

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi doctoral i la seva utilització ha de respectar els drets de la persona autora. Pot ser utilitzada per a consulta o estudi personal, així com en activitats o materials d'investigació i docència en els termes establerts a l'art. 32 del Text Refós de la Llei de Propietat Intel·lectual (RDL 1/1996). Per altres utilitzacions es requereix l'autorització prèvia i expressa de la persona autora. En qualsevol cas, en la utilització dels seus continguts caldrà indicar de forma clara el nom i cognoms de la persona autora i el títol de la tesi doctoral. No s'autoritza la seva reproducció o altres formes d'explotació efectuades amb finalitats de lucre ni la seva comunicació pública des d'un lloc aliè al servei TDX. Tampoc s'autoritza la presentació del seu contingut en una finestra o marc aliè a TDX (framing). Aquesta reserva de drets afecta tant als continguts de la tesi com als seus resums i índexs.

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis doctoral y su utilización debe respetar los derechos de la persona autora. Puede ser utilizada para consulta o estudio personal, así como en actividades o materiales de investigación y docencia en los términos establecidos en el art. 32 del Texto Refundido de la Ley de Propiedad Intelectual (RDL 1/1996). Para otros usos se requiere la autorización previa y expresa de la persona autora. En cualquier caso, en la utilización de sus contenidos se deberá indicar de forma clara el nombre y apellidos de la persona autora y el título de la tesis doctoral. No se autoriza su reproducción u otras formas de explotación efectuadas con fines lucrativos ni su comunicación pública desde un sitio ajeno al servicio TDR. Tampoco se autoriza la presentación de su contenido en una ventana o marco ajeno a TDR (framing). Esta reserva de derechos afecta tanto al contenido de la tesis como a sus resúmenes e índices.

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis and its use must respect the rights of the author. It can be used for reference or private study, as well as research and learning activities or materials in the terms established by the 32nd article of the Spanish Consolidated Copyright Act (RDL 1/1996). Express and previous authorization of the author is required for any other uses. In any case, when using its content, full name of the author and title of the thesis must be clearly indicated. Reproduction or other forms of for profit use or public communication from outside TDX service is not allowed. Presentation of its content in a window or frame external to TDX (framing) is not authorized either. These rights affect both the content of the thesis and its abstracts and indexes.



TESIS DOCTORAL

**RETENCIÓN EN TRATAMIENTO CON AGONISTAS
OPIOIDES EN ATENCIÓN AMBULATORIA**

Presentada por

Esther Francisco Salas

Para obtener el Grado de Doctor

Directores de la Tesis:

Dra. Francina Fonseca i Casals

Dr. Gabriel Vallecillo Sánchez

Dra. Marta Torrens i Melich

Tutora de la Tesis:

Prof. /Dra. Marta Torrens i Melich

Programa de Doctorado de Psiquiatría

Departamento de Psiquiatría y Medicina Legal

Facultad de Medicina

Universitat Autònoma de Barcelona

2024

“El hombre nunca sabe de lo que es capaz hasta que lo intenta”.

Charles Dickens

“Hay que realizar lo posible para alcanzar lo imposible”.

Simone Weil

AGRADECIMIENTOS

A Jesús, mi amigo, mi novio, mi marido, siempre mi compañero de camino, gracias por tu amor y tu sabiduría.

A mis hijos, David y Víctor, que me inspiran y me empujan para ser cada día mejor. Espero ser digna de vosotros. Soy consciente de lo afortunada que me hace ser vuestra madre, gracias por vuestro cariño y esa complicidad tan especial.

A mis padres, Máximo y María del Carmen, personas inteligentes y humildes, sin tener una vida fácil han hecho de su compromiso con la familia y su trabajo la dedicación de sus vidas.

A mis hermanos, Ana Carmen, Raquel y Javier, por su apoyo, por sentir como propio este trabajo, con satisfacción fraternal.

A toda mi familia propia y política, diversa y unida pase lo que pase. Por estar y por respetar mis ausencias y entenderlas, cuando este trabajo lo requería.

A mis amigas y amigos, por la confianza en mí, por las confidencias, por no dejar rendirme en la tarea.

A mis maestros y profesores a lo largo de mi vida, por despertar en mí la curiosidad y las ganas de seguir aprendiendo.

A mis directores y tutora de tesis, la Dra. Marta Torrens i Melich, la Dra. Francina Fonseca i Casals y el Dr. Gabriel Vallecillo Sánchez. Sin una buena dirección, es imposible mantener la tenacidad y perseverancia que requiere una tesis, resistir los cambios de rumbo y las pandemias.

A Xavier Duran, estadístico del Instituto del Hospital del Mar de Investigaciones Médicas (IMIM), infatigable, atento y amable. Por su accesibilidad y disponibilidad. Un lujo y una fuente inagotable de paciencia. Gracias por ayudarnos a responder nuestras hipótesis de partida a través de la bioestadística.

A mis compañeros de trabajo a lo largo de mi vida laboral. A todos los perfiles profesionales, desde los empleados y empleadas de la limpieza hasta los jefes y jefas de Servicio. Por la labor compartida y la corresponsabilidad en este trabajo que o es en equipo o no es. De manera especial quiero dedicarla a mis actuales compañeros y compañeras del Centro de Salud Mental Infantil y Juvenil (CSMIJ) de Cornellà. Por sus ánimos y su paciencia, por ser un estímulo y la mejor compañía en el día a día.

A los pacientes de las distintas etapas profesionales de mi vida, por hacerme crecer como persona y disfrutar de mi profesión, por darle sentido al trabajo cotidiano y al esfuerzo de ser médico.

Al personal del Departamento de Psiquiatría y Medicina legal de la Universidad Autónoma de Barcelona, por los encuentros anuales para apoyar y seguir este proceso.

A los miembros del tribunal, por el tiempo dedicado a revisar este trabajo y por contribuir, con sus cuestiones, a hacerlo mejor.

Y para concluir, a los pacientes de éste y otros estudios, por su colaboración con la investigación clínica. Para ellos, de manera muy especial, pretende ser este trabajo.

ABREVIATURAS

AAD: antivirales acción directa

ABS: área básica de salud

AEEH: Asociación Española para el Estudio del Hígado

AMG: amígdala

APA: American Psychiatric Association, Asociación Estadounidense de Psiquiatría

AR: receptor de andrógenos

ATV: área tegmental ventral

BDNF: factor neurotrófico derivado del cerebro

BLA: amígdala basolateral

BNST: núcleo lechoso de la estría terminalis

CAS: Centro de Atención y Seguimiento a las drogodependencias

CDC: Centros de control y prevención de enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention)

CeA: núcleo central de la amígdala cerebral

CEIC: Comité Ético de Investigación Clínica

CIE- 10: Clasificación Internacional de Enfermedades, edición 10ª

CRF: factor liberador de corticotropina

CSMA: centro de salud mental de adultos.

DGP: globus pallidus dorsal

DOR: receptor opioide delta(δ)

DSM-5: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder 5th edition, Manual diagnóstico y estadístico de Transtornos Mentales de la APA

EDADES: Encuesta sobre Alcohol y Drogas en España

EMCDDA: European Monitoring Centre for Drug Addiction

ER α : receptor estradiol alfa

ER β : receptor estradiol beta

ESTUDES: Encuesta sobre uso de Drogas en Enseñanza Secundaria en España

ETS: Enfermedades de Transmisión Sexual

EEUU: Estados Unidos América

GABA: ácido gamma amino butírico

HIP: Hipocampo

IL-6: Interleukina 6

IL-8: Interleukina 8

IMIM: Instituto del hospital del Mar de Investigaciones Médicas

KOR: receptor opioide Kappa (K)

LC: núcleo coeruleus

LGBQ+: siglas para referirse a colectivo de personas Lesbianas, Gays, Bisexuales, Queer, otras opciones

MOR: receptor opioide mu (μ)

NA: núcleo accumbens

NAS: síndrome abstinencia neonatal

NE: norepinefrina

NIDA: Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas de Estados Unidos (National Institute on Drug Abuse)

OEDA: Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones

OMS: Organización Mundial de la Salud

PFC: corteza prefrontal

PRISM: siglas en inglés de la entrevista psiquiátrica para trastornos por sustancias y trastornos mentales: “Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders”

RAE: Real Academia Española de la Lengua

SIDA: Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida

SNc: sustancia negra pars compacta

TAO: Tratamiento con Agonistas Opioides

TAR: Tratamiento antirretroviral.

TB: Tuberculosis

TUS: Trastorno por Uso de sustancias

TUSO: Trastorno por Uso de Sustancias Opioides

UE: Unión Europea

UNODC: Oficina de Naciones Unidas para Drogas y Crimen (United Nations Office on Drugs and Crime)

VGP: globus pallidus ventral

VHB: Virus de la hepatitis B

VHC: Virus de la hepatitis C

VIH: Virus de inmunodeficiencia humana

Contenido

ABREVIATURAS	6
RESUMEN	11
1. INTRODUCCIÓN	14
1.1 Definiciones de opioide, adicción y otros términos relacionados	15
1.2 Neurobiología de la adicción.	22
1.3 Epidemiología de los trastornos por uso de opioides	29
1.3.1 Epidemiología Mundial	29
1.3.2 Epidemiología en Europa.....	35
1.3.3 Epidemiología en España	41
1.3.4 Epidemiología en Catalunya.....	53
1.4 Clínica de la adicción a opioides	57
1.5 Complicaciones de la adicción a opioides	61
1.5.1 Sobredosis por opioides.....	61
1.5.2 Comorbilidad psiquiátrica	64
1.5.3 Comorbilidad infecciosa	67
1.5.4 Repercusión social.....	74
1.6 Tratamiento del trastorno por uso de sustancias opioides.....	76
1.8 Diferencias según sexo/género.....	84
1.9 Retención en Tratamiento.....	93
2. HIPÓTESIS	99
3. OBJETIVOS	101
4. MATERIAL Y METODOS	103
4.1 Diseño del estudio	103
4.2 Cálculo tamaño muestra.....	106
4.3 Variables a estudio.....	106
4.5 Análisis estadístico.....	108
4.6 Aspectos éticos.....	110
5. RESULTADOS	113
5.1 Descripción general de la población	113
5.2 Descripción y análisis por sexo	118
5.3 Retención en tratamiento agonista con opioides	124
5.3.1 Análisis bivariado de la retención.....	124
5.3.2. Análisis de supervivencia de la retención en TAO	134
5.3.4 Análisis COX univariado / multivariado	140

6. DISCUSION	145
7. CONCLUSIONES	153
9. BIBLIOGRAFIA	155
ANEXO I. Criterios para trastorno por uso de opioides DSM-5	165
ANEXO II. Trastorno por consumo de opioides criterios CIE-10	167
ANEXO III. Decálogo de Patología Dual	170
ANEXO IV. Recomendaciones y estrategias para personas que consumen drogas ilícitas, para reducir consumo y riesgos relacionados con enfermedades infecciosas....	173
ANEXO V. Clasificación de los fármacos antirretrovirales (para infección por VIH) ...	174
ANEXO VI. Guía de tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C.....	175
ANEXO VII. Hoja de información, autorización y compromiso terapéutico en CAS Barceloneta	177
ANEXO VIII. Hoja de recogida de datos a la admisión en tratamiento en CAS Barceloneta	178

RESUMEN

Introducción: Los trastornos por uso de opioides (TUSO) son un grave problema sociosanitario por la elevada morbimortalidad asociada. Su incidencia se está incrementando debido al uso de medicamentos opioides con fines no médicos. Los tratamientos más eficaces para estos pacientes son los agonistas opiáceos (TAO), principalmente metadona. La baja retención a estos programas limita el éxito terapéutico.

Objetivos: Analizar el impacto sobre la retención en TAO en pacientes que recibieron un programa de tratamiento integrado multidisciplinario, incluyendo atención médica para TUSO.

Metodología: Estudio retrospectivo de una cohorte de pacientes que ingresaron de forma voluntaria en el programa de un centro urbano y ambulatorio, para el tratamiento de adicciones (Centro de Atención y Seguimiento a las Drogodependencias (CAS) de la Barceloneta), entre enero de 2000 y diciembre de 2018. La retención se definió como el porcentaje de pacientes en un determinado tiempo. Se realizó análisis de Kaplan-Meier para analizar las variables

Resultados: Un total de 621 pacientes fueron incluidos en el programa, la edad de inicio de TAO era de 37(\pm 7), siendo el 23% mujeres. La edad de inicio de consumo era 21 (\pm 7) años, opiáceo principal heroína y la vía de consumo endovenosa. La retención global al programa fue del 67 %. Hay más retención a TAO en los pacientes con patología dual, infección por VIH, VHC y tratamiento antirretroviral para VIH (TAR) integrada. No se observan diferencias de retención por sexo.

Conclusiones: La principal pérdida de retención ocurre en el primer año. No se observaron diferencias según sexo en la retención, sin embargo, aquellos pacientes con menor comorbilidad psiquiátrica y médica/infecciosa tuvieron menor retención en programa por lo que precisarían de medidas adicionales para mejorar adherencia a tratamiento.

ABSTRACT

Introduction: Opioid use disorders (UOD) are a serious socio-health problem due to the high associated morbidity and mortality. Its incidence is increasing due to the use of opioid drugs for non-medical purposes. The most effective treatments for these patients are opioid agonists (OAT), mainly methadone. Low retention to these programs limits therapeutic success.

Objectives: To analyze the impact on OAT retention in patients who received an integrated multidisciplinary treatment program, including medical care for UOD.

Methodology: Retrospective study of a cohort of patients who voluntarily entered the program of an urban and outpatient center for the treatment of addictions (Center for Drug Addiction Care and Follow-up (CAS) de la Barceloneta), between January 2000 and December 2018. Retention was defined as the percentage of patients in a given time. Kaplan-Meier analysis was performed to analyze the variables.

Results: A total of 621 patients were included in the program, the age of initiation of OAT was 37 (7), being 23% women. The age of onset of use was 21 (7) years, heroin main opiate and intravenous route of use. Overall retention to the program was 67%. There is more retention to OAT in patients with dual pathology, HIV infection, HCV and integrated HIV antiretroviral therapy (ART). No sex retention differences were observed.

Conclusions: The main retention loss occurs in the first year. No differences were observed according to sex in the retention, however, those patients with lower psychiatric and medical comorbidity/infectious had lower retention in the program and therefore would need additional measures to improve adherence to treatment.

1

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

Los trastornos por uso de opioides (TUSO), son un problema de salud en todo el mundo, que tiene graves consecuencias personales, familiares, de salud pública y económicas. La alta morbilidad y mortalidad se asocia principalmente con tres factores: la administración intravenosa, por el riesgo de contagio de infecciones como el virus de inmunodeficiencia humana, (VIH), hepatitis por virus C (VHC), hepatitis por virus B (VHB), y otras enfermedades infecciosas; las intoxicaciones (sobredosis accidentales e intentos de suicidio) y el consumo crónico, desarrollando trastornos por consumo de opiáceos, es decir, adicción a opioides.

La heroína es el principal opioide relacionado con los TUSO en nuestro medio. El consumo de heroína ha ido reduciéndose, estabilizándose desde mediados de los años noventa(1). No obstante, estos trastornos han experimentado un nuevo repunte a nivel mundial, sobre todo en Estados Unidos (EEUU), debido al consumo de medicamentos opioides con fines no médicos, como el fentanilo, del que se ha disparado el consumo en los últimos años. Se habla “de la epidemia de fentanilo” en EEUU como uno de los problemas internos más graves”. (2–4)

Las respuestas sanitarias para tratar los TUSO han ido evolucionando, con el objetivo de mejorar la evolución clínica de estos pacientes.

Los tratamientos con agonistas opiáceos (TAO) junto al abordaje integrado biopsicosocial, son los que más evidencia tiene en resultados positivos. (5–11)

A pesar de ello, la retención en TAO sigue siendo variable en los diferentes estudios y sigue estando por debajo de lo deseable, influyendo negativamente en la evolución de estos pacientes (12)

El aumento de casos que se está observando en países como Estados Unidos y las características de esta patología y su tratamiento, justifican el interés en la profundización de este tema.

A través del estudio de pacientes en tratamiento TAO a lo largo de casi 20 años, se pretende profundizar en el conocimiento de los aspectos que pueden influir en la continuidad en tratamiento de estos pacientes y orientar hacia medidas de mejora, con especial foco en diferencias según sexo, presencia de comorbilidad psiquiátrica e infecciosa.

1.1 Definiciones de opioide, adicción y otros términos relacionados

La palabra opioide está incluida en el diccionario de la Real Academia de la Lengua Española. El uso coloquial que aparece en el diccionario, edición online, la define como “opiáceo”. En la segunda acepción, especifica: “analgésico muy efectivo que produce sueño y que puede provocar dependencia y tolerancia si se consume de forma continuada”. La palabra adicción se describe con las palabras “dependencia de sustancias o actividades nocivas para la salud o el equilibrio psíquico”. (13)

Desde el punto de vista farmacológico y médico, se añaden las siguientes consideraciones:

Opioides es un término genérico que se refiere a compuestos estructuralmente relacionados con el opio. La palabra **opio** viene del griego “opo”, jugo. Los opioides naturales se derivan de la resina de la adormidera, *Papaver somniferum*. El opio contiene más de 20 alcaloides distintos. Conocido desde la antigüedad, hay referencias a su uso a lo largo de la historia de la medicina. El principal uso descrito es “aliviar el sufrimiento”. (14)

Opiáceo: El término opiáceo se refiere a los alcaloides presentes en el opio, un extracto de la exudación lechosa y blanca obtenida de la incisión de la cápsula de la amapola o adormidera (*Papaver somniferum* L.). También se ha utilizado tradicionalmente para referirse a los derivados naturales y semisintéticos de la morfina. Este término se usa con frecuencia incorrectamente para referirse a todas las drogas con acción farmacológica similar al opio o a la morfina, que pueden clasificarse más apropiadamente bajo el término opioide que abarca tanto a opiáceos como a compuestos sintéticos

La **morfina**, uno de los opioides más conocidos y empleados, se aisló en laboratorio farmacéutico en 1806. Sustancia pura del opio, se le dio este nombre por sus propiedades, en referencia a Morfeo, el dios griego del sueño. La morfina se empezó a utilizar a lo largo del siglo XIX. Además de sus beneficios, los efectos secundarios y el potencial adictivo que presenta, se conocen también desde hace siglos (14).

La búsqueda de analgésicos opioides libres de riesgo adictivo y otros efectos adversos, se ha sucedido a lo largo del tiempo. Hay una variedad de compuestos sintéticos y semisintéticos opioides, algunos relacionados con la morfina y otros químicamente distintos.

La **heroína** es un opioide sintetizado por Alder Wright en 1874. Se empezó a utilizar de manera amplia, como sedante opioide y antitusígeno, supuestamente no adictivo.(14)



Todos los opioides presentan propiedades analgésicas en diferentes potencias y son principalmente depresores del sistema nervioso central. Suprimen la respiración y otras funciones vitales y son una causa de sobredosis y muertes relacionadas con este efecto depresor.

Los ejemplos de opioides incluyen morfina, diacetylmorfina (heroína), fentanilo, petidina, oxicodona, hidromorfona, metadona, buprenorfina, codeína y d-propoxifeno. Ciertos opioides se usan o administran por vía parenteral, incluida la heroína, que actualmente se usa principalmente con fines no médicos y se considera una droga ilegal. (15)

A partir de la década de los años setenta, en el siglo pasado, las investigaciones de diversos autores se dirigieron a identificar con radioligandos los **locus y receptores opioides en sistema nervioso central**.

A raíz de hallazgos de Goldstein, Pert, y otros autores, (16,17) se establecieron sitios de unión de los opioides a nivel de sistema nervioso central. La unión de receptores de agonistas y antagonistas opioides se puede diferenciar in vivo e in vitro.

Los estudios fisiológicos in vivo e in vitro de la farmacología de los agonistas opioides, sus antagonistas y la tolerancia cruzada, condujeron a la hipótesis de tres receptores separados: mu (μ), kappa (K) y delta (δ).

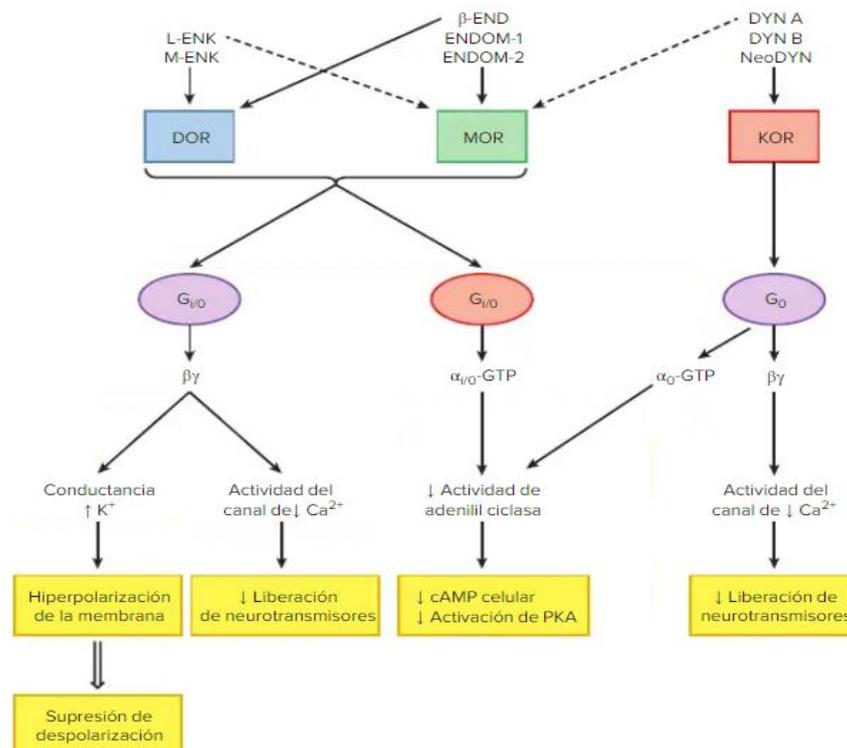
Los **peptidos opioides endógenos**, son moléculas que se encuentran dentro del cerebro y que actúan a través de receptores opioides. Los precursores peptídicos opioides derivan principalmente de tres grupos: encefalinas, endorfinas y dinorfinas. Cada uno de ellos tienen diferente afinidad para los receptores neuronales y, en consecuencia, actúan a nivel celular de manera diferente.

El sistema endógeno de opioides modula el sistema dopaminérgico mesolímbico y está implicado en la asignación de valores hedónicos y en la integración de la información relacionada con la recompensa y con la toma de decisiones para seguir realizando conductas que estimulan este circuito de recompensa.

Según la estimulación de cada receptor, se generan efectos diferentes en las neuronas (Ver figura 1).

Los receptores mu (μ) MOR, son los responsables de los efectos gratificantes de los opioides y de la analgesia. Los receptores delta (δ) DOR, están implicados en analgesia y efecto ansiolítico. Por su parte, los receptores kappa (κ) KOR, se relacionan con las respuestas disfóricas, asociadas a la adicción y a la recaída. El sistema opioide también puede modular el estado anímico, con las estimulaciones de estos receptores, dando lugar a respuestas más disfóricas o euforizantes, según los receptores estimulados.(18)

Figura 1. Especificidad del receptor de opioides endógenos y efectos de la activación del receptor en neuronas



DOR: receptor delta(δ) , MOR: receptor mu (μ), KOR: receptor Kappa (κ) Fuente Yaksh T WM. Las bases farmacológicas de la terapéutica: Goodman & Gilman. 13ª ed. Bruton L, Hilal-Dandan R, Knollmann B, editors. McGraw Hill Education; 2019. 355–386 (14)

Agonistas, son moléculas que tienen afinidad por el receptor y actividad intrínseca. Fundamentalmente sobre receptor μ . Si tienen elevada afinidad, actividad, se denominan *agonistas puros*. A este grupo pertenecen la heroína, morfina, metadona, petidina, fentanilo y sus derivados. Si la actividad es parcial, menor, se habla de *agonistas parciales*. La buprenorfina pertenece a esta subcategoría, son más afines a receptor μ , por eso desplazan, “antagonizan”, los efectos de los agonistas puros.

Antagonistas, tienen afinidad por el receptor, pero no actividad intrínseca. La naloxona y naltrexona se consideran *antagonistas puros*. Inhiben o revierten la acción de los agonistas y no tienen efectos analgésicos.

Agonistas-antagonistas parciales, actúan en receptores opioides kappa como agonistas y en los receptores μ como agonistas parciales o antagonistas. A esta categoría pertenecen la pentazocina, butorfanol y nalorfina.

En la tabla 1 se muestra la afinidad por receptores dopaminérgicos de los principales opioides y antagonistas opioides.

Tabla 1: Agonistas y antagonistas opioides, afinidad por receptores

Ligandos Opioides	Receptor Mu (μ) MOR	Receptor delta (δ) DOR	Receptor kappa (K) KOR
Fentanilo	+++		
Morfina	+++		+
Metadona	+++		
Buprenorfina	P		--
Etorfina	+++	+++	+++
Naloxona	---	-	---
Naltrexona	---	-	---

+ : agonista; en potencia: +<+++<+++ P: Agonista parcial; - : Antagonistas (- < -- < ---)

Los **opioides terapéuticos** se prescriben para una variedad de indicaciones en todo el mundo y son esenciales para el manejo del dolor por cáncer y los cuidados paliativos, aunque también se usan por razones no terapéuticas.

Tolerancia a los opioides es la disminución en la efectividad aparente del agonista opioide con la administración agonista repetida o continua, (durante días a semanas), que, después de la eliminación del agonista, desaparece durante varias semanas. Se produce una reducción en el efecto máximo. Esta pérdida de efecto tiene varias propiedades, por un lado, no es igual para todos los efectos de los opioides. Por ejemplo, es mínima la bajada de reducción en el tamaño pupilar, que apenas cambia, mientras la tolerancia es alta y muy rápida para los efectos euforizantes de los opioides. Esto explicaría por que consumidores regulares de heroína, presentan rápida sensación de disminución de efecto euforizante, mantenido miosis, signo de intoxicación, de presencia de acción opioide.

Hay tolerancia cruzada, es decir, la respuesta a opioides diferentes, si hay uso previo de otro opioide, es reducida. Pero no es una tolerancia cruzada completa. (14)

Dependencia es el estado de adaptación manifestado por un síndrome de abstinencia que se produce al interrumpir la exposición al fármaco o con la administración de antagonista. La abstinencia a opioides se caracteriza por un importante flujo somato-motor y autonómico, que se genera agitación, hiperalgesia, hipertermia, hipertensión, diarrea, dilatación pupilar, liberación de hormonas hipofisarias. También se dan síntomas a nivel afectivo, disforia, ansiedad y depresión. Estos síntomas, generan gran rechazo y aversión y, en consecuencia, conductas dirigidas a evitarlos, promoviendo la repetición del consumo. Por la tolerancia cruzada, los síntomas de abstinencia también, se pueden suprimir por fármacos que actúan en los receptores opioides. (14)

Adicción es el patrón de conducta que se caracteriza por el uso compulsivo de un fármaco o sustancia. Los efectos positivos y de recompensa de los opioides impulsan a iniciar su uso. El refuerzo positivo puede dar lugar a uso continuado y desarrollo de tolerancia. Las características desagradables y mal toleradas del cuadro de abstinencia a opioides, conducen a la motivación para evitar y aliviar dicho cuadro, generando conducta de consumo compulsivo. Cuando las conductas de búsqueda de la sustancia se dan, a pesar del daño físico, emocional y las repercusiones sociales que sufre la persona consumidora, entonces se considera una conducta en estado de adicción. (14)

La tolerancia y la dependencia son respuestas fisiológicas a las sustancias, se observan en todas las personas que consumen, pero no siempre conduce a adicción.

1.2 Neurobiología de la adicción.

Se considera que cualquier tipo de droga activa el sistema de recompensa del cerebro, que participa en el refuerzo de los comportamientos y la producción de recuerdos. Las sustancias adictivas provocarían una activación tan intensa del sistema de recompensa que se ignorarían las actividades normales y la percepción de riesgo.

Gran parte del estudio inicial de la neurobiología de toxicomanías se centró en el impacto agudo de las drogas de abuso, en la actualidad se centran en estudiar la administración crónica y los cambios neuroadaptativos agudos y a largo plazo que ocurren en el cerebro y que podrían explicar las recaídas.

En esta línea, la investigación actual trata de entender que mecanismos genéticos, epigenéticos, celulares y moleculares median la transición del uso ocasional y controlado a la pérdida de control del comportamiento sobre la búsqueda de drogas y la drogadicción y la recaída crónica, incluso después de periodo largo de abstinencia.(18,19)

La adicción a drogas incluye elementos de impulsividad y compulsividad que dan lugar a un ciclo compuesto por tres etapas mediadas por circuitos neuronales concretos:

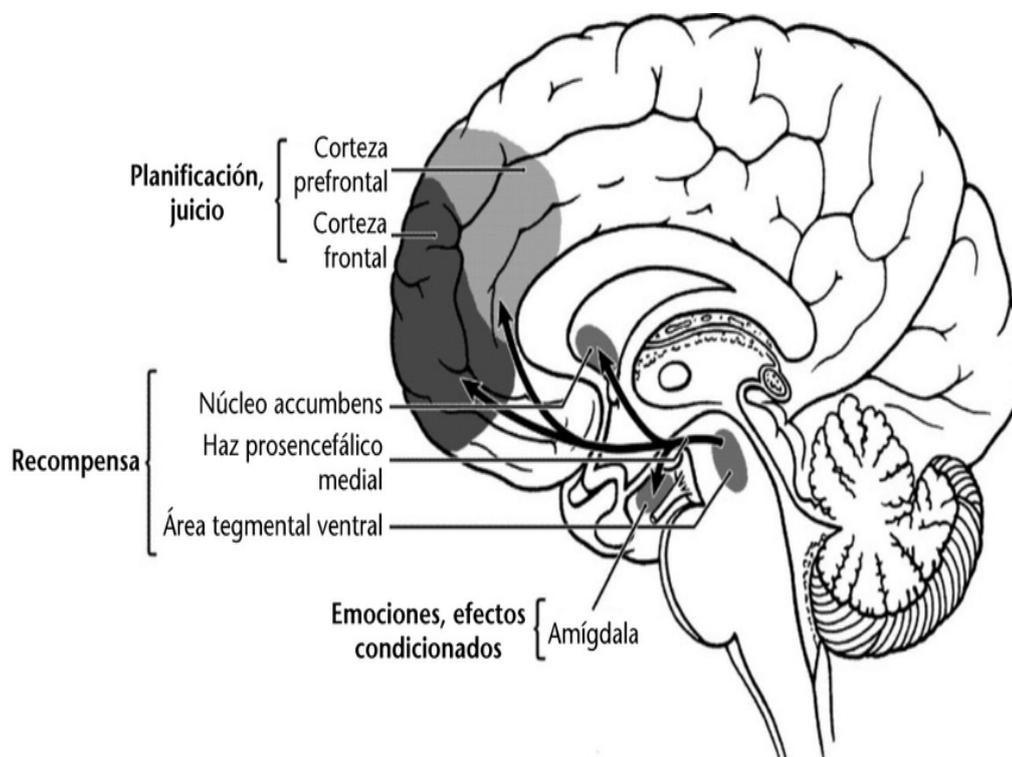
1. Etapa de intoxicación: área tegmental ventral (ATV) y estriado ventral, núcleo accumbens (NA) a través de aumento de dopamina en espacios intersinápticos
2. Abstinencia/emociones negativas: amígdala
3. Deseo de consumir (*craving*): córtex orbito frontal, dorsal estriado, corteza prefrontal, amígdala basolateral, hipocampo y la ínsula, junto con la interrupción del control inhibitorio prefrontal dorsal y corteza frontal inferior. (Ver figuras 2 y 3a,3b,3c)

Tal como se ha comentado previamente, los opioides actúan en tres tipos de receptores, mu (μ), kappa (K) y delta (δ), que se distribuyen por todo el cerebro. Actúan también inhibiendo neuronas que transmiten GABA en el ATV, esto desinhibe neuronas dopaminérgicas que liberan dopamina dirigida al NA.

La denominada vía mesolímbica se establecería así, por el aumento de dopamina en estas regiones por acción directa. Los opioides, como otras sustancias, podrían activarla de la manera descrita.

La noradrenalina sería el otro neurotransmisor implicado en circuito de recompensa en las adicciones. Estaría implicado en las conductas de motivación para la búsqueda de sustancias.(19)

Figura 2. Sistema de recompensa del cerebro



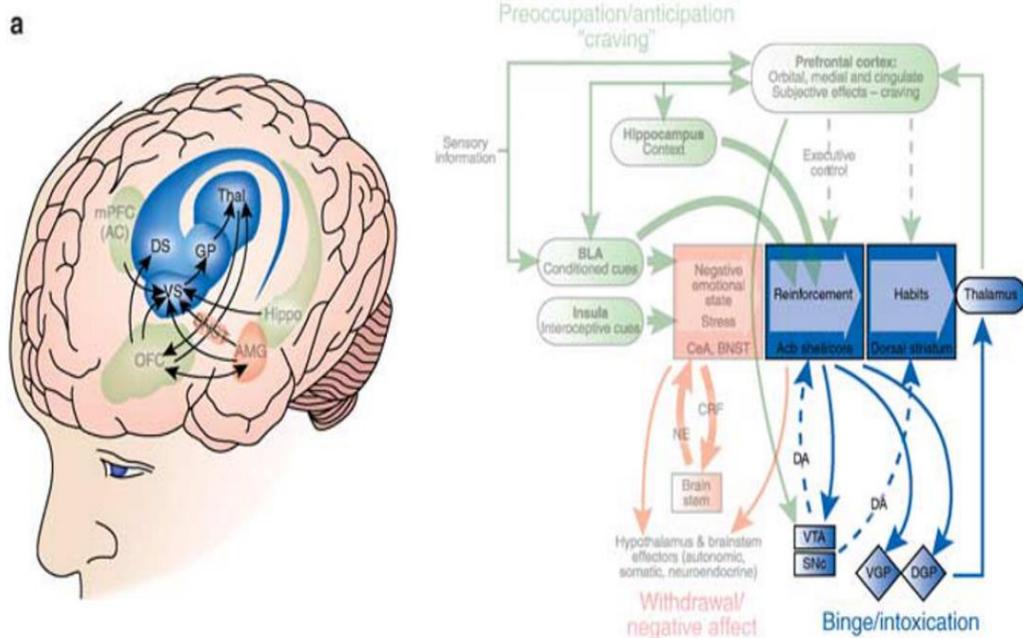
Fuente: Tomkins y Sellers (2001). «Addiction and the brain: the role of neurotransmitters in the cause and treatment of drug dependence». CMAJ (vol. 164, núm. 6).(20)

El uso crónico de opioides favorecería cambios adaptativos en el cerebro, asociados a tolerancia y dependencia, como el aumento de receptores, haciendo necesario el aumento de neurotransmisores para el mismo efecto.(19,21,22)

La adicción a opioides, se podría explicar por la interacción de factores individuales (vulnerabilidad genética, psicopatología, edad, etc.) ambientales (sociales, estrés, etc.) y por los cambios inducidos por las sustancias opioides a nivel cerebral. (23–25)

Figura 3: Circuitos asociados con las tres etapas del ciclo de la adicción

Figura 3 a) Fase de intoxicación



Acb, núcleo accumbens; BLA, amígdala basolateral; VTA, área tegmental ventral; SNc, sustancia negra pars compacta; VGP, globus pallidus ventral; DGP, globus pallidus dorsal; BNST, núcleo lechoso de la stria terminalis; CeA, núcleo central de la amígdala; NE, norepinefrina; CRF, factor liberador de corticotropina

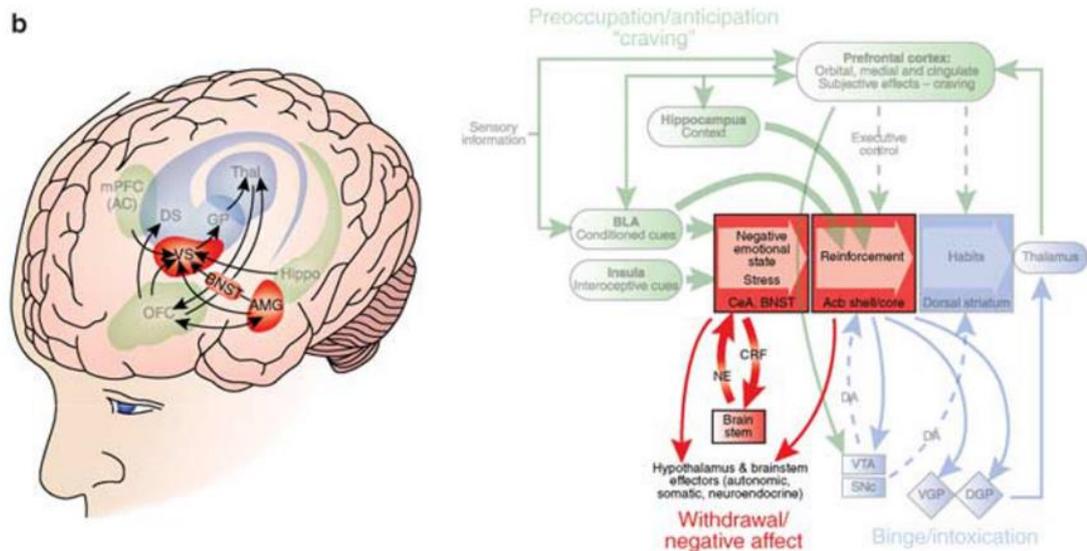
Flechas verdes/azules, proyecciones glutamatérgicas; flechas naranjas, proyecciones dopaminérgicas; flechas rosadas, proyecciones GABAérgicas

Fuente: Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. Vol. 35, Neuropsychopharmacology. Nature Publishing Group; 2010. p. 224(19)

El refuerzo de los efectos de las drogas puede incrementar las concentraciones de neurotransmisores en la corteza y zona central del núcleo accumbens y luego influir en los hábitos de estímulo-respuesta que dependen del dorsal estriado.

De esta forma, se generan mecanismos asociativos, tanto con las sustancias como con los estímulos que la persona asocia al consumo de ésta. Dos neurotransmisores importantes que median los efectos gratificantes de las drogas de abuso son la dopamina y los péptidos opioides.

Figura 3 b) Fase de retirada/efecto negativo.



Acb, núcleo accumbens; BLA, amígdala basolateral; VTA, área tegmental ventral; SNc, sustancia negra pars compacta; VGP, globus pallidus ventral; DGP, globus pallidus dorsal; BNST, núcleo lechoso de la stria terminalis; CeA, núcleo central de la amígdala; NE, norepinefrina; CRF, factor liberador de corticotropina

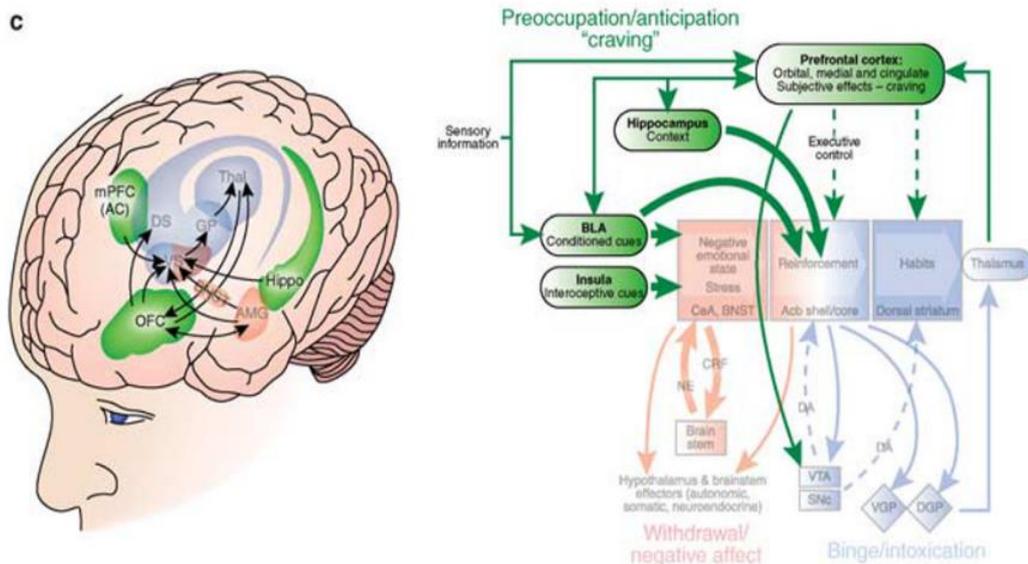
Flechas verdes/azules, proyecciones glutamatérgicas; flechas naranjas, proyecciones dopaminérgicas; flechas rosadas, proyecciones GABAérgicas

Fuente: Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. Vol. 35, Neuropsychopharmacology. Nature Publishing Group; 2010. p. 224(19)

El estado emocional negativo de abstinencia puede activar la amígdala extendida. La amígdala extendida se compone de varias estructuras cerebrales: el núcleo del lecho de la estria terminalis, núcleo central de la amígdala y posiblemente una zona de transición en la porción medial de núcleo accumbens.

Se estima que los neurotransmisores principales en la amígdala extendida que tienen una función en el refuerzo negativo son factor de liberación de corticotropina-liberación factor, la norepinefrina y la dinorfina (péptido opioide endógeno). Las principales proyecciones de la amígdala extendida son al hipotálamo y el tronco cerebral.

Figura 3 c) Etapa de preocupación /anticipación



Acb, núcleo accumbens; BLA, amígdala basolateral; VTA, área tegmental ventral; SNc, sustancia negra pars compacta; VGP, globus pallidus ventral; DGP, globus pallidus dorsal; BNST, núcleo lechoso de la stria terminalis; CeA, núcleo central de la amígdala; NE, norepinefrina; CRF, factor liberador de corticotropina

Flechas verdes/azules, proyecciones glutamatergicas; flechas naranjas, proyecciones dopaminérgicas; flechas rosadas, proyecciones GABAérgicas

Fuente: Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. Vol. 35, Neuropsychopharmacology. Nature Publishing Group; 2010. p. 224(19)

Esta etapa implica el procesamiento de refuerzo condicionado en la amígdala basolateral, (BLA) y el procesamiento de información por el hipocampo.

El control ejecutivo depende de la corteza prefrontal e incluye la representación de contingencias, la representación de resultados, y su valor subjetivo estados (es decir, el deseo y, presumiblemente, los sentimientos) asociados con las sustancias.

Los efectos subjetivos denominados ansia /deseo de consumir ("*craving*"), en los seres humanos activan corteza cingulada orbital y anterior y del lóbulo temporal, incluida la amígdala, según estudios de neuroimagen funcional. Un neurotransmisor involucrado en esta etapa de *craving* es el glutamato localizado en vías que proyectan al estriado ventral desde las regiones frontales y la amígdala basolateral.(26)

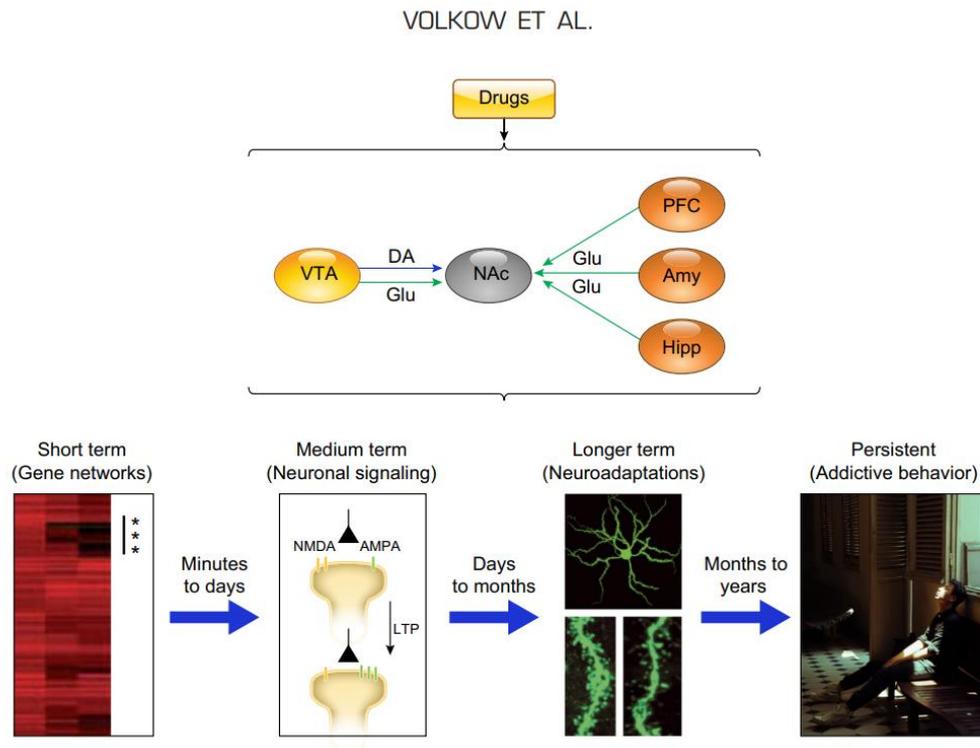
Cada uno de estos tipos de modificaciones inducidos por drogas se puede considerar como una forma de "memoria celular o molecular". Sin embargo, llama la atención que la mayoría de las formas de plasticidad relacionadas con la adicción son muy similares a los tipos de plasticidad que se han asociado con las formas más clásicas de "memoria conductual", lo que refleja tal vez el repertorio limitado de los mecanismos de adaptación de que disponen las neuronas cuando se enfrentan con las exigencias del medioambiente.

Las adaptaciones moleculares y celulares relacionadas con las adicciones incluyen la mayor parte de las mismas regiones del cerebro que median las formas más clásicas de la memoria, lo que resulta consistente con la opinión de que las memorias anormales son importantes impulsoras de los síndromes adictivos.(26)

A través de este sistema, la adicción a opioides, se podría explicar por la interacción de factores individuales (vulnerabilidad genética,

psicopatología, edad, etc.) ambientales (sociales, estrés, etc.) y por estos cambios inducidos por las sustancias opioides a nivel cerebral.

Figura 4. Hipótesis de proceso de adicción



Fuente: Hipótesis principal de cómo una cascada temporalmente coordinada de cambios inducidos por drogas en actividad sináptica dirige la activada hacia comportamientos adictivos inadaptados y persistentes. Volkow N et al. The neuroscience of drug a reward and addiction. *Physiological Review* (2019)99 (4) 2115-40. (18)

1.3 Epidemiología de los trastornos por uso de opioides

1.3.1 Epidemiología Mundial

La revisión de los datos epidemiológicos mundiales vigentes en el momento de iniciar este estudio se exponen a continuación.

Según el informe de 2018 de la Oficina de Naciones Unidas para Drogas y Crimen, (UNODC, United Nations Office on Drugs and Crime) alrededor de 275 millones de personas en el mundo, el 5.6 % de la población mundial de edad comprendida entre 15-64 años, consumió drogas al menos una vez durante 2016. De las personas que consumen, 31 millones presentan trastornos por el consumo y precisan tratamiento. (27)

Las personas que usan drogas vía parenteral tienen más riesgo para su salud, son unas 10.6 millones en todo el mundo en 2016. De ellas, más de la mitad tienen hepatitis por virus C y una de cada 8 vive con infección por VIH. (27)

La mortalidad asociada con el uso de drogas permanece elevada. Según OMS, en 2015 fallecieron aproximadamente 450.000 personas por problemas de salud relacionados con el consumo de drogas, 167.750 fallecieron de manera directa, sobre todo por sobredosis. Los opioides siguen siendo las sustancias que más daño causan, representan el 76 % de las muertes por consumo de drogas. El resto fueron muertes debidas a infección por VIH o hepatitis C, adquiridas por uso de drogas vía parenteral.(27)

El informe de 2018 de la UNODC también destaca el aumento de la mortalidad debida a sobredosis de drogas, fundamentalmente medicamentos opioides, como fentanilo y análogos, que estaba registrándose en Norte América. 63.632 personas fallecieron en 2016 por sobredosis de drogas en EE.UU. La cifra más alta, hasta entonces, un 21 % más que años previos. 19.413 fallecimientos están relacionados con

opioides, excluido metadona. Estos datos suponen el doble que en 2015. Este aumento se está observando también en Canadá. Fuera de Norte América, salvo en Estonia, el impacto en la mortalidad por esta forma de uso de fentanilo y análogos, es baja. (27)

En Estados Unidos, (EEUU) el consumo de fármacos opioides con fines no médicos empezó a aumentar en 1997. Coincidió con un aumento de prescripciones de opioides para el tratamiento del dolor crónico no relacionado con el cáncer, que subieron un 500 % entre 1997 y 2005. Estos productos se consideraban más seguros que la heroína, su producción es controlada y estandarizada y no tienen el estigma de ser sustancias ilícitas. El perfil de consumidores, era en ese periodo, hombres y mujeres de más edad, que vivían en zonas menos urbanizadas. (28)

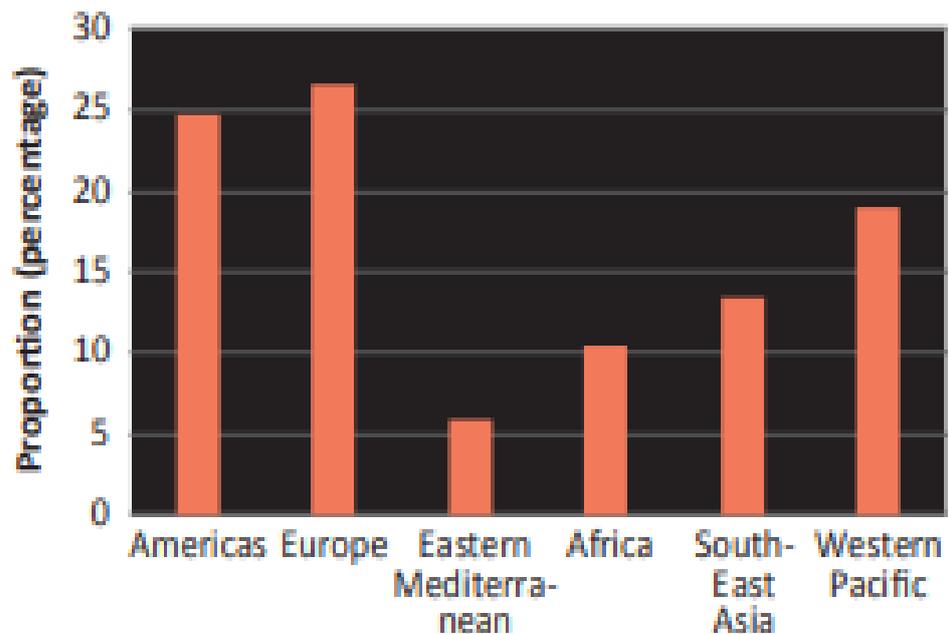
A partir de 2006 aumenta el consumo de heroína en ciertas partes de EEUU, por mayor disponibilidad, más pureza, menor precio junto a mayor control en prescripción de analgésicos opioides, que dificulta acceso a estos fármacos. El paso de consumo de fármacos opioides a consumo de heroína, sobre todo en personas jóvenes, se podría explicar, entre otros, por estos motivos.

Se estima que en 2020 en EEUU 9.5 millones de personas habrán consumido opioides con fines no médicos. De ellos, la mayoría fármacos opioides, casi un millón habrán consumido heroína y unas 700.000 personas tanto heroína como fármacos opioides. (27)

En el momento actual hay dos grandes epidemias de consumo no médico de opioides. La primera en EEUU, la relacionada con el fentanilo de fabricación ilícita, que se mezclan con heroína y otras drogas. La segunda en África Septentrional y Occidental, Oriente próximo, Oriente Medio y Asia Sudoccidental, relacionada con el consumo de tramadol con fines no médicos. Ambas están impulsadas por la alta disponibilidad de opioides producidos a bajo coste. Como ya se ha mencionado, a su vez ha habido

un aumento de muertes por sobredosis de drogas, en los que se detecta presencia de heroína.(28,29) Figura 5.

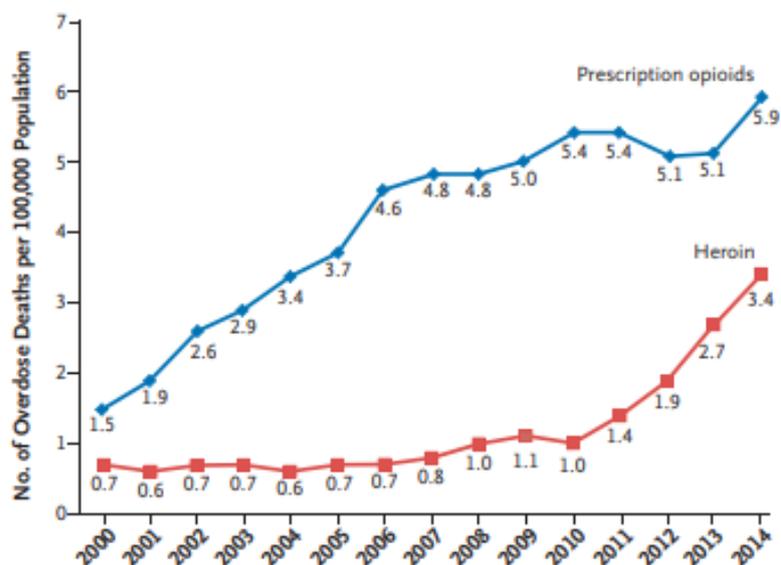
Figura 5. Porcentajes regionales de muertes atribuidas a TUS, 2015



Fuente: WHO, Global Health Estimates 2015, 2010-2015. World drug report 2018, UNODC(29)

Desde 2013, en EEUU hay un aumento, sin precedentes, de las muertes por sobredosis causadas principalmente por fentanilo y sustancias análogas. (28) Las tasas de mortalidad por sobredosis se han cuadruplicado, entre el año 2000 y 2014. (15) Ver figura 6.

Figura 6 : Tasas de Mortalidad ajustadas por edad relacionadas con los opioides recetados y heroína, en los Estados Unidos. Datos de Centro de control y prevención de enfermedades CDC.



Fuente: Compton et al. Relationship between Nonmedical Prescription-Opioid Use and Heroin Use. NEJM (2016) 374 (2) 154-163 (15)

Respecto a los tratamientos para estas personas, a pesar de este aumento de casos y mortalidad asociada, sólo una de cada seis personas que padecen trastorno por uso de sustancias, recibe tratamiento especializado, según el informe de 2018 de la UNODC.

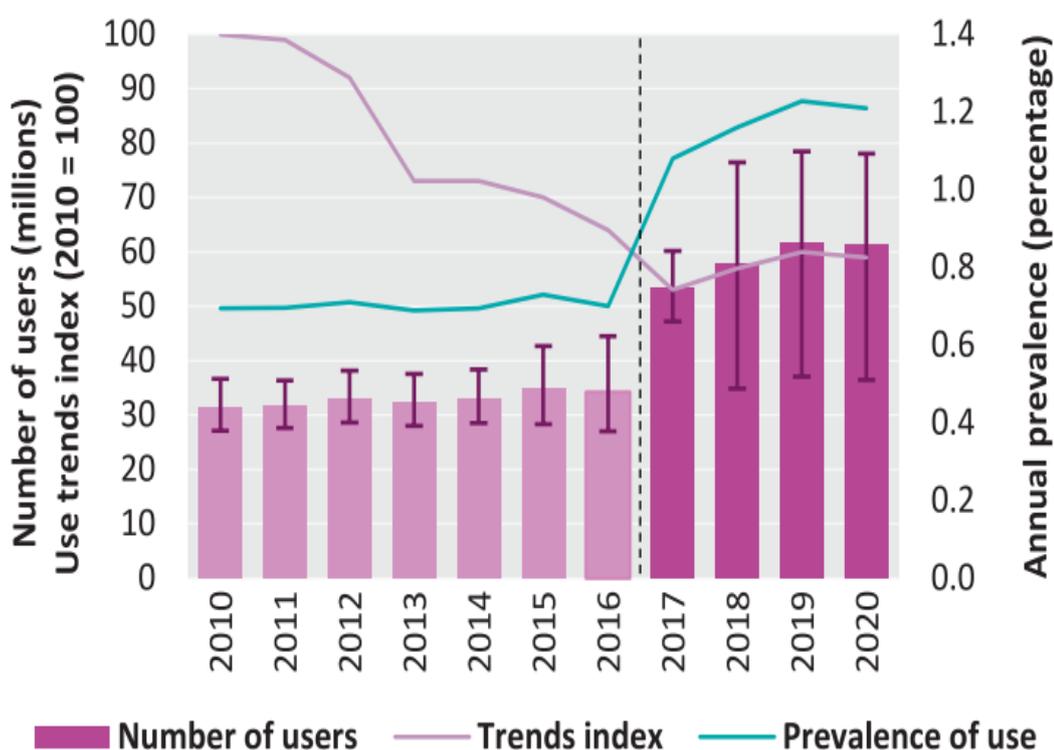
Otro dato relevante son las diferencias entre hombres y mujeres. Tal y como refleja el informe, una de cada tres usuarios de drogas son mujeres, pero en tratamiento hay una mujer por cada cinco. (23,27,30)

La revisión del último informe de la UNODC disponible, el informe de 2022 (4), muestra tenencia a **aumento de consumo de opioides**, que desde

2020 parece que empieza a estabilizarse, tras aumento de 30 a 60 millones de usuarios y una prevalencia de uso de opioides que globalmente ha pasado de 0.4 a 0.8 entre el año 2016 y el año 2020. Ver figura 7.

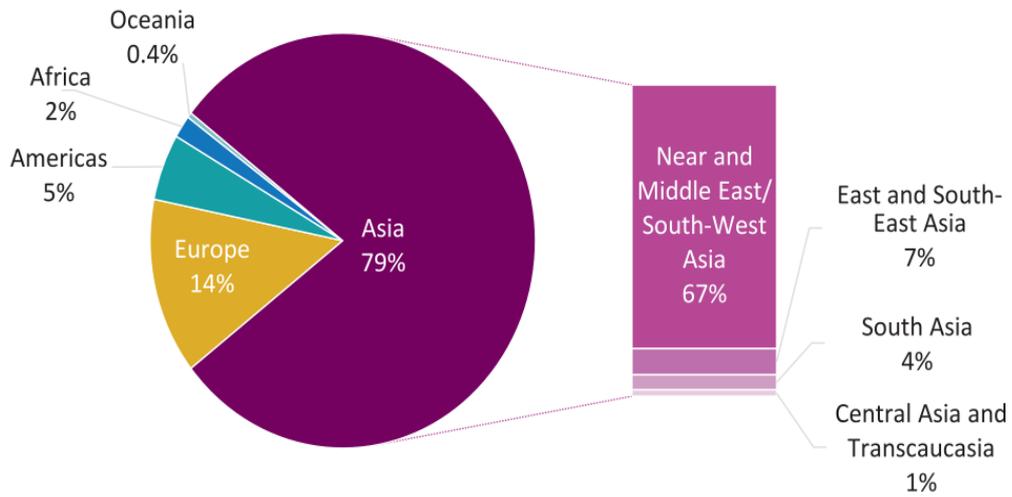
La distribución mundial de este aumento sigue siendo muy dispar. La crisis por uso no médico de opioides y los diversos mercados del opio y derivados, marcan estas diferencias. Ver figuras 8 y 9.

Figura 7. Uso Global de opioides y tendencias en consumo de opioides de 2010-2020



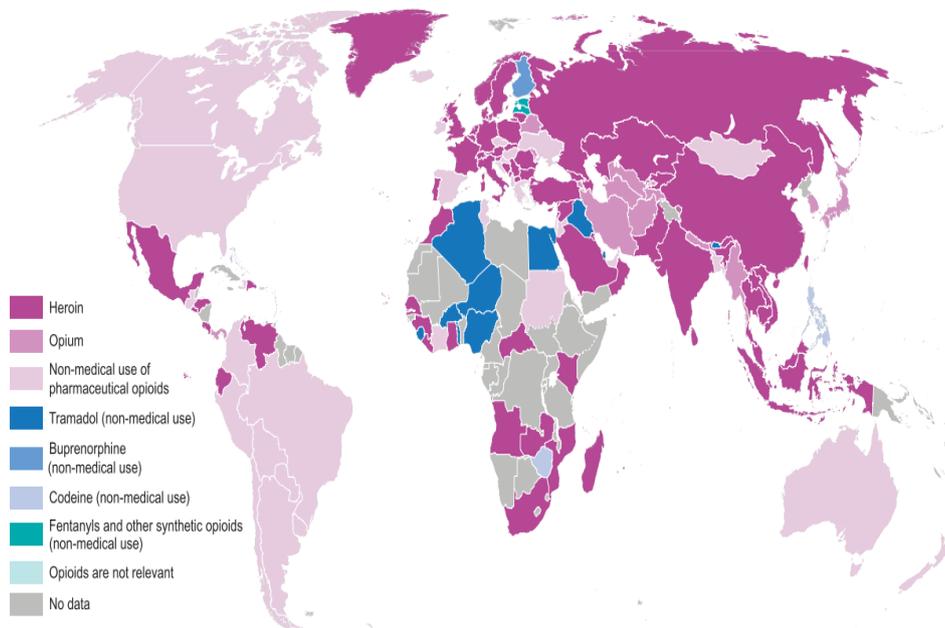
Fuente: UNODC, respuestas a cuestionario anual. (4)

Figura 8. Distribución geográfica global de heroína incautada en 2020.



Fuente: UNODC, respuestas a cuestionario anual. (4)

Figura 9 . Opioides más usados para fines no médicos, por países, 2020



Fuente: UNODC, respuestas a cuestionario anual. (4)

A nivel geopolítico, está por resolverse el impacto que tendrá para el mercado ilegal del opio, el cambio de régimen político ocurrido en Afganistán, el principal productor mundial. (4)

El último informe mundial, recoge las diferencias en patrones de consumo y de tratamiento, según continentes y regiones europeas. Las políticas en tratamientos también influyen en esta distribución.

1.3.2 Epidemiología en Europa

Los datos epidemiológicos europeos disponibles, en el momento de inicio de este trabajo de investigación eran los expuestos a continuación.

La fuente principal es el observatorio europeo de las drogas y las toxicomanías, European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction (EMCDDA), que recopila y hace seguimiento de series de datos sobre el consumo de drogas. A través de los datos de encuestas de estudiantes escolares y de la población en general, se puede obtener una visión de conjunto de la prevalencia del consumo de drogas experimental y recreativo. Los resultados de dichas encuestas se complementan con los análisis de los restos de drogas en las aguas residuales municipales, realizados en algunas ciudades de Europa.

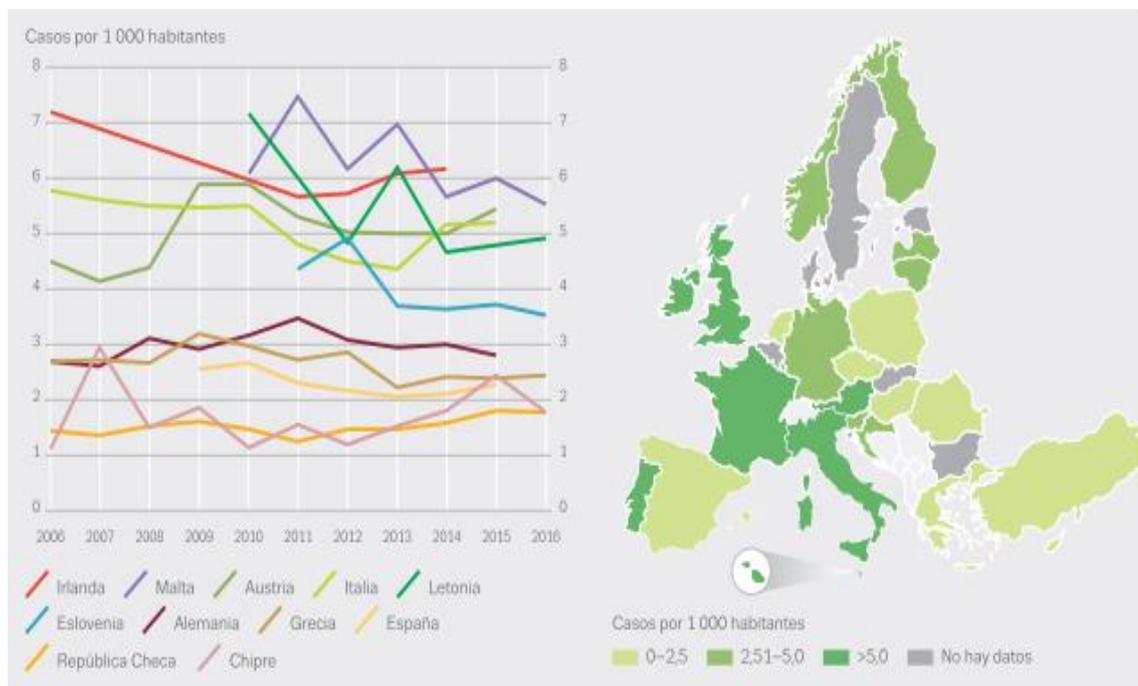
Según el informe europeo sobre drogas de 2018, el consumo general de heroína y otros opioides permanece estable y la tasa de inicio en el consumo se mantiene baja, a niveles del descenso observado en los años noventa. A pesar de ello, siguen siendo drogas asociadas a la mayoría de las formas más nocivas de consumo de sustancias, incluido el consumo por vía parental(1)

Además de la heroína, que puede fumarse, esnifarse o administrarse por vía parental, se ha observado un consumo abusivo, de manera ilícita, de otros opioides sintéticos, como la metadona, la buprenorfina y el fentanilo.

La prevalencia del consumo de opioides de alto riesgo, entre 15 a 64 años, se estima en el 0.4 % de la población de la Unión Europea (UE), es decir, 1.3 millones de consumidores en 2016. (ver figura 10)

A escala nacional, las estimaciones de este tipo de consumo varían entre 1 y más de 8 casos por cada 1000 habitantes de esa franja de edad. Alemania, España, Francia, Italia y Reino Unido, los cinco países más poblados de la UE, con el 62% de la población, concentran el 76% de consumidores de opioides de alto riesgo, si bien en España e Italia, en la década del 2006 al 2016, han registrado un descenso estadísticamente significativo, de consumidores, tal y como recoge el informe europeo 2018.(1)

Figura 10. Estimaciones nacionales de tasa de prevalencia de consumo de opioides de alto riesgo



Fuente: Informe Europeo sobre drogas 2018 (1)

Los datos sobre las personas que acceden a sistemas de tratamientos especializados, ayudan a entender las tendencias evolutivas asociadas a este tipo de trastornos. Según el citado informe, dentro de los trastornos por uso de sustancias (TUS) es el consumo de cocaína el que representa la mayor demanda de solicitudes de tratamiento, siendo un grupo de pacientes, en general, bien integrado socialmente.

Seguido de este grupo mayoritario, hay otro grupo formado por consumidores más marginados, 2 % del total en 2016, que inician tratamiento por consumo de “crack”, cocaína sólida, muchos de ellos consumen heroína como droga secundaria. El 15% de los pacientes que iniciaron tratamiento especializado de drogodependencias en Europa en 2016, informaron de consumo por cocaína combinado con heroína u otro opioide.

En 2016, el 37 % del total de los que iniciaron tratamiento especializado por TUS, refirieron el consumo de opioides como sustancia principal de consumo, para iniciar tratamiento. El número de consumidores de heroína que iniciaron tratamiento por primera vez se redujo a menos de la mitad desde el máximo registrado en 2007, hasta el punto más bajo en 2013, antes de estabilizarse en los últimos años.

Se observa un aumento del uso indebido de opioides sintéticos legales, como la metadona, la buprenorfina, tramadol y el fentanilo que constituyen una nueva amenaza en Europa. En 2016, 18 países europeos notificaron que más del 10 % de los consumidores de opioides que iniciaron tratamiento especializado, presentaban problemas relacionados principalmente con opioides distintos de la heroína. (1)

Los datos de la mortalidad asociada a trastorno por uso de sustancias, revelan que los opioides son las sustancias más halladas en muertes relacionadas con sobredosis. Se detectaron opioides en el 84% de las muertes por sobredosis. (1)

Los sistemas de información y vigilancia en materia de drogas, incluyen seguimiento de comorbilidad infecciosa, puesto que además de la mortalidad directa por sobredosis, la comorbilidad médica, fundamentalmente las infecciones, representa otro riesgo para la salud de esta población.

Las personas que consumen drogas, sobre todo vía parental, tienen más riesgo de contagio por uso compartido de material de inyección y prácticas sexuales de riesgo. Las infecciones más relacionadas con TUS han sido, la infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y las infecciones por virus de la hepatitis tipo B y tipo C (VHB y VHC).

Las medidas de promoción de la salud e intervención en esta vía de contagio, han mejorado la incidencia, pero sigue habiendo un porcentaje elevado de casos. En el momento actual, esta vía de contagio es la principal en nuevos casos de hepatitis por VHC.

Los datos en Europa sitúan la prevalencia de casos VHC positivo entre el 15 y 82 % en población consumidora de drogas vía parental. En 6 de los 13 países que recopilan esta información sanitaria, la prevalencia supera el 50 % de los consumidores de drogas por vía parental. La prevalencia de VHC positivo es mayor en pacientes de edad avanzada, que consumen vía parenteral, comparando con grupos de edad más jóvenes.

La infección por VHB es menos frecuente que la infección por VHC en pacientes consumidores; ha ido cayendo en los últimos años, variando entre un 1.5 % y un 11%, según los países europeos. (1)

Se registraron 1074 casos de contagio de VIH en 2016. De los pacientes que se conoce la vía de contagio, el 5% fueron por consumo de sustancias vía parenteral. Este porcentaje se mantiene bajo y estable, tras notable descenso en la década 2007 a 2016 que pasó de ser el 51 % al porcentaje

actual mencionado, del 5%. No obstante, la distribución de incidencia por países europeos, no es homogénea. Sigue habiendo países con alta incidencia: Lituania (47%), Luxemburgo (29%), Letonia (27%). La mitad de los nuevos casos de infección por VIH atribuidos a contagios relacionados con consumo de drogas vía parental, son diagnósticos tardíos. Este retraso en el diagnóstico, no permite iniciar de manera precoz el tratamiento, influyendo negativamente en el pronóstico de la infección. En el momento actual, el diagnóstico precoz de VIH asociado a inicio de tratamiento precoz, supone una esperanza de vida normal, para los afectados. (31,32)

Los tratamientos para pacientes con trastorno por uso de opioides representan la mayor cantidad de recursos, sobre todo en tratamientos con agonistas opioides (TAO).

Los TAO muestran resultados positivos en control de consumo de drogas ilegales, reducción de conductas de riesgo, daños relacionados y mortalidad.

En relación a los tratamientos, en Europa, el 20% de los pacientes en tratamiento en 2016, habían iniciado tratamiento por primera vez, el 27 % volvía a recibirlo, más de la mitad llevaba un año en tratamiento continuado.

Los pacientes retenidos en tratamiento que llevan más de un año en tratamiento, la mayoría eran varones, de poco menos de 40 años y llevaban más de tres años.

Dentro de los países europeos, hay diferencias entre la cobertura con tratamiento de agonistas opioides. En 9 países supera el 50 % (Francia, Malta, Eslovenia, Luxemburgo, Austria, Grecia, Irlanda, Países Bajos y Alemania). Otros cinco países ofrecen cobertura entre el 30 y 50 % (Italia, República Checa, Reino Unido, Croacia y Portugal). Finalmente, 5 países con ofrecen cobertura de tratamiento agonista menor del 30 % (Polonia, Chipre, Rumanía, Letonia y Lituania).

El TAO más intervención psicosocial es el tratamiento más prevalente en Europa, realizada a través de red de dispositivos ambulatorios. (1,29)

La metadona es el tratamiento agonista más utilizado en Europa (63%), seguido de buprenorfina (35 %). (1,28)

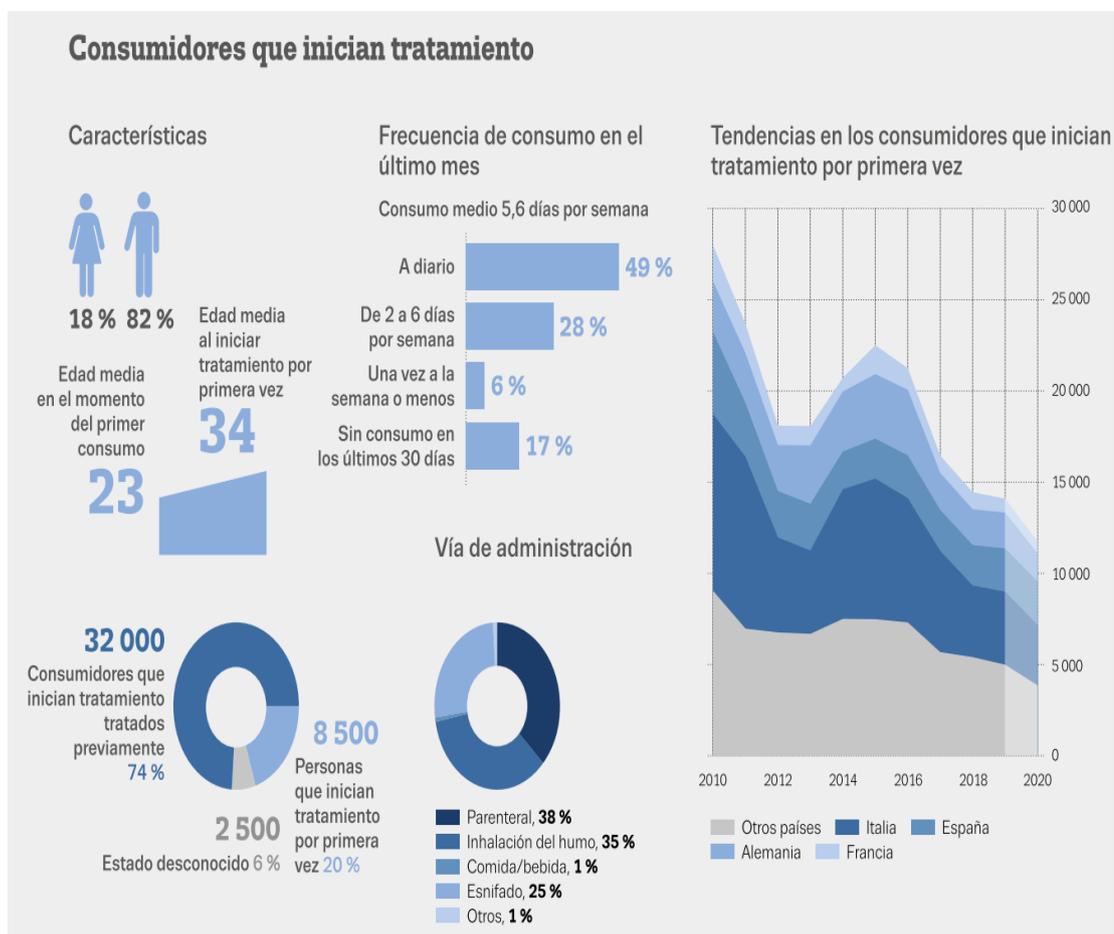
El impacto del aumento de adicciones a opioides en EE.UU, ha llevado a realizar estudios para responder a la duda de si se reproduciría en Europa la crisis de adicción a opioides. El estudio de Pierce, en 19 países europeos, llevado a cabo entre el año 2000 y 2018, muestra aumento de consumo de opioides, pero lejos de los niveles de EE.UU. Sí que es relevante el aumento en Reino Unido, especialmente en Escocia.(33)

La revisión del último informe disponible de la EMDDAC, el informe de 2022 (34), sigue mostrando la prevalencia de heroína entre los opioides más consumidos en Europa. El impacto en tráfico de drogas que tuvo la pandemia de COVID, fue breve, centrada en año 2020, los nuevos indicadores señalan el restablecimiento de tráfico hacia Europa. Durante ese periodo “de escasez” hubo aumento de consumo de sustancias de sustitución como la metadona, los estimulantes y las benzodiazepinas. (34)

Ha aumentado la preocupación por el aumento del porcentaje de opioides sintéticos, sobre todo los derivados del fentanilo, por el papel que ha tenido en la crisis de consumo de opioides que está ocurriendo en EEUU.

En Europa, hay regiones, como Letonia, donde históricamente, hay prevalencia más elevada de opioides sintéticos. (34)

Figura 11. Datos de consumo de opioides y tratamientos en Europa (2022)



Fuente: Informe Europeo sobre Drogas 2022: Tendencias y novedades. (34)

1.3.3 Epidemiología en España

En España, el Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones (OEDA) publica regularmente informes sobre los diferentes sistemas de información que utiliza para el seguimiento del consumo de drogas y adicciones en España. En el informe de 2018 publicó los resultados de la

encuesta de uso de drogas en alumnado de enseñanzas secundarias de 2016 (ESTUDES), la encuesta sobre alcohol y drogas de 2015 (EDADES) así como otros datos de 2016 como el número de pacientes vinculados a tratamientos especializados por consumo de drogas, las urgencias hospitalarias en consumidores de drogas, las infecciones en consumidores de drogas, la mortalidad relacionada con drogas, el consumo problemático de drogas en España y el sistema de alertas temprana. (35)

Según los datos de la encuesta EDADES, en 2015 en España el 0.6 % de la población entre 15 a 64 años declaraba haber consumido alguna vez heroína, el 0.1 % en el último año y 0.1% en el último mes. La edad media de inicio es de 22 años, siendo el perfil tipo de consumidor un varón mayor de 35 años.

Hay menor prevalencia de consumo de sustancias entre las mujeres, excepto en hipnosedantes.(35)

La percepción de riesgo, recogida en la encuesta EDADES, muestra mayor percepción de riesgo para consumo de sustancias en las mujeres, y de manera destacada, para sustancias como la heroína, cocaína, éxtasis o alucinógenos. (35)

El número de consumidores de heroína, que el informe califica de “problemáticos” en 2015 se sitúa en 70.471 personas, de entre 15 a 64 años, es decir, el 0.2 % de la población en este rango de edad. (35)

Según la encuesta ESTUDES de 2016, la prevalencia del consumo de heroína en esta franja de edad, (14 a 18 años) era 0.8% los que respondían que la había probado alguna vez, el 0.6% la había consumido en el último año y el 0.3 % en el último mes, previo a la encuesta, siendo estables estos porcentajes desde 2014. Es la droga menos consumida en esta franja de edad en España, lo cual no excluye la evolución en la edad de inicio de

consumo, por debajo de los 15 años, manteniéndose en los últimos años. (35,36) Ver figura 12.

En relación a la demanda de tratamiento especializado para TUS, según datos de 2016, la cocaína sigue siendo la droga ilegal que genera más solicitudes de tratamiento (39.2% del total), seguida de cannabis (29.2 %) y los opioides (26.8%).

En cuanto a tratamiento por primera vez en la vida, el orden de las sustancias varía ligeramente, siendo el cannabis la sustancia que mayor solicitud de tratamiento generó (40.7%), seguida de cocaína (39.7%) y opioides (13.3%) (36).

Se mantiene el descenso de inicios de tratamiento por consumo de heroína. Ver figura 13.

A nivel sociodemográfico, la mayoría de los pacientes en tratamiento por adicción de sustancias sigue siendo varones (8.6%), con una edad media de 35 años.

El porcentaje de mujeres en tratamiento se ha mantenido estable entre 20 y 30 %, a lo largo de la serie histórica.

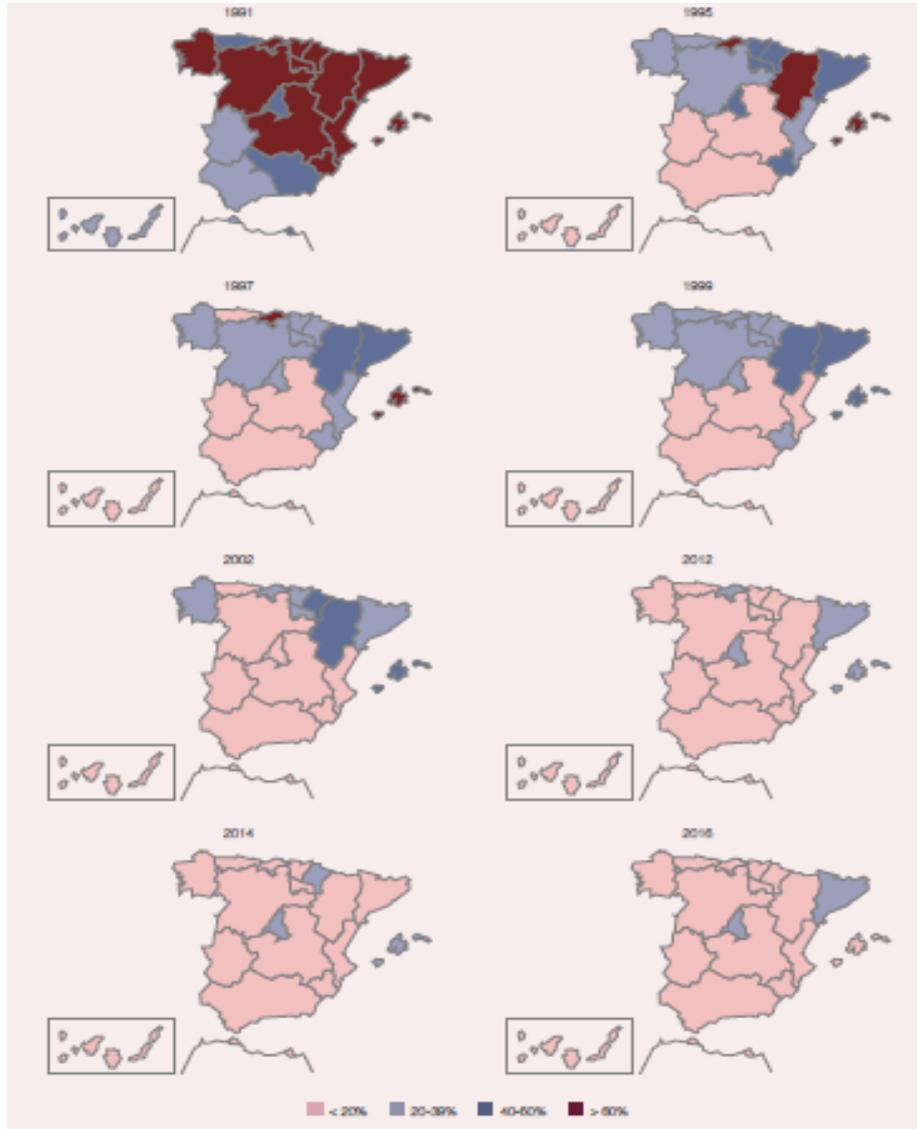
La edad media para primer tratamiento fue de 32 años. El 9.6 % del conjunto de los pacientes, habían nacido fuera de España

Figura 12. Evolución de la edad media de inicio (años) de consumo de drogas entre los estudiantes de Enseñanzas Secundarias de 14 a 18 años en España. 2000-2016



Fuente: Estadísticas 2018. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España (36)

Figura 13. Porcentaje de admisiones a tratamiento (primera vez) por abuso o dependencia de heroína según Comunidades Autónomas, 1991-2016.



Fuente: Estadísticas 2018. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. (36)

La mortalidad asociada al consumo de sustancias experimentó un ascenso alcanzando su pico máximo en los años ochenta y noventa del siglo XX.

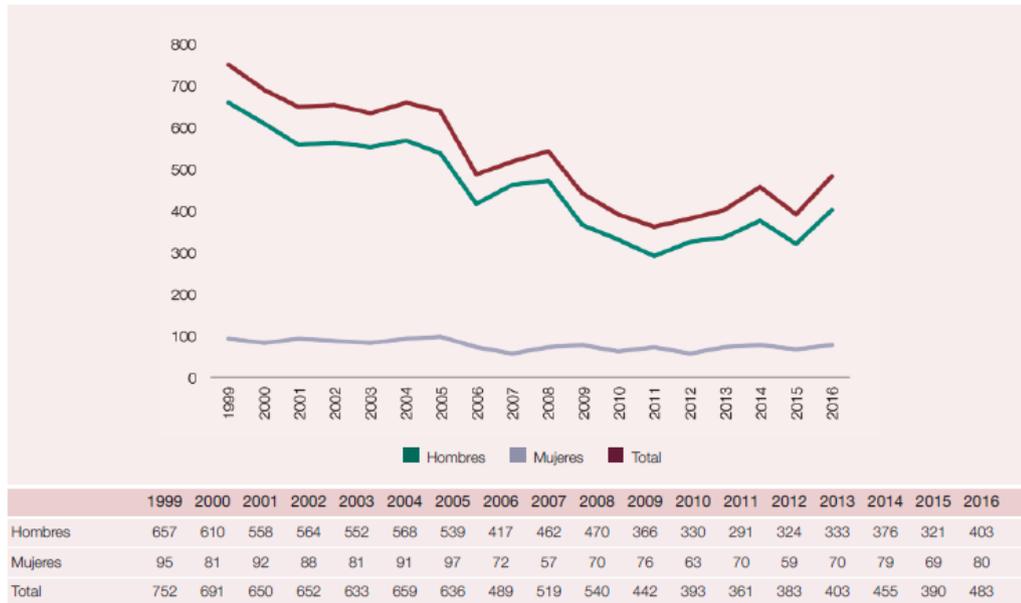
Esto fue debido principalmente al aumento de consumo de heroína intravenosa. La tendencia empezó a bajar posteriormente, con el cambio de sustancias consumidas y vías de administración, manteniéndose estable en los últimos años.

En la mortalidad por consumo de drogas, sigue siendo el consumo de opioides el principal factor asociado, estando presente en el 63.9 % de las muertes por reacción aguda a drogas (320 fallecimientos en 2016, en España). (35,36)

La edad media de las personas fallecidas por consumo de opioides ha aumentado, pasando de 35 años de edad en año 2003, a los 44 actuales. Según el propio informe 2018 de OEDA, se podría relacionar este aumento en la edad de las personas fallecidas, por el envejecimiento de las personas de la cohorte consumidora de opioides (principal consumo de sustancias asociado a mortalidad).

En cuanto al sexo, es el masculino el más prevalente en las personas consumidoras de opioides que fallecen, 83.4 % datos 2016, sin cambios a lo largo de los años desde que hay registros. (36)

Figura 14. Número de defunciones por consumo de sustancias ilegales en España, según sexo. 1999-2016



Fuente: Estadísticas 2018. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España (36)

Los datos de comorbilidad infecciosa que recogen los informes de la OEDA provienen del Plan Nacional sobre SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, etapa avanzada de la infección por VIH) y de los servicios donde se hace tratamiento para TUS, donde cada vez más, se realiza seguimiento integrado de comorbilidad infecciosa por VIH, VHB y VHC. En los últimos años, se observa estabilización de los pacientes con TUS con comorbilidad infecciosa por VIH, pero se ha observado elevación progresiva de comorbilidad por VHB y VHC, especialmente este último. (1,35,37)

De los casos de infección por VIH registrados en 2016, la principal vía de infección fueron las relaciones sexuales de riesgo entre hombres (53.1%),

relaciones heterosexuales de riesgo (26.5%). La vía de contagio parenteral, ligada a consumo de sustancias ha bajado, estabilizándose alrededor del 3.6 %. (36) Otro hecho que confirma la concienciación de esta población de riesgo, es el elevado conocimiento de su estado serológico. De los pacientes que acudían a tratamiento para TUS, con consumo de sustancias vía parenteral, en el momento de iniciar tratamiento para su TUS, según datos de 2016, el 71 % declaraba conocer su estado serológico para VIH, el 69% lo conocía para VHC y sólo el 29 % para VHB, con porcentaje de positivos de 34%, 67 % y 9 %, respectivamente, entre los pacientes conocedores de su serología.(36)

De manera global, la prevalencia de infección para VIH, VHC y VHB en los pacientes admitidos para tratamiento para TUS en 2016 era del 4.1 %, 8.2 % y 0.7 %, respectivamente.(36,37)

En 2013, los pacientes consumidores de heroína que solicitaban tratamiento, representaban tan sólo un 4% de los que lo hacían en 1991, a pesar de este destacado descenso, siguen constituyendo la subpoblación de consumidores que acumula el mayor impacto socio sanitario, por riesgo de exclusión social, infección por VIH, VHC, etc. Siguen siendo necesarios una proporción importante de los recursos que se emplean para el abordaje de los problemas por consumo de sustancias y adicciones. (37,38)

La estrategia nacional también plantea orientación en las líneas de futuro a nivel de los procesos asistenciales, fomentando la atención integral que incorpore la perspectiva de género. La Ley Orgánica 3/2007, de 22 de marzo, para la igualdad efectiva de mujeres y hombres (art. 20) obliga a incorporar la perspectiva de género como marco analítico y a desarrollar las herramientas necesarias que permitan visibilizar, analizar y hacer frente a la diferente presentación y afectación de las adicciones en las mujeres y así poder hacer un mejor diagnóstico de la realidad,

incorporando las necesidades y realidad de las mujeres en todas las acciones e intervenciones estratégicas.(37)

Se plantea fomentar la atención integral, con condicionantes de género, que incorporen análisis de las consecuencias de eso condicionantes en mujeres y hombres con consumo problemático.

En el caso de las mujeres: consumos poco visibles, mayor estigma y culpa, menores apoyos y comprensión, mayor juicio reforzado por la idea de que sean madres y las consecuencias para los hijos/as, las responsabilidades familiares, que pueden dificultar el acceso a la red asistencial, rehabilitación e inserción social.

En el caso de los hombres: mayor justificación de actitudes violentas, así como más aprecio de valores asociados a la masculinidad que refuerzan el consumo y las actitudes de riesgo. (37)

En España se ofrece una asistencia integral a las personas con problemas de adicción a sustancias. Existe una red consolidada, diversificada y accesible de atención a problemas de drogas. Se ha observado un incremento del número de casos atendidos en la red (33% en programas generales y 22% en programas específicos) y un envejecimiento de la población con consumos.(37,38)

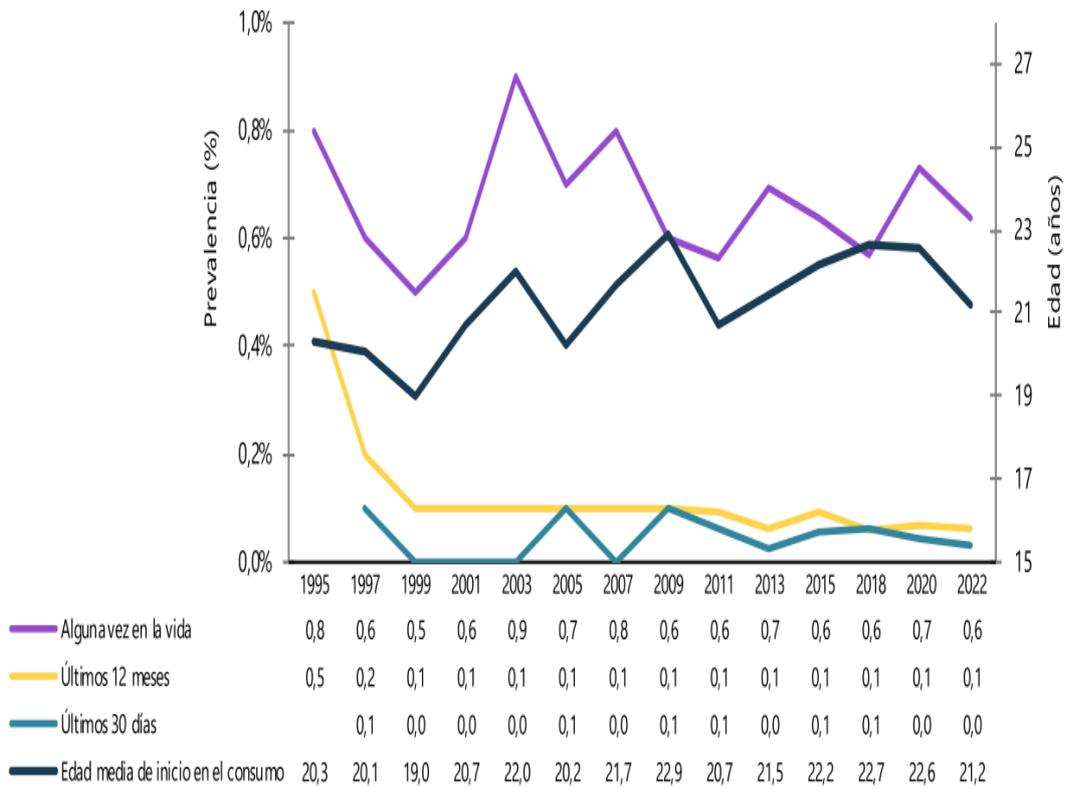
La revisión del último informe de la OEDA disponible, el informe de 2022 (39), muestra tendencia evolutiva previa hacia el descenso en consumo, en relación a heroína, con prevalencias bajas, pero empiezan a detectarse presencia y aumento de consumo de fármacos opioides con o sin receta. Ver figuras 15 y 16.

Figura 15. Prevalencia de consumo de sustancias psicoactivas en los últimos 12 meses en la población de 15-64 años (%)

	1995	1997	1999	2001	2003	2005	2007	2009	2011	2013	2015	2018	2020	2022
Tabaco	-	46,8	44,7	46,0	47,8	42,4	41,7	42,8	40,2	40,7	40,2	40,9	39,4	39,0
Alcohol	68,5	78,5	75,2	78,1	76,6	76,7	72,9	78,7	76,6	78,3	77,6	75,2	77,2	76,4
Hipnosedantes con o sin receta	-	-	-	-	-	5,1	8,6	7,1	11,4	12,2	12,0	11,1	12,0	13,1
Hipnosedantes sin receta	12,3	2,3	2,3	2,8	3,1	1,2	1,3	1,9	1,2	1,2	2,3	1,3	1,3	1,3
Analgésicos opioides con o sin receta	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	6,7	7,1	6,8
Analgésicos opioides sin receta	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,6	0,6
Cannabis	7,5	7,7	7,0	9,2	11,3	11,2	10,1	10,6	9,6	9,2	9,5	11,0	10,5	10,6
Éxtasis	1,3	0,9	0,8	1,8	1,4	1,2	1,1	0,8	0,7	0,7	0,6	0,6	0,9	0,8
Alucinógenos	0,8	0,9	0,6	0,7	0,6	0,7	0,6	0,5	0,4	0,3	0,6	0,4	0,6	0,6
Anfetaminas	1,0	0,9	0,7	1,1	0,8	1,0	0,9	0,6	0,6	0,6	0,5	0,5	0,7	0,6
Cocaína polvo y/o base	-	-	-	-	-	-	3,1	2,7	2,3	2,2	2,0	2,2	2,5	2,4
Cocaína en polvo	1,8	1,6	1,6	2,5	2,7	3,0	3,0	2,6	2,2	2,1	1,9	2,0	2,5	2,3
Cocaína base	0,1	0,1	0,2	0,1	0,1	0,2	0,5	0,1	0,2	0,1	0,2	0,3	0,2	0,2
Setas mágicas	-	-	-	-	-	-	-	-	0,4	0,2	0,4	0,2	0,4	0,4
Metanfetaminas	-	-	-	-	-	-	-	-	0,2	0,1	0,1	0,2	0,3	0,3
GHB	-	-	-	-	-	-	-	-	-	0,1	0,1	0,0	0,1	0,1
Heroína	0,5	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1
Inhalables volátiles	0,1	0,2	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,0	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,2

Fuente: OEDA. Encuesta sobre alcohol y drogas en España (EDADES)(39)

Figura 16. Prevalencia de consumo de heroína (%) y edad media de inicio en el consumo de heroína (años) en población 15 -64 años.



Fuente: OEDA. Encuesta sobre alcohol y drogas en España (EDADES)(39)

Por otra parte, se detectan diferencias según sexo, en edad de inicio de consumo, siendo mayor en mujeres (23.8 años frente a 20).

Ver figura 17.

Figura 17. Edad de inicio de consumo de sustancias según sexo.

	H	M
Tabaco	16,4	16,7
Alcohol	16,0	17,0
Cannabis	18,0	18,8
Inhalables volátiles	19,4	21,2
Anfetaminas	20,3	19,7
Alucinógenos	20,9	21,0
Cocaína en polvo	21,0	21,7
Éxtasis	20,5	20,7
Cocaína polvo y/o base	20,9	21,7
Setas mágicas	22,2	22,1
GHB	23,5	20,1
Heroína	20,8	23,2
Metanfetaminas	22,3	21,9
Cocaína base	21,2	20,2
Hipnosedantes sin receta	30,0	31,6
Hipnosedantes con o sin receta	34,7	35,2
Analgésicos opioides con o sin receta	34,8	35,7
Analgésicos opioides sin receta	26,3	24,5

Fuente: OEDA. Encuesta sobre alcohol y drogas en España (EDADES)(39)

Se observa aumento de prevalencia de consumo de heroína, en los pacientes con policonsumo de sustancias, que son pacientes más complejos. Ver figura 18.

Figura 18. Prevalencia de consumo de sustancias psicoactivas, según número de sustancias consumidas en los últimos 12 meses (%).

	Una sustancia	Dos sustancias	Tres sustancias	Cuatro o más sustancias
Alcohol	85,4	94,4	98,0	98,9
Tabaco	9,1	79,7	97,5	97,9
Cannabis	0,4	5,1	61,4	93,6
Éxtasis	0,0	0,1	0,4	22,3
Hipnosedantes con o sin receta	4,9	19,9	38,4	52,7
Hipnosedantes sin receta	0,2	1,3	3,5	17,1
Opioides con o sin receta	5,0	8,6	11,6	17,2
Opioides sin receta	0,2	0,6	1,1	5,8
Cocaína en polvo	0,0	0,6	3,3	54,3
Cocaína base	0,0	0,1	0,1	6,3
Anfetaminas/speed	0,0	0,0	0,3	16,5
Alucinógenos	0,0	0,1	0,3	15,6
Heroína	0,0	0,0	0,1	1,7
Inhalables volátiles	0,0	0,0	0,2	5,2

Fuente: OEDA. Encuesta sobre alcohol y drogas en España (EDADES)(39)

1.3.4 Epidemiología en Catalunya

En Catalunya, según el informe del “Pla de drogues i Adiccions Comportamentals 2019-2023”, (40) durante 2018 se atendieron un total de 13.778 personas en la red de CAS. El alcohol era la droga por la que más solicitud de inicio de tratamiento se realiza (42 %). La heroína estaba en descenso y la demanda de tratamientos con tendencia descendente, desde los años noventa. La cocaína estaba experimentando un aumento en la demanda de tratamientos especializados en Catalunya, desde los

tres años anteriores a 2018, tras una tendencia previa hacia el descenso, y el inicio de cannabis se estaba estabilizando.

La tasa de mortalidad, por reacción aguda adversa a drogas, en la ciudad de Barcelona es de 3.8 casos por 100.000 habitantes, observándose un ligero incremento, pero lejos del pico de caso de los años noventa.

En el último informe emitido por Pla de drogues i Addiccions, el informe de 2022 (41), se constata el descenso en solicitudes de tratamiento por heroína, con un número total de 1263 casos en toda Catalunya, lo que representa el 9% de todas las solicitudes de tratamiento en CAS. Es el porcentaje mínimo, desde que se iniciaron los registros. El tiempo medio que transcurre hasta la solicitud de tratamiento es de 12 años, el 86 % de los solicitantes son varones, el 26 % nacidos fuera de España. Socio-demográficamente, más de la mitad no tienen estudios o sólo tienen estudios primarios completos. La vía de consumo fumada/inhalada, está aumentando.

Están descendiendo la asistencia a salas de consumo supervisado por heroína, y el uso vía inyectada. No así el consumo combinado de heroína/cocaína inyectada, que representa el 72 % de los usuarios que acuden a salas de consumo supervisado, dentro de programa de reducción de daños.

A pesar del descenso, la heroína y otros opioides siguen siendo el segundo grupo de sustancias más presente en los casos de reacciones adversas por uso de sustancias, con un 63.6% de los casos.

La heroína inyectada, sigue siendo la sustancia más consumida por vía endovenosa, y sigue siendo el colectivo de pacientes con más riesgo de morbimortalidad, más costes sociales, económicos y de contagio de infecciones, como el virus de la hepatitis C, VHB y VIH. La prevalencia de VHC en estos pacientes es del 50 %.

En 2021 se notificaron 14 nuevos casos de VIH contagiados por esta vía (6% del total de contagios).(41)

En la red de dispositivos CAS de Catalunya, los tratamientos con TAO se han estandarizado, con dosis de mantenido estables, por encima de 60 mg/d para tratamientos con metadona y por encima de 8 mg/d de buprenorfina. La metadona sigue siendo en tratamiento más empleado. En el año 2018, había alrededor de 8000 personas en TAO en Catalunya. En 2022, el número es de 7237.

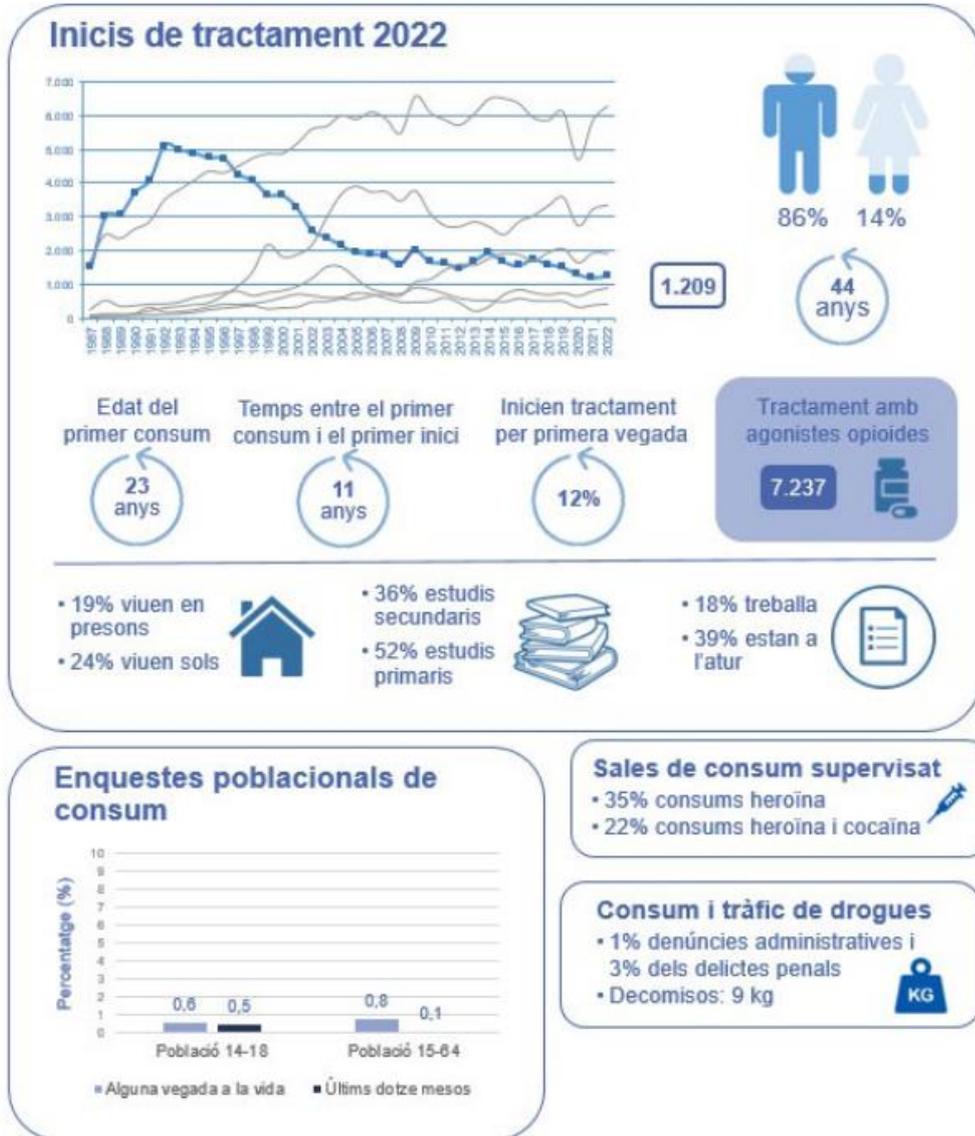
Se realizaron 536 pruebas de “screening” para patología infecciosa, con más de 3000 dosis de tratamiento para patología infecciosa.

Las defunciones por reacciones agudas de sustancias han descendido, en 2021 fueron un total de 159, de las que en el 64% de los casos se detectaron opioides. Ver figura 19.

Se detecta un aumento de consumo de hipnosedantes y opioides, en presentación de fármaco, dispensados desde farmacias, de manera más prevalente en mujeres, con mayor diferencia entre hombres y mujeres, según aumenta la edad. El consumo de fármacos opioides en la franja de edad de 15 a 64 años fue de un 10% en mujeres y 8.5 % en hombres, según encuesta EDADES 2022. Ver figura 20.

Figura 19. Perfil de consumo de Heroína en Catalunya.

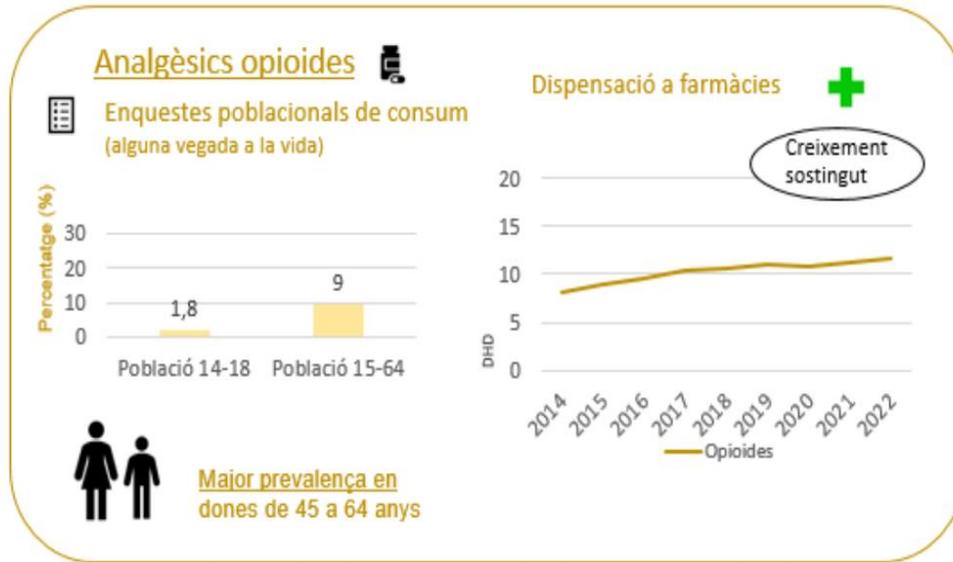
Heroïna



Fuente: Sistema d'Informació sobre Addiccions de Catalunya. Informe anual 2022(41)

En 2022, 34 personas en Catalunya empezaron tratamiento en CAS por adicción a este grupo de fármacos (2 por buprenorfina, 4 por oxicodona, 14 por tramadol y 14 por fentanilo).

Figura 20. Perfil de consumo de analgésicos opioides en Catalunya



Fuente: Sistema d'Informació sobre Addiccions de Catalunya. Informe anual 2022(41)

El informe de 2022 constata la recuperació progressiva de activitat, tras pandemia COVID, pero todavía no se alcanzan niveles de actividad de 2019.(41)

El plan de salud mental y adicciones de Cataluña, en su último informe, sigue planteando de manera explícita la necesidad de afrontar el abordaje de estos pacientes con sensibilidad hacia las diferencias por sexo, por las diferencias en consumo y de acceso a los servicios.(41)

1.4 Clínica de la adicción a opioides

Las adicciones se caracterizan por una secuencia de comportamientos y síntomas que conducen al consumo compulsivo. Se llega a este patrón conductual por factores psicosociales, biológicos y genéticos, que influyen en la aparición y desarrollo de adicción. ((19,24,42)

A nivel clínico, todo empieza por los efectos positivos y de recompensa de los opioides. La elevación del estado de ánimo, la euforia, sensación de placer descrita por los consumidores, se consideran los elementos impulsores para iniciar su uso recreativo. Esta recompensa positiva está sujeta al desarrollo de tolerancia. Los síntomas de retirada, abstinencia a opioides son muy mal tolerados, por lo que otro incentivo, o en muchos casos el principal motivo, es evitar y aliviar dichos síntomas de abstinencia. (42,43)

Los opiáceos producen, a nivel subjetivo, la experimentación de una rápida euforia en las personas consumidoras, sobre todo cuando el consumo es vía intravenosa, con un efecto que puede aparecer en el primer minuto tras consumo.

La euforia inicial que puede durar de 45 segundos a varios minutos, es seguida de sedación, que puede durar hasta una hora. Hay otros síntomas asociados que se suelen describir o pueden ser observados, la sensación de calor, pesadez de las extremidades, sequedad de boca, prurito facial, rubefacción. Puede aparecer también disforia, náuseas y vómitos en algunas personas, en los primeros usos. A otros niveles corporales, se puede dar depresión respiratoria, por acción a nivel central en tronco encéfalo, miosis, contracción de musculatura lisa, estreñimiento y variaciones hemodinámicas y de temperatura corporal.

Los efectos de la heroína desaparecen a las 3 a 5 horas, dependiendo de la dosis. Es habitual que los usuarios de heroína tiendan a aumentar la dosis, por la tolerancia que aparece y por el temor a síntomas aversivos del síndrome de abstinencia. (42,43)

El síndrome de abstinencia a opioides puede aparecer por interrupción o disminución de un consumo abundante y prolongado de opioides o por la administración de un antagonista después de un periodo de consumo. Se caracteriza por la presencia de tres o más de los siguientes síntomas: humor disfórico, náuseas o vómitos, dolores musculares, lagrimeo o

rinorrea, dilatación pupilar, pilo-erección o sudoración, diarrea, bostezos, fiebre o insomnio. Estos síntomas han de generar malestar significativo o deterioro social, laboral o en otras áreas y no han de ser debidos a otras causas médicas. (19,24,42,43)

Cuando el impulso para adquirir la droga ocasiona conductas de búsqueda de la sustancia a pesar del daño físico, emocional o social, entonces la obsesión o compulsión por adquirir y consumir dicha sustancia, se considera reflejo de un estado de adicción.

Hasta el año 2013, el Manual Diagnóstico y estadístico de Trastornos Mentales, de la Asociación Americana de Psiquiatría (APA), más conocido por sus siglas en inglés DSM (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorder), en su edición IV-TR (DSM IV-TR), diferenciaba entre abuso y dependencia de opioides. El abuso hacía referencia al patrón de consumo des-adaptativo de un opioide, que provoca alteración o malestar clínicamente significativo y que se produce en un periodo de 12 meses, pero en el que no se cumplen criterios de dependencia.

Por otra parte, incluía una variedad de trastornos mentales que pueden ser inducidos por opioides, algunos ocurren después de la abstinencia de opioides. Serían los fenómenos por intoxicación por opiáceos, la abstinencia de opiáceos, el trastorno del sueño inducido por opiáceos con predominio de hipersomnia y la disfunción sexual, generalmente impotencia.

Otros trastornos descritos en la literatura son el delirium por intoxicación por opioides, trastorno psicótico inducido por opiáceos, iniciado durante la intoxicación, el trastorno del estado de ánimo inducido por opiáceos, que suele presentarse con sintomatología mixta (irritabilidad, expansión y depresión) y el trastorno de ansiedad inducido por opiáceos y trastornos relacionados con los opioides no especificados, refiriéndose a las situaciones clínicas que no se ajustan a ninguno de los cuadros previos. El delirium inducido por opioides, es más frecuente si hay antecedente de

consumo a dosis altas de opioides junto con otras sustancias psicoactivas o el consumidor sufre lesión cerebral preexistente o enfermedad del sistema nervioso central.(42)

La APA en su edición del año 2013, el DSM 5, elimina la categoría de abuso y dependencia. Incluye una subclasificación de trastornos por uso de opioides. Dedicar un capítulo a los trastornos relacionados con sustancias y trastornos adictivos. Diferencia diez clases de drogas, una de las cuales son los opioides. Clasifican en dos grupos trastornos por consumo y trastornos inducidos por sustancias, que incluyen intoxicación, abstinencia y otros trastornos mentales inducidos. En el caso del grupo de sustancias opioides, el DSM 5 señala la aparición de trastornos depresivos, ansiedad, trastorno del sueño, disfunciones sexuales, síndrome confusional. *Ver Anexo I Criterios para trastorno por uso de opioides DSM-5.* (44)

La Clasificación Internacional de Enfermedades de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en su edición número 10, CIE-10, dedica un apartado a los trastornos debidos al consumo de sustancias psicoactivas, dentro de su capítulo de trastornos mentales y del comportamiento. Con el código inicial F11, diferencia de manera específica las situaciones clínicas relacionadas con el consumo de opioides. Especifica los criterios de intoxicación y los criterios de síndrome de abstinencia a opioides, así como otros trastornos, fenómenos psíquicos que se pueden presentar durante el consumo o inmediatamente después. *Ver Anexo II. Criterios para el trastorno por consumo opioides CIE-10.* (45)

Desde febrero de 2022, se está empezando a implementar la CIE-11, que cambia la nomenclatura, iniciando la codificación de estos trastornos con 6C43 los trastornos debidos al consumo de opioides.((14,42,43,46)

1.5 Complicaciones de la adicción a opioides

La morbilidad y mortalidad por TUSO está asociada principalmente con la administración intravenosa por riesgo asociado de infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH), hepatitis por virus C (VHC) y por la intoxicación (accidentes, sobredosis) y consumo crónico (adicción) de opiáceos. La comorbilidad psiquiátrica también supone un peor pronóstico. Los siguientes apartados recopilan los aspectos centrales de estas complicaciones.

1.5.1 Sobredosis por opioides

La sobredosis por opioides supone un riesgo potencial de muerte de manera emergente, por el riesgo secundario a paro respiratorio, dado el efecto depresor respiratorio de los opioides. En el apartado de epidemiología, se han presentado los datos cuantitativos al respecto, en este apartado se abordará la clínica.

Los síntomas de sobredosis consisten en bradipnea, hipotermia, hipotensión arterial y bradicardia.

Ante la presentación de triada consistente en pupilas puntiformes, disminución de nivel de conciencia (coma) y depresión respiratoria, ha de considerarse la sobredosis por opioides como posible diagnóstico principal, y se ha de proceder a monitorización de constantes vitales y tratamiento activo según clínica, desde aporte de oxígeno, sueroterapia, antagonistas tipo naloxona, y si fuera preciso, medidas de mayor intensidad, para soporte hemodinámico y respiratorio.

Se ha de completar el tratamiento, con el despistaje de otros posibles consumos concomitantes y de otras patologías comórbidas, que puedan agravar los efectos depresores del sistema nervioso, como el consumo alcohol e hipnosedantes fundamentalmente, enfermedades hepáticas,

pulmonares, infección por VIH, otras patologías mentales, para hacer tratamiento y control evolutivo más pertinente. (42,43)

Por otro lado, el aumento de consumo de opioides legalizados, usados con fines no médicos, ha aumentado el riesgo de sobredosis, incluso en personas que no usan vía intravenosa para el consumo. Se ha elevado así el riesgo de muerte, de manera especial en EEUU donde ha aumentado el consumo de opioides, destacando el aumento de consumo de fentanilo que es 50 a 100 veces más potente que la morfina. (43)

No sólo se produce tolerancia a efectos del opioide, también se produce tolerancia a las propiedades depresivas respiratorias, sedativas, lo que conduce a progresivo aumento de dosis y expone a riesgo de sobredosis. (30,42,43)

La interrupción del consumo de opioides en estos usuarios sometidos a concentraciones más elevadas, expone a un síndrome de abstinencia más intenso.

En la adicción a opioides, se mantiene el consumo, a pesar del riesgo de sobredosis conocido, con su potencial riesgo de mortalidad. (19,43)

Como se ha citado anteriormente en el apartado de epidemiología, la elevada mortalidad por adicción a opioides, sobre todo por sobredosis, hace necesario seguir mejorando la respuesta asistencial para el abordaje de esta patología.

Las situaciones de especial riesgo de sufrir sobredosis de opioides son:

- Tener un trastorno por uso de opioides ya conocido.
- Usar vía endovenosa para el consumo.
- Retomar consumo tras un periodo de abstinencia prolongado (tras una desintoxicación, salida de la cárcel o tras interrumpir el tratamiento de mantenimiento).
- Consumir opioides de venta con receta, sin supervisión médica.
- Consumir dosis elevadas de opioides siguiendo la posología

establecida a nivel médico (más de 100 mg de morfina o equivalente).

- Consumir opioides junto con bebidas alcohólicas u otras sustancias o medicamentos que deprimen la función respiratoria, como las benzodiacepinas, los barbitúricos, los anestésicos o algunos analgésicos.
- Presentar otros problemas de salud, como una infección por VIH, enfermedades hepáticas o pulmonares o comorbilidad psiquiátrica.

Los varones, personas de edad avanzada y población de nivel socioeconómico bajo, corren más riesgo de sufrir sobredosis.

Entre las medidas para abordaje de sobredosis, la prevención es un elemento clave. Entre estas medidas se encuentra, aumentar la disponibilidad de tratamientos para adicción a opioides, prescribir menos opioides de forma ilógica o inadecuada, supervisar la prescripción y dispensación de opioides.

La OMS, emite recomendaciones al respecto y normativas para promover adecuado uso de opioides con fines médicos, aconseja aumentar la cobertura de tratamientos de mantenimiento y mantiene sistemas de vigilancia evolutiva. (28,47)

Entre las medidas que hace más de una década se están extendiendo por todo el mundo, están las llamadas medidas de reducción de daños. Estas medidas consisten en, aceptando la realidad del consumo, ofrecer un espacio seguro de consumo, que minimice los riesgos vitales secundarios a sobredosis.

Los estudios en las últimas dos décadas han demostrado un balance positivo en resultados, con reducción de muertes por sobredosis y con aumento de vinculación a servicios de salud, para tratamiento de adicción, en poblaciones especialmente vulnerables. Destacan dos revisiones

sistemáticas de mediados de la década pasada y principio de la actual.
(47,48)

1.5.2 Comorbilidad psiquiátrica

La comorbilidad psiquiátrica en las adicciones, hace referencia a la presencia, en un mismo sujeto, de adicción a sustancias junto a otro trastorno mental. También se denomina patología dual.

El concepto patología dual aparece tras décadas de investigación epidemiológica que han puesto de manifiesto la significativa relación entre trastornos psicopatológicos y conductas adictivas. (49) Se considera que la prevalencia de comorbilidad psiquiátrica está infraestimada, por falta de diagnóstico de la misma.

La comorbilidad psiquiátrica plantea retos para el tratamiento y suele complicar la evolución de ambos trastornos. Las personas con patología dual, tienen mayor gravedad psicopatológica, mayores tasas de recaídas, mayor complejidad de consumo, mayor riesgo de suicidio y peor salud física. Estos pacientes utilizan más los servicios sanitarios y sociales, su situación psicosocial, laboral es más precaria, todo ello conduce a peor pronóstico.

En el estudio PROTEUS,(50) realizado en el estado español y publicado en 2016, centrado en pacientes en tratamiento por adicciones, se observó que de manera global, en comparación con los pacientes sin diagnóstico dual, los pacientes con patología dual eran significativamente mayores, consumían benzodiacepinas y cannabis en porcentajes significativamente mayores, y mostraban comorbilidades infecciosas y no infecciosas significativamente más frecuentes, peor estado general de trabajo y mayores niveles de severidad con respecto a cuestiones médicas, laborales, de alcohol, legales, familiares y psicológicas. Destaca en el estudio, que específicamente los pacientes con trastorno por uso de

opioides, presentan alta prevalencia de comorbilidad psiquiátrica. Se hace por tanto manifiesta la necesidad de identificar y realizar diagnóstico dual, para mejorar el manejo de estos casos.(50)

El diagnóstico de patología dual se considera que tiene una prevalencia infraestimada. Aplicando criterios del DSM y con la utilización de la entrevista diagnóstica PRISM (Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders), puede mejorar la detección de patología dual. La prevalencia de comorbilidad psiquiátrica oscila entre 44 y 93% de los pacientes con adicción a opioides que acuden a tratamiento. (51)

El trastorno por uso de opioides se puede dar de manera concomitante, como se ha expuesto, tanto con trastorno por uso de otras sustancias, como con otras patologías psiquiátricas. Los trastornos afectivos, trastornos de ansiedad y trastorno de personalidad antisocial, son los que más se asocian, según diferentes estudios revisados.(49)

En el estudio Astals et al (2009), se realizó seguimiento durante 18 meses de pacientes en tratamiento por adicción a opioides. La comorbilidad psiquiátrica basal era del 32.3 %, con trastornos de ansiedad como principal diagnóstico, seguido de trastornos afectivos y trastornos psicóticos. Más del 20 % cumplían criterios de trastorno límite y antisocial de personalidad. (52)

Fuera del entorno de pacientes ya en tratamiento, hay otros estudios de prevalencia de comorbilidad psiquiátrica en personas que no han iniciado tratamiento especializado. Entre ellos el del grupo de investigadores ITINERE. Se trata de un estudio publicado en 2006, realizado sobre población joven (18 a 30 años de edad) residente en Barcelona, consumidora de heroína, no vinculada a tratamiento, del total de 176 personas seleccionadas para el estudio, 149 completaron la exploración con escala PRISM para valoración de comorbilidad psiquiátrica. Como datos demográficos, el 33 % eran mujeres y la edad media era de 25.1

años El 93 % cumplía criterios de dependencia a heroína, un 71 % a cocaína, también. Los resultados muestran que dos tercios de las personas a estudio presentaban comorbilidad psiquiátrica previa (67 %), con trastorno de personalidad tipo antisocial y trastorno de ánimo en 33% y 26 % respectivamente. Un 32 % de estas personas habían estado previamente en tratamiento. No había diferencias en comorbilidad psiquiátrica entre las personas que tenían antecedentes de tratamiento y las que no.(53)

La relevancia del estudio y el abordaje específico de la patología dual está recogida en el decálogo de la Sociedad Científica de Patología Dual. (54) Como recoge el decálogo, las adicciones se presentan, en su amplia mayoría, junto con otros trastornos mentales, situación clínica reconocida y denominada Patología Dual, que sucede en, al menos, el 70%, según estudios epidemiológicos españoles e internacionales, datos que como ya se ha mencionado, por las evidencias actuales, están probablemente infra diagnosticados.(55) *Ver Anexo III Decálogo de Patología Dual.*

A pesar de la tasa elevada, en lugares como EEUU, donde un estudio de 2017 estimaba que el 3.3 % de la población adulta, más de 7 millones de personas, presentaban TUSO y comorbilidad psiquiátrica, sólo 9.1 % de ellos recibe tratamiento para ambas entidades patológicas. Los motivos son varios, baja necesidad de tratamiento percibida y barreras para acceso a la atención. Esto complica el pronóstico, por peor evolución esperada, mayores complicaciones con problemas físicos y antecedentes penales. Se necesitan planteamientos e investigaciones que ayuden a cambiar estas bajas tasas de tratamiento. (56,57)

Los trastornos mentales de cualquier tipo cursan en más del 50% con usos problemáticos o adictivos a sustancias. La alta prevalencia de comorbilidad, sugiere la existencia de factores comunes de patogenia.(58)

1.5.3 Comorbilidad infecciosa

En las tres últimas décadas la coexistencia de enfermedades infecciosas entre los usuarios de sustancias, particularmente vía intravenosa, ha sido la norma. El hacinamiento, la desnutrición, la marginación social, la criminalización, la ausencia de intervenciones de reducción de daños que facilitó el intercambio de jeringuillas contaminadas, y mantener relaciones sexuales sin protección, junto a un control inadecuado de las infecciones por dificultades de acceso al sistema sanitario contribuyeron a la expansión de estas infecciones.

La sindemia de tuberculosis, infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y hepatitis viral, sobre todo por el virus de la hepatitis C, entre las personas con uso intravenoso de opioides, se convirtió en un importante problema de salud. Además, las infecciones graves de piel y tejidos blandos y endocarditis, como consecuencia de la venopunción en malas condiciones higiénico-sanitarias, también fueron un problema constante en la atención clínica de los pacientes. La incidencia de estas tres infecciones ha ido disminuyendo en los últimos años en los países donde se han implementado programas de reducción de daños y mejoras en la atención clínica de los pacientes. No obstante, este fenómeno no ha ocurrido en los países que configuraban la antigua Unión Soviética y de Asia, en donde se mantienen tasas elevadas de estas infecciones asociadas al uso de opioides intravenosos.

La asociación de adicción a sustancias e infecciones es elevada y representa una de las principales causas de comorbilidad médica. (59)

En las últimas décadas, la infección por VIH, VHC y VHB, son las infecciones más frecuentes, por delante de otras infecciones como la tuberculosis. En un estudio de Sanvisens et al. publicado en 2014, analizaba las características de los pacientes con adicción a heroína admitidos en programa de tratamiento con metadona desde su

introducción en el área de Barcelona. Una de las variables a estudio era la prevalencia de comorbilidad infecciosa por VIH, VHC y VHB, en estos pacientes, que era de 53 % 73 % y 61 %, respectivamente. El periodo de estudio abarcaba 19 años y para una parte del análisis se dividía en cuatro periodos. Si se realizaba la comparación de la prevalencia de estas infecciones a lo largo de los diferentes periodos, se observaba una disminución significativa entre el primer periodo y el último, con descenso de prevalencia de VIH de 66.2% al 43.5 % y un descenso de prevalencia de VHC del 82.8% al 69.8%. (60)

Según datos de los Centros de control y prevención de enfermedades: CDC (Centers for Disease Control and Prevention), el riesgo de adquirir enfermedades infecciosas dependen de la prevalencia de la infección, la eficiencia del agente infeccioso en transmisión, las conductas de riesgo y determinados factores sociales, como la marginación, la falta de apoyo social, la dificultad de acceso a la asistencia sanitaria, así como las limitaciones u oportunidades para realizar medidas de prevención primaria y secundaria, *Ver Anexo IV Recomendaciones y estrategias para personas que consumen drogas ilícitas, para reducir consumo y riesgos relacionados con enfermedades infecciosas* . (59)

La presencia de comorbilidad infecciosa implica un peor pronóstico en los trastornos por consumo de opioides y añade una mayor complejidad en la asistencia sanitaria a estos pacientes. Aumentan las visitas médicas, requieren polimedicación en muchos casos, esto eleva el riesgo de interacción con metadona, aumento de efectos adversos que pueden condicionar el abandono del seguimiento médico. Por otra parte, se hace necesario el seguimiento y tratamiento de esta comorbilidad, para aspirar a mejores resultados evolutivos (49)

La infección por VIH y el desarrollo de síndrome de inmunodeficiencia humana (SIDA), junto con las sobredosis, sigue representando una de las principales causas de exceso de mortalidad en población con adicción a opioides. Esta mortalidad se ha ido reduciendo en los países donde se

han implementado programas de reducción de daños y donde se ha facilitado el acceso a terapia retroviral. (60,61)

La comorbilidad infección por VIH y adicción a opioides repercute en el tratamiento para el VIH, tratamiento antirretroviral (60,62)(TAR).

El desarrollo de TAR ha cambiado el pronóstico evolutivo y la calidad de vida de las personas con infección por VIH. La mejora e implementación de los tratamientos antirretrovirales para el VIH, tiene una historia en paralelo con avances médicos, debidos fundamentalmente a la mejora de los propios fármacos antirretrovirales. Se pueden diferenciar tres momentos:

- Primera etapa, en la que se utilizaban de forma eficaz la mono o biterapia con inhibidores de los análogos de los nucleósidos, con una mortalidad elevada.
- Una segunda etapa, a partir de 1998, tras la aparición de los inhibidores de la proteasa, la mortalidad disminuyó bruscamente. Sin embargo, la mala tolerancia, los efectos adversos y complejidad posológica limitó la eficacia de la misma, condicionando, que las recomendaciones de uso terapéutico del tratamiento fuera en función de características clínicas de cada paciente, en función de la carga viral y recuento de linfocitos CD4. (63)
- Etapa actual: a partir de 2014 tras la aparición de nuevas vías de bloqueo de la replicación del ARN viral con los inhibidores de la integrasa, mejor tolerados, con fórmulas de presentaciones más simplificadas en una sola toma diaria. Además, la indicación de tratamiento es desde el momento del diagnóstico, para evitar el estado inflamatorio deletéreo que produce el virus en el organismo y que condiciona un aumento de comorbilidad y disminuir la carga vírica en la población, para así evitar nuevos contagios. (60,64)

Para los pacientes con comorbilidad VIH – adicción a opioides, el beneficio de la mejora de estos tratamientos ha ido postponiéndose por diversas causas. Por una parte, el inicio de TAR es menor que en otros pacientes sin adicción a opioides y además se realiza más tardíamente y en peor situación inmunológica, con infección por VIH más avanzada. Por otra parte, la interrupción de TAR sin indicación médica, el abandono de TAR, es mayor en los pacientes con adicción a drogas inyectables. (60,62,65,66)

Ver Anexo V. Clasificación de los fármacos antirretrovirales (para infección por VIH)

Todo esto condiciona un riesgo elevado de aumento de carga viral, desarrollo de resistencias, recuperación inmunológica deficiente, con aparición de infecciones oportunistas y de mortalidad por SIDA, comparado con los pacientes con infección por VIH contagiados por vía sexual. (65–69)

Estudios prospectivos diseñados para valorar el impacto del tratamiento de las adicciones por opioides para la prevención y control de infección por VIH, demuestran que mejoran estos resultados. Los llamados tratamientos de reducción de daños, la integración de servicios que ofrezcan tratamiento para las adicciones y tratamiento para la comorbilidad infecciosa, más abordaje en las barreras sociales, mejora resultados en tratamiento para infección por VIH. (70–72)

En algunos estudios, el mayor predictor de estabilidad en control virológico de la infección por VIH, es la retención en tratamiento con agonistas opioides. (73)

También se ha realizado estudios de análisis de coste del tratamiento con agonistas opiáceos, a estos pacientes con comorbilidad infecciosa y adicción a opiáceos, con resultados interesantes. Destacaré el estudio de Roncero et al. publicado en 2014, concluía a favor de uso de Buprenorfina-Naloxona, menos costosa, por menor interacción con otras medidas

farmacológicas en pacientes con comorbilidad infecciosa y psiquiátrica. (74)

Han sido necesarios los resultados de la investigación clínica sobre el impacto de la comorbilidad infecciosa en la salud de los afectados, para promover un cambio de tendencia en las políticas y planificaciones sanitarias al respecto y favorecer el tratamiento público de las personas con adicción y así reducir el riesgo de VIH adquirido por contagio en las personas con adicción a opioides, administrados por vía endovenosa. Las mejoras evolutivas de estos pacientes, en los países donde se han implementado (España, Malasia, China, Ucrania, Vietnam) contrastan con los países donde no están implementadas (EEUU, Rusia). De manera global, en estudios relevantes, y revisiones sistemáticas, se constata, al inicio de la década de 2010, que era muy baja la cobertura de tratamientos para VIH y TAO, así como otras medidas preventivas, como el suministro de material de inyección para reducción de riesgo de contagio en población con adicción y uso de vía endovenosa. (75–78)

El riesgo de comorbilidad infecciosa en pacientes con adicción a opioides y vía de consumo endovenoso, se reduce en pacientes vinculados a buprenorfina-naloxona como TAO, por descenso en conductas de riesgo relacionadas con uso compartido de material de punción, pero no descienden las conductas sexuales de riesgo, que precisan intervenciones preventivas y terapéuticas específicas. (79)

La coinfección por VIH y VHC se da en el 25 % de los pacientes con VIH, y su efecto en neuro-inflamación del sistema nervioso central cada vez es más estudiada. Ambos virus son capaces de infectar y replicarse en la microglía, aumentando la expresión de citoquinas proinflamatorias, interleukinas 6 y 8 (IL-6 e IL-8). Además, la interacción entre fármacos antirretrovirales y antivirales, complican la eficacia de los tratamientos. Esta situación se complica en pacientes consumidores de drogas, como alcohol. (80)

La infección crónica por el virus de la hepatitis C (VHC) ha sido hasta hace unos años, una de las principales causas de cirrosis, carcinoma hepatocelular e indicación de trasplante hepático. En España, la prevalencia en pacientes con adicción a sustancias se sitúa en el 50 %, especialmente en las personas con TUS por uso vía parenteral. En algunas cohortes poblacionales estudiadas, es más prevalente entre mujeres. (81)

El estudio ETHOS, publicado en 2016, evaluaba los resultados en adherencia y respuesta a tratamiento de infección crónica por VHC en pacientes con adicción a opioides, en tratamiento con agonistas opioides (TAO). Los resultados eran similares a otras poblaciones sin adicción, sin diferencias halladas, según género, pero sí se encontraron mejores resultados, si los pacientes que iniciaban tratamiento, eran más jóvenes. En este estudio el tratamiento empleado para el VHC era peg-interferón a/2 a/ribavirina.(82)

En la actualidad, la tasa de enfermedad hepática relacionada con VHC, tanto en países de altos ingresos, como de ingresos medios y bajos, está relacionada mayoritariamente con la comorbilidad con TUS y consumo vía parenteral. (83)

Se han desarrollado diversos tratamientos antivirales, denominados antivirales de acción directa, sin interferón ni ribavirina (AAD) que resultan eficaces y se han publicado guías específicas de tratamiento, para su uso clínico, como la de la Asociación Española para el Estudio del Hígado (AEEH) (83) Las guías establecen las particularidades del tratamiento para VHC según genotipo, presencia de cirrosis hepática o no, coinfección por VIH, antecedentes de tratamiento previo con interferón, etc. [Ver Anexo VI. Guía de tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C.](#)

Se constata, no obstante, dificultades de acceso al mismo para los pacientes con TUS, lo que limita los resultados (84)

El optimismo despertado por la aparición de tratamientos eficaces (AAD) y bien tolerados, se ha visto ensombrecido por tasa de cobertura baja en poblaciones con TUS. En ocasiones por su exclusión de tratamiento, entre otros motivos, por la barrera que supone la complejidad de manejo y fidelización a tratamientos de los pacientes con TUS. Son necesarias más investigaciones para poder mejorar accesibilidad y adherencia a tratamiento AAD de estos pacientes.(84)

No se dispone de vacuna para VHC, pero sí de tratamiento antiviral eficaz. De la misma manera que las campañas preventivas para sensibilización de riesgos de contagio de VIH en pacientes con TUS han mejorado la prevalencia de infección por VIH, desde hace unos años la organización mundial de la salud (OMS) está lanzando campañas que están intentando reducir la incidencia de infección por VHC en estos pacientes. (81)

La asociación de tratamiento con agonistas opioides en población con TUSO, con tratamiento para comorbilidad por infección por VHC es positiva y en varios estudios así se concluye, se objetivan resultados positivos para ambos tratamientos. En uno de ellos con buprenorfina, se objetiva mayor adherencia a ambos tratamientos, TAO y tratamiento antiviral, incluso si se inicia tratamiento para VHC pasados 100 días de inicio de TAO. (84,85)

Por último, respecto a la infección por VHB, para la que existe vacuna eficaz, la prevalencia de infección ha ido bajando según se han implementado programas de vacunación. Anteriormente a su existencia, la incidencia y prevalencia de hepatitis por VHB en población adicta a heroína era elevada, presentándose en un porcentaje elevado de pacientes, infección VHB y VHC (49,7 % en algunos estudios) (81,86). La tasa inicial de cobertura de vacunación fue menor de lo esperado, en algunos estudios del 36 %, siendo necesarias medidas adicionales para la mejora de cobertura. Entre ellas, tratar de garantizar el acceso gratuito, así como la recomendación de iniciar vacunación para VHB en el

momento de inicio de tratamiento de mantenimiento con agonistas opioides (86).

Se hace necesario seguir investigando e implementando ambos tratamientos, para mejorar adherencia y respuesta a los tratamientos de ambas entidades patológicas, de manera integrada o coordinada. El aumento de expectativa de vida de los pacientes que se benefician de estos tratamientos, en los países donde se han implementado, hace que empiece a observarse un aumento progresivo de las enfermedades crónicas no transmisibles, como la diabetes, la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC), las enfermedades cardiovasculares y el cáncer.

1.5.4 Repercusión social

La adicción a heroína y a otros opioides, produce trastornos del comportamiento que suelen agravar o conducir a la pérdida de funcionalidad, que hace incompatible con una vida laboral, relacional, aumentando riesgo de exclusión social.

Como se ha descrito en apartados anteriores, en muchas ocasiones, a la problemática directamente relacionada con la adicción se le suma otros factores de vulnerabilidad personal y social como los antecedentes traumáticos en entorno social y familiar que marcan una mayor fragilidad de las personas con trastornos adictivos (49,87).

Esto representa un problema social, por el riesgo de pérdida de salud y por aumento de riesgo de mortalidad precoz. La edad temprana de las personas afectadas, por su desarraigo social y familiar, que dificulta y encarece el abordaje sanitario por un lado y por otro favorece la pérdida de funcionalidad y autonomía personal. En muchos casos, pierden o no llegan a alcanzar una actividad formativa de nivel superior, incluso ponen en riesgo la posibilidad de mantener una actividad laboral ordinaria. Un

número elevado de personas con adicciones, acaban realizando conductas delictivas, relacionadas con el consumo o no, en contexto de intoxicación o abstinencia y presentan por ello, mayor riesgo de ingreso en prisión y a su vez, suponen un riesgo de aumento de delincuencia. Lo que puede limitar su pronóstico, por pérdida de continuidad en el tratamiento, aunque también puede representar una oportunidad para inicio de tratamiento.

El acceso a tratamiento es costoso y difícil, a pesar de los diversos y progresivos programas, por la dispersión y movilidad de esta población y por las propias características de la clínica. El gasto de los estados, no sólo sanitario, sino también en servicios sociales e inserción social, puede ser elevado, como recogen informes y estudios. En el informe de España, sobre la situación del sistema sanitario en 2010, se incluye la cuantía de gasto empleada para el tratamiento de personas con consumo de sustancias. Un total de 425 millones de euros anuales, repartidos entre el Estado, administraciones autonómicas y locales. La mayor parte de ellas empleadas en asistencia sanitaria, social e inserción social. (87)

Por otra parte, el impacto de las políticas sanitarias en el tratamiento de estos pacientes, también ha requerido de un camino de cambio, para intentar garantizar la máxima accesibilidad a tratamiento, sobre todo en subpoblaciones más vulnerables. Las recomendaciones actuales del nuevo plan en políticas de tratamiento de las adicciones en Cataluña, se centra en enfoque de modelo eco-social, con objetivos en promoción de salud y prevención de uso de drogas y adicciones comportamentales. Hay un apoyo a los programas de reducción de daños y el acceso a tratamiento universal. Sigue apostando por asistencia sanitaria integrada e incluye, entre otras, acciones dirigidas a mejorar la “continuidad” en los tratamientos y a incluir especificidad de género, con impulsos de los planes de género en el tratamiento de estos y estas pacientes. Se pone como objetivo, entre otros, crear un Observatorio Català en drogas y adicciones (37).

Desde el Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas de Estados Unidos (National Institute on Drug Abuse) (NIDA) las recomendaciones, para dar respuesta a la epidemia de fentanilo y otros opioides legales usados con fines no médicos, incluyen aspectos de mejora de investigación sobre el dolor y la adicción, para mejorar la prescripción de tratamientos en el manejo del dolor y, por otra parte, hacer más accesible el tratamiento a las personas afectadas. (88)

1.6 Tratamiento del trastorno por uso de sustancias opioides

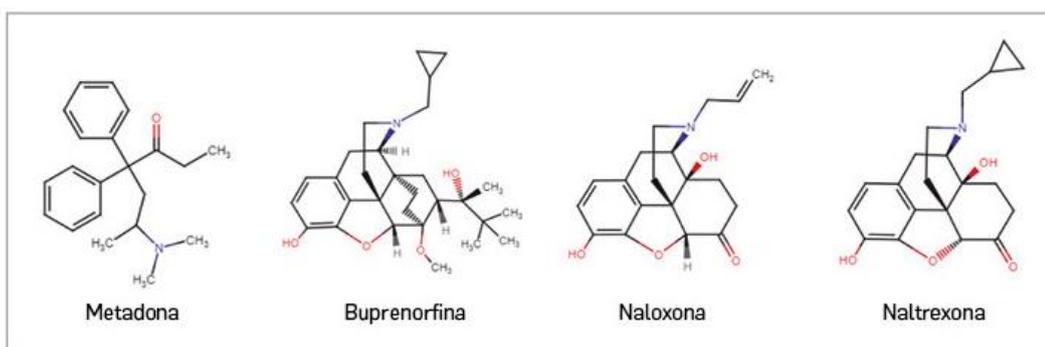
A lo largo de los años se han ido implementando modelos de abordaje y tratamiento para los pacientes con TUSO, con la intención de dar respuesta asistencial a los problemas relacionados con estos trastornos, no sólo psiquiátricos, sino también la comorbilidad médica asociada y los riesgos de exclusión social asociados.

Los estudios y las guías actuales recomiendan la combinación de tratamientos psicosociales con tratamientos farmacológicos.(5)

Los tratamientos farmacológicos más efectivos son los tratamientos con agonistas opioides de vida media larga. Los más usados y estudiados son los tratamientos con metadona y buprenorfina. (5,89)

Los antagonistas opioides, naloxona y naltrexona, se pueden utilizar para intoxicaciones agudas y también para pautas de mantenimiento orientadas a la abstinencia, respectivamente. (89)

Figura 21. Estructura molecular de agonistas y antagonistas opioides



Para los síndromes de abstinencia, en fase aguda, se pueden emplear otros fármacos como clonidina, benzodiazepinas, antieméticos, analgésicos no esteroideos, para el tratamiento sintomático del síndrome. (5,89)

A nivel farmacológico, como se ha mencionado, los tratamientos más utilizados para rehabilitación, estabilización, mantenimiento, para pacientes con TUSO, son los TAO, especialmente metadona y buprenorfina. Comparados con naltrexona, la ventaja principal, es que no requieren que el paciente esté libre de opioide, es decir, que haya abstinencia total a opioide.

Las principales limitaciones son el uso indebido y el riesgo de combinación con otras sustancias depresoras del sistema nervioso central, así como un periodo de inducción y estabilización más prolongado, que requiere de seguimiento varias semanas inicialmente, frente a 24-48 horas de la naltrexona. En la tabla 3 se recogen las recomendaciones de uso de las medicaciones para la rehabilitación de TUSO. (5)

Tabla 2. Medicaciones para rehabilitación de TUSO, según objetivos de tratamiento

	Abstinencia total de opioide	Mantenimiento opioide	Mantenimiento opioide
	NALTREXONA	METADONA	BUPRENORFINA
Acción	Antagonista receptores mu-opioides Bloquea los efectos opioides y ayuda a mantenimiento de abstinencia 24 a 36 horas de vida media	Agonista mu-opioide , de larga duración, vía oral 15 a 40 horas vida media	Agonista de larga duración, vía oral
Limitaciones	Requiere que el paciente esté libre de opioide	No uso indebido de drogas depresoras o contraindicaciones médicas, sólo puede ser usado en programas especializados	No uso indebido de drogas depresoras o contraindicaciones médicas, puede ser indicada en dispensarios con entrenamiento especial
Inducción y estabilización	Inducción (en día 1) Para asegurar que no causa síntomas de síndrome de abstinencia, administrar 12,5-25 mg vía oral, como prueba. Si no hay síntomas, 4 horas más tarde administrar 25-50 mg vía oral.	Inducción y estabilización temprana (semana 1 y 2) Empezar 15-30 mg, Incrementar 10-15 mg casa 3-5 días hasta 50 – 80 mg/d en la mayoría de los pacientes Estabilización tardía	Inducción y estabilización temprana (7 días) Empezar con 4-8 mg y aumentar hasta 16 mg/d en el segundo día, con más aumentos diarios hasta 7º día, no más de 30 mg/d, estabilización (semana 8) aumentando dosis hasta 32 mg/d, según

	Si no hay síntomas, a partir de día 2, 50-100 mg diariamente	(a partir semana 3-6) Ajustar dosis, subir, según efectos adversos, deseo de consumo de opioide, adherencia Dosis habitual 80-100 mg/d	deseo de consumo, efectos adversos
Mantenimiento	Si el paciente mantiene abstinencia a opioides, considerar la administración de 100 mg/d de lunes a miércoles, y 150 en viernes. También se puede administrar inyección depot una vez al mes	Desde la semana 6 hasta el año, mantener. A partir de la semana 8, si el paciente está bien adherido a tratamiento, valorar "Take-home" semanal. A partir del año, considerar retirada de metadona	Desde la semana 9 hasta el año, mantener. El mantenimiento comienza cuando la dosis apropiada se alcanza, aunque algunos ajustes sean necesarios. A partir del año, considerar retirada

Fuente: Schuckit MA. Treatment of Opioid-Use Disorders. N Engl J Med 2016, 375:4 (5)

En los estudios revisados, se describe una variedad de programas de tratamiento para los pacientes con TUSO, en parte debidos las políticas y planes de salud, legislación, en materia de drogas de los diferentes países.

Esto puede haber influido, dificultando el estudio de esta patología, limitando también los resultados evolutivos de estos pacientes. Así lo recogen las conclusiones de estudios como el estudio EQUATOR (European Quality Audit of Opioid Treatment), publicado en 2012 (90). En este estudio, se comparan tratamientos y programas de tratamiento para estos pacientes, en diferentes países europeos. Se analizan las

diferencias entre otros análisis de pregunta a los usuarios de estos tratamientos varias cuestiones, cuántas veces han estado en un tratamiento de sustitución en el pasado y en qué tratamiento, cuándo comenzó su tratamiento actual de sustitución y qué consecuencias tuvo eso para su vida y su salud.

Se detecta que muchos pacientes habían sido informados sólo parcialmente sobre las opciones de tratamiento, y con frecuencia, no tienen apoyo psicosocial coadyuvante al tratamiento farmacológico con agonistas. Un grupo significativo de pacientes informan de haber realizado abuso o mal uso de la medicación, por disminución de los beneficios de la terapia. Se observa una gran variabilidad de tratamientos según los dispositivos de salud, con abandonos frecuentes en los tratamientos, así como recaídas. Este estudio sugiere que se podrían alcanzar resultados más beneficiosos, optimizando intervenciones farmacológicas, seguimientos y tratamientos (90)

Los servicios asistenciales para el tratamiento de estos pacientes, se han ido ajustando a la evolución de la patología y cada vez más se tiende, dentro del abordaje biopsicosocial, a incluir también tratamiento que englobe los distintos aspectos de cuidado de la salud que precisan estos pacientes.

La diversidad de modelos de abordaje que han ido sucediéndose y que aún se dan en algunos lugares, obedecen más al concepto social y político sobre las adicciones que a la realidad clínica. A pesar de que las diversas sociedades científicas han tratado de presentar información y evidencia sobre las particularidades clínicas de las personas afectadas por adicciones.

En un primer periodo de tratamiento sintomático para clínica de intoxicación, sobredosis y síndrome de abstinencia, se desarrollaron modelos de abordaje centrados en alcanzar abstinencia total sostenida. Posteriormente, empiezan a aparecer tratamientos de mantenimiento con

dispensación controlada de agonistas o combinación de antagonistas, con el objetivo de reducir y controlar los aspectos de riesgos para la salud de los pacientes, de difusión de patología infecciosa, sobre todo, así como riesgo de desarraigo social y de delincuencia.

Son los programas de reducción de daños, de dispensación ambulatoria en servicios especializados, que ofrecen también derivación a centros para ingreso de desintoxicación y comunidades terapéuticas para consolidar abstinencia, en fase de rehabilitación. (78)

Otro aspecto que se refleja en el estudio y que replican otros autores, es la no optimización de las medidas de reducción de daños, que pretenden minimizar riesgos sanitarios y ofrecer a los pacientes con TUSO alternativas al consumo, con marcos de consumo controlados y tratamientos con agonistas, que aunque no se marquen como objetivo principal la abstinencia a opioides, sí permiten una notable recuperación de la vida de estas personas, minimizando los riesgos médicos y sociales extremos a los que se exponen por su adicción ya mencionados en apartados anteriores (sobredosis, contagio patología infecciosa, riesgo exclusión social).(78)

Los programas de reducción de daños, se han demostrado útiles para la reducción de sobredosis y para facilitar el acceso a tratamiento a las poblaciones más vulnerables con adicción a opioides. Desde su inicio, la implementación dentro de las políticas de salud, ha entrado en debate con otras políticas y eso ha retrasado los beneficios que estos programas ofrecen a las personas afectadas. Se han sucedido las publicaciones y revisiones sistemáticas (2014, 2019) en las que los resultados positivos se confirman: hay reducción de mortalidad por sobredosis, prevención de riesgo de contagio de enfermedades como VIH y se facilita la vinculación a servicios de salud para tratamiento especializado.(47,48) No se detectan aumento de delincuencia en el entorno de los dispositivos. (91)

En el momento actual, se tiende a ofrecer tratamiento biopsicosocial, de manera integrada e individualizada, tratamiento psiquiátrico-psicológico para la adicción y comorbilidad psiquiátrica, si hay diagnóstico dual, así como tratamiento médico para la comorbilidad infecciosa, y atención psicológica y social, para reducir el impacto psico-social de la adicción. (7–9,92,93) Es así como el desarrollo de los circuitos asistenciales en materia de adicciones ha ido teniendo y tiene diferentes fases, que han ido sucediéndose según evolucionaba el conocimiento sobre esta patología y se consolidaban propuestas de terapia.

Siguen persistiendo también, modelos organizados de forma paralela, secuencial, escalonada, con atención de comorbilidad en dispositivos diferentes a los que tratan la adicción.

Los problemas en su tratamiento tienen que ver con las interferencias mutuas entre los tratamientos específicos, el incumplimiento de las prescripciones, la carencia de apoyos sociales y de recursos asistenciales, y la elevada frecuencia de problemática familiar y legal. (52,94)

El tratamiento ha de ser individualizado, teniendo en cuenta los recursos asistenciales disponibles y las expectativas del paciente, y considerando la necesidad de intervenciones terapéuticas más intensivas, siendo el apoyo socio-familiar determinante para la evolución. (10)

La existencia de dos redes asistenciales diferenciadas y paralelas pueden suponer una dificultad para su atención, y existe consenso sobre la mayor efectividad del tratamiento integrado, que precisa que el seguimiento se lleve a cabo dentro de un equipo multidisciplinar que atienda los aspectos psicológicos, médico y social del paciente y su entorno.

La accesibilidad a los tratamientos, sobre todo en poblaciones de mayor riesgo y complejidad, ha de ser una prioridad global, así como mantener la vinculación al tratamiento. Dentro de los factores que limitan la accesibilidad, los costes, las diferencias entre ámbitos urbanos y rurales,

la propia red de dispositivos que dan el servicio sanitario, son elementos a considerar.

Otras limitaciones son propias de la patología, así como el estigma que aún presentan estas enfermedades.

El nuevo plan en vigor en materia de adicciones en Catalunya, se centra en enfoque de modelo eco-social, con objetivos en promoción de salud y prevención de uso de drogas y adicciones comportamentales. (40,41)

En los últimos años la investigación sigue buscando mejorar conocimiento y tratamiento, para dar respuesta a las crisis del fentanilo y opioides de EEUU y norte de américa. Es relevante la reciente revisión de Volkow et. al. publicada en 2023. (95)

Es clave el papel de enfermería tanto por su implicación por su perfil profesional en los tratamientos con TAO a las personas afectadas por adicción a opioides, como en los tratamientos para el dolor, para prevenir paso a uso adictivo de analgésicos opioides.(96)

Hay estudios recientes que apuntan a mayor continuidad en tratamiento TAO con pautas de heroína supervisada, que están resultando seguros, como el de Monaghan et al. de 2023. (97)

Entre los últimos estudios sobre futuros tratamientos, empiezan a aparecer nuevas sustancias como xilazina y las benzodiazepinas de diseño, como tratamientos adicionales. Las recientes innovaciones clínicas y normativas en la prestación de tratamiento, como la telemedicina, las clínicas puente y los modelos ampliados para acceder a la metadona, tienen el potencial de aumentar el acceso a la atención vital para las personas que viven con el trastorno por consumo de opioides. este sobre futuros tratamientos. *Artículo pendiente de publicación, prevista para enero 2024.*(98)

Sigue apostando por asistencia sanitaria integrada e incluye, entre otras,

acciones dirigidas a mejorar la “continuidad” en los tratamientos y a incluir especificidad de género, con impulsos de los planes de género en el tratamiento de estos y estas pacientes. Se pone como objetivo, entre otros, crear un Observatorio Català en drogas y adicciones.

1.8 Diferencias según sexo/género.

En el diccionario de la Real Academia de la Lengua española (RAE)(13), **sexo** se define como condición orgánica masculina o femenina, de los animales y las plantas. La palabra **género** hace referencia al conjunto de seres que tienen uno o varios caracteres comunes, grupo al que pertenecen los seres humanos de cada sexo, entendido éste desde un punto de vista sociocultural, en lugar de exclusivamente biológico.

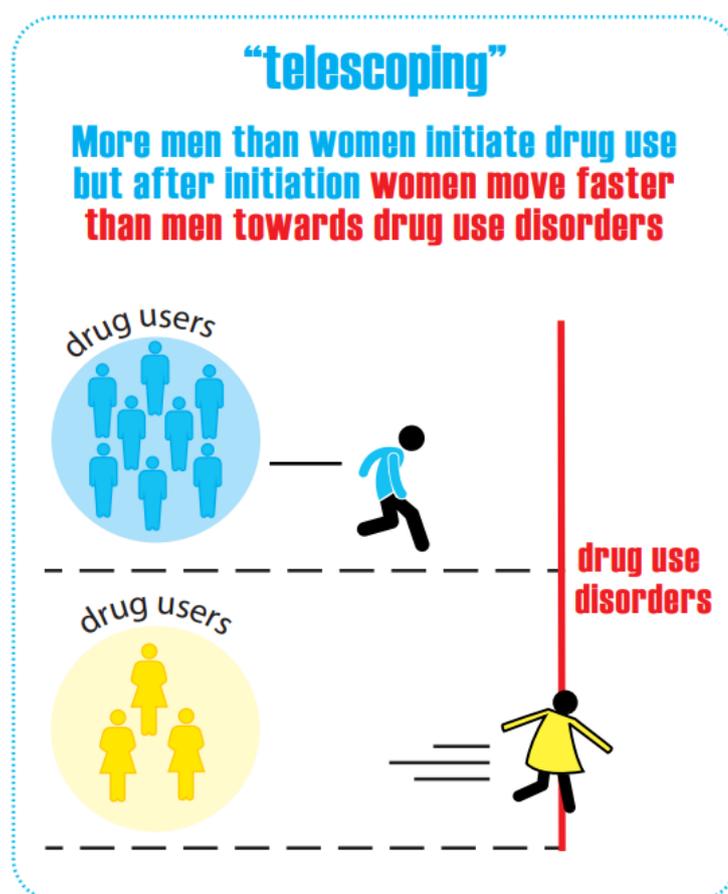
Los conceptos de **identidad de género** e **identidad sexual**, también recogidos por la RAE, aportan matices específicos. La primera hace referencia a la percepción que cada persona tiene de su propio género, que puede coincidir o no con su sexo biológico. La identidad sexual, sería el conjunto de propiedades biológicas que permiten diferenciar a los individuos entre hembras y machos en aquellas especies animales donde se da dimorfismo sexual. En relación a la identidad de género, se incluyen términos específicos como **transgénero** y **cisgénero**. Se califica de transgénero al colectivo de personas que no se identifican con su sexo biológico y cisgénero a las que sí se identifican con su sexo biológico. (13)

El concepto sexo y género, si bien no son equivalentes, han sido empleados de manera indiferenciada en algunos estudios científicos publicados sobre TUS.

Los trastornos por consumo de sustancias (TUS) afectan de manera diferenciada a mujeres y hombres. Los datos epidemiológicos muestran mayor prevalencia en hombres, aunque las mujeres presentan un perfil

más vulnerable y tienden a iniciar menos procesos terapéuticos. Otras diferencias destacadas es que las mujeres tienden a aumentar el consumo de sustancias de manera más rápida, cumpliendo, antes que los hombres, criterios TUS. Se conoce a este fenómeno como “*efecto telescópico*”. (99) Se asocia más comorbilidad psiquiátrica en las mujeres con TUS, mayor riesgo de padecer violencia de pareja, exposición a problemas de salud sexual y reproductiva, así como riesgo socio-familiar de retirada de custodia de hijos a cargo; hijos que, por otra parte, están expuestos a situaciones traumáticas. Hay diferencias neurobiológicas como en el sistema endocannabinoide, el glutamato y diferencias farmacocinéticas, como la velocidad de absorción de algunas sustancias de consumo, la variabilidad según el momento del ciclo menstrual. (100)

Figura 22. Efecto Telescópico



Fuente: World Report 2018 (United Nations Publication, Sales No. E. 18.XI.9(99))

En la investigación realizada en modelos animales, se encuentran diferencias según sexo en neurotransmisores como la dopamina, implicados en las diferentes fases neurobiológicas de la adicción. (101)

Los signos físicos de abstinencia de opioides son más intensos en ratones macho que en las hembras y su duración es más larga. (101)

A nivel biológico, los modelos animales sugieren mayor adquisición de adicción para alcohol y drogas, en sexo femenino, por síntomas de retirada más rápidos y rápido aumento de deseo de consumo.(101)

La investigación en humanos muestra diferencias según sexo en los cuatro sistemas neuronales que son conocidos como elementos clave en la adicción: dopamina, mu-receptores opioides (MOR), receptores opioides kappa (KOR) y factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF). (102)

En el siglo XX, las aparentes diferencias por sexo entre mujeres y hombres adictos que se han visto, pueden estar más relacionadas con factores culturales, sociales e históricos. En el momento actual, en los adolescentes, la diferencia de incidencia /prevalencia por sexo en el consumo de drogas y alcohol tiende a disminuir. Para algunas drogas, las jóvenes consumen más que los varones de su edad. Esto ilustra que los patrones de consumo de drogas en los seres humanos reflejan tanto los mecanismos biológicos como limitaciones sociales y jurídicas que nuestras sociedades imponen al uso de drogas, que pueden afectar de manera diferente a los hombres y mujeres.

En un plano más biológico, en los seres humanos, hay estudios que han evidenciado un aumento consumo de otras drogas como el alcohol en las mujeres, durante la etapa premenstrual del ciclo menstrual y aumento de la abstinencia durante la fase lútea del ciclo menstrual. Para los animales, hay efectos modestos del ciclo estrógenos en el uso de drogas y comportamiento de búsqueda de alcohol. Se observa que la progesterona disminuye el comportamiento de búsqueda de drogas y el estradiol aumenta el comportamiento de búsqueda de drogas. Estos efectos

hormonales parecen ser más frecuentes durante la adquisición de consumo de drogas y menos influyentes una vez que el consumo compulsivo está establecido. (100–102)

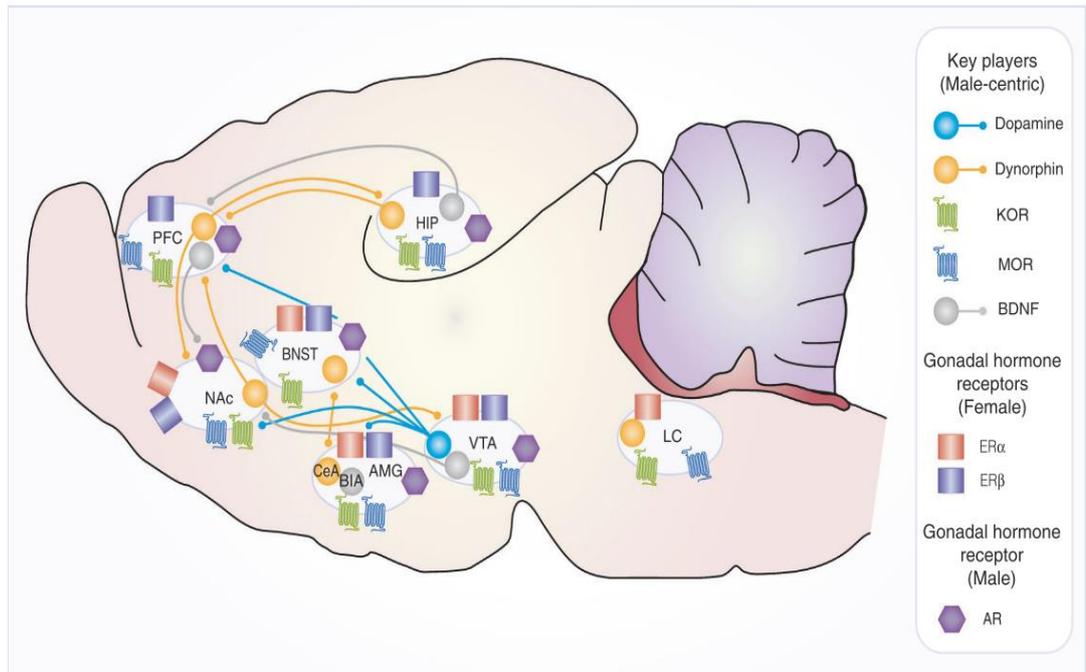
Hay regiones cerebrales, como el estriado dorsal, corteza prefrontal, núcleo accumbens, y amígdala extendida medial, que contienen receptores hormonales sexuales, que deben ser explorados y estudiados. (101,102)

Tanto hombres como mujeres pueden producir testosterona y estradiol, aunque los efectos divergentes de estas hormonas están mediados por diferencias según sexo en los niveles y distribución de sus receptores. (102) Ver figura 23.

A pesar de estas diferencias, la investigación específica en mujeres que consumen drogas es escasa y los tratamientos no están orientados a tener en cuenta las particularidades según sexo/género.

En estudios como el de Marsh et al, de 2018 (103) que estudiaba, a través de encuesta de consumo, las diferencias según sexo en las tendencias de la epidemia de opioides en los Estados Unidos, se observa un aumento global en el consumo de heroína e incluso una disminución más rápida en el consumo de opiáceos con receta durante los años 2007-2014. Los resultados del estudio, se replican al realizar el seguimiento independiente del consumo de heroína y el uso no médico de la prescripción opioides en el mismo periodo de estudio, entre 2007 y 2014.

Figura 23: Esquema neuroanatómico simplificado de las interacciones de los principales elementos implicados en la neurobiología de la adicción (dopamina, dinorfina/KOR, MOR y BDNF)



Fuente Becker J et al. Sex differences in neural mechanisms mediating reward and addiction.(102)

ER α : receptor estradiol alfa, ER β : receptor estradiol beta, AR: receptor de andrógenos. PFC: corteza prefrontal, HIP: Hipocampo, BNST: núcleo estria terminalis, CeA: núcleo central de la amígdala, NAc: núcleo accumbens, AMG: amígdala, VTA: área tegmental ventral, LC: núcleo coeruleus

Cuando se desglosan las tendencias generales para evaluar las diferencias por sexo, hay mayor prevalencia del consumo por parte de los hombres que por parte de las mujeres; el consumo de drogas permanece tanto para la heroína como para el uso de opioides de prescripción no médica durante el período 2007-2014. Sin embargo, el consumo de heroína por parte de las mujeres es cada vez mayor que el de los hombres, y la disminución del uso no médico de opioides recetados se produce a un ritmo más bajo en las mujeres, que en los hombres.

La comparación del sexo como factor de riesgo para el consumo de heroína y de medicamentos opiáceos con fines no médicos, sugiere que las mujeres pueden estar en mayor riesgo de consumo de opioides con receta médica que para consumo de heroína (103).

El mismo estudio, en su análisis de correlación entre variables, también encuentra relaciones significativas en riesgo de consumo tanto de heroína como opioides de prescripción usados con fines no médicos, en pacientes de raza blanca, con nivel de estudios más bajo, ingresos más bajos y residentes en condados más grandes, sin seguro médico, con consumo simultáneo de otras sustancias (cannabis, cocaína), que habían recibido tratamiento de salud mental en el año anterior (103).

La comorbilidad psiquiátrica que presentan las personas con TUS, y en concreto por TUSO, también es diferente según sexo. Entre los consumidores de drogas ilícitas se da una alta prevalencia de trastornos del humor y ansiedad, sobre todo si son mujeres y no están en tratamiento, Ambas condiciones son factores de riesgo asociados a esta comorbilidad (94).

Faltan estudios que analicen diferencias farmacocinéticas y farmacodinámicas en los TAO, según género. Una revisión al respecto realizada hace unos años evidenciaba la falta de estudios, sugería la necesidad de ellos y concluía como hallazgos la mayor asociación de riesgos cardiológicos en las mujeres, pero era necesaria una investigación dirigida a resolver las diferencias en farmacocinética y farmacodinámica. (104)

La vinculación a tratamiento es un elemento de buen pronóstico. Hay una menor solicitud de tratamientos especializados entre las mujeres. Es importante garantizar el acceso al tratamiento adecuado de las mujeres que consumen drogas y la necesidad de tratamientos que incluyen perspectiva de género, para ello también se precisa mayor investigación. (100)

Las diferencias en función del sexo, en pacientes en tratamiento con metadona ha sido evaluada Bawor et al. en un estudio publicado en dos artículos, uno de 2014 y otro de 2015. (105,106)

En esta revisión sistemática, se valoraba las diferencias de sexo en respuesta a tratamiento, definida como abstinencia de consumo de opioides ilegales. Se analizaba también retención en tratamiento, policonsumo, dosis de metadona, presencia de efectos adversos, mortalidad, conductas sexuales de riesgo, vinculación social, situación laboral. En los resultados se incluyó el análisis de 20 estudios con 9732 participantes. Se encontraron diferencias significativas entre hombres y mujeres en el consumo comórbido de alcohol, anfetaminas; también en implicaciones legales y en situación laboral, empleo activo, durante el tratamiento. Los patrones de consumo de opioides fueron similares, se concluye que son necesarios más estudios diseñados para estudiar diferencias según sexo (106).

En materia de investigación, es necesario tener en cuenta consideraciones como el estigma. Así queda recogida por Meyers et al, en una revisión de la literatura sobre el tema . Destacan en sus conclusiones, que la literatura cuantitativa es ambigua en cuanto a la influencia del género en el estigma relacionado con el consumo de drogas, pero la literatura cualitativa demuestra en el 97 % de los estudios revisados, de manera más relevante y contundente, que las mujeres con TUS experimenta mayores niveles de estigma. El uso de medidas de estigmatización validadas relacionadas con el consumo de drogas y la adaptación de las escalas de estigma a la población femenina afectada, son necesarias para entender el papel del estigma en el aumento de los daños desproporcionados experimentados por las mujeres con TUS. (107)

Una condición especial a considerar son las situaciones y riesgos específicos relacionados con el embarazo, en las pacientes con TUS. El aumento de consumo de opioides que se ha generado en EEUU, también ha repercutido en el aumento de casos, hasta el 1%, de mujeres

embarazadas en las que se ha detectado uso de medicaciones opioides con uso no médico. (108)

Las mujeres embarazadas con TUSO están en aumento, con los riesgos que esto implica para complicaciones obstétricas como parto prematuro, muerte fetal, retraso crecimiento intra útero y síndrome de abstinencia a opioides neonatal (NAS), que se ha triplicado en EEUU entre el año 2000 y 2009. (108,109)

Se recomienda realizar screening, detección de consumo de sustancias y TUSO en visitas de seguimiento del embarazo. Si se detecta TUSO, se ha de realizar seguimiento y tratamiento especializado, con el objetivo de cuidar a la gestante y prevenir complicaciones específicas, igual que si se tratara de otras enfermedades crónicas (diabetes, hipertensión arterial, obesidad, etc.). De manera específica, en las gestantes con TUSO el objetivo es utilizar las dosis más adecuadas de tratamiento con agonistas (TAO), sea metadona o buprenorfina, para eliminar *craving* y síndromes de abstinencia. Muchas pacientes con TUSO en TAO cuando están embarazadas discontinúan o desean discontinuar la terapia, pero se eleva el riesgo de recaída en TUSO del 35 al 75 %, con riesgos de sobredosis materna, complicaciones médicas y obstétricas. Por otra parte, el NAS se da en hasta un 90 % de los neonatos expuestos a opioides. (108)

El momento peri-parto es especialmente delicado. Debido al uso crónico de opioides, la tolerancia desarrollada puede favorecer mayor clínica dolorosa que hay que tratar por vías múltiples. Se aconseja parto asistido con anestesia epidural. No hay contraindicaciones para su uso concomitante con TAO. Otro aspecto importante es la accesibilidad a TAO en las pacientes con TUSO que están embarazadas. En EEUU hay diversidad de accesibilidad a tratamientos entre los estados, según la limitación de tratamientos, la cobertura sanitaria pública, la no disponibilidad de especialistas con licencia para su prescripción, o en situaciones de privación de libertad, donde acceder a TAO es en ocasiones limitado. (108)

En los últimos años empieza a haber publicaciones médicas que incluyen en sus análisis el concepto transgénero, pero hay pocos estudios sobre personas transgénero y TUS. En las personas transgénero factores como la discriminación y violencia a la que pueden ser sometidas, determinan variaciones en salud. Hay mayor consumo de drogas que en las personas cisgénero, pero no está claro si tienen mayor probabilidad de TUS. En un estudio de 2021, sobre veteranos atendidos en servicios sanitarios para veteranos, encontró mayor probabilidad de TUS en los pacientes transgénero que en los pacientes cisgénero; en especial para anfetaminas, cocaína y cannabis. (110)

En otro estudio reciente, de 2022, Krueger et al. se plantean si hay asociación entre los cambios en identidad sexual y el uso de sustancias. Parte de la afirmación de que la identidad sexual es dinámica y que en la etapa de juventud/adultos jóvenes, hay cambios de identidad sexual. Pretenden con su estudio, responder a la cuestión de cómo estos cambios en la identidad sexual pueden estar asociados con el riesgo de uso de sustancias. Para resolver esta cuestión, diseñó un estudio prospectivo en el que recoge datos de consumo de sustancias en dos periodos de tiempo, en una población que distribuye según género en cuatro grupos: heterosexuales, personas LGBTQ+, personas que cambian de heterosexuales a LGBTQ+ y personas que cambian de LGBTQ+ a heterosexuales. Los resultados, observan asociación de un mayor riesgo de uso frecuente de sustancias y la adopción de una identidad LGBTQ+. Los resultados orientan a realizar intervenciones en prevención y tratamiento de TUS que pueden incluir mensajes a los jóvenes que han adoptado una identidad LGBTQ+. (111)

Otros autores, Wolfe et al. en su publicación de 2021, muestran como resultado de su estudio de TUS y condición de transgénero, una asociación positiva entre altos niveles de discriminación relacionada con condición de transgénero y los resultados de consumo de sustancias. En sus conclusiones apuntan a la necesidad de más estudios específicos para

entender los mediadores que causan o favorecen esta asociación, así como las particularidades que se hayan de considerar en el tratamiento especializado. (112)

1.9 Retención en Tratamiento

La integración de los servicios médicos en centros de asistencia primaria, como en centros de atención psiquiátricos, han mejorado la expectativa de vida y la calidad de vida de estos pacientes. La desaparición, o reducción, de la clínica compulsiva de búsqueda de consumo, para evitar los severos síntomas de abstinencia, aceptando un uso de agonistas, dentro del sistema sanitario, ha permitido a los pacientes que se adhieren a tratamiento, mejorar su funcionalidad, evitando o minimizando el riesgo de exclusión social y mejorando riesgo de complicaciones médicas que tienen estos pacientes. No obstante, un porcentaje importante de los pacientes no se mantienen en el tratamiento, abandonan, se desvinculan. En la literatura científica, el término que más se repite para estudiar este fenómeno es **retención** en tratamiento

A nivel coloquial, el diccionario de la RAE define **retener** como impedir que algo o alguien salga, se mueva o desaparezca. También puede ser conservar en la memoria algo, conservar el empleo, interrumpir o dificultar el curso normal de algo, suspender el pago de todo o parte del sueldo por disposición judicial, descontar de un pago el importe de una deuda tributaria, imponer prisión preventiva, arrestar, reprimir o contener un sentimiento, deseo o pasión.

El concepto retención en tratamiento se usa como sinónimo de adherencia al tratamiento, continuidad terapéutica, se interpreta como indicador de estabilidad evolutiva.

Mantener a los pacientes vinculados al seguimiento y tratamiento con agonistas opioides, sigue siendo un desafío clínico. Se observa una retención sub-óptima en el tratamiento de estos pacientes. (92,113)

La retención en programas de tratamiento con agonistas opiáceos sigue siendo una limitación en la respuesta global al tratamiento en pacientes con trastorno por consumo de opiáceos. Aunque existen medicamentos eficaces para tratar a las personas con TUSO, (clorhidrato de metadona, buprenorfina y clorhidrato de naltrexona), estos medicamentos están infrautilizados y el riesgo de recaída tras abandono de tratamiento, sigue siendo alto.

Las estrategias para ampliar el uso de medicamentos y la retención del tratamiento incluyen una mayor participación de los profesionales de la salud (incluidos los psiquiatras) y enfoques para abordar las comorbilidades. En particular, la alta prevalencia de depresión y suicidio entre los pacientes, si no se trata, contribuye a la recaída y aumenta el riesgo de muertes por sobredosis. Las intervenciones de prevención incluyen la detección y detección temprana de los trastornos psiquiátricos, que aumentan el riesgo de trastornos por consumo de sustancias, incluido el TUSO.

La prescripción excesiva de medicamentos opioides desencadenó la crisis de opioides en EEUU. Mejorar las prácticas de prescripción de opioides para el tratamiento del dolor, aunque es importante para abordar la crisis de opioides, ya no es suficiente. Al mismo tiempo, se hace necesario ampliar el acceso a tratamientos especializados para la adicción a opioides y mejorar la retención del tratamiento, incluida una participación más activa de los clínicos que están perfectamente capacitados para abordar las comorbilidades psiquiátricas, son fundamentales para prevenir muertes y lograr la estabilización y recuperación. La investigación de nuevos tratamientos, los modelos de atención para el manejo de TUSO que incluyen atención médica y las intervenciones para prevenir la adicción a

opioides, pueden ayudar aún más a resolver la crisis de opioides y evitar que vuelva a ocurrir (88).

La retención en tratamiento, como variable, tal como se recoge en los estudios, se puede medir como el tiempo que un paciente se ha mantenido en tratamiento, desde el primer día hasta el último. También se puede expresar como la proporción de pacientes que se mantienen en tratamiento durante un tiempo determinado. (105)

La retención en TAO puede estar influida por diversos factores. En los estudios revisados, los factores más determinantes encontrados son las características del propio tratamiento, la comorbilidad tanto psiquiátrica como infecciosa, el género/sexo y el tipo de programa de tratamiento: integrado o no.

En relación a las características del tratamiento, el factor que más se encuentra en la bibliografía, es la dosis de fármaco agonista. En el caso de metadona por encima de 60 mg/d, a mayor dosis, mayor retención en tratamiento (92,113,114)

En los estudios sobre comorbilidad psiquiátrica y retención en TAO, la presencia de comorbilidad psiquiátrica, sobre todo afectiva, como se ha mencionado anteriormente, si es evaluada y tratada de manera integral se relaciona con mayor retención en tratamiento. (52)

En comorbilidad infecciosa, el mayor predictor de estabilidad en control virológico de la infección por VIH, es la retención en tratamiento sustitutivo con agonistas opioides (73).

La accesibilidad, sistemas públicos y gratuitos favorecen o no vinculación y retención en tratamiento (115).

Factores económicos, sociales y clínicos también pueden influir en la retención a tratamiento, así se refleja en estudios como el cualitativo de Knight, publicado en 2023, que señala limitaciones secundarias a

condicionantes económicos como el transporte, política de las clínicas, etc, como reductores de la retención (116).

Las diferencias según género, como se ha referido anteriormente, también influyen en la retención a TAO, que describe inclusión en tratamiento más tardía y retención más breve en mujeres (103).

El estudio de Peles et al. revisa en un estudio longitudinal de 15 años, la evolución en retención en TAO y los factores que influyen en ella. (117) En esta revisión, de los 613 pacientes que iniciaron tratamiento, al año seguían en TAO 464. Los predictores de mayor retención, eran dosis altas de metadona, inicio de TAO por debajo de los 40 años, convivencia en pareja, ser VHB negativo, no consumo de benzodiazepinas en el momento de admisión en tratamiento, no derivación directa desde hospitalización hacia el programa de TAO.

Una reciente revisión sistemática del tema, encuentra tras revisar 67 estudios, una **retención media del 57 % de los pacientes a los 12 meses** de inicio de TAO, asociándose la reducción de retención, con la edad joven, uso de cocaína y heroína, dosis bajas de metadona, antecedentes criminales y actitud negativa hacia TAO. La revisión destaca también la heterogeneidad de los estudios revisados y la necesidad de una definición de consenso para retención en tratamiento TAO, que permita hacer estudios comparativos. (12)

El estigma es otro gran obstáculo para la retención en TAO y una línea de futuro para ampliar medidas de abordaje. Se ha constatado de manera más precisa a raíz del aumento de **investigación cualitativa**. Los usuarios entrevistados explican La recuperación de la dependencia de opioides es más que simplemente abstinencia, es un complejo, individual y tortuoso. En el estudio cualitativo de Carlisle et al. de 2023, en el que se entrevistan a 12 pacientes y 13 representantes de servicios proveedores, se centraban las reflexiones en torno a 3 temas: la ruptura del sistema, las luchas de

poder y cómo llenar el vacío que explican, tanto usuarios como profesionales de las entidades sanitarias. (118)

2

HIPÓTESIS

2. HIPÓTESIS

Las hipótesis de trabajo de la presente tesis doctoral son:

2.1 Hipótesis 1

La atención clínica integral y multidisciplinar, que incluye atención psiquiátrica, médica y psicosocial a una población de pacientes con trastorno adicción a opioides, puede tener un impacto positivo en la retención a tratamiento de estos pacientes.

2.2 Hipótesis 2

Las mujeres presentan una mayor gravedad del trastorno adictivo y una peor retención en tratamiento. Un foco especial de nuestro estudio es averiguar si hay diferencias considerando el sexo de nuestros pacientes. La atención clínica integral puede mejorar la retención en tratamiento en las mujeres.

2.3 Hipótesis 3

La comorbilidad psiquiátrica es frecuente en los pacientes con trastorno por uso de opioides. Las características de dispositivo integral favorecerán mayor retención entre aquellos pacientes con patología dual.

2.4 Hipótesis 4

La comorbilidad infecciosa es elevada en pacientes con adicción, sobre todo con uso parenteral de vía de consumo. La atención integral puede favorecer la retención en tratamiento en los pacientes con trastorno por uso de opioides y comorbilidad infecciosa.

3

OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

Los objetivos de la presente tesis doctoral son:

Objetivo principal del presente estudio es conocer la retención en tratamiento con agonistas opioides (TAO) en personas con adicción a opioides, en un centro asistencial de atención clínica integral y multidisciplinar que incluye seguimiento y tratamiento psiquiátrico, médico y psicosocial.

Objetivos secundarios:

1. Analizar el impacto evolutivo sobre la retención, durante un periodo prolongado de seguimiento, de un programa integral multidisciplinario, en un centro ambulatorio para atención a adicciones.
2. Detectar y analizar las diferencias según el sexo de los pacientes, y su impacto en la retención.
3. Detectar y analizar las diferencias según patología dual, y su impacto en la retención.
4. Detectar y analizar las diferencias según patología infecciosa, y su efecto en la retención.

4

MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y METODOS

4.1 Diseño del estudio

Para conocer la retención en tratamiento con agonistas opioides, se diseñó un estudio retrospectivo que incluyó a todos los pacientes que iniciaron o reiniciaron tratamiento ambulatorio en programa integral de tratamiento para adicción a opioides, que incluye posibilidad de atención a la comorbilidad psiquiátrica e infecciosa.

El estudio se realizó sobre la población de pacientes atendidos por adicción a opioides, criterios DSM 5, en el Centro de Atención y Seguimiento de drogodependencias de la Barceloneta (CAS Barceloneta), perteneciente al Instituto de Salud Mental (ISM) del Hospital del Mar de la ciudad de Barcelona.

Periodo de inclusión de pacientes en el estudio fue desde 1 de enero del año 2000 hasta 31 de diciembre de 2018.

El CAS Barceloneta está constituido desde 1992. Está integrado en la red pública, gratuita, de asistencia sanitaria para atención ambulatoria a pacientes con trastorno por uso de sustancias. A nivel profesional, lo componen tres psiquiatras, un psicólogo, un médico internista especialista de enfermedades infecciosas, tres enfermeras y una trabajadora social.

Es un dispositivo situado en el barrio de la Barceloneta, en el casco antiguo de la ciudad de Barcelona (España). La zona de influencia se puede considerar problemática, por el tipo de viviendas, de pequeñas dimensiones, alta tasa de desempleo e inmigración, alto porcentaje de residentes con problemas legales, tráfico de drogas y prostitución.

En el año 2020 la población del área atendida por el CAS, correspondiente al Área básica de salud (ABS) 1A- Barceloneta).era de: 15.474 habitantes.

El centro atiende en horario laboral de lunes a jueves de 8.00 a 18.00 horas y viernes de 08.00 a 15.00 (este horario ha cambiado a lo largo de los años).

Los pacientes atendidos fueron admitidos de manera voluntaria, derivados por equipos de atención primaria, centros de salud mental de adultos, (CSMA) de zona de referencia, de otros CAS, servicios sociales e interconsulta hospitalaria y por solicitud propia del paciente.

Las características del tratamiento proporcionado estaban de acuerdo con las particularidades de cada caso.

- Se ofrecía tratamiento psiquiátrico y psicológico.
- No se estableció un límite máximo de dosis de metadona prescritas.
- No se restringió la duración del tratamiento; el alta forzada se produjo sólo como resultado del comportamiento violento o el tráfico de drogas de los pacientes.
- El manejo clínico incluía asesoramiento individual y fomentaba la abstinencia de drogas.
- Se ofrecieron espacios de terapias grupales, espacios de educación sanitaria preventiva, asesoramiento social y en diferentes ámbitos.
- Se ofrecieron visitas con especialista de patología infecciosa, para detección, diagnóstico y tratamiento de enfermedades infecciosas habitualmente relacionadas con los TUSO.

Los pacientes son informados y firman consentimiento antes de ser admitidos al programa de tratamiento.

Ver Anexos VII. Y VIII. Hoja de información y compromiso terapéutico y cuestionario de salud CAS BARCELONETA

Las cuestiones relacionadas con el tratamiento, se supervisan periódicamente en sesiones multidisciplinarias, en las que se examinan cuestiones médicas y psicosociales. El médico internista se ocupa de problemas de salud, en particular la infección por VIH, la profilaxis o tratamiento de la tuberculosis y la coinfección por hepatitis C.

En la primera visita con médico internista, completaron un breve cuestionario para la recopilación de información sobre variables sociodemográficas, consumo de drogas y conductas de riesgo continuo, y se sometieron a un examen médico completo y pruebas de laboratorio de rutina, incluyendo bioquímica, análisis de sangre y pruebas de detección de VIH, hepatitis A, B y C y sífilis. Las subpoblaciones de linfocitos T y el ARN plasmático VIH-1 se establece un plan de control cada tres meses en pacientes infectados por el VIH. Las subpoblaciones de linfocitos T se midieron mediante citometría de flujo sanguíneo completo estándar y el ARN VIH-1 plasmático se cuantificó mediante RT-PCR (COBAS TaqMan VIH, Roche Diagnostics) con un nivel mínimo detectable de 20 copias/ml.

Durante el seguimiento, se realizan análisis de orina semanales para detectar la presencia de metabolitos de las principales drogas de abuso (p. ej., heroína, cocaína, benzodiazepinas) y los pacientes completan mensualmente un breve cuestionario sobre el consumo actual de drogas. El cuestionario fue elaborado por el centro e incluyó las siguientes preguntas/respuestas: ¿Se inyectó drogas en el mes anterior?(Sí/No). ¿Con qué frecuencia se inyecta drogas? Etc.

El tratamiento TAR integrado en el CAS, es gratuito y se dispensa mensualmente desde la farmacia hospitalaria. La frecuencia de visitas con el clínico son cada tres meses.

4.2 Cálculo tamaño muestra

Para el cálculo del tamaño de la muestra se consideró la variable principal la retención en tratamiento y una de las variables principales a analizar el sexo del paciente. Teniendo esto en cuenta, se precisaban 520 pacientes varones y 129 mujeres para detectar como estadísticamente significativa la diferencia entre dos proporciones, que para los hombres se espera que sea 0.32 y para las mujeres de 0.20.

4.3 Variables a estudio

La variable principal del estudio es la retención en TAO, definida como permanencia o no abandono en el tratamiento.

Retención sería el número de pacientes que seguía en tratamiento dividido por el número total de pacientes que iniciaron el programa, en un momento dado de tiempo. Se analizaron los porcentajes de retención global, a los 12 meses, 36 meses, 60 meses y 120 meses.

Abandono, no retención, serían los pacientes que de forma voluntaria dejan de asistir al programa, pasados 3 meses de la última visita en el centro.

El tiempo que un paciente se ha mantenido en tratamiento, se calculó registrando el primer día en tratamiento y la fecha de abandono, los días transcurridos entre el inicio y la fecha de abandono de tratamiento, o fin de periodo de estudio.

Se creó una base de datos para el registro de las variables demográficas, sociales, clínicas, de todos aquellos pacientes que cumplían criterios de inclusión en el estudio e iniciaron seguimiento en el programa de

tratamiento TAO para su TUSO.

Variables socio-demográficas: edad, sexo, raza, nacionalidad, estado civil, consumo de sustancias o adicción de la pareja, número de hijos, nivel de estudios, situación laboral, lugar de vida, antecedentes penales, antecedentes de ingreso en prisión.

Variables clínicas relacionadas con el trastorno por uso de sustancias opioides (TUSO): edad de inicio del consumo de opioide, vía principal de consumo, tiempo hasta solicitud de primer tratamiento, edad de inicio de TAO, consumo concomitante de otras sustancias, tipo de agonista opioide utilizado en el tratamiento (metadona, buprenorfina, morfina de liberación sostenida), dosis de medicación (última dosis registrada), tiempo en tratamiento.

Variables clínicas relacionadas con la comorbilidad psiquiátrica: presencia de otros diagnósticos psiquiátricos (según DSM-IV-TR o DSM-5, dada la longitud del periodo de estudio), la atención integral en CAS o asistencia a CAS y a centro de salud mental de adultos (CSMA) de manera simultánea.

Variables clínicas relacionadas con la comorbilidad médica infecciosa: marcadores laboratorio para la infección por virus de inmunodeficiencia humana (VIH). En los pacientes en los que estaba disponible la información, se recopilaron datos biológicos disponibles relacionados como carga viral y recuento linfocitario cada 12 meses. Se recogieron también la fase de la enfermedad de SIDA en la que se encontraban los pacientes que cumplían criterios SIDA.

Dada la posibilidad de realizar tratamiento antirretroviral (TAR) de manera integrada en el CAS de la Barceloneta, se recopiló también esta variable, categorizada de manera dicotómica como TAR en CAS sí o no, para el

análisis bivariado y multivariado posterior, para analizar su asociación o no a la variable principal a estudio (retención en TAO).

En los pacientes donde estaba disponible la información, se recopiló tipo de tratamiento antirretroviral realizado.

Se analizaron también los resultados de laboratorio para virus de hepatitis B (VHB), virus de hepatitis C (VHC), ARN VHC y genotipo VHC.

Todos los datos fueron obtenidos de la revisión retrospectiva a través de acceso a todas las historias clínicas digitalizadas, de los pacientes que cumplían criterios de inclusión e iniciaron seguimiento en el CAS Barceloneta.

4.5 Análisis estadístico

Para el análisis estadístico se realizó un análisis bivariado con la prueba chi-cuadrado para variables cualitativas y una ANOVA para variables cuantitativas. Se realizó un análisis multivariado para identificar aquellas variables que se asociaron a una menor/mayor retención en el programa de tratamiento integrado TAO.

Se realizó un análisis bivariado específico por abandono, sexo, así como multivariado, para detectar diferencias por sexo en nuestra población a estudio y la asociación, entre retención y sexo.

Se usó como soporte informático tanto para la base de datos, como para su análisis, el programa estadístico: SPSS versión 21.

A nivel estadístico se calculó la retención a través de modelo de regresión Cox (resultados expresados como proporción Hazard Ratio (IC 95%)). Se

representan en curvas de supervivencia Kaplan-Meier (diferencias con long-rank test).

Se excluyeron del análisis de riesgo, aquellos pacientes que de forma involuntaria dejaron de asistir al programa por ingreso en centro penitenciario, los pacientes expulsados del tratamiento siguiendo la normativa del CAS, los pacientes con alta médica, los fallecidos y otras situaciones de fin de tratamiento, que estrictamente no se podían considerar abandono del tratamiento.

En todas estas situaciones mencionadas, no era posible establecer que hubiera ocurrido con la retención en tratamiento, si no se hubieran dado las circunstancias mencionadas.

Se considera que cumplen criterios de retención en tratamiento, los pacientes estaban en seguimiento y tratamiento activo, los que se derivan a tratamiento más intensivo en comunidad terapéutica, los que se hace un cambio de programa terapéutico dentro de su seguimiento en CAS, traslados a comunidades terapéuticas, otros dispositivos de tratamiento activo.

Se excluyeron del análisis, dos pacientes de género no binario, por considerarse número insuficiente para interpretar resultados.

Se realizaron análisis de Kaplan-Meier de la variable principal: retención en relación con las variables sexo binario, edad de inicio de consumo, edad de inicio de tratamiento, tiempo en tratamiento, patología dual, infección por VIH, por VHC, tratamiento TAR integrado, y otras variables del estudio, con análisis a los 12 meses, 36 meses, 60 meses y 120 meses.

Se realizó un subanálisis bivariado entre los pacientes con abandono de tratamiento antes del año y los posteriores al año de vinculación a TAO.

Por último, se hizo un subanálisis por periodos, con el fin de describir y

analizar el impacto de las mejoras clínicas en la retención a TAO y TAR en CAS. Los periodos fueron divididos según implementación de novedades terapéuticas para tratamiento médico de infección por VIH y nuevas Guías de GESIDA.(63,64)

Para este subanálisis, se consideró dividir el periodo de estudio en tres periodos:

- Un primer periodo del 1 de enero de 2000 al 31 de diciembre de 2002.
- Un segundo periodo del 1 enero de 2002 a 31 de diciembre de 2014.
- Un último periodo de 1 de enero de 2014 hasta 31 diciembre de 2018.

teniendo en cuenta las novedades globales en tratamiento para adicciones y médicas en tratamiento para VIH.

4.6 Aspectos éticos

Durante el estudio se siguieron las directrices nacionales e internacionales (código deontológico, Declaración de Helsinki) y la normativa legal sobre el tratamiento, la comunicación y la cesión de datos de carácter personal Ley Orgánica 3/2018, de 5 de diciembre, de Protección de Datos Personales y garantía de los derechos digitales (BOE 6 de diciembre de 2018, aplicable a partir del 7 de diciembre de 2018) que traslada el Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 de Protección de Datos (RGPD) (aplicable a partir del 25 de Mayo de 2018) y que sustituye a la Ley de Protección de Datos Personales (LOPD) núm. 155/1999 del 13 de diciembre. Únicamente el personal investigador tendrá acceso a los datos.

El almacenaje de datos se realizó de forma anonimizada y en servidor

seguro con uso de clave y cifrado. Dado el tratamiento computarizado y anónimo de los datos, la ausencia de intervención de nueva evaluación clínica y la naturaleza retrospectiva del estudio, no se consideró necesaria la solicitud de consentimiento informado.

El protocolo de estudio fue aprobado por el comité de ética (CEIC) del Hospital del Mar de Barcelona, al que pertenece la unidad asistencial del CAS de la Barceloneta.

Tras obtención de autorización del CEIC (núm. 2019/8779), se inició la recogida de datos de las historias clínicas digitalizadas de pacientes.

5

RESULTADOS

5. RESULTADOS

5.1 Descripción general de la población

La población total está compuesta por 621 pacientes, que cumplían los criterios de admisión en programa integral de tratamiento con agonistas opioides, en el CAS de la Barceloneta. Las características sociodemográficas y clínicas de estos pacientes se muestran en la tabla 3.

A nivel sociodemográfico, la mayoría eran hombres, (75%), con una edad media al inicio de tratamiento agonista en el CAS de 37 (± 9) años y antecedentes de haber iniciado el consumo de opioides a una edad media de 21 (± 9) años.

El 73 % era de origen español, seguidos de países de la UE. Hay 85 pacientes extracomunitarios, y un total de 30 nacionalidades diferentes, con pacientes venidos de todos los continentes. Residen en familia un 43%, pero hay un porcentaje elevado, 15%, 76 personas, que vivían en la calle. Más de una tercera parte no tenían estudios obligatorios completados y apenas un 26 % (128 personas) estaban en activo, a nivel laboral. Un 29% tienen pareja, en el 65 % de estos casos, la pareja también era consumidora de sustancias.

Respecto a las características de su adicción, la heroína era el opioide principal de consumo adictivo, presente en 582 pacientes (95%). La vía de consumo mayoritaria era la endovenosa, 313 pacientes (65.6 %). El tiempo desde inicio de adicción a opioide hasta solicitud de tratamiento en el CAS fue de 9.9 años. El 12.5 % de los pacientes presentaba consumo asociado de alcohol y el 66.5 % de cocaína. Hay un pequeño porcentaje de pacientes que no consumen otras sustancias

El tratamiento agonista más empleado fue la metadona, con una dosis media de 67.4 ± 48 mg/día. La dosis media de buprenorfina fue de 9.9 ± 9 mg/d.

Cumplen criterios diagnósticos de patología dual el 47.5 % de los casos, un total de 293 pacientes. La distribución por diagnósticos, en nuestra población, era de 26.5% (128 pacientes) con trastornos de personalidad, un 14.2 % (85) patología afectiva, un 8.5 % (51 pacientes) con diagnóstico de psicosis, uno de estos pacientes estaba tratamiento con clozapina, y un 2,1 % con diagnóstico de trastorno de ansiedad.

Respecto a la comorbilidad infecciosa, el 30.5 % (187 pacientes) tenían infección por VIH, el 12.8% (78 usuarios) presentan infección VHB y el 65.6 % (397) infección VHC. El genotipo de VHC más identificado fue el VHC 1a y el 3a. Hicieron tratamiento antirretroviral (TAR) en el CAS 71 pacientes.

Tabla 3. Descripción de la población

<i>DESCRIPCIÓN DE LA POBLACIÓN</i>	
<i>Variable</i>	<i>N(%) o media y (±DS)</i>
<i>N</i>	621
<i>Edad inicio TAO</i>	36.81 (9.16)
<i>Edad inicio heroína</i>	21.21 (9.91)
<i>SEXO</i>	
<i>Hombre</i>	470 (75.7%)
<i>Mujer</i>	149 (24.0%)
<i>RESIDENCIA</i>	
<i>Solo/a</i>	63 (12.5%)
<i>Familia</i>	217 (43.1%)
<i>Sin techo</i>	76 (15.1%)
<i>Otros</i>	148 (29.4%)
<i>ESTADO CIVIL</i>	
<i>Soltero/a</i>	134 (28.9%)
<i>Casado/ a/ Pareja</i>	196 (42.2%)
<i>Viudedad</i>	19 (4.1%)
<i>Separado/a</i>	110 (23.7 %)
<i>NIVEL EDUCATIVO</i>	
<i>No sabe leer ni escribir</i>	4 (0.6%)
<i>Estudios primarios incompletos</i>	70 (11.3%)
<i>Estudios primarios</i>	144 (23.2 %)
<i>Graduado escolar /ESO</i>	39 (6.3%)
<i>Bachillerato superior /BUP/COU/FP I y II</i>	65 (10.5 %)
<i>Estudios universitarios grado medio</i>	18 (2.9%)
<i>Estudios universitarios grado superior</i>	19 (3.1%)
<i>Desconocido</i>	252 (40.6%)
<i>SITUACIÓN LABORAL</i>	
<i>Activo</i>	128 (26.6%)
<i>Paro</i>	125 (26%)
<i>Pensión</i>	120 (24.9%)
<i>Otros</i>	108 (22.5%)
<i>ANTECEDENTES LEGALES</i>	156 (35.7%)

No 281 (64.3%)

Sí

PAIS

España 420 (73.3%)

UE 116 (18,1%)

Resto 85 (13,6%)

DROGA PRINCIPAL

Heroína 582 (94.6%)

VÍA DE CONSUMO

Endovenoso 313 (65.6%)

Años hasta que inicia el TAO 9.96 (9.62)

DOSIS Metadona
mg/d (± DS) 67.39 (48.26)

DOSIS Buprenorfina, mg/d (± DS) 9.90 (6.56)

DROGA SECUNDARIA

Cocaína 360 (66.5%)

Alcohol 65 (12.0%)

Cannabis 44 (8.1%)

Benzodíacepina 27 (5.0%)

No otros consumos 19 (3.5%)

COMORBILIDAD PSIQUIATRICA

No 324 (52.5%)

Si 293 (47.5%)

PATOLOGÍA DUAL

T. Personalidad 158 (26.5%)

Psicosis 51 (8.5%)

Bipolar 14 (2.3%)

Depresión 71 (11.9%)

COMORBILIDAD INFECCIOSA

VIH POSITIVO 427 (69.5%)

VIH NEGATIVO 187 (30.5%)

TAR AL CAS

<i>NO</i>	101 (17.0%)
<i>SI</i>	71 (12.%)
<i>No procede</i>	422 (71%)
<i>VHC POSITIVO</i>	397 (65.6%)

GENOTIPO VHC

<i>VHC 1a</i>	28 (14.0%)
<i>VHC 1a/b</i>	6 (3.0%)
<i>VHC 1b</i>	7 (3.5%)
<i>VHC 3a</i>	30 (15.0%)
<i>VHC 4</i>	10 (5.0%)
<i>VHC 6</i>	1 (0.5%)
<i>NO DISPONIBLE</i>	118 (59.0%)
<i>VHB POSITIVO</i>	78 (12.9%)

5.2 Descripción y análisis por sexo

Según los criterios fijados en el apartado de material y métodos, el análisis comparativo por sexo, se realizó entre los 384 hombres y 130 mujeres, que cumplían dichos criterios, y forman parte de la población final a estudio (ver figura 24). La tabla 4 muestra la comparativa por sexo y variables sociodemográficas.

Se encontraron diferencias según sexo, en relación al estado civil y otras variables como adicción de la pareja y número de hijos. En nuestra población, las mujeres viven más en pareja, hay más porcentaje de matrimonios y convivencia en pareja, respecto a los hombres (50.5% vs 39.6%) y en el 90% de los casos, son parejas que también consumen.

La nacionalidad también es significativamente diferente entre los hombres y mujeres del estudio. Las mujeres en su mayoría son de origen español (81%), a diferencia de los hombres, con procedencias nacionales más diversas.

La comparativa por sexo y variables clínicas a estudio, está recogida en la tabla 5.

Se observa unas diferencias significativas entre sexos en función de la edad de inicio del TAO, la presencia de comorbilidad psiquiátrica y el tratamiento TAR integrado. La edad de inicio de TAO es menor en las mujeres de 34.6 años frente a 37.2. La presencia de patología dual es más prevalente en las mujeres, 58 % vs 42 % en hombres y también hay más proporción de mujeres de nuestra población en TAR integrado en CAS.

No se observaron otras diferencias, significativas, entre las otras variables a estudio relacionadas con el TUSO, tampoco con otras comorbilidades infecciosas estudiadas (infección por VHC y VHB). Se presentan en esta tabla el análisis bivariado entre retención a TAO en CAS y momento

evolutivo analizado, 12, 36, 60 y 120 meses de seguimiento, en CAS: 85.4 %, 80.8 %, 78.5 % y 72.3% respectivamente.

Se analizaron diferencias entre sexos, según el año de inicio en CAS. No se encuentran diferencias con significación estadística, pero sí que la mayoría de pacientes de nuestra población, tanto varones como mujeres, iniciaron tratamiento en CAS en el segundo periodo descrito, del 1 enero de 2003 a 31 diciembre de 2014.

Tabla 4. Análisis comparativo sociodemográfico según sexo

	Hombre (N = 384)	Mujer (N = 130)	Total (N = 514)	p-value
Nivel de estudios				0.472
Sin estudios	7 (2.8%)	5 (6.3%)	12 (3.7%)	
Primarios	124 (50.4%)	35 (44.3%)	160 (48.9%)	
Secundarios	66 (26.8%)	22 (27.8%)	89 (27.2%)	
Otros	49 (19.9%)	17 (21.5%)	66 (20.2%)	
Nivel educativo				0.940
No sabe leer ni escribir	1 (0.4%)	1 (1.3%)	2 (0.6%)	
Estudios primarios incompletos	43 (18.2%)	16 (21.3%)	60 (19.2%)	
Estudios primarios	92 (39.0%)	25 (33.3%)	117 (37.4%)	
Graduado escolar/ESO	24 (10.2%)	10 (13.3%)	34 (10.9%)	
Bachillerato/BUP/COU/FP I y II	43 (18.2%)	14 (18.7%)	58 (18.5%)	
Título universitario grado medio	13 (5.5%)	4 (5.3%)	17 (5.4%)	
Título universitario grado superior	15 (6.4%)	4 (5.3%)	19 (6.1%)	
Situación laboral				0.493
Activo	89 (30.1%)	24 (23.1%)	113 (28.1%)	
Paro	74 (25.0%)	28 (26.9%)	102 (25.4%)	
Pensión	69 (23.3%)	30 (28.8%)	101 (25.1%)	
Otros	64 (21.6%)	22 (21.2%)	86 (21.4%)	
Antecedentes legales				0.105

No	98 (36.7%)	43 (46.2%)	141 (39.0%)	
Sí	169 (63.3%)	50 (53.8%)	221 (61.0%)	
Residencia				0.354
Solo	42 (13.8%)	9 (8.3%)	52 (12.5%)	
Familia	125 (41.0%)	51 (47.2%)	177 (42.7%)	
Sin techo	46 (15.1%)	19 (17.6%)	65 (15.7%)	
Otros	92 (30.2%)	29 (26.9%)	121 (29.2%)	
Estado Civil				0.001
Soltero/a	95 (33.6%)	19 (18.8%)	115 (29.8%)	
casado/pareja	112 (39.6%)	51 (50.5%)	163 (42.2%)	
Viudedad	8 (2.8%)	5 (5.0%)	13 (3.4%)	
separados/divorciados	68 (24.0%)	22 (21.8%)	91 (23.6%)	
Pareja consume				<0.001
no	42 (51.2%)	5 (9.6%)	47 (35.1%)	
si	40 (48.8%)	47 (90.4%)	87 (64.9%)	
Número hijos				0.001
Mean (SD)	0.90 (1.25)	1.39 (1.32)	1.04 (1.29)	
N (% Non-missing)	240 (62.5%)	97 (74.6%)	337 (65.3%)	
País de origen				0.048
España	244 (69.3%)	97 (81.5%)	343 (72.5%)	
UE	45 (12.8%)	15 (12.6%)	60 (12.7%)	
Europa No UE	17 (4.8%)	4 (3.4%)	21 (4.4%)	
Asia	23 (6.5%)	0 (0.0%)	23 (4.9%)	
Africano	16 (4.5%)	2 (1.7%)	18 (3.8%)	
Americano	6 (1.7%)	1 (0.8%)	7 (1.5%)	
Otros	1 (0.3%)	0 (0.0%)	1 (0.2%)	

Tabla 5. Análisis comparativo de variables clínicas según sexo

	HOMBRE (N = 384)	MUJER (N = 130)	Total (N = 514)	p-value
Edad inicio TAO				0.004
Mean (SD)	37.24 (9.19)	34.61 (8.77)	36.58 (9.15)	
N (% Non-missing)	384 (100.0%)	130 (100.0%)	514 (99.6%)	
Edad inicio Heroína				0.101
Mean (SD)	21.60 (7.48)	20.21 (6.45)	21.23 (7.24)	
N (% Non-missing)	277 (72.1%)	100 (76.9%)	377 (73.1%)	
Años hasta que empieza primer TAO				0.421
Mean (SD)	9.89 (8.32)	9.01 (11.29)	9.66 (9.16)	
N (% Non-missing)	276 (71.9%)	95 (73.1%)	371 (71.9%)	
DOSIS metadona				0.823
Mean (SD)	64.61 (45.40)	63.38 (54.06)	64.29 (47.71)	
N (% Non-missing)	291 (75.8%)	101 (77.7%)	392 (76.0%)	
DOSIS_Buprenorfina				0.995
Mean (SD)	10.02 (6.79)	10.00 (7.02)	10.01 (6.73)	
N (% Non-missing)	27 (7.0%)	7 (5.4%)	34 (6.6%)	
DOSIS_MST				0.454
Mean (SD)	327.50 (141.75)	413.33 (133.17)	364.29 (134.39)	
N (% Non-missing)	4 (1.0%)	3 (2.3%)	7 (1.4%)	
tiempoCAS				0.683
Mean (SD)	4.16 (5.36)	4.38 (4.89)	4.22 (5.24)	
N (% Non-missing)	384 (100.0%)	130 (100.0%)	514 (99.6%)	
Droga principal				0.323
Heroína	359 (95.0%)	119 (91.5%)	480 (94.1%)	
Cocaína	10 (2.6%)	8 (6.2%)	18 (3.5%)	
Alcohol	2 (0.5%)	1 (0.8%)	3 (0.6%)	
Cánnabis	1 (0.3%)	1 (0.8%)	2 (0.4%)	

Otros opioides	6 (1.6%)	1 (0.8%)	7 (1.4%)	
Droga secundaria				0.115
Heroína	13 (4.0%)	10 (8.5%)	23 (5.1%)	
Cocaína	220 (66.9%)	76 (64.4%)	297 (66.1%)	
Alcohol	45 (13.7%)	8 (6.8%)	53 (11.8%)	
Cánnabis	28 (8.5%)	11 (9.3%)	39 (8.7%)	
Benzodiazepinas	13 (4.0%)	7 (5.9%)	21 (4.7%)	
no consume	10 (3.0%)	6 (5.1%)	16 (3.6%)	
Via consum heroína				0.741
Esnifada	42 (14.2%)	12 (11.8%)	55 (13.8%)	
Fumada	60 (20.3%)	19 (18.6%)	79 (19.8%)	
Endovenosa	187 (63.4%)	70 (68.6%)	258 (64.7%)	
altres	6 (2.0%)	1 (1.0%)	7 (1.8%)	
EV				0.340
0	108 (36.6%)	32 (31.4%)	141 (35.3%)	
1	187 (63.4%)	70 (68.6%)	258 (64.7%)	
nCSM				0.197
NO	341 (90.0%)	109 (85.8%)	452 (89.0%)	
SI	38 (10.0%)	18 (14.2%)	56 (11.0%)	
PATODUAL				0.002
NO	219 (57.5%)	54 (41.9%)	274 (53.5%)	
SI	162 (42.5%)	75 (58.1%)	238 (46.5%)	
Patología Psiquiátrica asociada				0.091
Personalidad	82 (22.5%)	41 (32.5%)	123 (24.9%)	
Psicosis	34 (9.3%)	11 (8.7%)	45 (9.1%)	
Bipolar	8 (2.2%)	4 (3.2%)	12 (2.4%)	
Depresión	39 (10.7%)	17 (13.5%)	56 (11.4%)	
Ninguno	202 (55.3%)	53 (42.1%)	257 (52.1%)	
EIXOS				0.006
EIX I	73 (19.1%)	32 (24.6%)	106 (20.6%)	
EIX II	74 (19.3%)	38 (29.2%)	112 (21.7%)	
EIX I +II	24 (6.3%)	11 (8.5%)	35 (6.8%)	

TUS	212 (55.4%)	49 (37.7%)	262 (50.9%)	
AC HIV				0.059
NEGATIVU	285 (75.2%)	86 (66.7%)	372 (72.9%)	
POSITIU	94 (24.8%)	43 (33.3%)	138 (27.1%)	
TAR en CAS				0.046
NO	53 (14.4%)	18 (14.4%)	72 (14.5%)	
SI	35 (9.5%)	22 (17.6%)	57 (11.5%)	
NO PROCEDE	281 (76.2%)	85 (68.0%)	367 (74.0%)	
GENOTIP VHC				0.378
VHC 1a	16 (14.3%)	8 (17.0%)	25 (15.6%)	
VHC 1a/b	5 (4.5%)	0 (0.0%)	5 (3.1%)	
VHC 1b	5 (4.5%)	1 (2.1%)	6 (3.8%)	
VHC 3a	15 (13.4%)	7 (14.9%)	22 (13.8%)	
VHC 4	7 (6.3%)	1 (2.1%)	8 (5.0%)	
VHC 6	0 (0.0%)	1 (2.1%)	1 (0.6%)	
NO DISPONIBLE	64 (57.1%)	29 (61.7%)	93 (58.1%)	
VHC				0.329
Si	231 (62.1%)	85 (66.9%)	318 (63.5%)	
No	141 (37.9%)	42 (33.1%)	183 (36.5%)	
VHB				0.747
Si	43 (11.5%)	16 (12.6%)	59 (11.8%)	
No	330 (88.5%)	111 (87.4%)	443 (88.2%)	
edadINI16				0.744
<16	54 (19.5%)	18 (18.0%)	72 (19.0%)	
>=16	223 (80.5%)	82 (82.0%)	307 (81.0%)	
edadINI18				0.143
<18	91 (32.9%)	41 (41.0%)	132 (34.8%)	
>=18	186 (67.1%)	59 (59.0%)	247 (65.2%)	
MTD80				0.936
<80 mg	210 (72.4%)	72 (72.0%)	282 (72.1%)	
>80 mg	80 (27.6%)	28 (28.0%)	109 (27.9%)	
Año inicio CAS				0.103

Antes 2002	75 (19.5%)	36 (27.7%)	111 (21.5%)	
2003 - 2014	269 (70.1%)	85 (65.4%)	356 (69.0%)	
2015 - 2018	40 (10.4%)	9 (6.9%)	49 (9.5%)	
aband12m				0.169
0	307 (79.9%)	111 (85.4%)	420 (81.4%)	
1	77 (20.1%)	19 (14.6%)	96 (18.6%)	
aband36m				0.066
0	279 (72.7%)	105 (80.8%)	386 (74.8%)	
1	105 (27.3%)	25 (19.2%)	130 (25.2%)	
aband60m				0.064
0	269 (70.1%)	102 (78.5%)	372 (72.1%)	
1	115 (29.9%)	28 (21.5%)	144 (27.9%)	
aband120m				0.194
0	254 (66.1%)	94 (72.3%)	349 (67.6%)	
1	130 (33.9%)	36 (27.7%)	167 (32.4%)	
aband1				0.145
0	251 (65.4%)	94 (72.3%)	346 (67.1%)	
1	133 (34.6%)	36 (27.7%)	170 (32.9%)	

5.3 Retención en tratamiento agonista con opioides

5.3.1 Análisis bivariado de la retención

La retención a TAO de nuestra población es del 72,6%, cociente entre pacientes que iniciaron TAO y población total (451/621).

Para el análisis bivariado y de riesgo se establecieron criterios adicionales en la población, como se explica en material y métodos. Al aplicar estos criterios obtuvimos los siguientes resultados. Ver figura 24.

Figura 24. Diagrama de flujo de pacientes incluido y excluidos del análisis de retención en tratamiento.

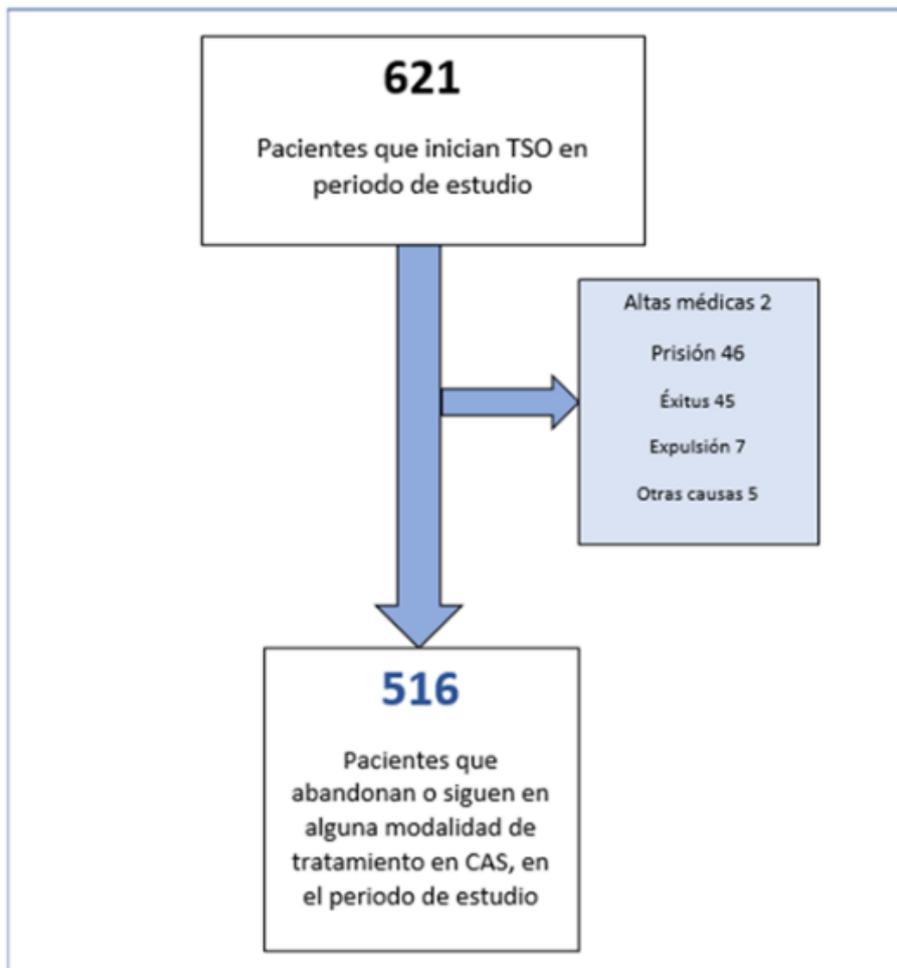


Tabla 6. Comparativa sociodemográfica según retención /abandono TAO

	No (N = 346)	Si (N = 170)	Total (N = 516)	p-value
Número Hijos				0.073
Mean (SD)	1.12 (1.39)	0.84 (0.91)	1.04 (1.28)	
N (% Non-missing)	247 (71.4%)	91 (53.5%)	338 (65.5%)	
Nivel de estudios				0.172
Sin estudios	10 (4.1%)	2 (2.4%)	12 (3.7%)	
Primarios	123 (50.8%)	37 (43.5%)	160 (48.9%)	
Secundarios	67 (27.7%)	22 (25.9%)	89 (27.2%)	
Otros	42 (17.4%)	24 (28.2%)	66 (20.2%)	
Nivel educativo				0.011
No sabe leer ni escribir	2 (0.8%)	0 (0.0%)	2 (0.6%)	
Estudios primarios incompletos	50 (21.2%)	10 (13.0%)	60 (19.2%)	
Estudios primarios	94 (39.8%)	23 (29.9%)	117 (37.4%)	
Graduado escolar/ESO	25 (10.6%)	9 (11.7%)	34 (10.9%)	
Bachillerato /BUP/COU/FP I y II	42 (17.8%)	16 (20.8%)	58 (18.5%)	
Título Universitario grado medio	12 (5.1%)	5 (6.5%)	17 (5.4%)	
Título Universitario grado superior	8 (3.4%)	11 (14.3%)	19 (6.1%)	
Situación laboral				<0.001
Activo	82 (28.5%)	31 (27.2%)	113 (28.1%)	
Paro	56 (19.4%)	46 (40.4%)	102 (25.4%)	
Pensión	86 (29.9%)	15 (13.2%)	101 (25.1%)	
Otros	64 (22.2%)	22 (19.3%)	86 (21.4%)	

Antecedentes legales				0.046
No	95 (35.8%)	46 (47.4%)	141 (39.0%)	
Sí	170 (64.2%)	51 (52.6%)	221 (61.0%)	
Residencia				0.254
Solo	41 (13.8%)	11 (9.3%)	52 (12.5%)	
Familia	130 (43.8%)	47 (39.8%)	177 (42.7%)	
Sin techo	41 (13.8%)	24 (20.3%)	65 (15.7%)	
Otros	85 (28.6%)	36 (30.5%)	121 (29.2%)	
Estado civil				0.920
Soltero/a	81 (28.9%)	34 (32.1%)	115 (29.8%)	
Casado/en pareja	117 (41.8%)	46 (43.4%)	163 (42.2%)	
Viudedad	10 (3.6%)	3 (2.8%)	13 (3.4%)	
Separado/Divorciado	69 (24.6%)	22 (20.8%)	91 (23.6%)	
Pareja consume				0.003
no	28 (28.0%)	19 (55.9%)	47 (35.1%)	
si	72 (72.0%)	15 (44.1%)	87 (64.9%)	
País				<0.001
España	258 (78.4%)	85 (59.0%)	343 (72.5%)	
UE	38 (11.6%)	22 (15.3%)	60 (12.7%)	
Europa No UE	15 (4.6%)	6 (4.2%)	21 (4.4%)	
Asia	5 (1.5%)	18 (12.5%)	23 (4.9%)	
África	9 (2.7%)	9 (6.3%)	18 (3.8%)	
América	4 (1.2%)	3 (2.1%)	7 (1.5%)	
Otros	0 (0.0%)	1 (0.7%)	1 (0.2%)	

Tras este ajuste de la muestra, el porcentaje de retención es del 67% de los casos.

Se analizaron las diferencias sociodemográficas y clínicas en relación a retención/abandono de tratamiento.

A nivel sociodemográfico, hay mayor retención en TAO entre los pacientes con niveles más bajos de estudios, los que viven en pareja y es consumidora la pareja también y los pacientes con nacionalidad española. Por otro lado, se encuentra más abandono de TAO entre los pacientes en paro y los que tienen antecedentes penales.

Los resultados se muestran en las tablas 6 y 7.

Tabla 7. Comparativa variables clínicas según retención/no abandono de TAO

	No abandona (N = 346)	Abandona (N = 170)	Total (N = 516)	p-va- lue
Edad inicio TSO				0.002
Media (SD)	37.47 (9.18)	34.77 (8.78)	36.58 (9.13)	
		170	516	
N (% Non-missing)	346 (100.0%)	(100.0%)	(100.0%)	
Edad inicio heroína				0.002
Media (SD)	20.53 (6.81)	23.05 (7.95)	21.22 (7.22)	
N (% Non-missing)	275 (79.5%)	104 (61.2%)	379 (73.4%)	
Años hasta que inicia tratamiento por primera vez				0.172
Media (SD)	10.09 (8.22)	8.65 (11.15)	9.69 (9.15)	
N (% Non-missing)	268 (77.5%)	105 (61.8%)	373 (72.3%)	
DOSIS MTD				0.025
		55.70	64.33	
Media (SD)	67.69 (52.01)	(32.67)	(47.66)	
N (% Non-missing)	283 (81.8%)	110 (64.7%)	393 (76.2%)	
DOSIS_BUP				0.487
Media (SD)	10.57 (7.12)	8.92 (5.87)	9.96 (6.64)	
N (% Non-missing)	22 (6.4%)	13 (7.6%)	35 (6.8%)	
DOSIS_MST				0.598
			364.29	
Media (SD)	376.67 (142.78)	290.00 (.)	(134.39)	
N (% Non-missing)	6 (1.7%)	1 (0.6%)	7 (1.4%)	

Tiempo CAS				<0.001
Media (SD)	5.34 (5.82)	1.97 (2.62)	4.23 (5.24)	
		170	516	
N (% Non-missing)	346 (100.0%)	(100.0%)	(100.0%)	
Tiempo (meses) de adicción				<0.001
		168.04	241.43	
Media (SD)	269.28 (130.42)	(113.32)	(133.70)	
N (% Non-missing)	274 (79.2%)	104 (61.2%)	378 (73.3%)	
Sexo				0.145
Hombre	251 (72.8%)	133 (78.7%)	384 (74.7%)	
Mujer	94 (27.2%)	36 (21.3%)	130 (25.3%)	
Droga principal				0.203
Heroína	324 (94.5%)	156 (93.4%)	480 (94.1%)	
Cocaína	13 (3.8%)	5 (3.0%)	18 (3.5%)	
Alcohol	1 (0.3%)	2 (1.2%)	3 (0.6%)	
Cánnabis	0 (0.0%)	2 (1.2%)	2 (0.4%)	
Otros opiáceos	5 (1.5%)	2 (1.2%)	7 (1.4%)	
Droga secundaria				0.170
Heroína	14 (4.4%)	9 (6.8%)	23 (5.1%)	
Cocaína	205 (64.7%)	92 (69.7%)	297 (66.1%)	
Alcohol	38 (12.0%)	15 (11.4%)	53 (11.8%)	
Cánnabis	28 (8.8%)	11 (8.3%)	39 (8.7%)	
Benzodiazepinas	20 (6.3%)	1 (0.8%)	21 (4.7%)	
no consume	12 (3.8%)	4 (3.0%)	16 (3.6%)	
Vía consumo heroína				0.013
Esnifada	39 (13.7%)	16 (14.0%)	55 (13.8%)	
Fumada	45 (15.8%)	34 (29.8%)	79 (19.8%)	

Endovenosa	196 (68.8%)	62 (54.4%)	258 (64.7%)	
otras	5 (1.8%)	2 (1.8%)	7 (1.8%)	
EV				0.007
no	89 (31.2%)	52 (45.6%)	141 (35.3%)	
si	196 (68.8%)	62 (54.4%)	258 (64.7%)	
nCSM				0.719
NO	304 (88.6%)	148 (89.7%)	452 (89.0%)	
SI	39 (11.4%)	17 (10.3%)	56 (11.0%)	
PATODUAL				0.001
NO	167 (48.4%)	107 (64.1%)	274 (53.5%)	
SI	178 (51.6%)	60 (35.9%)	238 (46.5%)	
Patología Psiquiátrica asociada				0.004
Personalidad	93 (28.0%)	30 (18.6%)	123 (24.9%)	
Psicosis	30 (9.0%)	15 (9.3%)	45 (9.1%)	
Bipolar	11 (3.3%)	1 (0.6%)	12 (2.4%)	
Depresión	43 (13.0%)	13 (8.1%)	56 (11.4%)	
Ninguno	155 (46.7%)	102 (63.4%)	257 (52.1%)	
EJES				0.001
EJE I	81 (23.5%)	25 (14.7%)	106 (20.6%)	
EJE II	84 (24.3%)	28 (16.5%)	112 (21.7%)	
EJE I +II	26 (7.5%)	9 (5.3%)	35 (6.8%)	
TUS	154 (44.6%)	108 (63.5%)	262 (50.9%)	
AC HIV				<0.001
NEGATIVO	233 (67.9%)	139 (83.2%)	372 (72.9%)	
POSITIVO	110 (32.1%)	28 (16.8%)	138 (27.1%)	
EN TAR AL CAS				<0.001

NO	52 (15.6%)	20 (12.3%)	72 (14.5%)	
SI	52 (15.6%)	5 (3.1%)	57 (11.5%)	
NO PROCEDE	230 (68.9%)	137 (84.6%)	367 (74.0%)	
GENOTIPO VHC				0.457
VHC 1a	20 (17.1%)	5 (11.6%)	25 (15.6%)	
VHC 1a/b	3 (2.6%)	2 (4.7%)	5 (3.1%)	
VHC 1b	4 (3.4%)	2 (4.7%)	6 (3.8%)	
VHC 3a	19 (16.2%)	3 (7.0%)	22 (13.8%)	
VHC 4	7 (6.0%)	1 (2.3%)	8 (5.0%)	
VHC 6	1 (0.9%)	0 (0.0%)	1 (0.6%)	
NO DISPONIBLE	63 (53.8%)	30 (69.8%)	93 (58.1%)	
VHC				<0.001
Si	234 (68.6%)	84 (52.5%)	318 (63.5%)	
No	107 (31.4%)	76 (47.5%)	183 (36.5%)	
VHB				0.244
Si	44 (12.9%)	15 (9.3%)	59 (11.8%)	
No	297 (87.1%)	146 (90.7%)	443 (88.2%)	
edadINI16				0.163
<16	57 (20.7%)	15 (14.4%)	72 (19.0%)	
>=16	218 (79.3%)	89 (85.6%)	307 (81.0%)	
edadINI18				0.047
<18	104 (37.8%)	28 (26.9%)	132 (34.8%)	
>=18	171 (62.2%)	76 (73.1%)	247 (65.2%)	

Dentro de las variables clínicas, en nuestra población, se encontró mayor retención en tratamiento entre los pacientes con una edad de inicio de consumo más temprana, siendo significativo el análisis con la variable dicotómica inicio antes de los 18 años. Mayor retención también en los pacientes que usan la vía endovenosa para el consumo, los que tienen mayor edad en el momento de iniciar TAO en el CAS (37 años vs 34) y con dosis de tratamiento con metadona más altas que el grupo que abandonaba más (67 mg vs 55 mg/d). No se encontraron diferencias significativas entre otras sustancias agonistas analizadas (buprenorfina y MST).

La comorbilidad psiquiátrica es más prevalente en el grupo que menos abandona tratamiento. La distribución de esta comorbilidad por grupos diagnósticos es la siguiente. La comorbilidad psiquiátrica más frecuente en ambos grupos es el trastorno de personalidad (28% y 18%) respectivamente. Le siguen trastornos depresivos (13.3 % y 8.1 %), trastornos psicóticos (9% y 9.3%) y trastornos bipolares (3 % y 0.6%), con diferencias significativas entre grupos.

En el análisis de comorbilidad infecciosa, se da más retención en tratamiento en pacientes con infección por VIH, (35.6 % vs 16.8 %) .

De los pacientes VIH con tratamiento antirretroviral (TAR), 71 pacientes realizaron su TAR de manera integrada en el CAS. De ellos 66 permanecieron en el tratamiento con agonistas, frente a 5 que sí lo abandonaron. De los 101 pacientes con TAR en otros centros, 81 siguieron TAO en el CAS, 20 abandonaron tratamiento. Estas diferencias son estadísticamente significativas.

Más de 300 pacientes (65.6%) tienen infección VHC positiva y se encontraron diferencias entre los pacientes retenidos en TAO en el CAS Barceloneta y los que abandonaron TAO (68% versus 52 %).

La infección por VHB es poco prevalente, con 78 pacientes (12.9% del total de población) con marcadores positivos de infección VHB. Estos

pacientes no presentan diferencias en retención a TAO en relación a los VHB negativos.

En el análisis bivariado entre pacientes retenidos en tratamiento y pacientes que abandonan, no se encontró diferencias estadísticamente significativas según sexo.

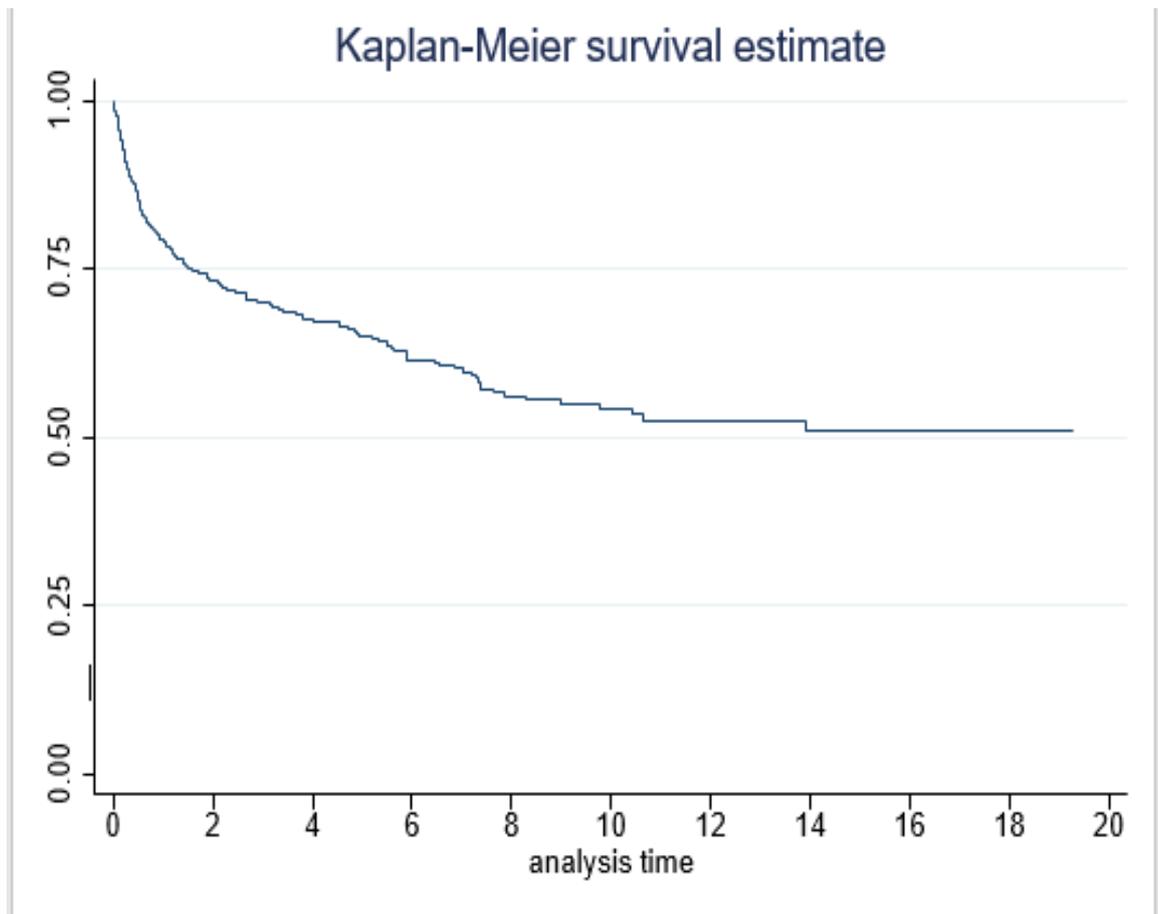
El tiempo en CAS en los pacientes que son mantenidos en tratamiento es de una media de 5.3 ± 5 años, en los pacientes que abandonan es de 1.9 ± 2 .

5.3.2. Análisis de supervivencia de la retención en TAO

A través del análisis de supervivencia, expresado en forma de curvas de Kaplan -Meier, se analizó la retención a tratamiento y su evolución a lo largo del periodo de estudio. Ver figura 25.

En las curvas Kaplan Meier, se objetiva una caída retención en tratamiento que se acentúa sobre el primer año, después el descenso es más progresivo. En el análisis comparativo entre estas dos subpoblaciones, las que abandonan antes de llevar un año de seguimiento en CAS y los que abandonan después, se encontraron varios resultados significativos, la edad de inicio de consumo, la edad de inicio de TAO, el tiempo transcurrido entre inicio de consumo y solicitud de tratamiento especializado, la vía de uso de heroína vía parenteral, la dosis de metadona, la comorbilidad infecciosa VIH, VHC, la vinculación a TAR en el CAS, y la presencia de patología dual.

Figura 25. Retención TAO a lo largo periodo estudio



Los pacientes que abandonaron, habían empezado consumo de opioides más tardíamente, (23 vs 20 años) llevaban menos tiempo de evolución de la adicción, había menos prevalencia de comorbilidad, tanto infecciosa como psiquiátrica. La dosis de metadona era menor y había menos seguimiento de TAR en el CAS, entre los pacientes que abandonan seguimiento precozmente. No se objetivaron diferencias por sexo. Ver Tabla 8.

Tabla 8. Diferencias entre pacientes que se mantienen en TAO después del primer año de tratamiento y los que abandonan

	Abandono < 1 año	Abandono > 1 año	Retenidos TSO	p
N	96	74	247	
Edad inicio heroína (años: DE)	23 (\pm 7)	22 (\pm 8)	20 (\pm 7)	0.031
Edad inicio TSO (años)	34 (\pm 8)	35 (\pm 7)	37 (\pm 9)	0.005
Años hasta TSO	7 (\pm 8)	10 (\pm 15)	10 (\pm 8)	0.047
Dosis metadona (mg/d)	49 (\pm 24)	62 (\pm 38)	68 (\pm 53)	0.027
Consumo EV (SI) (Pacientes (%))	31 (47%)	31 (64%)	147 (69%)	0.005
Patología Dual (SI) (Pacientes (%))	27 (24%)	37 (50%)	141 (57%)	<0.001
Infección VIH (SI) (Pacientes (%))	14 (14%)	14 (19%)	77 (31%)	0.003
TAR en CAS (SI) (Pacientes (%))	2 (2%)	3 (4%)	46 (19%)	<0.001
Infección VHC (SI) (Pacientes (%))	45 (50%)	39 (55%)	165 (67%)	0.008

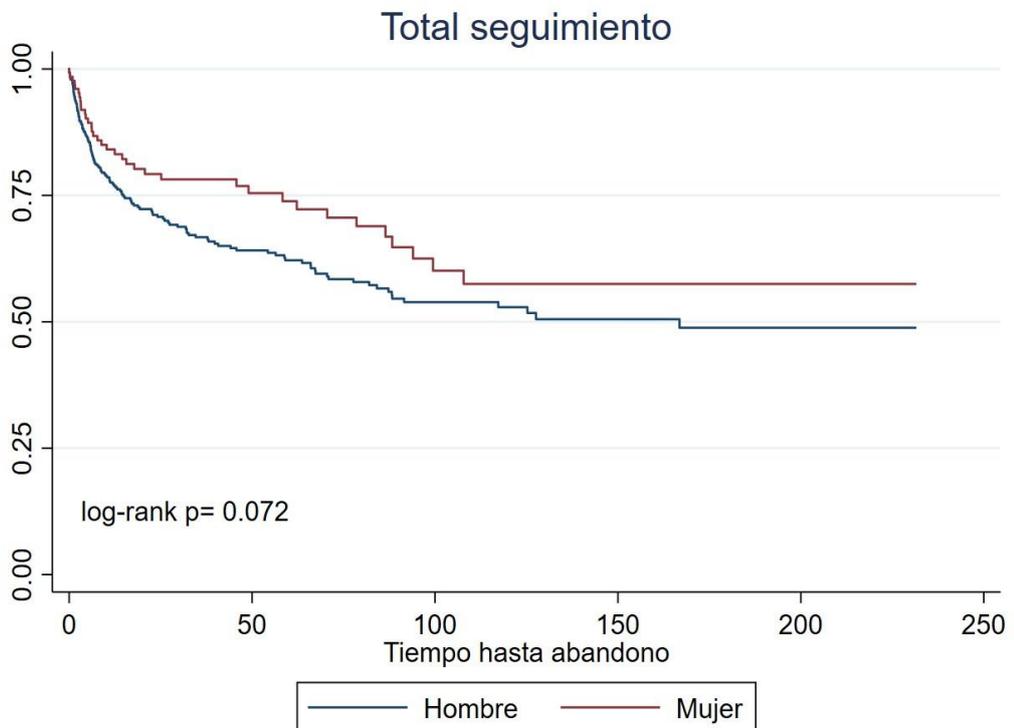
Género (mujeres) (Pacientes (%))	19 (19%)	17 (23%)	72(29%)	0.168

DE: desviación estándar

De manera global y analizando a los 12, 36, 60 y 120 meses del periodo de estudio, las curvas de supervivencias no muestran diferencias según sexo.

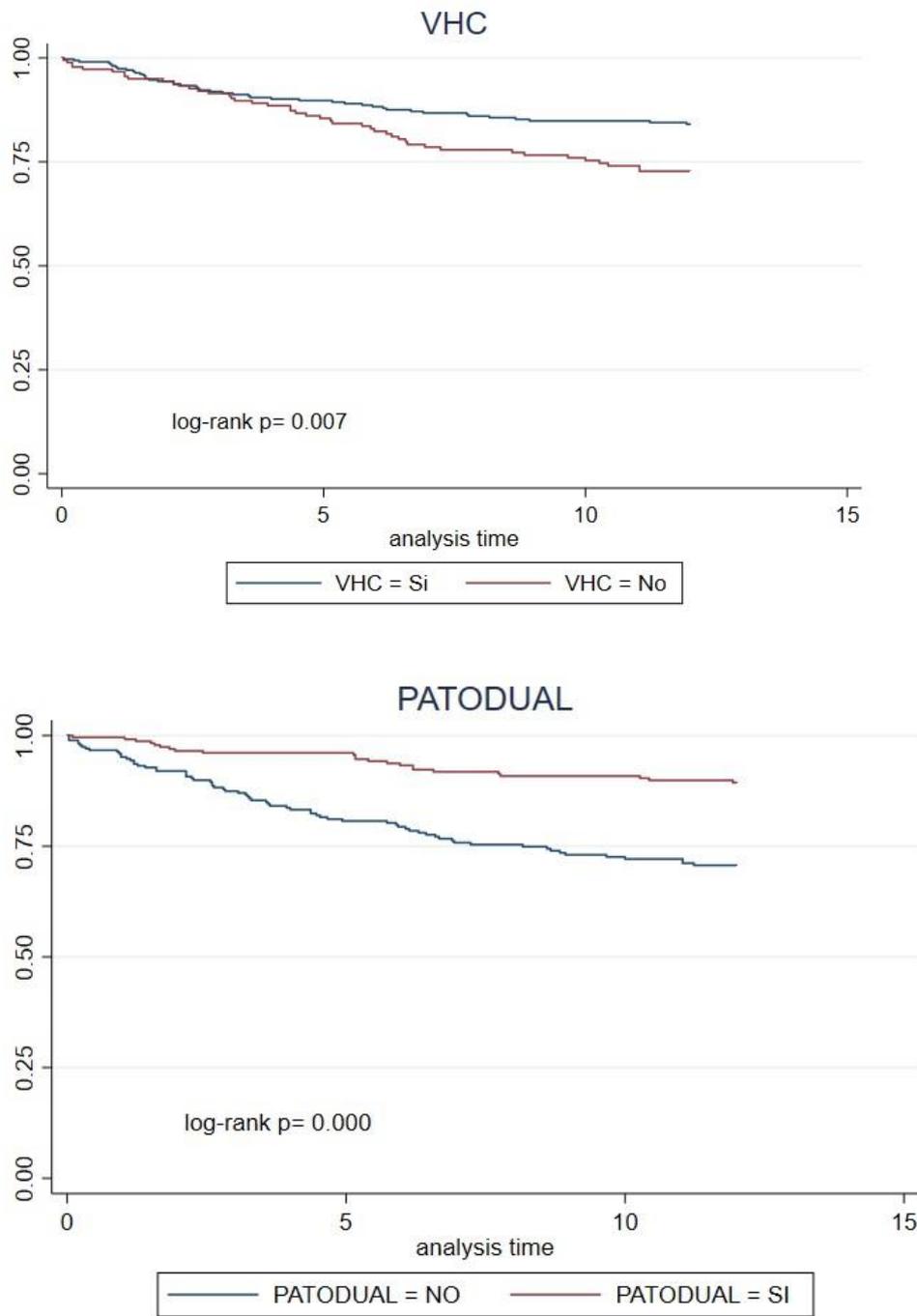
Las mujeres tienen valores superiores de retención, pero sin diferencias significativas. (Ver curva global KM por sexo en figura 26).

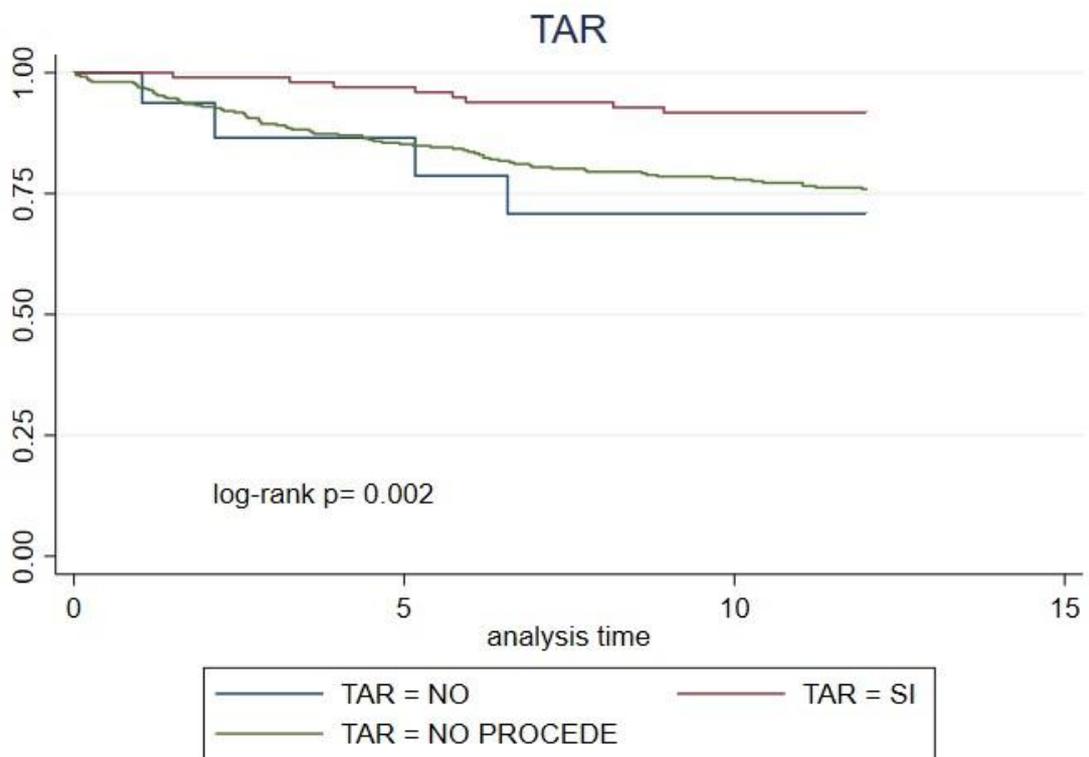
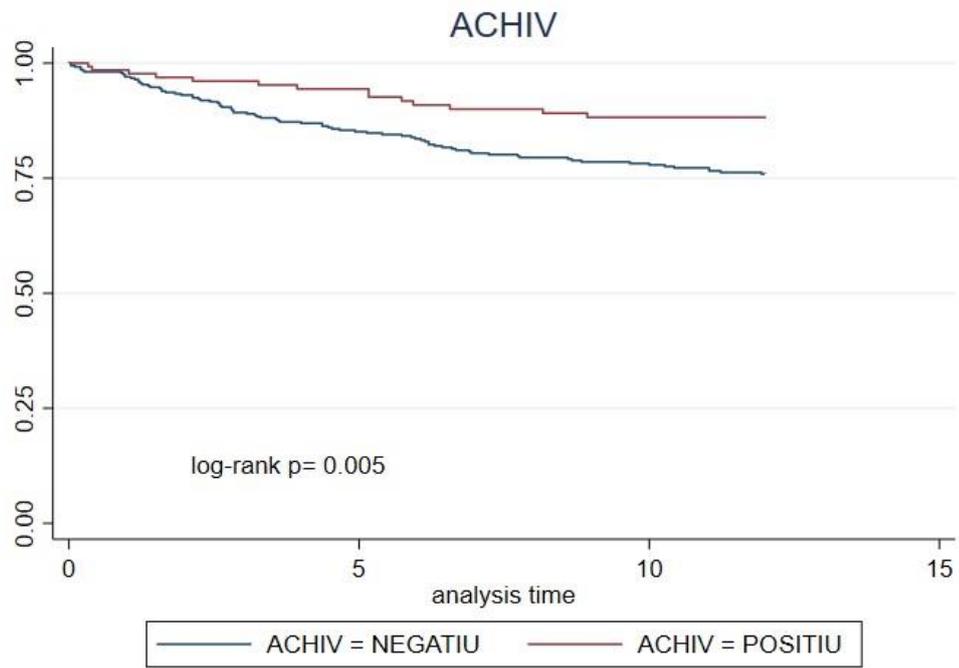
Figura 26. Curva global de Supervivencia Kaplan Maier, según sexo



Se realizaron curvas KM según las variables que resultaban significativas en análisis previo: patología dual, infección VHC, infección VIH y TAR integrada en CAS. edad inicio TAO, A continuación, se muestran la KM según estas variables, a los 12 meses de evolución. Ver figura 27.

Figura 27. Curvas KM 12 meses: VHC, Patología dual, Infección VIH y TAR





5.3.4 Análisis COX univariado / multivariado

Los análisis univariados, realizados a los 12, 36, 60 y 120 meses del periodo de estudio, muestran HR con valor estadísticamente significativo, para las variables, vía endovenosa de consumo, edad de inicio de consumo, edad de inicio de TAO, dosis metadona, existencia de patología dual, comorbilidad VHC, VIH y TAR en CAS.

Estos resultados, no presentan modificaciones significativas en los análisis del mes 36, 60 y 120 meses.

El análisis multivariado muestra, de manera global, que el riesgo de abandono de tratamiento TAO en nuestra población es menor a mayor edad de inicio de TAO, en pacientes con patología dual, y en pacientes candidatos a TAR, que realizan TAR integrada en el CAS.

Según el año de inicio de tratamiento en el CAS, también hay diferencias en retención a TAO. Los pacientes que iniciaban seguimiento y tratamiento en el CAS en los últimos dos periodos, del año 2003 a 2014 y de 2014 a 2018, se encuentra más asociación a retención en TAO.

No hay cambios significativos entre los resultados del multivariado a los 12 meses y posteriores puntos de corte (36, 60 y 120 meses)

Se analizaron también otras variables: sexo, infección por VIH, VHC, sin hallazgos significativos.

No se pudo realizar análisis multivariado según dosis de metadona ni vía endovenosa, por "data missing".

A continuación se muestran los resultados del análisis del mes 12, tabla 9 resultados de Univariado y tabla 10 una comparativa.

En la tabla 10 se muestra una comparativa de análisis COX univariado / multivariado, de las variables, datos de análisis del mes 12.

Tabla 9. Análisis COX univariado a los 12 meses

	Noevent N=420	Event N=96	HR	p-value
RECODE of SEXE:				
HOME	307 (73.4%)	77 (80.2%)	Ref.	Ref.
DONA	111 (26.6%)	19 (19.8%)	0.67 [0.40;1.11]	0.117
EV:				
0	106 (31.8%)	35 (53.0%)	Ref.	Ref.
1	227 (68.2%)	31 (47.0%)	0.44 [0.27;0.71]	0.001
PATODUAL:				
NO	204 (48.7%)	70 (75.3%)	Ref.	Ref.
SI	215 (51.3%)	23 (24.7%)	0.32 [0.20;0.51]	<0.001
nCSM:				
NO	364 (87.9%)	88 (93.6%)	Ref.	Ref.
SI	50 (12.1%)	6 (6.38%)	0.52 [0.23;1.18]	0.117
EIXOS:				
EIX I	99 (23.6%)	7 (7.29%)	Ref.	Ref.
EIX II	100 (23.9%)	12 (12.5%)	1.62 [0.64;4.13]	0.307
EIX I+II	30 (7.16%)	5 (5.21%)	2.14 [0.68;6.73]	0.195
TUS	190 (45.3%)	72 (75.0%)	5.06 [2.33;11.0]	<0.001
VHC:				
Si	273 (66.4%)	45 (50.0%)	Ref.	Ref.
No	138 (33.6%)	45 (50.0%)	1.75 [1.16;2.65]	0.008
VHB:				
Si	51 (12.4%)	8 (8.89%)	Ref.	Ref.
No	361 (87.6%)	82 (91.1%)	1.48 [0.71;3.05]	0.292
EN TRACTAMENT VIH:				
NO	14 (3.47%)	4 (4.35%)	Ref.	Ref.
SI	103 (25.5%)	8 (8.70%)	0.24 [0.07;0.80]	0.020
NO PROCEDE	287 (71.0%)	80 (87.0%)	0.79 [0.29;2.15]	0.643
ACHIV:				
NEGATIU	291 (70.1%)	81 (85.3%)	Ref.	Ref.
POSITIU	124 (29.9%)	14 (14.7%)	0.46 [0.26;0.81]	0.007
Patologia Psiquiàtrica associada:				
Personalidad	110 (27.4%)	13 (14.3%)	Ref.	Ref.
Psicosis	37 (9.20%)	8 (8.79%)	1.73 [0.72;4.16]	0.225
Bipolar	12 (2.99%)	0 (0.00%)	0.00 [0.00;.]	0.994
Depresión	54 (13.4%)	2 (2.20%)	0.34 [0.08;1.49]	0.150
Ninguno	189 (47.0%)	68 (74.7%)	3.04 [1.68;5.51]	<0.001
edadNI16:				
<16	61 (19.1%)	11 (18.3%)	Ref.	Ref.
>=16	258 (80.9%)	49 (81.7%)	1.03 [0.54;1.98]	0.930
edadNI18:				
<18	115 (36.1%)	17 (28.3%)	Ref.	Ref.
>=18	204 (63.9%)	43 (71.7%)	1.37 [0.78;2.41]	0.267
Edat inici OST	37.1 (9.13)	34.5 (8.88)	0.97 [0.95;1.00]	0.018
Edat inici heroïna	20.8 (7.01)	23.3 (7.96)	1.04 [1.01;1.07]	0.014
ANYS fins que inicia tractament per primera vegada	10.2 (9.62)	7.14 (5.61)	0.95 [0.91;0.99]	0.011
DOSIS MTD (última dosi registrada)	66.8 (50.0)	49.4 (24.4)	0.99 [0.98;1.00]	0.009
DOSIS_BUP	10.7 (7.25)	7.50 (3.16)	0.94 [0.83;1.06]	0.302
DOSIS_MST	377 (143)	290 (.)	0.99 [0.98;1.01]	0.560
Tiempo (meses) de adicció	259 (131)	148 (106)	0.99 [0.99;1.00]	<0.001

Tabla 10. Análisis COX univariado/multivariado a los 12 meses.

Análisis COX univariado/ multivariado 12 Meses				
Variable	Análisis Univariado		Análisis Multivariado	
	HR (IC 95%)	p-value	HR (IC 95%)	p-value
Sexo				
Hombre			1	
Mujer	0.67 (0.4- 1.1)	0.117	0.81 (0.47-1.38)	0.437
Edad Heroína	1.04(1.01-1.07)	0.014		
Edad inicio 18				
<18				
≥18	1.37 (0.78-2.41)	0.267		
Edad TAO	0,97 (0.95-1)	0.018	0.97 (0.95-1)	0.039
Dosis Metadona	0.99 (0.98-1)	0.009		
Dosis BUP	0.94 (0.83-1.06)	0.302		
EV	0.44 (0.27-0.71)	0.001		
Patol. dual				
No			1	
Sí	0.32 (0.20-0.51)	<0.001	0.42 (0.26-0.68)	<0.001
VIH				
Sí	0.46(0.26-0.81)	0.007		
NO				
TAR CAS				
No			1	
Sí	0.19 (0.04-0.84)	0.028	0.23 (0.05-1.06)	0.059*
No procede			0.95 (0.48-1.87)	0.883
VHC			1	

Sí			1.28 (0.81-2.02)	0.284
No	1.75 (1.16-2.65)	0.008		
Año inicio CAS				
antes 2002			1	
2003-2014	3.88 (1.88-8.04)	<0.001	3.44(1.65-7.19)	0.001
2015-2018	3.63 (1.4-9.41)	0.008	3.46 (1.32-9.05)	0.011

*en el análisis multivariado de las 36 , 60 y 120 semanas TAR integrada es p 0.00,

6

DISCUSIÓN

6. DISCUSION

En el apartado anterior se han presentado los resultados obtenidos a través de los diferentes análisis realizados en este estudio.

Para facilitar el seguimiento del capítulo, la discusión de los resultados se presenta desglosada bajo apartados que corresponden con los distintos objetivos específicos del estudio.

6.1 Evolución de la cohorte de pacientes en TAO y retención en tratamiento.

El estudio reclutó una muestra de pacientes en TAO desde el año 2000 hasta el año 2018, revisando el tiempo de retención en tratamiento y aquellas variables que pueden estar influyendo en dicha retención. El proceso de inclusión en el estudio ha sido lento para obtener una información muy específica del perfil fenotípico. Una evaluación rigurosa es esencial para estudios en salud mental y adicciones, en los que no disponemos de exploraciones complementarias. La recogida de datos de forma cuidadosa, así como el periodo de evaluación son dos puntos fuertes de esta tesis.

El estudio diseñado ha permitido resolver la hipótesis del valor de la retención en una población de pacientes en TAO atendidos en programa ambulatorio con tratamiento integral. El porcentaje de retención observado, 67 %, está por encima del recogido en otros estudios, de metodología análoga, donde se cifra esta variable en 58 %. (12,117)

También es relevante destacar que una gran parte de los abandonos de tratamiento se dan durante el primer año, siendo este primer año un período especialmente crítico para asegurar la vinculación. Este resultado señala una línea de posible mejora en la retención de estos pacientes,

identificando como riesgo de desvinculación, las características de estos pacientes.

En el periodo de seguimiento, 45 pacientes del estudio fallecieron. Los pacientes fallecidos estaban en tratamiento hasta el momento de su defunción. Las causas de muerte registradas fueron procesos oncológicos, eventos cardiovasculares, cerebrovasculares, procesos sépticos y hay dos personas que fallecen por sobredosis. Hay dos pacientes con alta médica, dentro de esta población.

6.1.1 Características sociodemográficas y retención en tratamiento

Destacar que se trata de personas que de forma frecuente han sufrido diferentes ejes de interseccionalidad: personas migradas, con escasa formación académica, escasos ingresos y con entorno familiar consumidor, principalmente las mujeres. Se trata, por tanto, de una muestra de pacientes de elevada gravedad y complejidad.

Factores sociodemográficos como un menor nivel educativo están relacionados con una peor retención. Sin embargo, la situación de paro laboral se relaciona con mejor retención. Esto podría explicarse o bien por la gravedad de la patología que reduce funcionalidad o bien por las características del programa, que requiere un tiempo de recogida frecuente de metadona, en horarios a veces incompatibles con actividad lo que dificulta compaginar ambos trabajo y asistencia al CAS.

La diversidad plurinacional, el porcentaje de extranjeros, con su desarraigo familiar, cultural, también dificulta la retención. El porcentaje de extranjeros está en la media de Catalunya (26 %) acorde al último informe emitido por la Agència de Salut Pública de Catalunya (41). Estos flujos migratorios en ocasiones responden a la búsqueda de tratamiento, menos accesibles en otros lugares de origen.

6.1.2 Características clínicas y retención en tratamiento

La heroína es el opioide principal que refieren los pacientes, hecho que coincide con la epidemia de adicción a opioides que apareció en nuestro país a finales de los 80 y que se prolongó hasta bien entrada la década de los 90 (78). Esta muestra no es extrapolable a la situación actual que se está produciendo en USA con la epidemia de fentanilo, ni por el tipo de sustancia ni por la organización del sistema sanitario.

La dosis de metadona es un factor bien reconocido que contribuye a la respuesta y retención en tratamiento(119). Aunque las dosis medias en los que abandonaron fueron más bajas, las dosis en ambos grupos estaban dentro del rango terapéutico (superior a 60 mg/día) y superior a la dosis mínima de 50 mg/día, recomendada en un metanálisis (119).

Llama la atención que, según la filosofía del centro, no había límites superiores en la dosis de metadona, algunos los pacientes no aceptaron aumentos en su dosis de metadona. La primera razón podría estar relacionada con creencias de los pacientes: muchos pacientes refirieron que no querían aumentar las dosis de metadona porque se sentían dependientes de ella y pensaron que sería más difícil suprimir en el futuro. También se podría plantear la hipótesis de que esos pacientes muestran un significativo grado de insatisfacción con el tratamiento o presentaron efectos secundarios eventos asociados a metadona. La elevada dispersión en la dosis de metadona, se revisó y estaba favorecida por un perfil de pacientes que precisaban ajuste de pautas de metadona por interacción en farmacocinética, con sus tratamientos médicos basales.

No se encuentran diferencias entre MST y buprenorfina, probablemente por el número bajo de casos con estas pautas de TAO.

6.2 Influencia del sexo del paciente en la retención en tratamiento

Cuando se analizaron las diferencias en cuanto al sexo de las personas que integran nuestra muestra, destacaba la elevada presencia de comorbilidad psiquiátrica en mujeres consumidoras, tal y como se describe en publicaciones previas(100) No hay diferencias entre el tipo de diagnóstico entre varones y mujeres, si bien el porcentaje de trastornos afectivos es algo mayor en mujeres (sin significación estadística). Las mujeres del estudio viven más en pareja que los hombres, sus parejas suelen ser consumidoras. Tienen más hijos y que los hombres y suelen ser de nacionalidad española.

En este apartado, es necesario destacar el estigma asociado con las mujeres consumidoras y las dificultades de acceso a tratamiento que genera. En nuestro estudio las mujeres inician algo más jóvenes el consumo y 3 años antes el TAO. Una posible explicación a este hallazgo, es el periodo de edad fértil limitado para las mujeres, de manera natural. Bien la motivación de tener hijos o bien la detección de TUSO en controles de embarazo, podría estar relacionado.

Las mujeres realizan de forma más frecuente ,TAR integrada en el CAS en comparación con los varones. Se puede tratar nuevamente de un hecho relacionado con el estigma; las violencias institucionales y el estigma que sufren las mujeres, el temor a la posible retirada de los hijos y sentirse más cómodas en el entorno del CAS.

De forma general, podríamos concluir que, si bien las mujeres acceden de forma más dificultosa a tratamiento, su retención es mejor una vez en el CAS. Es importante diseñar medidas que faciliten el acceso de las mujeres al CAS y posiblemente también a centros de reducción de daños.

6.3 Influencia de la patología dual en la retención en tratamiento

Casi la mitad de los pacientes presentan otra patología psiquiátrica concomitante que suma gravedad y mal pronóstico. En estos pacientes, predominan los trastornos de personalidad y afectivos. En otros estudios (52) también se obtienen estos resultados.

La comorbilidad psiquiátrica se asocia a mejor retención en tratamiento, una posible explicación es el tratamiento integrado, que tiene en cuenta las necesidades globales de la persona. Ésta también podría ser la causa de la baja vinculación a los centros de atención de salud mental para adultos, (CSMA) de los pacientes con patología dual o la priorización del paciente del tratamiento con agonistas opioides.

Otra posibilidad son las barreras que en ocasiones se tienen a estos pacientes, desde los dispositivos de salud, incluso de salud mental. (120)

La patología dual es uno de los factores que prevalece a lo largo de todo el análisis estadístico, como factor que favorece la retención a TAO. Son pacientes más graves, pero mejor vinculados.

6.4 Influencia de la patología infecciosa en la retención en tratamiento.

La prevalencia de infección por VIH, VHC y VHB no es diferente a la presentada en otros estudios. (60,61,121) Está en progresiva desaparición la infección por VHB, y en la evolución de la infección por VIH, los casos van en descenso.

Se repite en los análisis realizados, la relevancia de TAR integrada y la comorbilidad por infección VHC para la vinculación al TAO en el CAS.

La accesibilidad al tratamiento TAR y los planes en marcha para hacer accesible el tratamiento para el VHC en este colectivo de personas, hace pensar que estos programas ambulatorios integrados de tratamiento

cumplen su función y es necesario mantener el programa integrado de abordaje para garantizar la retención a tratamiento de pacientes de esta gravedad.

Los resultados de nuestro análisis, demuestran el impacto de la presencia de comorbilidad infecciosa como favorecedor de retención a TAO.

En la actualidad, es la infección por VHC y poder garantizar acceso al tratamiento médico actual, a los pacientes del CAS afectados, lo que ocupa a los profesionales, para evitar que este colectivo de pacientes tenga dificultades en el acceso.

No se han podido presentar resultados sobre análisis de genotipo VHC, por no tener suficientes casos con registro unificado digitalmente. Lo mismo ha ocurrido con los valores de carga viral VIH y recuento de linfocitos CD4.

La reciente recomendación de OMS en materia de hepatitis C, a través de “programas de microeliminación” facilitarán tanto la tarea clínica como el intercambio de información de investigación.

6.5 Líneas de futuro para investigación mejora en retención a TAO

Dados los resultados del estudio, se señala una necesidad, incluir a los colectivos con adicción a opioides, que no vinculan.

A priori, el grupo no vinculado, que abandonan, son más jóvenes, con menos historia de adicción, menos comorbilidad.

Para ello se hace necesario saber más, explorar motivos de no adherencia, para una vez detectados, poder diseñar medidas que faciliten la eliminación de esas barreras.

La investigación cualitativa puede ser una buena opción, para averiguar más de los motivos, fuera del marco clínico en entorno de investigación, a través de entrevista se podría favorecer el acceso a esa información.

Otra línea de intervención e investigación, sería el seguimiento de estos pacientes retenidos en TAO, para estudio de comorbilidades, tras periodo largo en con infección, historia de adicción y tratamiento crónico con TAO y/o TAR.

6.6 Limitaciones

Este estudio ha tenido las limitaciones propias de un estudio retrospectivo, observacional y naturalístico han condicionado el porcentaje de “data missing” de nuestro estudio.

Por este motivo no se ha podido realizar ni mostrar, el análisis multivariado incluyendo dosis de metadona, vía endovenosa de consumo y otras variables relevantes en los estudios revisados.

7

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

- La retención a tratamiento agonista con opioides en un programa de atención integral supera los estándares publicados en retención a tratamiento.
- Se identifica el primer año de seguimiento como punto crítico para la evolución y adherencia a tratamiento de estos pacientes.
- La edad de inicio de tratamiento TAO y el tiempo previo de adicción favorece la retención en tratamiento
- No se encuentran diferencias según sexo en retención a tratamiento, en la población atendida en CAS Barceloneta.
- La retención en TAO en programa integral, favorece la permanencia en tratamiento de los pacientes con más complejidad y comorbilidad psiquiátrica e infecciosa.
- La presencia de patología dual es el elemento más predictor de adherencia a TAO
- La adherencia a TAO y TAR es mayor en los pacientes en programa integral
- Se precisa de más investigación para disminuir las barreras que influyen en la tasa de abandono de tratamiento.

8

BIBLIOGRAFIA

9. BIBLIOGRAFIA

1. Emcdda. Informe Europeo sobre Drogas. Tendencias y novedades. 2018 [Internet]. 2018. Available from: www.emcdda.europa.eu
2. Han Y, Yan W, Zheng Y, Khan MZ, Yuan K, Lu L. The rising crisis of illicit fentanyl use, overdose, and potential therapeutic strategies. Vol. 9, *Translational Psychiatry*. Nature Publishing Group; 2019.
3. Liu EY, McCall KL, Piper BJ. Variation in adverse drug events of opioids in the United States. *Front Pharmacol*. 2023;14.
4. United Nations office on drugs and crime & division for treatment affairs. World drug report. 2022. UNITED NATIONS; 2022.
5. Schuckit MA. Treatment of Opioid-Use Disorders. *New England Journal of Medicine*. 2016 Jul 28;375(4):357–68.
6. Stevens Negus S, Banks ML. Medications development for opioid abuse. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2013;3(1).
7. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S. Psychosocial combined with agonist maintenance treatments versus agonist maintenance treatments alone for treatment of opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2011 Oct 5;
8. Veilleux JC, Colvin PJ, Anderson J, York C, Heinz AJ. A review of opioid dependence treatment: Pharmacological and psychosocial interventions to treat opioid addiction. Vol. 30, *Clinical Psychology Review*. 2010. p. 155–66.
9. Mayet S, Farrell M, Ferri M, Amato L, Davoli M. Psychosocial treatment for opiate abuse and dependence. In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*. John Wiley & Sons, Ltd; 2004.
10. Davoli M, Farrell M, Fiellin D, Jianhua L, Mardiati R, Mattick R, et al. Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence. Geneva; 2009.
11. Martinez AD, Dimova R, Marks KM, Beeder AB, Zeremski M, Kreek MJ, et al. Integrated internist - Addiction medicine - Hepatology model for hepatitis C management for individuals on methadone maintenance. *J Viral Hepat*. 2012 Jan;19(1):47–54.
12. O'Connor AM, Cousins G, Durand L, Barry J, Boland F. Retention of patients in opioid substitution treatment: A systematic review. Vol. 15, *PLoS ONE*. Public Library of Science; 2020.

13. Real Academia Lengua Española. 2014. REAL ACADEMIA ESPAÑOLA: Diccionario de la lengua española, 23.ª ed., [versión 23.6 en línea]. <<https://dle.rae.es>>.
14. Yaksh T WM. Las bases farmacológicas de la terapéutica: Goodman & Gilman. 13th ed. Bruton L, Hilal-Dandan R, Knollmann B, editors. McGraw Hill Education; 2019. 355–386 p.
15. Compton WM, Jones CM, Baldwin GT. Relationship between Nonmedical Prescription-Opioid Use and Heroin Use. *New England Journal of Medicine*. 2016 Jan 14;374(2):154–63.
16. Goldstein A, Lowney LI, Pal BK. Stereospecific and Nonspecific Interactions of the Morphine Congener Levorphanol in Subcellular Fractions of Mouse Brain. Vol. 68. 1971.
17. Pert CB PGSS. Opiate agonists and antagonists discriminated by receptor binding in brain. *Science* (1979). 1973 Dec 28;182(4119):1359–61.
18. Volkow ND, Michaelides M, Baler R. The neuroscience of drug reward and addiction. *Physiol Rev*. 2019;99(4):2115–40.
19. Koob GF, Volkow ND. Neurocircuitry of addiction. Vol. 35, *Neuropsychopharmacology*. Nature Publishing Group; 2010. p. 217–38.
20. Tomskins DM, Sellers EM. Addiction and the brain: the role of neurotransmitters in the cause and treatment of drug dependence. 2001.
21. Nestler E. Is there a common molecular pathway for addiction? *Nat Neurosci* . 2005;8:1445–9.
22. Koob GF, Volkow ND. Neurobiology of addiction: a neurocircuitry analysis. Vol. 3, *The Lancet Psychiatry*. Elsevier Ltd; 2016. p. 760–73.
23. Sellman D. The 10 most important things known about addiction. *Addiction*. 2010 Jan;105(1):6–13.
24. Kreek MJ et al. Genetic influences on impulsivity, risk taking, stress responsivity and vulnerability to drug abuse and addiction. . *Nat Neurosci*. 2005;8:1450–7.
25. Volkow ND, Morales M. The Brain on Drugs: From Reward to Addiction. Vol. 162, *Cell*. Cell Press; 2015. p. 712–25.
26. Nestler EJ. Cellular basis of memory for addiction. *Dialogues Clin Neurosci*. 2013 Dec;15(4):431–43.
27. United Nations Office on Drugs and Crime. World drug report 2018. Analysis of drug markets. Opiates, cocaine, cannabis, synthetic drugs. Viena; 2018.
28. Tendencias de los mercados de drogas. Cannabis, opioides. Informe mundial sobre drogas. [Internet]. Available from: www.unodc.org/unodc/en/data-and-analysis/world-drug-report-2022.html

29. United Nations Office on Drugs and Crime. World drug report 2018. Booklet-2. Viena; 2018.
30. United Nations Office on Drugs and Crime. World drug report 2018. Global Overview of Drug Demand and Supply.
31. How achievable is immediate ART for all? *Lancet HIV*. 2015 Sep 1;2(9).
32. The INSIGHT START Study Group. Initiation of Antiretroviral Therapy in Early Asymptomatic HIV Infection. *New England Journal of Medicine*. 2015 Jun 18;373(9):795–807.
33. Pierce M, van Amsterdam J, Kalkman GA, Schellekens A, van den Brink W. Is Europe facing an opioid crisis like the United States? An analysis of opioid use and related adverse effects in 19 European countries between 2010 and 2018. *European Psychiatry*. 2021;64(1).
34. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. Informe Europeo sobre Drogas 2022: Tendencias y novedades [Internet]. Luxemburgo; 2022. Available from: www.emcdda.europa.eu
35. del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas - OEDA D. INFORME 2018 Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España [Internet]. Available from: <http://www.pnsd.mscbs.gob.es/>
36. del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas Observatorio Español de las Drogas las Adicciones D. ESTADÍSTICAS 2018. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España [Internet]. Available from: <http://www.pnsd.mscbs.gob.es/>
37. del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas D. PLAN DE ACCIÓN SOBRE ADICCIONES ESTRATEGIA NACIONAL SOBRE ADICCIONES 2017-2024. 2018.
38. del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas D. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas Observatorio Español de las Drogas y las Adicciones Encuesta sobre alcohol y drogas en España. 2018;
39. del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas Observatorio Español de las Drogas las Adicciones D. Informe Nacional EDADES 2022. 2022.
40. Agència de Salut Pública de Catalunya. Pla de drogues i addiccions comportamentals 2019-2023: de la prevenció universal a la reducció de danys [Internet]. Scientia. 2019 [cited 2023 Jun 3]. Available from: <http://scientiasalut.gencat.cat/handle/11351/5472>
41. Agència de Salut Pública de Catalunya, Subdirecció General d'Addiccions. Sistema d'Informació sobre Addiccions de Catalunya Informe anual 2022. Barcelona; 2023 Dec.
42. Sadock BJ SV. Trastornos relacionados con los opiáceos. In: Lippincott Williams & Wilkins, editor. *Kaplan & Sadock Sinopsis de Psiquiatría Ciencias de la Conducta/ Psiquiatría Clínica*. 10th ed. Philadelphia; 2009. p. 443–50.

43. O'Brien SP. Trastorno por uso de drogas y adicción. In: Mc Graw Hill Education, editor. Las bases farmacológicas de la terapéutica: Goodman & Gilman. 13th ed. Ciudad de Mexico; 2018. p. 433–42.
44. American Psychiatric Association. Guía de Consulta de los criterios diagnósticos del DSM-5 [Internet]. Arlington ; 2015. 286–292 p. Available from: www.appi.org
45. Organización Mundial de la Salud (OMS). GUÍA DE BOLSILLO DE LA CLASIFICACIÓN CIE-10: CDI-10. Madrid; 2000 May.
46. Organización Mundial de la Salud (OMS). Clasificación Internacional de Enfermedades Undécima Revisión (CIE-11). Ginebra; 2022.
47. Potier C, Laprévotte V, Dubois-Arber F, Cottencin O, Rolland B. Supervised injection services: What has been demonstrated? A systematic literature review. *Drug Alcohol Depend.* 2014 Dec 1;145:48–68.
48. Levenson TW, Yoon GH, Davoust MJ, Ogden SN, Marshall BDL, Cahill SR, et al. Supervised Injection Facilities as Harm Reduction: A Systematic Review. Vol. 61, *American Journal of Preventive Medicine.* Elsevier Inc.; 2021. p. 738–49.
49. Compton WM, Yonette Thomas MF, Conway KP, Colliver JD. Reviews and Overviews Developments in the Epidemiology of Drug Use and Drug Use Disorders [Internet]. Vol. 162, *Am J Psychiatry.* 2005. Available from: <http://ajp.psychiatryonline.org>
50. Roncero C, Barral C, Rodríguez-Cintas L, Pérez-Pazos J, Martínez-Lunas N, Casas MT, et al. Psychiatric comorbidities in opioid-dependent patients undergoing a replacement therapy programme in Spain: The PROTEUS study. *Psychiatric Research.* 2016 Sep 30;243:274–81.
51. Mateu G, Astals M, Torrens M. Comorbilidad psiquiátrica y trastorno por dependencia de opiáceos: del diagnóstico al tratamiento. Vol. 17, *ADICCIONES.* 2005.
52. Astals M, Díaz L, Domingo-Salvany A, Martín-Santos R, Bulbena A, Torrens M. Impact of co-occurring psychiatric disorders on retention in a methadone maintenance program: An 18-month follow-up study. *Int J Environ Res Public Health.* 2009;6(11):2822–32.
53. Rodríguez-Llera MC, Domingo-Salvany A, Brugal MT, Silva TC, Sánchez- Niubó A, Torrens M. Psychiatric comorbidity in young heroin users. *Drug and Alcohol Depend.* 2006 Sep 1;84(1):48–55.
54. Szerman N, Martínez-Raga J, Baler R, Roncero C, Vega P, Basurte I, et al. DECÁLOGO DE PATOLOGÍA DUAL La adicción es un trastorno mental y no un acto voluntario y vicioso 4 Sociedad Española de Patología Dual.5 Fundación de Patología Dual. Madrid; 2017 Jun.
55. Lev-Ran S, Imtiaz S, Rehm J, Le Foll B. Exploring the association between lifetime prevalence of mental illness and transition from substance use to substance use

- disorders: Results from the National Epidemiologic Survey of Alcohol and Related Conditions (NESARC). *American Journal on Addictions*. 2013;22(2):93–8.
56. Han B, Compton WM, Blanco C, Colpe LJ. Prevalence, treatment, and unmet treatment needs of us adults with mental health and substance use disorders. *Health Aff*. 2017 Oct 1;36(10):1739–47.
 57. Szerman N. Patología dual. *Trastor Adict*. 2006;8(4):208–10.
 58. Volkow N. Drug Abuse and Mental Illness: Progress in Understanding Comorbidity. *Am J Psychiatry*. 2001 Aug 1;158(8):1181–3.
 59. Frieden TR, Harold Jaffe DW, Thacker SB, Moolenaar RL, Leahy MA, Martinroe JC, et al. Integrated Prevention Services for HIV Infection, Viral Hepatitis, Sexually Transmitted Diseases, and Tuberculosis for Persons Who Use Drugs Illicitly: Summary Guidance from CDC and the U.S. Department of Health and Human Services Morbidity and Mortality Weekly Report Recommendations and Reports Centers for Disease Control and Prevention MMWR Editorial and Production Staff MMWR Editorial Board [Internet]. 2012 Nov [cited 2023 Dec 10]. Available from: <http://www.cdc.gov/mmwr/cme/conted.html>.
 60. Sanvisens A, Rivas I, Faure E, Muñoz T, Rubio M, Fuster D, et al. Características de los pacientes adictos a la heroína admitidos en un programa de tratamiento con metadona. *Med Clin (Barc)*. 2014 Jan 21;142(2):53–8.
 61. De La Fuente L, Bravo MJ, Toro C, Brugal MT, Barrio G, Soriano V, et al. 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 (1978)*. 2006;60(6):537–42.
 62. Vallecillo G, Sanvisens A, Martínez E, Torrens M, Tor J, Muga R. Use of highly active antiretroviral therapy is increasing in HIV positive severe drug users. *Curr HIV Res*. 2010 Dec 8;8:671–8.
 63. De Expertos De Gesida P, Nacional Sobre El Sida P. Recomendaciones de Gesida/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana (actualización febrero de 2009). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2009 Apr 1;27(4):222–35.
 64. De Expertos De Gesida, Plan Nacional sobre El SIDA. Documento de consenso de GeSIDA/Plan Nacional sobre el Sida respecto al tratamiento antirretroviral en adultos con infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (Actualización enero 2015). *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015 Oct 1;33(8):543.e1-543.e43.
 65. Vallecillo G, Mojal S, Roquer A, Samos P, Luque S, Martinez D, et al. Low Non-structured Antiretroviral Therapy Interruptions in HIV-Infected Persons Who Inject Drugs Receiving Multidisciplinary Comprehensive HIV Care at an Outpatient Drug Abuse Treatment Center. *AIDS Behav*. 2016 May 1;20(5):1068–75.

66. Sánchez GV, Mojal S, Torrens M, Muga R. Antiretroviral therapy (ART) use, human immunodeficiency virus (HIV)-1 rna suppression, and medical causes of hospitalization among HIV-infected intravenous drug users in the late ART era. *Open Forum Infect Dis.* 2014 Mar 1;1(1).
67. Lucas GM. Substance abuse, adherence with antiretroviral therapy, and clinical outcomes among HIV-infected individuals. Vol. 88, *Life Sciences.* 2011. p. 948–52.
68. Spire B, Lucas GM, Carrieri MP. Adherence to HIV treatment among IDUs and the role of opioid substitution treatment (OST). Vol. 18, *International Journal of Drug Policy.* 2007. p. 262–70.
69. Kranzer K, Ford N. Unstructured treatment interruption of antiretroviral therapy in clinical practice: A systematic review. Vol. 16, *Tropical Medicine and International Health.* 2011. p. 1297–313.
70. Reddon H, Milloy MJ, Simo A, Montaner J, Wood E, Kerr T. Methadone maintenance therapy decreases the rate of antiretroviral therapy discontinuation among HIV-positive illicit drug users. *AIDS Behav.* 2014;18(4):740–6.
71. Otiashvili D, Piralishvili G, Sikharulidze Z, Kamkamidze G, Poole S, Woody GE. Methadone and buprenorphine-naloxone are effective in reducing illicit buprenorphine and other opioid use, and reducing HIV risk behavior-Outcomes of a randomized trial. *Drug Alcohol Depend.* 2013 Dec 1;133(2):376–82.
72. Metzger DS, Zhang Y. Drug treatment as HIV prevention: Expanding treatment options. Vol. 7, *Current HIV/AIDS Reports.* 2010. p. 220–5.
73. Roux P, Carrieri MP, Cohen J, Ravaux I, Poizot-Martin I, Dellamonica P, et al. Retention in opioid substitution treatment: A major predictor of long-term virological success for hiv-infected injection drug users receiving antiretroviral treatment. *Clinical Infectious Diseases.* 2009 Nov;49(9):1433–40.
74. Roncero C, Domínguez-Hernández R, Díaz T, Manuel Fernández J, Forcada R, Manuel Martínez J, et al. Manejo de pacientes dependientes de opiáceos: Comparación del coste asociado al uso de buprenorfina/naloxona o metadona, y sus interacciones con tratamientos concomitantes para comorbilidades infecciosas o psiquiátricas. *Adicciones.* 2015 Feb;27(3):179–89.
75. Mathers M, Degenhardt L, Ali MBBS H, Mattick RP, Mathers B, Mathers BM, et al. Articles HIV prevention, treatment, and care services for people who inject drugs: a systematic review of global, regional, and national coverage. *The Lancet.* 2010;375:1014–28.
76. Degenhardt L, Mathers BM, Wirtz AL, Wolfe D, Kamarulzaman A, Carrieri MP, et al. What has been achieved in HIV prevention, treatment and care for people who inject drugs, 2010-2012? A review of the six highest burden countries. Vol. 25, *International Journal of Drug Policy.* Elsevier B.V.; 2014. p. 53–60.

77. Esteban J, Gimeno C, Barril J, De La M, Pellín C. El tratamiento de mantenimiento con metadona, la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana y la supervivencia de los adictos a opioides. Vol. 4, Salud y drogas •. 2004.
78. Torrens M, Fonseca F, Castillo C, Domingo-Salvany A. El tratamiento de mantenimiento con metadona en España: El éxito de un enfoque dirigido a la reducción de daños. Bull World Health Organ. 2013 Feb;91(2):136–41.
79. Edelman EJ, Chantarat T, Caffrey S, Chaudhry A, O'Connor PG, Weiss L, et al. The impact of buprenorphine/naloxone treatment on HIV risk behaviors among HIV-infected, opioid-dependent patients. Drug Alcohol Depend. 2014;139:79–85.
80. Silverstein PS, Kumar S, Kumar A. HIV-1, HCV and Alcohol in the CNS: Potential Interactions and Effects on Neuroinflammation. Curr HIV Res. 2014 May 12;12(4):282–92.
81. Broers B, Junet C, Bourquin M, Deglon JJ, Perrin L, Hirschel B. Prevalence and incidence rate of HIV, hepatitis B and C among drugs users on methadone maintenance treatment in Geneva between 1988 and 1995. AIDS. 1998;12:2059–66.
82. Grebely J, Alavi M, Micallef M, Dunlop AJ, Balcomb AC, Phung N, et al. Treatment for hepatitis C virus infection among people who inject drugs attending opioid substitution treatment and community health clinics: The ETHOS Study. Addiction. 2016 Feb 1;111(2):311–9.
83. Calleja JL, Macias J, Fornis X, Garcia F, Berenguer M, Garcia Deltoro M, et al. Guidelines on treatment of hepatitis C virus infection. Spanish Association for the Study of the Liver (AEEL). Gastroenterol Hepatol. 2018 Nov 1;41(9):597–608.
84. Grebely J, Robaeys G, Bruggmann P, Aghemo A, Backmund M, Bruneau J, et al. Recommendations for the management of hepatitis C virus infection among people who inject drugs. Vol. 26, International Journal of Drug Policy. Elsevier B.V.; 2015. p. 1028–38.
85. Geist ML, Radick AC, Tsui JI, Blalock KL, Adwell A, Tamru E, et al. Timing of hepatitis C treatment initiation and retention in office-based opioid treatment with buprenorphine: a retrospective cohort study. Addiction Science and Clinical Practice. 2023 Dec 1;18(1).
86. Carter H, Robinson G, Hanlon C, Hailwood C, Massarotto A. Prevalence of hepatitis B and C infection in a methadone clinic population: implications for hepatitis B vaccination. N Z Med J. 2001 Jul 27;114(1136):324–6.
87. García S, Abadía MB, Durán A, Hernández C, Bernal E. España: Análisis del sistema sanitario. Sistemas sanitarios en transición. Madrid; 2011.
88. Volkow ND, Jones EB, Einstein EB, Wargo EM. Prevention and Treatment of Opioid Misuse and Addiction: A Review. JAMA Psychiatry. 2019 Feb 1;76(2):208–16.

89. Nicholls L, Bragaw L, Charles Ruetsch R; Opioid Dependence Treatment and guidelines [Internet]. Vol. 16. 2010. Available from: www.amcp.org
90. Fischer G, Nava F, Stöver H. Outcomes of opioid-dependence treatment across Europe: identifying opportunities for improvement. Vol. 14, *Heroin Addict Relat Clin Probl*. 2012.
91. Bradford JB. The promise of outreach for engaging and retaining out-of-care persons in HIV medical care. *AIDS Patient Care STDS*. 2007;21 Suppl 1:85–91.
92. Biondi BE, Vander Wyk B, Schlossberg EF, Shaw A, Springer SA. Factors associated with retention on medications for opioid use disorder among a cohort of adults seeking treatment in the community. *Addiction Science and Clinical Practice*. 2022 Dec 1;17(1).
93. Frank D, Mateu-Gelabert P, Perlman DC, Walters SM, Curran L, Guarino H. “It’s like ‘liquid handcuffs’”: The effects of take-home dosing policies on Methadone Maintenance Treatment (MMT) patients’ lives. *Harm Reduct J*. 2021 Dec 1;18(1).
94. Torrens M, Gilchrist G, Domingo-Galvany A. Psychiatric comorbidity in illicit drug users: substance-induced versus independent disorders. *Drug Alcohol Depend* . 2011 Jan 15;113(2–3):147–56.
95. Volkow N, Blanco C. Fentanyl and Other Opioid Use Disorders: Treatment and Research Needs. *Am J Psychiatry*. 2023 Jun 1;180(6):410–7.
96. Brown C, Ray A. Substance Use Disorders and Medication-Assisted Therapies: Current Practices and Implications for Nursing. *Nursing Clinics of North America*. 2023 Jun 1;58(2):165–81.
97. McNair R, Monaghan M, Montgomery P. Heroin assisted treatment for key health outcomes in people with chronic heroin addictions: A context-focused systematic review. *Drug Alcohol Depend*. 2023 Jun 1;247:109869.
98. Liu P, Korthuis PT, Buchheit BM. Novel Therapeutic and Program-Based Approaches to Opioid Use Disorders. *Annu Rev Med*. 2024 Jan;
99. United Nations Office on Drugs and Crime. *World drug report 2018*. United Nations publi. Viena; 2018.
100. Fonseca F, Robles-Martínez M, Tirado-Muñoz J, Alías-Ferri M, Mestre-Pintó JI, Coratu AM, et al. A Gender Perspective of Addictive Disorders. *Curr Addict Rep* [Internet]. 2021 Jan 8;8:89–99. Available from: <https://doi.org/10.1007/s40429-021-00357-9>
101. Becker JB, Koob GF. Sex differences in animal models: Focus on addiction. Vol. 68, *Pharmacological Reviews*. American Society for Pharmacology and Experimental Therapy; 2016. p. 242–63.
102. Becker JB, Chartoff E. Sex differences in neural mechanisms mediating reward and addiction. *Neuropsychopharmacology*. 2019 Jan 1;44(1):166–83.

103. Marsh JC, Park K, Lin YA, Bersamira C. Gender differences in trends for heroin use and nonmedical prescription opioid use, 2007–2014. *J Subst Abuse Treat*. 2018 Apr 1;87:79–85.
104. Graziani M, Nisticò R. Gender differences in pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone substitution therapy. *Front Pharmacol*. 2015;6(MAY):122.
105. Bawor M, Dennis BB, Anglin R, Steiner M, Thabane L, Samaan Z. Sex differences in outcomes of methadone maintenance treatment for opioid addiction: A systematic review protocol. *Syst Rev [Internet]*. 2014 May 16 [cited 2022 Sep 26];3(1):1–7. Available from: <https://systematicreviewsjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/2046-4053-3-45>
106. Bawor M, Dennis BB, Bhalerao A, Plater C, Worster A, Varenbut M, et al. Sex differences in outcomes of methadone maintenance treatment for opioid use disorder: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ Open*. 2015 Sep 25;3(3):E344–51.
107. Meyers SA, Earnshaw VA, D’Ambrosio B, Courchesne N, Werb D, Smith LR. The intersection of gender and drug use-related stigma: A mixed methods systematic review and synthesis of the literature. Vol. 223, *Drug and Alcohol Dependence*. Elsevier Ireland Ltd; 2021.
108. O’donnell FT, Jackson DL. Opioid Use Disorder and Pregnancy. 2017 May;114:3–181.
109. Patrick SW, Schumacher RE, Benneyworth BD, Krans E, McAllister JM, Davis MM. Neonatal abstinence syndrome and associated health care expenditures: United States, 2000–2009. *JAMA*. 2012 May 12;307(18):1934–40.
110. Frost MC, Blosnich JR, Lehavot K, Chen JA, Rubinsky AD, Glass JE, et al. Disparities in Documented Drug Use Disorders Between Transgender and Cisgender U.S. Veterans Health Administration Patients. In: *Journal of Addiction Medicine*. Lippincott Williams and Wilkins; 2021. p. 334–40.
111. Krueger EA, Repati ML, Harlow AF, Unger JB, Lee JO, Pedersen ER, et al. Changes in sexual identity and substance use during young adulthood. *Drug Alcohol Depend*. 2022 Dec 1;241.
112. Wolfe HL, Biello KB, Reisner SL, Mimiaga MJ, Cahill SR, Hughto JMW. Transgender-related discrimination and substance use, substance use disorder diagnosis and treatment history among transgender adults. *Drug Alcohol Depend*. 2021 Jun 1;223.
113. Bao YP, Liu ZM, Epstein DH, Du C, Shi J, Lu L. A meta-analysis of retention in methadone maintenance by dose and dosing strategy. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*. 2009 Jan;35(1):28–33.

114. Gloeck NR, Harris BN, Webb EM, Scheibe A. Factors predicting 6-month retention among people with opioid use disorders accessing outpatient methadone maintenance therapy in Tshwane, South Africa. *South African Medical Journal*. 2021 Jan 1;111(1):68–73.
115. Goeieman DS, Nonyane DS, Nzaumvila DK, Janse Van Rensburg MNS, Janse Van Rensburg M. *African Journal of Primary Health Care & Family Medicine*. 2023; Available from: <http://www.phcfm.org>
116. Knight D, Nkya IH, West NS, Yang C, Kidorf M, Latkin C, et al. Economic, social, and clinic influences on opioid treatment program retention in Dar es Salaam, Tanzania: a qualitative study. *Addiction Science and Clinical Practice*. 2023 Dec 1;18(1).
117. Peles E, Schreiber S, Adelson M. 15-Year survival and retention of patients in a general hospital-affiliated methadone maintenance treatment (MMT) center in Israel. *Drug Alcohol Depend*. 2010 Mar;107(2–3):141–8.
118. Carlisle VR, Maynard OM, Bagnall D, Hickman M, Shorrock J, Thomas K, et al. Should I Stay or Should I Go? A Qualitative Exploration of Stigma and Other Factors Influencing Opioid Agonist Treatment Journeys. *Int J Environ Res Public Health*. 2023 Jan 1;20(2).
119. 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 Feb 1;65(3):283–90.
120. Gilchrist G, Fonseca F, Torrens M. Accesibilidad a tratamiento en personas con problemas de alcohol y otras sustancias de abuso. *ADDICIONES*. 2011;23(4):342–8.
121. De La Fuente L, Bravo MJ, Barrio G, Parras F, Suá Rez M, Rodés A, et al. Lessons from the History of the Human Immunodeficiency Virus/Acquired Immunodeficiency Syndrome Epidemic among Spanish Drug Injectors Downloaded from [Internet]. Vol. 37, *Clinical Infectious Diseases*. 2003. Available from: <http://cid.oxfordjournals.org/>

ANEXO I. Criterios para trastorno por uso de opioides DSM-5

La presencia de al menos 2 de estos síntomas en un periodo de 12 meses indica un trastorno por uso de opioides (TUSO).

La severidad del TUSO se define como:

- Leve: presencia de 2 a 3 síntomas
- Moderada: presencia de 4 a 5 síntomas
- Grave: presencia de 6 o más síntomas

CONTROL DEFICITARIO
<ol style="list-style-type: none">1. Los opioides a menudo se consumen en cantidades o durante un periodo más prolongado de lo que se pensaba.2. Hay una deseo persistente o esfuerzos infructuosos para reducir, controlar o abandonar el uso se opioides.3. Se consume una gran cantidad de tiempo en actividades necesarias para obtener el opioide, usar el opioide o recuperarse de su efecto.4. Ansia o un fuerte deseo de usar opioides.
DETERIORO SOCIAL
<ol style="list-style-type: none">5. El uso recurrente de opioides da lugar a un incumplimiento de las principales obligaciones en el trabajo, la escuela o el hogar.6. Sigue haciendo un uso continuado de opioides a pesar de tener problema sociales o interpersonales persistentes o recurrentes causados o exacerbados por los efectos de su consumo.7. Las actividades sociales, ocupacionales o recreativas importantes se abandonan o se reducen debido al uso de opioides.
CONSUMO DE RIESGO
<ol style="list-style-type: none">8. Uso recurrente de opioides en situaciones en las que es físicamente peligroso.9. Uso continuo a pesar de saber que tiene un problema físico o psicológico persistente o recurrente que probablemente haya sido causado o exacerbado por los opioides.
CRITERIO FARMACOLÓGICO*
<ol style="list-style-type: none">10. Tolerancia*, definida como cualquiera de los siguientes:<ol style="list-style-type: none">a) Necesidad de cantidades notablemente mayores de opioides para alcanzar la intoxicación o el efecto deseado.b) Efecto notablemente disminuido a pesar del uso de la misma cantidad de opioide.

11. Abstinencia*, manifiesta como cualquiera de los siguientes:

- a) Síndrome de abstinencia característico de opioides.
- b) La misma sustancia (o una estrechamente relacionada) se consume para paliar o evitar los síntomas de abstinencia.

*Los pacientes a los que se prescriben medicamentos opioides para la analgesia pueden presentar estos dos criterios (abstinencia y tolerancia), pero no necesariamente se considerará que tienen un trastorno por uso de sustancias, siempre y cuando lo tomen bajo la supervisión médica adecuada y atendiendo a las instrucciones dadas por su médico.

ANEXO II. Trastorno por consumo de opioides criterios CIE-10

Incluye estos códigos diagnósticos:

F11.0 Intoxicación aguda debido al consumo de opioides (ver criterios específicos).

F11.1 Consumo perjudicial de opioides.

F11.2 Síndrome de dependencia a opioides.

F11.3 Síndrome de abstinencia a opioides. (ver criterios específicos).

F11.0 Intoxicación aguda debido al consumo de opioides

- A. Deben cumplirse los criterios generales de intoxicación aguda

- B. Debe existir un comportamiento alterado que se manifiesta por al menos uno de los siguientes:
 - 1. Apatía y sedación.
 - 2. Desinhibición.
 - 3. Enlentecimiento psicomotriz.
 - 4. Deterioro de la atención.
 - 5. Juicio alterado.
 - 6. Interferencia en el funcionamiento personal.

- C. Debe estar presente al menos uno de los siguientes signos:
 - 1. Somnolencia.
 - 2. Habla farfullante.
 - 3. Contracción pupilar (excepto en casos de anoxia por sobredosis grave, que se produce dilatación pupilar).
 - 4. Disminución del nivel de conciencia, (estupor, coma).

Nota diagnóstica: cuando la intoxicación aguda por opioides es grave, puede acompañarse de depresión respiratoria (e hipoxia) e hipotermia.

F11.3 Síndrome de abstinencia a opioides

- A. Deben cumplirse los criterios generales del síndrome de abstinencia (F1x.3). (Recuérdese que un síndrome de abstinencia a opioides también puede inducirse por la administración de un antagonista opiáceo tras un período breve de consumo de opioides.)

Grupo de síntomas, variables en clasificación y gravedad, que se producen con el abandono completo o parcial de una sustancia psicoactiva tras un consumo persistente de la misma. El inicio y curso del síndrome de abstinencia es limitado en el tiempo y está relacionado con el tipo de sustancia psicoactiva y dosis consumida inmediatamente antes del cese o reducción del consumo. El síndrome de abstinencia puede complicarse con convulsiones.

G1. Debe haber pruebas claras de un cese o reducción del consumo de la sustancia después de un repetido, y habitualmente prolongado y/o a altas dosis, consumo de dicha sustancia.

G2. Los síntomas y signos son compatibles con las características conocidas del síndrome de abstinencia a una sustancia o sustancias concretas.

G3. Los síntomas y signos no se justifican por ninguna enfermedad médica no relacionada con el consumo de la sustancia, ni tampoco por otro trastorno mental o del comportamiento.

- B. Tres de los siguientes signos deben estar presentes:

1. Deseo imperioso de drogas opioides.
2. Rinorrea o estornudo.

3. Lagrimeo.
4. Dolores o calambres musculares.
5. Calambres abdominales.
6. Náuseas o vómitos.
7. Diarrea.
8. Dilatación pupilar.
9. Piloerección o escalofríos recurrentes.
10. Bostezos.
11. Sueño no reparador.

El diagnóstico de síndrome de abstinencia puede especificarse más utilizando los siguientes códigos para el quinto carácter:

F11.30 no complicado

F11.31 con convulsiones

ANEXO III. Decálogo de Patología Dual

1- Las adicciones constituyen, según las actuales clasificaciones internacionales de la Organización Mundial de la Salud y la Asociación Americana de Psiquiatría (CIE y DSM) un trastorno mental, como otros, y no un problema de voluntad, fallo del “carácter” o vicio de aquellos que lo sufren.

2- La comunidad científica ha identificado las evidencias que apoyan su reconocimiento como un trastorno de clara base cerebral, al igual que otras enfermedades mentales, y ha dado lugar al llamado “modelo de la adicción como enfermedad del cerebro”.

3- Como otros trastornos mentales, las actuales clasificaciones permiten una valoración dimensional de las adicciones: leve, moderada o grave. En este último caso, podría cursar con dependencia fisiológica y su evolución puede ser crónica y con frecuentes recaídas.

4- Sólo el 10% de las personas en contacto con sustancias o situaciones con propiedades adictivas, sufrirán una adicción. Ese porcentaje de población expuesta a sustancias o situaciones adictivas, desarrollarán este problema de salud mental llamado Trastorno por Consumo de Sustancias y/o Adicción. Estas personas presentan una susceptibilidad y vulnerabilidad que viene producida por factores individuales, genéticos, psicopatológicos y medioambientales.

5- Las adicciones se presentan, en su amplia mayoría, junto con otros trastornos mentales, situación clínica reconocida y denominada Patología Dual⁴, que sucede en, al menos, el 70%, según estudios epidemiológicos españoles e internacionales, datos que, con las evidencias actuales, están probablemente infra diagnosticados⁵. Los trastornos mentales de cualquier tipo cursan en más del 50% con usos problemáticos o adictivos a sustancias. Las actuales evidencias científicas apoyan que no se trata de dos trastornos diferentes, sino de distintas manifestaciones clínicas que interactúan y se presentan según circunstancias

individuales y medioambientales, de forma conjunta o secuencial, indistintamente de que se manifieste primero una u otra.

6- Los estudios epidemiológicos no incorporan las adicciones comportamentales o adicciones sin sustancia, como el trastorno por juego u otros, reconocidos ahora como equivalentes por sus semejanzas clínicas y neurobiológicas con los trastornos adictivos a sustancias. Sin embargo, estas adicciones se ponen en marcha también en personas vulnerables y con otros trastornos mentales.

7- Los trastornos adictivos y la patología dual pueden ir asociados a otras enfermedades médicas, como las infecciosas, por ejemplo, que forman parte integral del propio proceso de la patología dual.

8- El efecto de las sustancias con capacidad adictiva es diferente, en ocasiones antagónico, en distintos grupos de personas, lo que incorpora a la patología dual, el concepto de Medicina de Precisión o personalizada para tratar a los pacientes que las sufren. El enfoque de la patología dual permite, así, un tratamiento bio-psico-social personalizado para individualizar el tratamiento en las personas y no en las sustancias.

9- Los pacientes con trastornos mentales, incluidas las adicciones, deben tener acceso a un único modelo asistencial multidisciplinar que integre y/o coordine la red de salud mental y la red de adicciones. La existencia como hasta ahora de dos puertas, adicciones y salud mental, para un único enfermo, conduce al que ha sido llamado “síndrome de la puerta equivocada”. Todo paciente tiene derecho a ser adecuadamente evaluado por profesionales expertos y a recibir una asistencia integral en patología dual, basada en las evidencias científicas. La existencia de dos redes asistenciales no es suficientemente eficaz ni eficiente y deja a muchos pacientes sin diagnóstico de la patología dual, como puso de manifiesto el estudio epidemiológico de Madrid, y por tanto sin acceso a un tratamiento integral.

10- El concepto de patología dual, basado en la neurociencia, ciencia de carácter marcadamente multidisciplinar, es el único que garantiza un abordaje integral de estos pacientes en sus vertientes biológica y de forma inseparable, como en cualquier otro trastorno mental, la atención psicológica y social.

ANEXO IV. Recomendaciones y estrategias para personas que consumen drogas ilícitas, para reducir consumo y riesgos relacionados con enfermedades infecciosas

- 1) Prevención y tratamiento de consumo de sustancias y trastornos mentales.
- 2) Programas de divulgación.
- 3) Evaluación de riesgos para el consumo ilícito de drogas.
- 4) Evaluación de riesgos para infección por VIH, hepatitis viral, Enfermedades de Transmisión Sexual (ETS) y tuberculosis (TB).
- 5) Detección, diagnóstico y asesoramiento para la infección por VIH, hepatitis viral, ETS y TB.
- 6) Vacunación (hepatitis por virus A y B)
- 7) Prevención transmisión materno-filial de la infección por VIH, hepatitis viral y ETS.
- 8) Intervenciones para reducir los comportamientos de riesgo.
- 9) Servicios para atención a parejas y seguimientos de contactos.
- 10) Derivaciones y vinculación con la atención.
- 11) Tratamiento médico de la infección por el VIH, la hepatitis viral, las ETS y tuberculosis.
- 12) Prestación de servicios integrados de prevención.

ANEXO V. Clasificación de los fármacos antirretrovirales (para infección por VIH)

Familia		Fármacos	Pastilla	Dosis mg/día
Inhibidores de la transcriptasa inversa	Análogos nucleósidos	Abacavir (ABC)	Comprimido de 300 mg	300 mg dos veces al día o 600 mg una vez al día
		Didanosina ¹ (DDI)	Cápsulas de 125, 200, 250 y 400 mg	>60 kg: 400 mg una vez al día o 200 mg dos veces al día. <60 kg: 250 mg una vez al día o 125 mg dos veces al día
		Emtricitabina (FTC)	Cápsula de 200 mg	200 mg una vez al día
		Estavudina (D4T)	Cápsulas de 20, 30 y 40 mg	>60 kg: 40 mg dos veces al día <60 kg: 30 mg dos veces al día
		Lamivudina (3TC)	Comprimidos de 150 y 300 mg	150 mg dos veces al día o 300 mg una vez al día
		Zidovudina (AZT)	Cápsulas de 100 y 250 mg	250 mg dos veces al día
	No análogos nucleósidos	Efavirenz ¹ (EFV)	Comprimido de 600 mg y cápsula de 200 mg	600 mg una vez al día
		Etravirina ²	Comprimidos de 100 y 200 mg	200 mg dos veces al día
		Nevirapina (NVP)	Comprimido de 400 mg	400 mg una vez al día tras un periodo de introducción con nevirapina de liberación no prolongada
		Rilpivirina ² (RPV)	Comprimido de 25 mg	25 mg una vez al día
Análogos nucleótidos	Tenofovir ² (TDF)	Comprimido que incluye 200mg de FTC y 300 mg de tenofovir	Un comprimido una vez al día	

Inhibidores de la proteasa	Fosamprenavir	Comprimido de 700 mg	700 mg con 100 mg de ritonavir dos veces al día
	Atazanavir ² (ATV)	Cápsulas de 150, 200 y 300 mg	300 mg con 100 mg de ritonavir una vez al día o 400 mg con 100 mg de ritonavir una vez al día con efavirenz o nevirapina
	Darunavir ² (DRV)	Comprimidos de 300, 400, 800 mg	600 mg con 100 mg de ritonavir dos veces al día o 800 mg con 100 mg de ritonavir una vez al día
	Indinavir ²	Cápsulas de 100, 200 y 400 mg	800 mg tres veces al día
	Lopinavir (LPV)	Comprimido que incluye 200 mg de lopinavir y 50 mg de ritonavir	Dos comprimidos dos veces al día o cuatro comprimidos una vez al día
	Nelfinavir	Comprimido de 125 mg	5 comprimidos dos veces al día
	Ritonavir	Cápsula de 100 mg y comprimido de 100 mg	Dosis completa: 600 mg dos veces al día Para 'potenciar' otros IP: 100 – 200 mg una o dos veces al día
	Saquinavir ²	Cápsula de 200 mg y comprimido de 500 mg	1000 mg con 100 mg de ritonavir dos veces al día
Inhibidores de la fusión	Enfuvirtide	Polvo para disolver en agua	Inyección subcutánea de 90 mg dos veces al día
Inhibidores del receptor CCR5	Maraviroc (MVC)	Comprimidos de 150 mg y de 300 mg	300 mg dos veces al día o 150 mg dos veces al día con todos los IP potenciados con ritonavir excepto tipranavir o 600mg dos veces al día con efavirenz o etravirina
Inhibidores de la integrasa	Dolutegravir (DTG)	Comprimidos de 50 mg	50 mg una vez al día
	Elvitegravir (EVG)	85 mg comprimido	85 mg una vez al día
	Raltegravir (RAL)	Comprimido de 400 mg	400 mg dos veces al día

ANEXO VI. Guía de tratamiento de la infección por virus de la hepatitis C

Tabla 1 Recomendaciones de tratamiento para la infección crónica por virus de la hepatitis C en pacientes no cirróticos, *naive* y experimentados a interferón

Pacientes no cirróticos					
Pacientes	Experiencia tratamiento previo	SOF/VEL	GLE/PIB	LDV/SOF	EBR/GZR
Gen 1a	<i>Naïves</i>	12 sem	8 sem	8-12 sem ^a	12 sem (ARN-VHC < 800.000 IU/ml)
	Experimentados a IFN	12 sem	8 sem	No	12 sem (ARN-VHC < 800.000 IU/ml)
Gen 1b	<i>Naïves</i>	12 sem	8 sem	8-12 sem ^a	12 sem
	Experimentados a IFN	12 sem	8 sem	12 sem	12 sem
Gen 2	<i>Naïves</i>	12 sem	8 sem	No	No
	Experimentados a IFN	12 sem	8 sem	No	No
Gen 3	<i>Naïves</i>	12 sem	8-12 sem ^b	No	No
	Experimentados a IFN	12 sem	8-12 sem ^b	No	No
Gen 4	<i>Naïves</i>	12 sem	8 sem	12 sem	12 sem
	Experimentados a IFN	12 sem	8 sem	12 sem	No
Gen 5	<i>Naïves</i>	12 sem	8 sem	12 sem	No
	experimentados a IFN	12 sem	8 sem	12 sem	No
Gen 6	<i>Naïves</i>	12 sem	8 sem	12 sem	No
	Experimentados a IFN	12 sem	8 sem	12 sem	No

^a Los pacientes *naive*, no cirróticos, con una carga viral menor de 6.000.000 UI/ml pueden ser tratados durante 8 semanas.

^b En pacientes con factores de mal pronóstico (F3 o presencia de resistencias basales en NS3 o la A30K en NS5a) se recomienda alargar el tratamiento a 12 semanas.

Tabla 2 Recomendaciones de tratamiento para la infección crónica por virus de la hepatitis C en pacientes cirróticos, *naive* y experimentados a interferón

Pacientes con cirrosis compensada					
Pacientes	Experiencia tratamiento previo	SOF/VEL	GLE/PIB	LDV/SOF	EBR/GZR
Gen 1a	<i>Naïves</i>	12 sem	12 sem	12 sem	12 sem (ARN-VHC < 800.000 IU/ml)
	Experimentados a IFN	12 sem	12 sem	No	12 sem (ARN-VHC < 800.000 IU/ml)
Gen 1b	<i>Naïves</i>	12 sem	12 sem	12 sem	12 sem
	experimentados a IFN	12 sem	12 sem	12 sem	12 sem
Gen 2	<i>Naïves</i>	12 sem	12 sem	No	No
	Experimentados a IFN	12 sem	12 sem	No	No
Gen 3	<i>Naïves</i>	12 sem	12 sem	No	No
	Experimentados a IFN	12 sem	16 sem	No	No
Gen 4	<i>Naïves</i>	12 sem	12 sem	12 sem	12 sem
	Experimentados a IFN	12 sem	12 sem	12 sem	No
Gen 5	<i>Naïves</i>	12 sem	12 sem	12 sem	No
	Experimentados a IFN	12 sem	12 sem	12 sem	No
Gen 6	<i>Naïves</i>	12 sem	12 sem	12 sem	No
	Experimentados a IFN	12 sem	12 sem	12 sem	No

Recomendaciones para coinfección por VHC- VIH:

- Los pacientes con hepatitis crónica por VHC e infección por VIH deben tratarse con la misma pauta que aquellos sin infección por VIH.
- No deben emplearse pautas de corta duración no probadas en ensayos clínicos en la coinfección por VIH/VHC.

Pueden plantearse de forma individualizada en pacientes con altas probabilidades de respuesta.

- Deben revisarse las interacciones potenciales entre la terapia antirretroviral y los AAD actuales antes de iniciar un tratamiento con estos fármacos.

ANEXO VIII. Hoja de recogida de datos a la admisión en tratamiento en CAS Barceloneta



Notificació d'inici de tractament ambulatori per a drogodependències



Número història clínica		Codi de Centre	
CIP		Data d'inici	
Nom		DNI/NIE	
Cognoms		País de naixement	
Nacionalitat		Província de naixement	
Sexe 1. Home 2. Dona 99. Desconegut		(Si estranger) Temps de residència al país en anys	
Data de naixement		Municipi de residència	
Adreça		Districte de residència	
Telèfon 1		Núm.	
Telèfon 2		Nombre de fills	
Procedència del pacient			
01 Iniciativa pròpia		07 Serveis legals o policials	
02 Familiars o amics		08 Centres penitenciaris	
03 Centres de tractament de drogodependències		09 Empresa	
04 Medicina general o atenció primària de salut		10 Centres educatius	
05 Hospitals i altres serveis sanitaris		77 Altra	
06 Serveis socials		99 Desconegut	
Convivència en els 30 dies anteriors a l'inici de tractament		Residència en els 30 dies previs a l'inici de tractament	
0 Sol/a	0 Amb amics	0 Cases, pisos, apartaments	04 Pensions, hotels, hostals
1	6	1	05 Allotjament inestable
0 Només amb la parella	0 Detingut, empresonat o similar	0 Presó, centre de menors	06 Altra
2	7	2	99 Desconegut
0 Només amb els fills	0 En altres institucions però no detingut	0 Altres institucions	
3	8	3	
0 Amb la parella i els fills	0 Altra		
4	9		
0 Amb els pares o família d'origen	9 Desconegut		
5	9		
Nivell d'instrucció			
01 No sap llegir o escriure		06 Altres titulacions per a les quals es requereix el graduat	
02 Estudis primaris incomplets, 5 primers cursos d'EGB o equivalents		07 Títol universitari de grau mitjà (diplomatura), 3 cursos aprovats d'una llicenciatura, cicles formatius de grau superior	
03 Estudis primaris, certificat d'escolaritat o educació primària		08 Títol universitari de grau superior (licenciatura, grau o equivalents)	
04 Batxillerat elemental, graduat escolar o ESO		09 Altres titulacions superiors per a les quals es requereix batxillerat superior, BUP o batxillerat	
05 Batxillerat superior, BUP, COU, batxillerat, formació professional, cicles formatius de grau mitjà o equivalent		99 Desconegut	
Situació laboral			
02 Amb relació laboral, contracte indefinit o treballadors per compte propi		07 Incapacitat permanent, pensionista	
03 Amb contracte o relació temporal		08 Estudiant o opositant	
04 Treballant sense sou per la família		09 Realitzant exclusivament feines de la llar	
05 Parat que no ha treballat abans		77 En una altra situació	
06 Parat que ha treballat abans		99 Desconegut	
Professió	Mesos treballats dels últims	Antecedents legals	
ó	6	0	S 0 N
		1	í 2 o
Droga per la que inicia el tractament		Any del primer consum	
Via administració més freqüent inicial		Via més freqüent d'administració (darrers 30 dies)	
0 Oral	04 Injectada	0 Oral	04 Injectada
1		1	
0 Pulmonar (inclou Chinos i fumada)	05 Altra	0 Pulmonar (inclou Chinos i fumada)	05 Altra
2		2	
0 Intranasal (esnifada).	99 Desconegut	0 Intranasal (esnifada).	99 Desconegut
3		3	
Freqüència de consum en els darrers 30 dies		El darrer mes, el dia que consumeixes, quant consumeixes	
0 Tots els dies	05 Menys d'un dia a la setmana	Unitats	
1		0 mg	04 ml
0 Quatre a sis dies a la setmana	06 No consumeix	1	
2		0 g	05 UBE ⁽¹⁾
0 Dos o tres dies a la setmana	99 Desconegut		

El pacient s'ha injectat alguna vegada	01 Sí	02 No	99 Desconegut
El pacient s'ha injectat actualment (darrers 30 dies)	01 Sí	02 No	99 Desconegut
Edat de la primera vegada que es va injectar qualsevol substància psicoactiva			
Temps transcorregut des de la darrera injecció			
01 Menys d'una setmana	06 De tres a quatre anys		
02 Menys d'un mes	07 De cinc a nou anys		
03 Menys de sis mesos	08 Deu o més anys		
04 Menys d'un any	09 No s'ha injectat mai		
05 D'un a dos anys	99 Desconegut		
Compartició de xeringues i agulles			
01 Mai ha compartit xeringues o agulles	04 Ha compartit l'últim mes		
02 Ha compartit algun cop a la vida, però no l'últim any	88 No procedeix		
03 Ha compartit l'últim any, però no l'últim mes	99 Desconegut		
Compartició de material d'injecció			
01 Mai	04 El darrer mes		
02 Alguna vegada a la vida (però no en el darrer any)	88 No procedeix		
03 El darrer any (però no a l'últim mes)	99 Desconegut		
Antecedents de drogoaddicció familiar	01 Sí	02 No	99 Desconegut
Com és la seva salut			
01 Excel·lent	03 Regular		
02 Bona	04 Dolenta		
Realització prèvia d'algun tractament			
01 Sí, per la mateixa substància que motiva el tractament	03 Sí, per la mateixa substància que motiva el tractament actual i també altres substàncies		
02 Sí, per una substància diferent a la que motiva el tractament actual	04 No, mai		
	99 Desconegut		
Realització prèvia de tractament amb substitutius opiàcics			
01 No ha realitzat mai tractament amb substitutius opiàcics	03 Sí, el darrer any (però no el darrer mes)		
02 Sí, algun cop a la vida (però no l'últim any)	04 Sí, el darrer mes		
	99 Desconegut		
Substància utilitzada en el darrer tractament amb substitutius opiàcics			
01 Metadona	03 Altra		
02 Buprenorfina	88 No procedeix		
	99 Desconegut		
Edat del primer tractament amb substitutius opiàcics			
Antecedents de malalties orgàniques	01 Sí	02 No	99 Desconegut
Antecedents psicopatològics	01 Sí	02 No	99 Desconegut
Ha rebut tractament psiquiàtric	01 Sí	02 No	99 Desconegut
Situació autoreportada respecte el VIH	01 VIH+	02 VIH-	99 Desconegut
Situació test VIH			
01 Mai s'ha fet la prova	03 Fa més de 12 mesos que es va fer la prova		
02 Fa menys de 12 mesos que es va fer la prova	99 Desconegut		
Estat serològic respecte el VIH			
01 Positiu	03 Pendent de resultat		
02 Negatiu	99 Desconegut		
Situació test Hepatitis C			
01 Mai s'ha fet la prova	03 Fa més de 12 mesos que es va fer la prova		
02 Fa menys de 12 mesos que es va fer la prova	99 Desconegut		
Estat serològic respecte l'Hepatitis C			
01 Positiu	03 Pendent de resultat		
02 Negatiu	99 Desconegut		
Situació test Hepatitis B			
01 Mai s'ha fet la prova	04 Portador crònic (HBs AG positiu)		
02 Immune: AC Anti HbS o AC Anti HbC	99 Desconegut		
03 No immune			
Quantes sobredosis ha tingut en els últims 12 mesos			
Substància que ha provocat la sobredosis			

Informació confidencial d'ús estrictament sanitari i estadístic