style="list-style-type: none"> - Reducción del consumo de opiáceos ilegales. Suprimiendo los síntomas de abstinencia y disminuyendo el craving. - Para algunos síntomas específicos como la ansiedad, las molestias depresivas, los trastornos del sueño y algunas quejas somáticas el tratamiento con morfina produce una mejoría superior. - Durante el tiempo de evaluación de los estudios consultados la retención en tratamiento fue similar al conseguido con la metadona. 	<p>Grado C</p> <ul style="list-style-type: none"> - Aunque las publicaciones que van apareciendo confirman la utilidad de la morfina de acción retardada en los tratamientos de mantenimiento, aún faltan estudios comparativos con la metadona y la buprenorfina para considerarla un tratamiento de primera línea. En los países donde esta disponible debería considerarse como tratamiento de segunda línea como alternativa para los pacientes que presenten intolerancia a los agonistas opiáceos más estudiados.
--	---

- HEROÍNA

Evidencias

Recomendaciones

<p>Nivel 1</p> <ul style="list-style-type: none"> - Existen múltiples estudios de administración de heroína por distintas vías. <p>Nivel 2</p> <ul style="list-style-type: none"> - Se ha ensayado la administración de heroína y metadona sin que se presenten problemas en el tratamiento. - Los estudios sobre el posible uso terapéutico de la heroína ofrecen resultados incompletos o con componentes psicosociales. - La dosis de heroína y metadona no son equivalentes; ha sido estudiado en ensayos clínicos experimentales. 	<p>Grado A</p> <ul style="list-style-type: none"> - La heroína se puede usar por múltiples vías de administración. - Se deben implementar programas de investigación para clarificar el posible uso terapéutico de la heroína. <p>Grado B</p> <ul style="list-style-type: none"> - La administración de heroína y metadona simultáneamente no presenta problemas en el tratamiento. - La heroína presenta pocas interacciones farmacológicas; sin embargo, dada la escasa información es necesario ser extremadamente prudente cuando el paciente reciba tratamiento con heroína o use heroína ilegal.
--	--

Evidencias

Recomendaciones

- La heroína mejora los parámetros psico-físicos y fomenta la estabilización de los pacientes.
- No está claro que los pacientes con heroína sean mejor retenidos que aquellos en metadona, aunque los que están en tratamiento con heroína tiene menos probabilidad de delinquir que los que la usan de la calle.

Nivel 3

- Con la información actual en programas de mantenimiento de heroína todavía es insuficiente y es necesario realizar estudios en este sentido, que acaben de dilucidar la dosificación, las pautas, los efectos adversos y la eficacia de este tratamiento.
- Los informes de casos apuntan a que la heroína presenta pocas interacciones farmacológicas; sin embargo, la información es escasa.

9.6. REDUCCIÓN DE DAÑOS

Evidencias

Recomendaciones

Nivel 3	Grado B
<ul style="list-style-type: none"> - Las intervenciones con programas de reducción de daños han mostrado eficacia en relación con la disminución de los problemas asociados al consumo de drogas - Los programas de intercambio de jeringuillas inducen cambios conductuales de disminución de riesgos asociados al uso inyectado de drogas. Estos programas facilitan la derivación de usuarios a programas de tratamiento de las drogodependencias permitiendo la vinculación de los usuarios a otros programas. La implementación de un programa de intercambio de jeringuillas no aumenta el consumo de drogas en general ni el consumo de heroína y cocaína por vía parenteral, en particular. - Los programas de distribución gratuita de preservativos previenen la transmisión del HIV y otras enfermedades de transmisión sexual. 	<ul style="list-style-type: none"> - Los programas con sustitutivos de baja exigencia están indicados a los usuarios de drogas habitualmente alejados del sistema sanitario, ya que permiten posteriores intervenciones que pueden mejorar su estado de salud. - Los programas de vacunación deben ser destinados a la población drogodependiente que utiliza recursos de reducción de daños y a las parejas de los usuarios que sean portadores de VHB. - Los programas de prescripción de heroína constituyen una alternativa a la difícil situación que muchos drogodependientes atraviesan desde el plano médico, psicológico y social. - Los espacios “calor y café” permiten establecer contacto con el mayor número de usuarios para ofrecer información y servicios, aumentar la retención del tratamiento, disminuir morbi-mortalidad, disminuir o minimizar el deterioro social y mejorar su calidad de vida. - Las salas 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

9.7. TRATAMIENTOS PSICOLÓGICOS

Evidencias

Nivel 1

- Principalmente, el tratamiento en CT está indicado para pacientes con dependencia grave, pobre control de impulsos, con historia de fracasos en tratamientos menos intensivos y con escaso apoyo social.
- El porcentaje de usuarios que abandonan el tratamiento es elevado y la mayoría de los abandonos se produce durante las primeras semanas de la admisión.
- Las CCTT obtienen mejoras significativas en el estado clínico general del paciente: consumo de drogas, conducta delictiva, psicopatología asociada y situación laboral.
- Las terapias basadas en el manejo de contingencias (en particular, el empleo de incentivos contingentes a analíticas negativas, a la asistencia a las sesiones o a la implicación en actividades alternativas) son estrategias eficaces cuando se combinan con fármacos agonistas (metadona).
- El empleo de incentivos canjeables por bienes y servicios, en combinación con naltrexona, reduce el consumo de heroína, mejora la retención e incrementa la adhesión a la medicación.
- El empleo de incentivos canjeables por bienes y servicios sin el uso coadyuvante de la medicación, mejora la retención y reduce el consumo de drogas.
- La terapia conductual de pareja, dirigida a mejorar las relaciones familiares, ayuda a incrementar las tasas de abstinencia.

Recomendaciones

Grado A

- El perfil recomendado para el tratamiento en CT es el de pacientes con dependencia grave, policonsumidores, historial largo de abuso de drogas con múltiples recaídas, con bajo apoyo social y orientados a la abstinencia.
- Los tratamientos con agonistas o con antagonistas se deben combinar con terapias de manejo de contingencias.
- Las técnicas de manejo de contingencias son altamente recomendables, sobre todo cuando se utilizan dentro de programas de tratamiento más amplios.
- Con los pacientes que conviven con parejas no consumidoras de drogas debe aplicarse terapia conductual familiar y/o de pareja.

Grado B

- Es recomendable desarrollar estrategias para incrementar la retención de los pacientes, ya que el aumento de las tasas de retención está asociado a la reducción del consumo de drogas.

Grado C

- La exposición a estímulos debe combinarse con técnicas de entrenamiento en habilidades de afrontamiento (exposición activa).
- Hasta que no se disponga de datos que avalen la eficacia de las psicoterapias expresiva e interpersonal no es recomendable su utilización con adictos a drogas.

Evidencias

Recomendaciones

Nivel 2

- Los componentes activos de cambio de las CCTT son: control estímular, modelado, reforzamiento de conductas adaptativas, manejo del tiempo, entrenamiento en habilidades, prevención de recaídas, toma de decisiones, manejo de cogniciones y emociones, y feedback y reforzamiento de los progresos.
- Las CCTT son tratamientos eficaces para la adicción a la heroína, siempre y cuando el paciente permanezca en el programa durante un tiempo suficiente. La permanencia en el programa es un buen predictor del éxito del tratamiento, de tal forma que los sujetos que completan seis meses de tratamiento tienen significativamente mejores resultados que aquellos que permanecen menos tiempo, y aquellos que finalizan el tratamiento obtienen mejores resultados que los que lo abandonan prematuramente.
- Los logros obtenidos por los tratamientos en CT se mantienen en seguimientos a largo plazo (de uno a cinco años).
- Las técnicas cognitivo-conductuales, basadas en el entrenamiento en habilidades y en la prevención de recaídas, son componentes eficaces en el tratamiento de la adicción a la heroína.
- Algunos ensayos clínicos han comprobado que la CRA reduce el consumo de heroína, incrementa la participación en actividades alternativas y mejora el estado clínico general de los pacientes.

Evidencias

Recomendaciones

Nivel 3

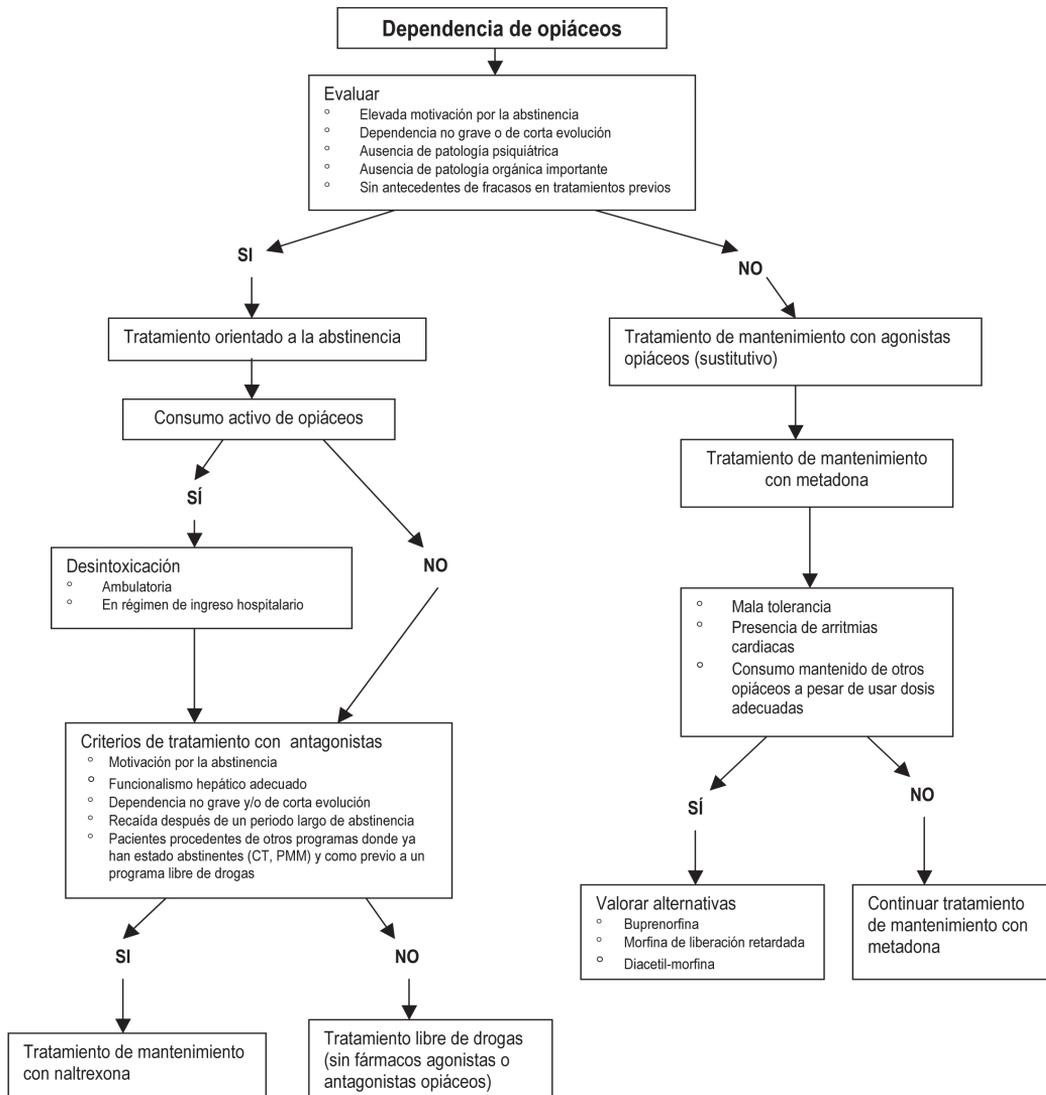
- Algunos estudios han mostrado que la exposición a estímulos puede extinguir las respuestas condicionadas y, por tanto, reducir la probabilidad de recaída en el consumo de drogas.

Nivel 4

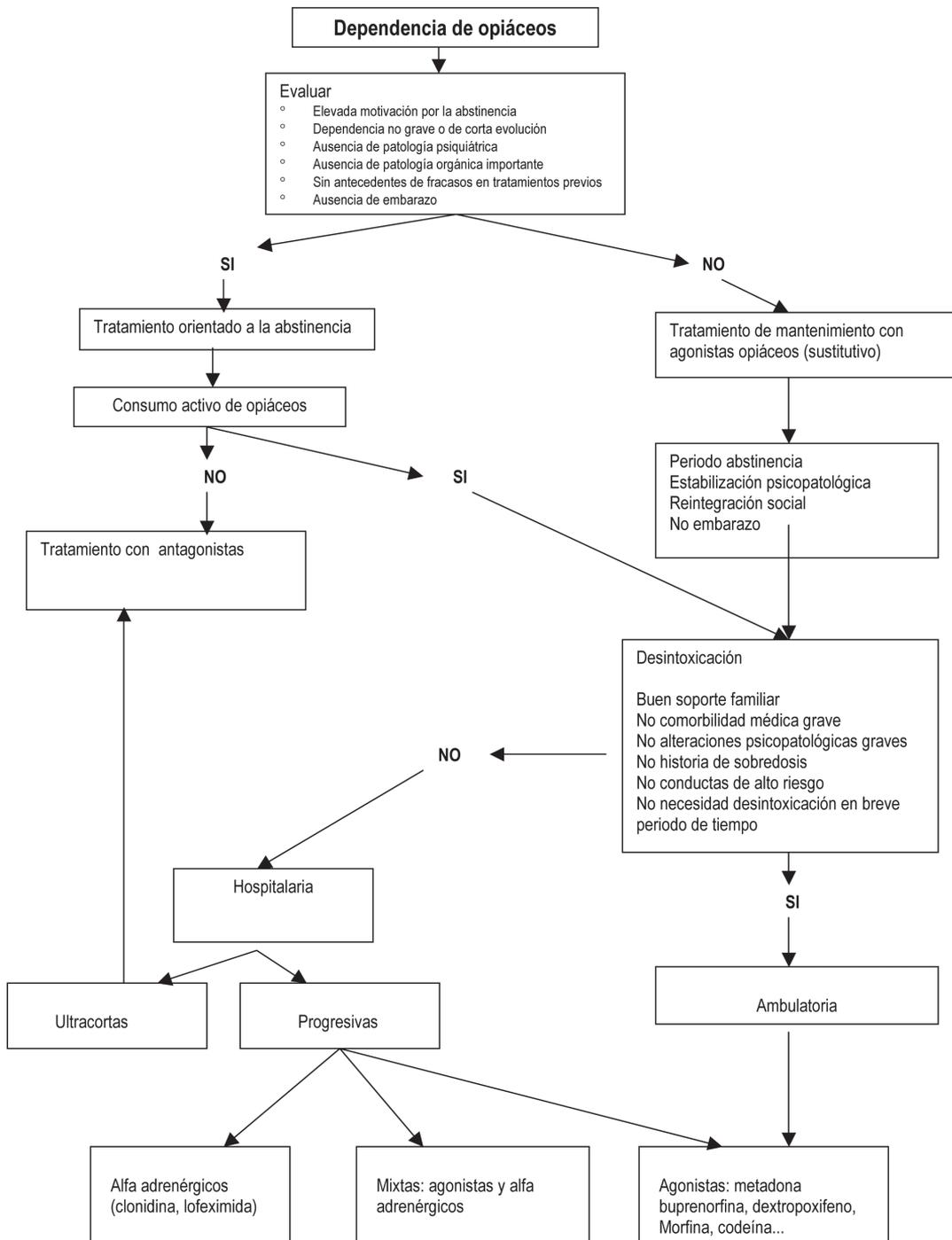
- La psicoterapia interpersonal y la psicoterapia expresiva no han demostrado ser efectivas para el tratamiento de la adicción a la heroína.

10. Árboles de decisión

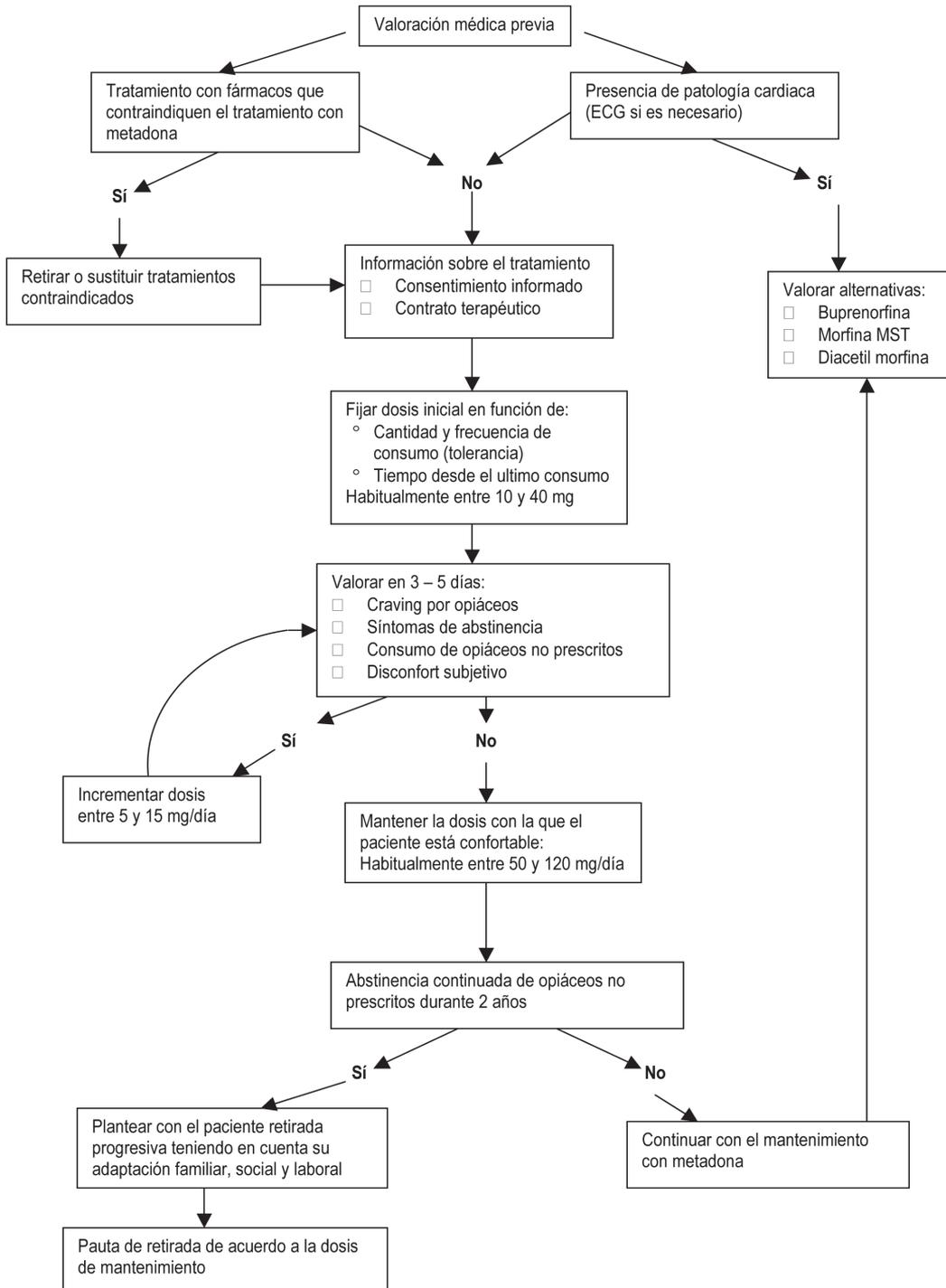
Tratamiento farmacológico de la dependencia de opiáceos



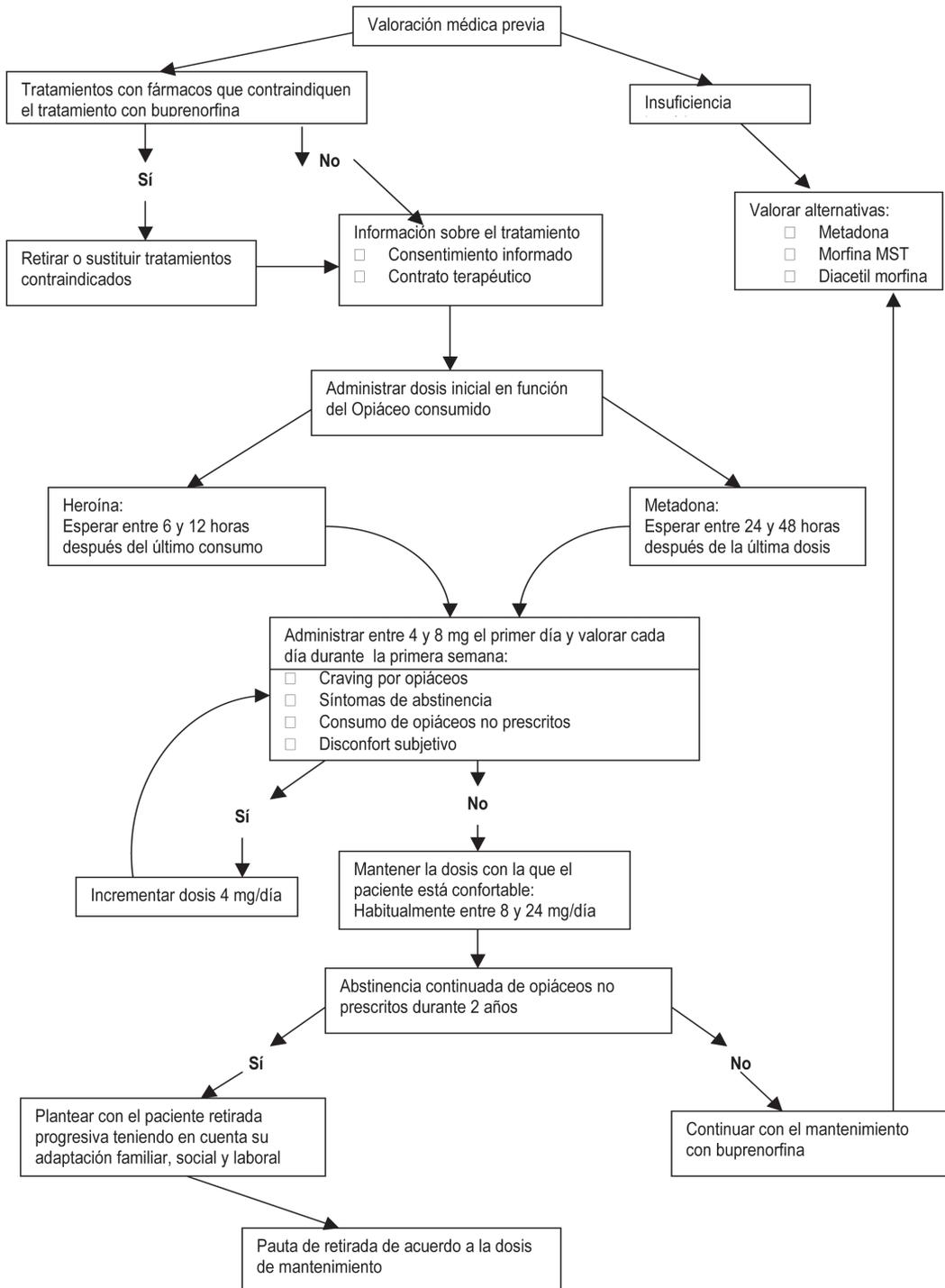
Tratamiento de desintoxicación de la dependencia de opiáceos



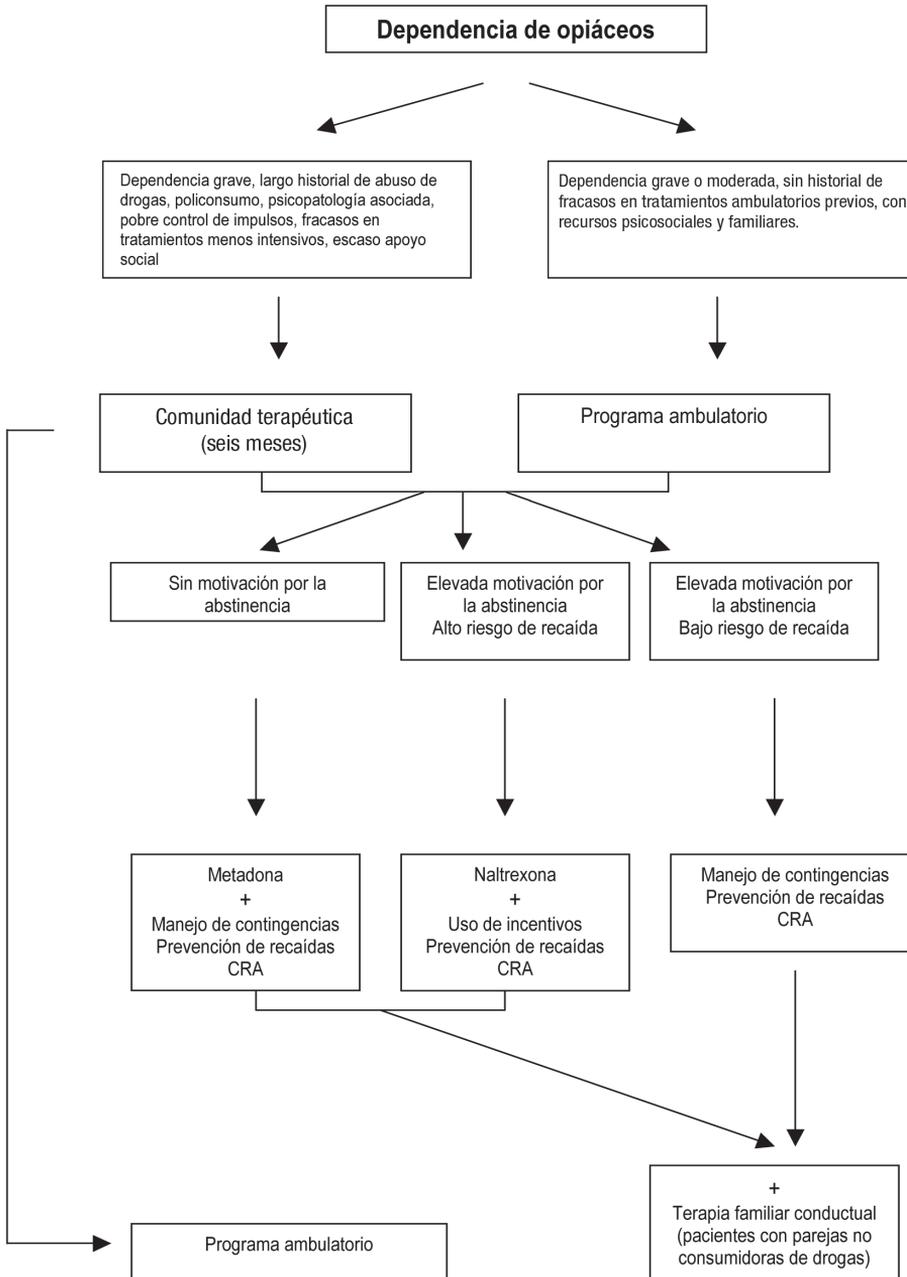
Tratamiento de mantenimiento con metadona



Tratamiento de mantenimiento con buprenorfina



Tratamiento psicológico de la dependencia de opiáceos



Editado por

SOCIDROGALCOHOL

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

