

**UNIVERSIDAD MIGUEL HERNÁNDEZ DE ELCHE**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Departamento de Medicina Clínica**



ABSTINENCIA, ADHERENCIA AL TRATAMIENTO Y CALIDAD DE  
VIDA EN PACIENTES CON DEPENDENCIA A HEROÍNA:  
EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON  
BUPRENORFINA/ NALOXONA EN COMPARACIÓN CON EL  
TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON METADONA

**TESIS DOCTORAL REALIZADA POR:**

Dña. M<sup>a</sup> Virginia Pérez Maciá

**DIRIGIDA POR LOS PROFESORES:**

Dr. D. Domingo Orozco Beltrán

Dr. D. Manuel Girón Giménez

**San Juan de Alicante, 2017**



D. JAVIER FERNANDEZ SÁNCHEZ, Director del  
Departamento de Medicina Clínica de la Universidad  
Miguel Hernández

## AUTORIZA:

La presentación y defensa como Tesis Doctoral del trabajo  
“Abstinencia, adherencia al tratamiento y calidad de vida en  
pacientes con dependencia a heroína: efectividad del tratamiento  
sustitutivo con buprenorfina/ naloxona en comparación con el  
tratamiento sustitutivo con metadona” presentado por Dña. M<sup>a</sup>  
Virginia Pérez Maciá bajo la dirección del Dr. D. Domingo Orozco  
Beltrán y del Dr. D. Manuel Girón Giménez.

Lo que firmo en San Juan de Alicante a        de        de 2017.

Prof. J. Fernández  
Director  
Dpto. Medicina Clínica



**DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLINICA**

Campus de San Juan. Ctra. de Valencia (N 332), Km. 87 – 03550 San Juan de Alicante  
Telf.: 96 5919449 – Fax: 96 5919450  
c.electrónico: med.psiqui@umh.es



D. Domingo Orozco Beltrán y D. Manuel Girón  
Giménez, como Directores de Tesis Doctoral

## CERTIFICAN:

Que el trabajo “ABSTINENCIA, ADHERENCIA AL TRATAMIENTO Y CALIDAD DE VIDA EN PACIENTES CON DEPENDENCIA A HEROÍNA: EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON BUPRENORFINA/ NALOXONA EN COMPARACIÓN CON EL TRATAMIENTO SUSTITUTIVO CON METADONA” realizado por Dña. M<sup>a</sup> Virginia Pérez Maciá, ha sido llevado a cabo bajo nuestra dirección y se encuentra en condiciones de ser leído y defendido como Tesis Doctoral en la Universidad Miguel Hernández.

Lo que firmamos para los oportunos efectos en San Juan de Alicante a  
de                    de 2017.

Fdo. Dr. D. Domingo Orozco Beltrán  
Director  
Tesis Doctoral

Fdo. Dr. D. Manuel Girón Giménez  
Director  
Tesis Doctoral



**DEPARTAMENTO DE MEDICINA CLINICA**

Campus de San Juan. Ctra. de Valencia (N 332), Km. 87 – 03550 San Juan de Alicante  
Telf.: 96 5919449 – Fax: 96 5919450  
c.electrónico: med.psiqui@umh.es



## AGRADECIMIENTOS

Gracias al profesor Domingo Orozco por introducirme en el mundo de la investigación y haberme acompañado hasta aquí. Porque “todo empieza con una pregunta de nuestra práctica clínica”. Por confiar en mi y motivarme a lo largo de estos años.

Gracias al Dr. Manuel Girón por su generosidad, su honestidad, su dedicación, su tiempo y su rigurosidad.

Gracias a M<sup>a</sup> José Hidalgo, por haber hecho que este trabajo sea posible. Porque es tan suyo como mío. Por haber compartido su tiempo y conocimiento conmigo y haberme enseñado a valorar tantas cosas de nuestro trabajo.

Gracias a la Dra. Lorena García por la incondicionalidad.

Gracias a mis padres y hermanos, porque son el inicio, el lugar al que siempre volver.

Gracias a mi marido y a mis hijos, por dar sentido a todo esto.





**Abstinencia, adherencia al tratamiento y calidad de vida en pacientes con dependencia a heroína: efectividad del tratamiento sustitutivo con buprenorfina/ naloxona en comparación con el tratamiento sustitutivo con metadona.**

Virginia Pérez Maciá.

Directores: Dr. D. Domingo Orozco Beltrán. Dr. D. Manuel Girón Giménez.  
Universidad Miguel Hernández de Elche.

**Resumen:** La aparición de nuevos tratamientos sustitutivos para abandonar el consumo de heroína como el complejo buprenorfina/ naloxona, nos permite ofrecer a los pacientes alternativas al uso de metadona, que tradicionalmente se ha relacionado con situaciones de marginación y dependencia<sup>1</sup>. El complejo buprenorfina/ naloxona puede ofrecer ventajas al usuario como la obtención del fármaco mediante receta médica en una farmacia o su presentación en forma de comprimidos de administración oral. Estos aspectos pueden hacer atractivo su uso de cara al consumidor, sin embargo, a diferencia de la metadona, el nuevo fármaco supone un coste económico adicional para el paciente. Por este motivo la elección del tratamiento debe ser compartida entre profesional sanitario y paciente. Para la elección, se han de considerar aspectos adicionales al económico. El objeto de nuestra investigación es encontrar diferencias en abstinencia de consumo, adherencia al tratamiento y calidad de vida entre ambas opciones terapéuticas. La comparación entre la metadona y el complejo buprenorfina/ naloxona ha sido estudiada por medio de ensayos clínicos. Sin embargo, los resultados de los ensayos clínicos, pese a ser la metodología estándar, han sido sometidos a crítica y la elección de los usuarios ha adquirido relevancia como un elemento clave a ser tenido en cuenta en la evaluación comparativa de tratamientos. Para llevar a cabo el estudio se propone un diseño observacional, de cohortes prospectivo, realizado sobre una población de 72 pacientes en el área de salud de Elche. En el análisis univariante, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos. El grupo de tratamiento buprenorfina/ naloxona se asoció de forma estadísticamente significativa con mayores expectativas de mejora con el tratamiento y con una mejor puntuación en factores pronósticos de uso continuado de heroína.

Las pérdidas de seguimiento fueron similares en ambos grupos, y no se encontraron diferencias entre las características de los que permanecieron y concluyeron el estudio, respecto a los que lo abandonaron. No se encontraron diferencias significativas en las tasas de abstinencia entre los dos grupos de tratamiento, ni correlación con las variables relacionadas con calidad de vida. Los resultados del análisis de regresión logística múltiple muestran que los pacientes en tratamiento con metadona tuvieron, de forma estadísticamente significativa, mayor adherencia al tratamiento. Los pacientes que eligieron tratamiento con metadona tuvieron, en el momento basal, peores niveles de calidad de vida que aquellos que eligieron buprenorfina/ naloxona. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en el porcentaje de cambio relativo en calidad de vida relacionada con la salud.



## Índice:

<b>1. Justificación.</b>	01
<b>2. Introducción.</b>	03
2.1. Tratamiento farmacológico del consumo de heroína.	10
2.2. El papel de los tratamientos psicosociales.	17
2.3. La abstinencia del consumo de heroína.	19
2.4. El abandono del consumo y la adherencia al programa de tratamiento.	21
2.5. El efecto de los tratamientos farmacológicos del consumo de heroína sobre la abstinencia, la adherencia y los abandonos.	21
2.6. Calidad de vida.	32
2.7. Deshabitación vs. desintoxicación.	37
2.8. El estudio de la efectividad: los ensayos clínicos y los estudios de los tratamientos basados en las preferencias del paciente.	37
<b>3. Hipótesis y Objetivos del estudio.</b>	41
3.1. Hipótesis del estudio.	41
3.2. Objetivo primario.	41
3.3. Objetivos secundarios.	42
<b>4. Diseño y Métodos.</b>	43
4.1. Tipo de diseño y tipo de estudio.	43
4.2. Muestra.	43
4.3. Evaluación de la calidad de vida.	47
4.4. Evaluación de la abstinencia.	51
4.5. Evaluación de la adherencia.	52
4.6. Evaluación de las variables sociodemográficas y pronósticas.	52
4.7. Abandono del seguimiento.	54
4.8. Análisis estadístico.	54
4.9. Aspectos éticos.	55

<b>5. Resultados.</b>	57
5.1. Descripción de la muestra.	57
5.2. Abandonos y pérdidas de seguimiento.	60
5.3. Adherencia al tratamiento con metadona y buprenorfina/ naloxona.	65
5.4. Abstinencia de consumo de heroína.	66
5.5. Relación entre adherencia y abstinencia a los 3 meses de tratamiento.	69
5.6. Diferencias en el cambio relativo de variables relacionadas con la situación personal y clínica.	72
5.7. Calidad de vida.	75
5.8. Relación entre abstinencia y cambio en la calidad de vida.	80
5.9. Relación entre abstinencia y otras variables relacionadas con la situación personal y clínica.	84
<b>6. Discusión.</b>	87
6.1. Validez externa.	87
6.2. Validez interna.	89
6.3. Comparación de resultados abandono de seguimiento con otros estudios.	92
6.4. Comparación de resultados de abstinencia y adherencia.	93
6.5. Comparación de resultados sobre calidad de vida con otros estudios.	94
6.6. Limitaciones y alcance del estudio.	95
6.7. Interpretación de los resultados.	96
6.8. Aplicación de los resultados en la práctica asistencial.	97
6.9. Nuevas líneas de investigación.	98
<b>7. Conclusiones.</b>	101
<b>8. Referencias.</b>	103
<b>9. Anexos.</b>	107

Esta tesis doctoral pertenece a la rama del conocimiento Ciencias de la Salud y al ámbito de la Psiquiatría. Se realiza en un entorno de Atención Primaria de Salud, y en ella han participado pacientes que son atendidos de forma ambulatoria por dependencia a heroína.

## **1. Justificación.**

El abuso y dependencia de opiáceos es un importante problema socio-sanitario en la mayoría de sociedades y su tratamiento es complejo. El uso de tratamientos farmacológicos forma parte del arsenal terapéutico habitual, sin embargo, no hay criterios claros para establecer qué tipo de tratamiento es el adecuado para mejorar el mantenimiento de la abstinencia y la calidad de vida. A pesar de que existen estudios que informan sobre los beneficios del tratamiento sustitutivo con buprenorfina/naloxona y de los programas de mantenimiento con metadona para tratar la dependencia a heroína, es escasa la literatura que compara la eficacia de ambos tratamientos entre sí, en términos de calidad de vida. El presente estudio, pretende aportar conocimiento sobre el impacto de los tratamientos de mantenimiento con opioides en la calidad de vida física y psíquica de los pacientes, y su posible relación con la adhesión al tratamiento y la abstinencia de consumo de heroína.

En segundo lugar, el valor del ensayo clínico, si bien es el diseño más riguroso para el estudio de la eficacia o de la efectividad de un tratamiento, no está exento de limitaciones. La pérdida de pacientes por la exclusión de aquellos que no cumplen los criterios de inclusión o de aquellos que rechazan la participación, constituye un sesgo de selección que influye de forma notable en la pérdida de validez externa. La problemática objeto de nuestro trabajo precisa estudios que se realicen en las condiciones reales de la práctica clínica, ya que las personas que buscan ayuda para el control del uso de la heroína tienen dificultades conocidas para mantener su adherencia a los protocolos de tratamiento y seguimiento. Además, resulta fundamental no limitar la inclusión en el estudio por factores relacionados con estrictos criterios de inclusión o con la aleatorización, para así obtener una muestra

que resulte representativa y poder generalizar los resultados. Por todo ello y dado que las presentaciones de los fármacos en este caso no permiten la realización de un estudio doble ciego, se ha llevado a cabo un estudio de cohortes prospectivo.

En tercer lugar, en la práctica clínica, la decisión de inicio de un tratamiento farmacológico debe ser consensuada entre profesional y paciente, un consenso que se basa tanto en criterios clínicos como en los relacionados con las preferencias personales y con factores contextuales. Las preferencias pueden obedecer a expectativas de mejora en función de la calidad de vida relacionada con salud. Dado que es importante conocer y asumir el peso que tienen las decisiones de los pacientes en los resultados de la práctica clínica habitual, la propuesta de un estudio de cohortes prospectivo, que considere las preferencias individuales por el tratamiento con metadona o buprenorfina/ naloxona, añada información significativa en el estudio de la efectividad de dichos tratamientos.



## 2. Introducción.

El consumo, abuso y dependencia de opiáceos es un importante problema socio-sanitario en la mayoría de sociedades. Datos de la Oficina de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODD) correspondientes a 2007, estiman una cifra global de entre 15,2 y 21,1 millones de personas usuarias de opiáceos. Más de la mitad de esa cifra se cree que corresponde al consumo en Asia. En América la mayoría del consumo documentado se concentra en Estados Unidos. No obstante, los mayores niveles de consumo de opiáceos mundiales se estima que se encuentran en el ruta del narcotráfico de Afganistán<sup>2</sup>. La UNODD<sup>3</sup> estima que en 2011 entre 12,8 y 20,2 millones de personas consumieron opiáceos en alguna ocasión (heroína y opio).

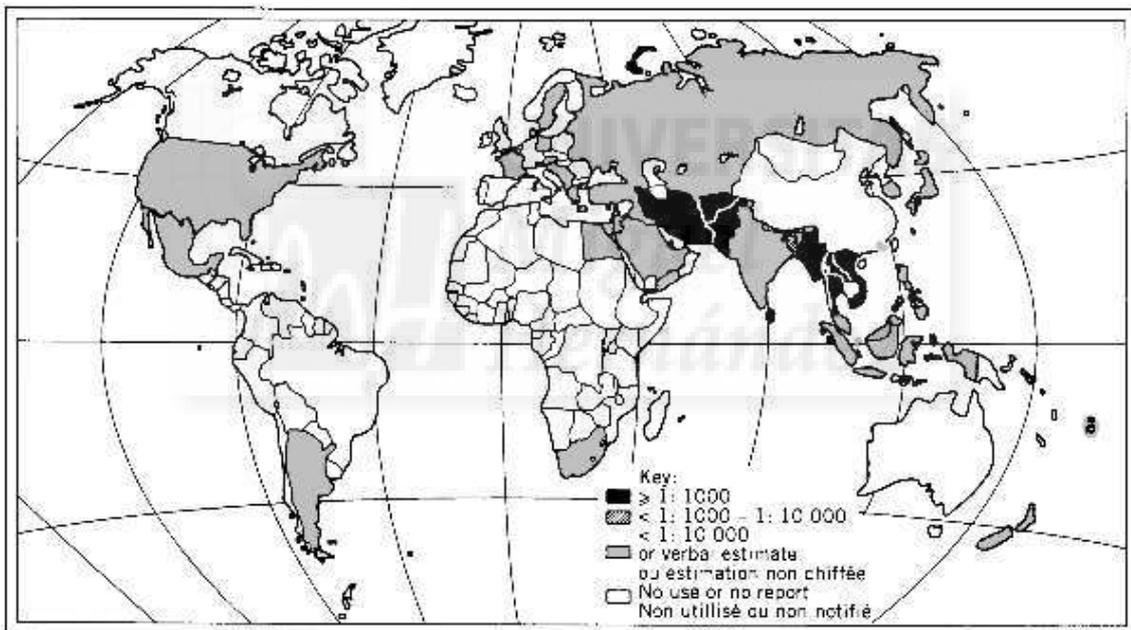


Figura 1: Mapa de distribución de consumo de opio. Fuente: *Textbook in Psychiatric Epidemiology*.

El consumo e incautación de opio se da principalmente en las zona en las que el cultivo de la adormidera de opio está extendido. Sin embargo, los problemas relacionados con el consumo de heroína tienen una distribución global diferente<sup>4</sup>, como puede verse en la siguiente figura, correspondiendo a los países en los que se ha dado mayor incautación ilegal de la sustancia. A diferencia de lo que ocurre con otras sustancias de origen vegetal como el cannabis, el cultivo y producción de opiáceos ilícitos se limita a determinados países y regiones, y en consecuencia deben ser transportados

forzosamente grandes distancias y a través de varios países para satisfacer la demanda.

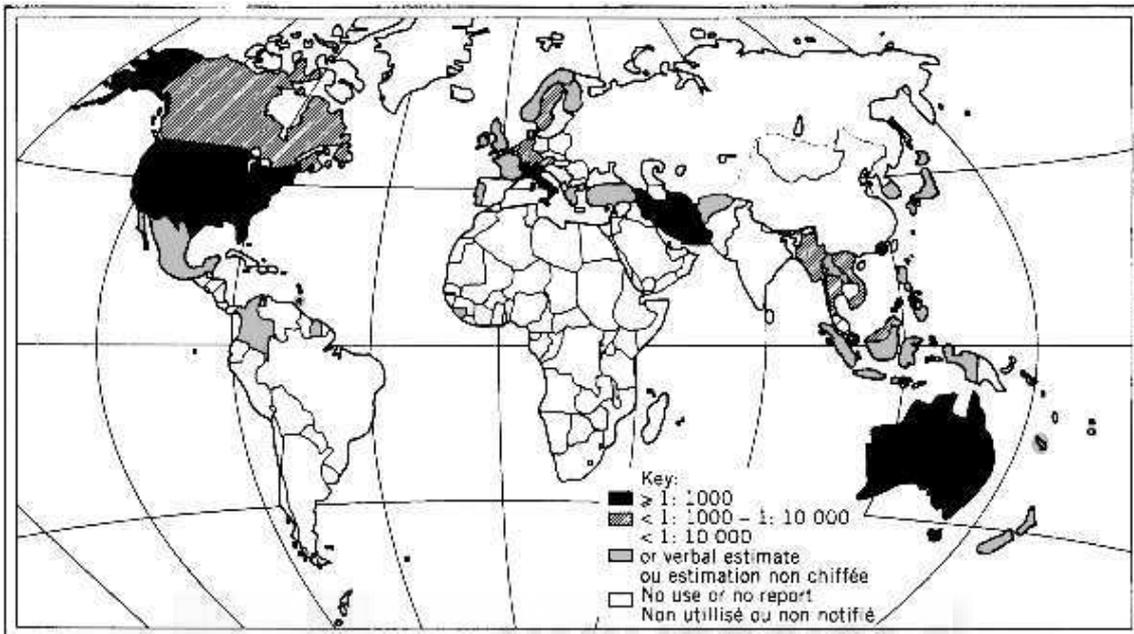


Figura 2: Mapa de distribución de consumo de heroína. Fuente: *Textbook in Psychiatric Epidemiology*.

La prevalencia vida de consumo de heroína en estudios epidemiológicos realizados en EEUU en la década de los noventa, se ha estimado en un 0,3% - 0,4% de la población general adulta<sup>5,6</sup>. Entre los usuarios de heroína más del 20% había desarrollado dependencia y o abuso, lo que puede suponer una tasa de prevalencia vida de abuso y o dependencia del 0,06%. Si asumimos que la prevalencia año puede ser la mitad, en el caso de abuso y o dependencia a heroína, este valor podría situarse alrededor del 0,03%.

En 2013 se estima que entre el 0,14 (52.122 consumidores) y el 0,21% (79.173 consumidores) de la población española mayor de 17 años fueron consumidores de heroína. De éstos una tasa del 0,06% corresponde a aquellos que se encontraban en tratamiento durante ese año y un 0,03% (11.756) corresponde a los que lo iniciaron<sup>7</sup>. El método utilizado para estimar el número de consumidores de heroína en España se basa en estimaciones indirectas. Las fuentes de información utilizadas son la Encuesta sobre Alcohol y Drogas en población general de 15 a 64 años (EDADES), el Indicador

Admisiones de Tratamiento por Consumo de sustancias psicoactivas (TCI), datos de Tratamiento por drogas en Centros Ambulatorios (TCA) y datos de Tratamiento de Mantenimiento con Opiáceos (TMO). En la encuesta EDADES 2013 se preguntó a los entrevistados si conocían consumidores de heroína, y para cada uno de los conocidos, los entrevistados debían indicar si eran conocedores de que los nominados hubiesen iniciado o no tratamiento por dependencia de esta droga en el último año. De este modo, se obtuvo el valor del multiplicador para 2013 (43%). Es posible que esta cifra se halle infraestimada, ya que es probable que los entrevistados confundan “iniciar tratamiento este año” con “estar en tratamiento actualmente, aun iniciado en años anteriores”. Por ello se ha realizado una estimación paralela aplicando el multiplicador al número de usuarios de heroína que están, ese año, en Tratamiento en Centros Ambulatorios (TCA) en España<sup>7</sup>.

Tanto el consumo y abuso como la dependencia de opiáceos, son problemas de salud de larga duración, asociados con tasa muy altas de morbilidad y mortalidad. El uso de heroína inyectada se asoció a un 30% de casos de infección por VIH en África subsahariana, ascendiendo esta cifra a un 80% en Europa del Este y Asia<sup>5</sup>. No es de extrañar que el uso de opiáceos se relacione con un bajo nivel de calidad de vida. Respecto a la mortalidad, el trabajo de Hser et al<sup>8</sup> llevó a cabo un seguimiento de 581 pacientes a lo largo de 33 años, repartidos en tres periodos. Al inicio del estudio estos pacientes tenían una edad media de 36,8 años. A lo largo del primer año (1974 – 1975), el 13,8% de la muestra falleció, quedando 439 pacientes en seguimiento, de los cuales el 64% seguían consumiendo heroína. Cuando realizaron el segundo estudio de seguimiento (1985 – 1986), un 27,7% de la muestra original había muerto, y un 59% de los que quedaban continuaban consumiendo. De los 354 pacientes restantes, a los diez años (1996 – 1997) sólo continuaban vivos 242 y de éstos el 45% continuaba consumiendo heroína. Casi la mitad de la muestra que inició seguimiento entre 1974 y 1975 había fallecido al cabo de 33 años. Del total de 284 muertes confirmadas, la causa más común fue el envenenamiento o sobredosis por drogas (21,6%), seguida de enfermedad hepática crónica (15,2%), cáncer (11,7%) y enfermedades cardiovasculares (11,7%). Un 19,5% correspondieron a muertes violentas (homicidio, suicidio o accidente) y tres fueron causadas por VIH.

Una revisión de la prevalencia e impacto del consumo de sustancias ilegales en el mundo fue realizado dentro del proyecto Global Burden of Disease. Esta revisión incluyó datos epidemiológicos referentes a 187 países, en 21 regiones del mundo, correspondientes al periodo entre 1990 y 2010. El objetivo del estudio fue evaluar la prevalencia y carga de enfermedad que supone la dependencia a drogas ilegales, valorando los años de vida vividos con discapacidad (YLDs), años de vida perdidos, entendidos por muertes prematuras (YLLs) y los años de vida perdidos ajustados por discapacidad o DALYs, un concepto que surge como mezcla de los dos anteriores. Las conclusiones principales de este estudio fueron las siguientes (en relación con los opiáceos): A pesar de que el cánnabis es la sustancia más utilizada a nivel mundial dentro de las drogas ilegales, las dos sustancias que más dependencia causan son las anfetaminas y los opiáceos. La dependencia a opiáceos supone un 0,9% del total de DALYs a nivel mundial (el tabaco causa el 6,3%), y suponen 9,2 millones de DALYs a nivel mundial sobre el total de los 20 millones de DALYs atribuibles al total de drogas ilegales.



## Definición de uso, abuso y dependencia.

El abuso y la dependencia se ha definido de la forma siguiente de acuerdo con los criterios diagnósticos propuestos por el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM- IV- TR) (304.00)<sup>9</sup>, que se exponen en la Tabla 1.

Tabla 1. Criterios diagnósticos de dependencia de sustancias DSM- IV- TR. Fuente: DSM- IV- TR.

<b>Criterios de dependencia de sustancias según DSM- IV- TR (304.00):</b> Patrón desadaptativo de consumo de la sustancia que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos, expresados por tres o más de los siguientes ítems en algún momento de un periodo continuado de doce meses.
1. Tolerancia, definida por uno de los siguientes ítems: a) Necesidad de cantidades marcadamente crecientes de la sustancia para conseguir el efecto deseado. b) El efecto de las mismas cantidades de sustancia disminuye claramente con su consumo continuado.
2. Abstinencia, definida por cualquiera de los siguientes ítems: a) El síndrome de abstinencia característico de la sustancia. b) Se toma la misma sustancia o una parecida para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.
3. La sustancia es tomada con frecuencia en cantidades mayores o durante un periodo más largo de lo que inicialmente se pretendía.
4. Existe un deseo persistente o esfuerzos infructuosos de controlar o interrumpir el consumo de la sustancia.
5. Se emplea mucho tiempo en actividades relacionadas con la obtención de la sustancia, en el consumo de la sustancia o en la recuperación de los efectos de la sustancia.
6. Reducción de importantes actividades sociales, laborales o recreativas debido al consumo de la sustancia.
7. Se continúa tomando la sustancia a pesar de tener conciencia de problemas psicológicos o físicos recidivantes o persistentes, que parecen causados o exacerbados por el consumo de la sustancia.

Más recientemente, el DSM 5 contempla de manera específica los Trastornos relacionados con los opiáceos. Distingue tres dimensiones del problema: el Trastorno por consumo de opiáceos, la Intoxicación por opiáceos y la Abstinencia de opiáceos.

Tabla 2. Criterios diagnóstico de Trastorno por consumo de opiáceos. Fuente: DSM 5.

<b>Trastorno por consumo de opiáceos: modelo problemático de consumo de opiáceos que provoca un deterioro o malestar clínicamente significativo y que se manifiesta al menos por dos de los hechos siguientes en un plazo de doce meses:</b>
1. Se consumen opiáceos con frecuencia en cantidades superiores o durante un tiempo más prolongado del previsto.
2. Existe un deseo persistente o esfuerzos fracasados de abandonar o controlar el consumo de opiáceos.
3. Se invierte mucho tiempo en las actividades necesarias para conseguir opiáceos, consumirlos o recuperarse de sus efectos.
4. Ansias o un poderoso deseo o necesidad de consumir opiáceos.
5. Consumo recurrente de opiáceos que lleva al incumplimiento de los deberes fundamentales en el trabajo, la escuela o el hogar.
6. Consumo continuado de opiáceos a pesar de sufrir problemas sociales o interpersonales persistentes o recurrentes provocados o exacerbados por sus efectos.
7. El consumo de opiáceos provoca el abandono o la reducción de importantes actividades sociales, profesionales o de ocio.
8. Consumo recurrente de opiáceos en situaciones en las que provoca un riesgo físico.
9. Se continúa con el consumo de opiáceos a pesar de saber que se sufre un problema físico o psicológico persistente o recurrente probablemente causado o exacerbado por ellos.
10. Tolerancia, definida por alguno de los siguientes hechos: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Una necesidad de consumir cantidades cada vez mayores de opiáceos para conseguir la intoxicación o el efecto deseado.</li> <li>b) Un efecto notablemente reducido tras el consumo continuado de la misma cantidad de un opiáceo.</li> </ul>
11. Abstinencia, manifestada por alguno de los siguientes hechos: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) Presencia del síndrome de abstinencia característico de los opiáceos.</li> <li>b) Se consumen opiáceos para evitar o aliviar los síntomas de abstinencia.</li> </ul>

Según esta nueva clasificación sobre los Criterios diagnósticos del Trastorno por consumo de opiáceos (Tabla 2), debe especificarse además si el trastorno se encuentra:

- a) En remisión inicial (de 3 a 12 meses) o continuada (mayor de 12 meses).
- b) En terapia de mantenimiento (cuando se está tomando algún fármaco agonista) o en un entorno controlado (de restringido acceso a opiáceos).

La Clasificación de los Trastornos Mentales y del Comportamiento (CIE- 10) por su parte, que es la guía recomendada por la Organización Mundial de la Salud para la clasificación de enfermedades, distingue la dependencia de opiáceos específicamente (F11.2x), como se observa en la Tabla 3.

Tabla 3. Criterios diagnósticos de dependencia a opiáceos según CIE-10. Fuente: CIE- 10.

<p><b>Criterios de dependencia de opiáceos según la CIE-10 (F11.2x):</b> Conjunto de manifestaciones fisiológicas, conductuales y cognoscitivas en el cual el consumo de una droga, o de un tipo de ellas, adquiere la máxima prioridad para el individuo, mayor incluso que cualquier otro tipo de comportamiento de los que en el pasado tuvieron el valor más alto. La manifestación característica del síndrome de dependencia es el deseo de consumir opiáceos . El diagnóstico de dependencia sólo debe hacerse si durante algún momento en los doce meses previos o de un modo continuo han estado presentes tres o más de los rasgos siguientes.</p>
1. Deseo intenso o vivencia de una compulsión a consumir opiáceos.
2. Disminución de la capacidad para controlar el consumo, unas veces para controlar el comienzo del mismo y otras para poder terminarlo o para controlar la cantidad consumida.
3. Síntomas somáticos de un síndrome de abstinencia cuando el consumo de opiáceos se reduce o cesa, confirmado por: <ul style="list-style-type: none"> <li>a) El síndrome de abstinencia característico.</li> <li>b) El consumo de la misma sustancia o de otra muy próxima con la intención de aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.</li> </ul>
4. Tolerancia, de tal manera que se requiere un aumento progresivo de la dosis de la sustancia para conseguir los mismos efectos que originalmente producían dosis más bajas.
5. Abandono progresivo de otras fuentes de placer o diversiones, a causa del consumo de la sustancia, aumento del tiempo necesario para obtener o ingerir la sustancia o para recuperarse de sus efectos.
6. Persistencia en el consumo de la sustancia a pesar de sus evidentes consecuencias perjudiciales.

La CIE-10 distingue además siete situaciones dentro de la dependencia de opiáceos:

- 1) F11.20: En la actualidad en abstinencia.
- 2) F11.21: En la actualidad en abstinencia en un medio protegido.
- 3) F11.22: En la actualidad en un régimen clínico de mantenimiento o sustitución supervisado (por ejemplo, con metadona). Dependencia controlada.
- 4) F11.23: En la actualidad en abstinencia con tratamiento con sustancias aversivas o bloqueantes (por ejemplo, naltrexona).

- 5) F11.24: Con consumo actual de opiáceos (dependencia activa).
- 6) F11.25: Con consumo continuo.
- 7) F11.26: Con consumo episódico.

El acuerdo entre los sistemas CIE-10 y DSM-IV es alto, y el diagnóstico de dependencia se basa en un concepto sindrómico que, por medio del análisis factorial, ha mostrado ser una única dimensión coherente de criterios<sup>10</sup>.

### *2.1. Tratamiento farmacológico del consumo de heroína.*

El tratamiento del trastorno por consumo de opiáceos tiene por objetivo facilitar el abandono de consumo de la sustancia y evitar la aparición de un síndrome de abstinencia. Este síndrome de abstinencia incluye disforia, diarrea, náuseas o vómitos, mialgias, lagrimeo o rinorrea, midriasis, piloerección, bostezos, insomnio y calambres. Así mismo, el tratamiento pretende facilitar al paciente la inserción en un programa de prevención de recaídas, la rehabilitación e integración social.

Se han realizado estudios para evaluar la eficacia de los tratamientos de mantenimiento con opiáceos, ya que han sido varias las alternativas utilizadas hasta la actualidad. Tanto el uso controlado de la heroína<sup>11</sup>, como el de la metadona<sup>12</sup> y la buprenorfina/ naloxona han mostrado cierta eficacia<sup>13</sup>. El tratamiento habitual en nuestro entorno se basa en la prescripción de los agonistas opiáceos.

#### **Principales tratamientos sustitutivos utilizados en la actualidad:**

Para llevar a cabo el tratamiento de sustitución de heroína, en teoría cualquier agonista opioide podría ser utilizado, aunque se opta por aquellos con una vida media más larga que la heroína y de administración oral. En la actualidad se utilizan mayoritariamente la metadona (agonista) y la buprenorfina/ naloxona (agonista-antagonista). La heroína en sí misma en su forma farmacéutica (diacetilmorfina), también se ha utilizado como alternativa terapéutica en tratamientos de mantenimiento o sustitución para pacientes con dependencia a la sustancia de larga

evolución o casos resistentes a las otras alternativas comentadas. En España los trámites y estudios pertinentes para la aceptación del tratamiento asistido con heroína se iniciaron en 1997, si bien los problemas planteados a nivel legal y organizativo hicieron que quedara en un producto de investigación sin llegar a tener aplicación clínica extendida<sup>14</sup>. En la Tabla 4 se explican el mecanismo de acción y características principales de cada uno de ellos<sup>15</sup>:

Tabla 4. Características de los principales agonistas opioides utilizados en el tratamiento de sustitución de heroína.

Fuente: Salazar 2011. Consellería de Sanitat 2011.

FÁRMACO	HEROÍNA	METADONA	BUPRENORFINA
ESTRUCTURA	Pentacíclica	Bicíclica	Hexacíclica
AGONISMO	Puro	Puro	Parcial
RECEPTORES	$\mu$ , $\delta$ y $\kappa$	$\mu$ , $\delta$ y $\kappa$	$\mu$
SEMIVIDA	30 minutos	22-48 horas	37-48 horas
VÍA DE ADMINISTRACIÓN	Fumada, inhalada, inyectada (intravenosa)	Oral, inyectada (subcutánea)	Oral, intramuscular, sublingual, intravenosa y transdérmica

**Heroína:** La diacetilmorfina es un derivado sintético del opio y fue sintetizada por primera vez en Londres en 1874. En 1898 se comercializó por primera vez la heroína como nuevo fármaco por la compañía Bayer® y fue utilizada para aliviar molestias respiratorias, tos y como analgésico. Se planteó que podía ser una alternativa para aquellas personas que presentaban dependencia a la morfina, hasta que años más tarde se descubrió que tenía propiedades adictivas.

En la década de los noventa se planteó empezar a utilizarla en Suiza como alternativa terapéutica en adictos a heroína inyectada, ante el aumento de nuevos casos de adicción en jóvenes junto con la epidemia del VIH. La prescripción de heroína inyectada bajo control médico, contribuía a disminuir las complicaciones médicas derivadas de la inyección no controlada de heroína, y minimizaba las consecuencias

sociales. Las dosis medias utilizadas de heroína varían en función de los distintos países entre 99 mg y 548 mg diarios.

En España se llegó a plantear la utilización de diacetilmorfina como opción de tratamiento asistido con heroína para pacientes con larga historia de adicción o resistentes a las otras alternativas de tratamiento. Sin embargo los organismos reguladores en aquel momento desestimaron su prescripción generalizada por temor a que se comenzara a utilizar en el mercado negro o a que se generaran nuevos adictos al poder obtener “heroína gratis”. En general, por razones relacionadas con la seguridad. No obstante, numerosos artículos avalaban su eficacia y seguridad de uso, y no se encontró ninguno que desaconsejara su utilización por motivos clínicos’.

**Buprenorfina/ naloxona:** Inicialmente se utilizó la buprenorfina sola como tratamiento sustitutivo en pacientes con dependencia a heroína, pero la manipulación incorrecta que los usuarios hacían de la misma como sustancia de abuso (inyección de los comprimidos por vía intravenosa), obligó a retirar el tratamiento para este fin. En 2007 se sintetizó un compuesto de administración sublingual combinado con buprenorfina y naloxona (agonista - antagonista) en proporción 4:1, que es el que en la actualidad es utilizado como tratamiento sustitutivo, ya que el efecto antagonista de la naloxona disuade de la incorrecta manipulación<sup>5</sup>. Como ventajas ofrece:

- Una acción más prolongada que la metadona.
- Menor dependencia física.
- Menor efecto a nivel de los circuitos de recompensa cerebrales por menor liberación de dopamina<sup>1</sup>.
- Menor riesgo de sobredosis.
- Síndrome de abstinencia de menor intensidad<sup>16</sup>.

Además, existen hipótesis sobre una menor afectación a nivel de déficit cognitivo en los pacientes tratados con buprenorfina que en los tratados con metadona<sup>17</sup>.

Según un estudio realizado en Baltimore (EEUU)<sup>18</sup>, los pacientes con dependencia a heroína consideran que el tratamiento de mantenimiento con buprenorfina/ naloxona va destinado a “ayudarles” a abandonar el consumo de la droga mientras que la metadona todavía es considerada como una manera de prolongar la adicción, considerándola más una nueva sustancia de abuso que una sustancia con fines terapéuticos. Esta consideración errónea induce a mantener una actitud escéptica respecto al papel terapéutico de la metadona entre los usuarios, y a utilizarla en algunos casos como una nueva “sustancia de abuso” en contextos de marginación.

La administración en comprimidos de administración sublingual (2 mg/0,5 mg ó 8 mg/2 mg) que el usuario obtiene bajo prescripción médica en la farmacia, parece que normaliza el tratamiento sustitutivo, alejándose del modelo habitual en contextos de marginación y estigmatización que en ocasiones se relaciona con los programas de mantenimiento con metadona.

Para comenzar el tratamiento, el paciente debe encontrarse en situación de abstinencia de heroína, presentando los síntomas característicos, por lo que se hace bajo supervisión médica. Se administra una dosis inicial de buprenorfina/ naloxona de 2 mg/ 0,5 mg y si es bien tolerada, se ajusta de dos en dos mg hasta conseguir la tolerancia óptima por parte del paciente, con el objetivo de realizar una toma única diaria. Se estima que la dosis de mantenimiento necesaria para controlar los síntomas de abstinencia a heroína o metadona oscila entre 2 y 8 mg/ día<sup>19</sup>, si bien las dosis de mantenimiento para evitar recaída en el consumo asciende a entre 8 y 24 mg diarios.

Uno de los inconvenientes que presenta este tratamiento, es que tiene un coste económico para el usuario de aproximadamente 27,97 euros la caja de 7 comprimidos (1 semana de tratamiento), que se ve reducido a aproximadamente 15 euros semanales con el aporte reducido bajo prescripción médica en el sistema público. No obstante, no es comparable a la metadona, que el usuario obtiene hasta la fecha de manera gratuita. Esto difiere entre las distintas comunidades autónomas en nuestro país, ya que en algunas se encuentra financiado y se suministra de manera gratuita siguiendo el mismo protocolo que la metadona.

Respecto a la seguridad del fármaco, un estudio realizado en 2013 por Saxon and col., valoró el posible efecto tóxico de la buprenorfina/ naloxona respecto a la metadona sobre el hígado, medido como la elevación de las transaminasas durante el periodo de consumo del fármaco<sup>20</sup>. De un total de 1.239 pacientes con dependencia a heroína, completaron las 24 semanas de seguimiento 731, siendo más numeroso el grupo de pacientes con metadona. Únicamente 9 en el grupo de la buprenorfina y 15 en el de metadona, presentaron elevación de transaminasas respecto al momento basal al finalizar el seguimiento, y la mayoría de los mismos presentaron conversión a VHB o VHC durante ese tiempo, o consumo de tóxicos durante las primeras 8 semanas de tratamiento. Por tanto, no se puede concluir que en los primeros 6 meses de tratamiento, la toxicidad de la buprenorfina/ naloxona sobre el hígado sea superior a la de la metadona. Estos datos coinciden con el estudio de Ling et al. sobre seguridad de la buprenorfina<sup>21</sup>, en el que no objetivaron diferencias en cuanto a riesgos para la salud en pacientes en tratamiento con buprenorfina a dosis de 8 mg diarios respecto a pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona a dosis de 30 u 80 mg diarios.

En Australia, un estudio sobre la seguridad de la metadona y la buprenorfina/ naloxona en términos de seguridad frente a la mortalidad, llevó a cabo el seguimiento de 32.033 pacientes durante nueve años, que habían estado tratados con buprenorfina o metadona en programas de deshabituación. Las muertes por sobredosis fueron superiores en las primeras 4 semanas de tratamiento, que es cuando suele coexistir el consumo de sustancias ilegales, en el grupo de tratamiento con metadona. No aportan datos que permitan confirmar si las muertes se producen en el contexto de consumo únicamente de metadona o si coexiste el consumo de otras sustancias depresoras del sistema nervioso central. Los autores del artículo sugieren que como la buprenorfina presenta “efecto techo” en la depresión respiratoria, podría ser utilizada como primera opción en la fase de inducción, para después valorar el cambio a metadona. No obstante, serían necesarios estudios que valoraran si el riesgo de muerte por sobredosis es diferente entre pacientes que inician desde el principio el tratamiento con metadona, de aquellos que lo inician tras la buprenorfina<sup>22</sup>.

**Metadona:** Es el método tradicionalmente más usado hasta la fecha y disponible en la Unión Europea desde el inicio de la década de los 90<sup>3</sup>. La dosis inicial (25- 50 mg) debe ser administrada para mitigar los síntomas de síndrome de abstinencia a la heroína en el paciente. No se dispone de una forma correcta para saber la dosis exacta que necesitará el sujeto, por lo que se empieza por la dosis referida y se ajusta en función del grado de tolerancia del paciente, a razón de entre 2- 5 mg al día hasta su estabilización. Este tratamiento presenta acción más prolongada y efectos más persistentes que la heroína. Habitualmente se requieren dosis de entre 60 y 120 mg diarios para evitar la recaída en el consumo<sup>5</sup>. El usuario la obtiene sin coste económico alguno en recursos específicos de tratamiento y rehabilitación de drogadicción (Unidades de Conductas Adictivas).

Los principales objetivos terapéuticos de los Programas de Mantenimiento con Metadona (PMM) son<sup>7</sup>:

- Reducir y/ o suprimir el consumo de opiáceos ilegales.
- Disminuir el mercado ilegal de heroína y las situaciones de criminalidad asociadas.
- Evitar accidentes vinculados al consumo de heroína entre los usuarios (patología orgánica y sobredosis letal).
- Evitar efecto euforizante debido a la tolerancia farmacológica de la heroína.
- Fomentar el contacto con dispositivos sanitarios entre los usuarios de heroína.
- Reducir costes sanitarios y sociales obteniendo una mayor rehabilitación social.

La metadona presenta diferencias interindividuales en biodisponibilidad, vida media, unión a proteínas plasmáticas y metabolismo. Es por ello que todos los pacientes no responden igual al tratamiento en fase de titulación de la dosis de mantenimiento necesaria, que se suele hacer lentamente para evitar la impregnación farmacológica y posible sobredosis del sujeto. Podría ser que los pacientes que continúan utilizando heroína las primeras semanas de tratamiento, sean aquellos que por su metabolismo particular, presentan menor biodisponibilidad del fármaco o una vida media de metadona algo inferior. Los tratamientos personalizados y el uso de biomarcadores,

podría tener en el futuro la clave para predecir qué pacientes tiene un mayor riesgo de sobredosificación de opiáceos.

Por su posible impacto sobre la calidad de vida de los individuos y otras variables relacionadas con el manejo y adhesión al fármaco, parece necesario realizar estudios que orienten sobre la pertinencia e idoneidad de cada tratamiento, ya que hasta la fecha la evidencia hace que la elección de metadona sea la más recurrente y deja el uso de la buprenorfina/ naloxona a casos en que se trata de una preferencia del usuario.

Aunque en la actualidad está en desuso, habría que mencionar el levacetilmetadol (**LAAM**)<sup>23</sup> como otro de los tratamientos de sustitución utilizados hasta la fecha. En 1993 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso del levacetilmetadol (LAAM) para el tratamiento de la dependencia a opiáceos. Suponía una nueva oferta de tratamiento en un intento de diversificar las alternativas terapéuticas disponibles. Se trata de un agonista opiáceo sintético que actúa sobre los receptores  $\mu$ , con efecto similar a la morfina y la metadona. Actúa a nivel de sistema nervioso central y sistema gastrointestinal con efectos muy diversos, entre los que se incluyen analgesia, sedación, constricción pupilar, depresión respiratoria, disminución de la motilidad gastrointestinal y cambios en la función neuroendocrina y del sistema nervioso autónomo. Como ocurre con otros opiáceos, su uso mantenido genera tolerancia. Se trata de una sustancia liposoluble que en su forma de administración oral se detecta en plasma a los 30 minutos de la toma y alcanza el pico de concentración máxima a las 2 - 4 horas. La biodisponibilidad estimada tanto tras administración oral como intravenosa es del 48%, respecto al 100% de la metadona, debido al metabolismo de primer paso hepático por la vía del citocromo P450. Sin embargo la semivida plasmática es de 62 horas, casi el doble de la de la metadona. Este hecho hizo que se planteara su administración cada 72 horas en lugar de cada 24 como ocurre con buprenorfina o metadona. Por consiguiente, los síntomas de abstinencia a la sustancia no aparecen hasta pasado este tiempo.

A pesar de que inicialmente se postuló como una alternativa al uso de la metadona, su duración en el mercado fue breve. Roxane Laboratories Inc. abandonó la venta y distribución de levacetilmetadol (ORLAAM) en septiembre de 2003. En marzo de 2001 fue retirado del mercado europeo a raíz de denuncias de graves afecciones cardíacas relacionadas con eventos adversos, incluyendo la prolongación del intervalo QT, Torsades de Pointes y paro cardíaco<sup>24</sup>. Un ensayo clínico llevado a cabo por Wieneke H, evaluó la influencia del LAAM sobre el QTc en registro de electrocardiograma respecto a la metadona, observándose prolongación del mismo además de aparición de arritmias severas en paciente en tratamiento con LAAM respecto a los que tomaban metadona<sup>25</sup>. Durante el tiempo en que fue utilizada, tampoco presentó ventajas en la práctica clínica respecto a la metadona. En un metanálisis conducido por Glanz en 1997, se pudo objetivar que la metadona favorecía la adherencia al tratamiento respecto al LAAM<sup>26</sup>. Este hecho junto con la aparición de los efectos adversos graves comentados, hicieron que su uso no llegara a extenderse ni a perpetuarse.

## *2.2. El papel de los tratamientos psicosociales.*

A pesar de que el tratamiento farmacológico parece ser la piedra angular del tratamiento de deshabituación a opioides, también se ha debatido la pertinencia, eficacia e idoneidad de las intervenciones psicosociales. El equipo de Laura Amato, en Italia, ha llevado a cabo dos revisiones sobre la eficacia de las intervenciones psicosociales en este grupo de pacientes. En ambas se incluyeron ensayos clínicos aleatorizados y no aleatorizados en los que se comparaba la eficacia de tratamientos farmacológicos vs. tratamientos farmacológicos acompañados de intervenciones psicosociales. Una limitación de esta revisión para encontrar efectos significativos es la alta diversidad de las intervenciones psicosociales utilizadas. En la última revisión realizada se incluían 35 estudios y 4.319 pacientes, y llegaban a considerarse 13 tipos de intervención psicosocial distintas. Los resultados se detallan a continuación.

Esta revisión evaluó el efecto de una intervención psicosocial más tratamiento farmacológico respecto al tratamiento solo con agonistas en términos de adherencia al tratamiento, abstinencia de consumo y calidad de vida. Como opciones de tratamiento

se incluyeron metadona, LAAM y buprenorfina. 35 estudios fueron incluidos en el análisis cualitativo de los que 32 fueron seleccionados para el metanálisis, sumando una muestra de 4.319 usuarios con criterios de dependencia a heroína. Dentro de las intervenciones psicosociales se incluían 5 de tipo conductual, 3 psicoanalíticas, 3 de asesoramiento, centradas en la vinculación a la red de atención primaria y otras aisladas. La duración de los ensayos variaba entre 6 y 48 semanas con una media de 17. Los grupos en los que se incluyeron intervenciones psicosociales no mostraron diferencias estadísticamente significativas con respecto de los grupos en los que se utilizó solo el tratamiento farmacológico en ninguna de las variables de resultado. Limitaciones significativas en la interpretación de los resultados fueron la diversidad y variabilidad de procedimientos utilizados así como la escasa duración de los mismos, un hecho que contrasta con la larga evolución de los problemas por consumo y dependencia de opiáceos.

Karow et al. llevaron a cabo un estudio de 12 meses de duración en el que evaluaron el efecto del abordaje psicosocial en pacientes con tratamiento de mantenimiento para deshabituación de opioides<sup>27</sup> sobre la calidad de vida. 938 pacientes fueron aleatorizados a recibir tratamiento de mantenimiento con heroína o metadona, y a recibir o no a su vez psicoeducación frente al manejo de casos tradicional y fueron seguidos durante 12 meses. En el grupo de psicoeducación se trabajó con entrevista motivacional. De los 1.015 pacientes candidatos, finalmente 938 fueron incluidos en el estudio. 469 abandonaron a lo largo del año de seguimiento. De los que finalizaron el seguimiento, 540 completaron el tratamiento y 398 lo abandonaron pero continuaron acudiendo a las entrevistas. El análisis se realizó por intención de tratar. La calidad de vida se evaluó mediante las escalas Multiple Sclerosis Quality of Life (MSQoL) y Opiate Treatment Index (OTI) Health Symptoms Scale. En ambos grupos, al año de seguimiento, mejoró la calidad de vida relacionada con salud, especialmente en los tratados con heroína, donde la calidad de vida en la dimensión de salud física mejoró de forma significativa respecto a los que recibieron metadona ( $p=0,010$ ). Los pacientes que recibieron psicoeducación mejoraron su calidad de vida respecto a los que no en cuanto a satisfacción material (Pillai's Trace= 0,14;  $p<0,001$ ), satisfacción afectiva (Pillai's Trace= 0,007;  $p=0,009$ ), MSQoL (Pillai's Trace= 0,09;  $p=0,004$ ), salud física

(Pillai's Trace= 0,005; p= 0,059) y psicosocial (Pillai's Trace= 0,003; p= 0,086). Como señala este artículo, cada vez hay más autores en este campo que resaltan la importancia de estudiar y tratar las adicciones desde un modelo multidimensional que contemple otros aspectos en la vida de las personas más allá de la patología, ya que hay estudios que indican que la calidad de vida de estos pacientes reduce el riesgo de recaída<sup>28</sup>.

### *2.3. La abstinencia del consumo de heroína.*

Se estima que aproximadamente dos tercios de los pacientes que reciben tratamiento para disminuir el consumo de heroína, recaen (retorno al consumo) en los tres primeros meses de tratamiento, y que la abstinencia al año de tratamiento no supera el 25% de los casos iniciales<sup>29</sup>. El estudio de Hser et al<sup>8</sup>. hace referencia a la dificultad de los pacientes de mantener la abstinencia durante periodos prolongados. Explica cómo a partir de un periodo mínimo de 5 años de abstinencia es cuando empieza a disminuir el riesgo de futuras recaídas en el consumo, aunque incluso después de 15 años de abstinencia, un 25% vuelven a consumir. En su estudio, tras 33 años de seguimiento, el 45% de los pacientes, continuaba consumiendo heroína. Por tanto, la dependencia a heroína suele ser una condición a largo plazo. En nuestro entorno, Grau-López et al<sup>30</sup> estudiaron las recaídas a los seis meses en una muestra de personas con dependencia a sustancias tras una desintoxicación hospitalaria. El 91,7% de los pacientes con consumo de heroína recayeron en los 6 meses siguientes.

Brewer et al (1998)<sup>31</sup> han estudiado en un metanálisis los factores relacionados con el uso continuado de heroína durante y tras el tratamiento de los pacientes con adicción a opiáceos. Estudiaron 28 variables agrupadas en las categorías siguientes: variables sociodemográficas, historia de uso de drogas, uso de drogas no opioides, salud física y mental, conductas criminales y problemas legales, empleo, variables psicosociales y duración y finalización del tratamiento. Entre los factores predictores identificados de uso continuado de heroína se incluyen los factores siguientes: la edad, el sexo, el nivel de instrucción, la ocupación, la existencia de red de apoyo, conocimiento del problema en el entorno, habitar en barrio de riesgo de consumo, existencia de antecedentes de

criminalidad, estado familiar, ingresos económicos (salario mínimo interprofesional) y tipo de vivienda (Tabla 5).

Tabla 5: variables relacionadas con la abstinencia (Brewer et al 1998<sup>31</sup>).

Variable	N (estudios)	N (participantes)	Media ponderada r	Media no ponderada r	Z score(SD)	Chi (p)
Edad	17	5093	-0,06	-0,02	-2,58 (0,16); p< 0,01	36,47 (p< 0,01)
Género masculino	18	5764	0,00	-0,01	-0,53 (0,14)	31,57 (p< 0,05)
Casado	5	341	-0,06	-0,09	-1,25 (0,16)	5,59
Duración de la adicción a opiáceos	15	3166	0,03	0,03	1,52 (0,14)	79,29 (p< 0,001)
Antecedentes de abstinencia previos	3	227	-0,19	-0,28	-3,40 (0,34); p< 0,001	16,37 (p< 0,001)
Policonsumo	5	1615	0,28	0,24	9,43 (0,09); p< 0,001	16,64 (p< 0,05)
Problemas salud física	6	834	0,09	0,17	3,60 (0,16); p< 0,001	14,54 (p< 0,05)
Problemas salud mental	12	1663	0,00	0,07	1,41 (0,22)	51,00 (p< 0,001)
Criminalidad concurrente	5	1431	0,35	0,24	9,06 (0,11); p< 0,001	13,68 (p< 0,01)
Problemas legales	5	1297	0,13	0,13	4,47 (0,16); p< 0,001	18,41 (p< 0,01)
Problemas relacionados con el empleo	15	1662	-0,26	-0,28	-10,46 (0,18); p< 0,001	41,38 (p< 0,001)
Apoyo social	3	130	-0,12	-0,21	-1,79 (0,22)	4,63 (p< 0,01)
Apoyo familiar	3	563	0,05	0,14	1,99 (0,19); p< 0,05	8,04 (p< 0,05)
Residir en barrio de riesgo	2	155	-0,21	-0,21	-2,63 (0,29); p< 0,01	7,07 (p< 0,01)

#### *2.4. El abandono del consumo y la adherencia al programa de tratamiento.*

En numerosas ocasiones, las recaídas en el consumo en los programas de atención a drogodependientes, conllevan el abandono terapéutico, que supone la interrupción de un determinado tratamiento antes del tiempo programado y por decisión del paciente<sup>32</sup>. Las tasas de abandono en los diferentes trabajos son muy elevadas, aunque difícilmente comparables, ya que hacen referencia a periodos de seguimiento y tipos de programa distintos. Como muestra de ello, en una revisión realizada por Baekeland y Lundwall (1975)<sup>33</sup> se encontró una tasa de abandono del 64% a los 12 meses en los Programa de Mantenimiento con Metadona y de 88% a los 3 meses en los Programas Libres de Drogas. Las tasas de abandono se produjeron principalmente en las primeras fases del tratamiento. La tasa más alta se dio en los primeros 30 días, aumentando progresivamente a lo largo de los tres primeros meses. Del total de pacientes incluidos (5.430) en los 31 estudios que se muestran en la *tabla 6*, correspondientes al metanálisis de Mattick<sup>34</sup>, hay datos sobre los abandonos de 26. Un promedio del 55% de los pacientes que iniciaron estudios (5.130 pacientes) abandonaron el seguimiento (2.817 pacientes).

#### *2.5. El efecto de los tratamientos farmacológicos del consumo de heroína sobre la abstinencia, la adherencia y los abandonos.*

Se han realizado estudios para evaluar la eficacia de los tratamientos de mantenimiento con opiáceos, ya que han sido varias las alternativas utilizadas hasta la actualidad. Tanto el uso controlado de la heroína<sup>10</sup>, como el de la metadona<sup>11</sup> y la buprenorfina/ naloxona<sup>12</sup> han mostrado cierta eficacia.

**Heroína:** Fue de especial relevancia en la comunidad científica el publicado en The Lancet en 2001<sup>10</sup>, cuyo objetivo era determinar la factibilidad, seguridad y eficacia de la heroína inyectada como alternativa de tratamiento en pacientes con dependencia a opioides. Se trata de un estudio realizado en Suiza entre enero de 1994 y diciembre del año 2000, en el que se incluyeron un total de 1.969 pacientes procedentes de 21 centros de asistencia a toxicomanías. Se utilizó una dosis media de heroína diaria de

474 mg en los pacientes y se evaluaban las variables de estudio a los 6, 12 y 18 meses. La tasa de adherencia al tratamiento fue relativamente alta, ya que un 86 % del total la mantuvieron a los 3 meses, un 70% al año, un 50% continuaban en el programa a los dos años y medio y un 34 % continuó durante más de 5 años. De los que abandonaron el tratamiento con heroína, un 60% pasaron a tratamiento con metadona o mantuvieron la abstinencia de consumo de opioides. En los que mantuvieron el tratamiento y seguimiento durante al menos 18 meses, se objetivó mejoría tanto a nivel de salud física como mental y de las condiciones sociales. Estos pacientes tuvieron menor tasa de infecciones cutáneas, menor tasa de problemas psiquiátricos y menores tasas de conductas delictivas. Además en el análisis de coste beneficio de la medida se valoró que era positiva en términos de ahorro económico, ya que minimizaba el número de uso de servicios sanitarios por problemas médicos y las tasas de criminalidad derivadas del consumo de heroína ilegal.

En Alemania, Suiza, Reino Unido, Italia y Holanda se han llevado a cabo estudios similares. De especial relevancia resulta el llevado a cabo por van der Brink<sup>35</sup>, en 6 ciudades de Holanda, por tratarse de un estudio aleatorizado. El objetivo fue determinar si la prescripción concomitante de heroína y metadona mejoraba la salud física, mental y funcionamiento social en los paciente respecto a la prescripción de metadona solo. Incluyó a 549 participantes mayores de 25 años. La intervención consistió en aleatorizar a los pacientes en dos grupos tras la administración de metadona durante 12 meses: uno destinado a recibir metadona más heroína (inhalada o inyectada) y otro a continuar con metadona. Consiguió finalizar el seguimiento del 94% de la muestra y los resultados mostraron que cualquiera de los grupos cuando se encontraba en tratamiento concomitante con metadona y heroína, mejoraban significativamente su salud tanto en el aspecto físico como en el mental y social respecto al periodo en que tomaban sólo metadona (diferencia de puntuación de 22,8% entre grupos, IC 95% entre 11- 34,6%).

En la Comunidad autónoma de Andalucía se realizó un ensayo clínico sobre la efectividad del tratamiento con heroína<sup>14</sup>. Se aleatorizaron 62 pacientes a recibir metadona oral una vez al día o diacetylmorfina inyectada dos veces al día. La dosis de

ambas sustancias fue controlada por el médico prescriptor. Tanto los pacientes incluidos en tratamiento con diacetilmorfina como los que tomaron metadona completaron 9 meses de seguimiento. A los que utilizaron metadona al finalizar los 9 meses se les ofrecía el paso a diacetilmorfina. El 87% de participantes fueron hombres y la media de edad 39 años. La dosis media de metadona utilizada fue de 90 mg y la de diacetilmorfina de 337 mg. Tras dos años de seguimiento el número de días de uso de heroína de procedencia ilegal disminuyó en ambos grupos de tratamiento de manera estadísticamente significativa, pero durante los dos años de seguimiento el número de días de uso de heroína de procedencia ilegal fue menor en el grupo de tratamiento con heroína (diacetilmorfina= 2,42, SD= 3,02; metadona= 13,92, SD= 12,59;  $p < 0,001$ ). Durante los dos años de seguimiento, el consumo de benzodiazepinas no prescritas y de cánnabis fue menor, de forma estadísticamente significativa, en el grupo de tratamiento con heroína. Solo en el grupo de tratamiento continuado con heroína disminuyó el riesgo de contagio de VIH. Además, la calidad de vida en lo relativo a salud mental mejoró solo en el grupo de tratamiento continuado con heroína, de forma estadísticamente significativa, y tras los 2 años de seguimiento, este factor de calidad de vida fue mayor en el grupo de heroína que en el de metadona<sup>14</sup>.

#### **Metadona y buprenorfina/ naloxona:**

Simpson et al<sup>36</sup>, en 1982, llevaron a cabo una revisión de los datos del Drug Abuse Reporting Program, creado en 1969 por la Universidad de Texas. La muestra evaluada fue de 4.627 pacientes. Se trata de una base de datos creada para poder evaluar periódicamente el efecto de los tratamientos sobre pacientes con drogodependencias. Tras iniciar el tratamiento de mantenimiento con metadona, un 56% de la muestra había abandonado el uso de opioides ilegales (principalmente heroína) y un 36% continuaron utilizándolos a diario a los dos meses. Un año después, los pacientes que mantuvieron la adherencia al tratamiento entre 90 y 360 días se mantuvieron abstinentes de consumo de opioides ilegales en un 58% y los que mantuvieron adherencia al tratamiento de mantenimiento con metadona más de 360 días, alcanzaron la abstinencia de heroína en un 70% de los casos. Aquellos que estuvieron en el programa de mantenimiento con metadona menos de 90 días no mostraron

diferencias estadísticamente significativas de consumo de heroína respecto a los que no iniciaron tratamiento con metadona.

Farrell et al<sup>36</sup>, en 1994, llevaron a cabo una revisión en la que identificaron 2 ensayos clínicos aleatorizados, con doble enmascaramiento y controlados con placebo, en los que se estudió el efecto de la metadona en pacientes con consumo de heroína. Estos dos estudios controlados con placebo mostraron que la metadona obtuvo una mayor retención en el tratamiento y disminuyó el consumo de heroína y cocaína. En el estudio de Newman et al<sup>37</sup>, se aleatorizaron 100 pacientes con dependencia a heroína en dos grupos de tratamiento, uno dirigido a recibir dosis de mantenimiento de metadona (entre 30 y 130 mg/día) y otro que recibiría dosis descendentes de metadona a razón de 1 mg/día hasta la supresión total y posteriormente placebo. Tras 32 semanas de seguimiento, en el grupo que recibió placebo la retención en tratamiento fue del 10%, frente al 76% que se mantuvieron en el grupo de metadona. Tres años después, solo uno de los 50 pacientes asignados al placebo seguía en tratamiento, frente al 56% de los que tomaban metadona. Sólo el farmacéutico del estudio que preparaba los fármacos para su administración era conocedor del grupo al que habían sido asignados los pacientes, y los tratamientos se enmascararon de forma que fueron indistinguibles para los usuarios.

Gunne et al<sup>38</sup> estudiaron el efecto de iniciar un tratamiento con metadona en pacientes con adicción a heroína de entre 4 y 8 años de evolución, respecto a no iniciarlo, sobre las variables uso de opiáceos ilegales, actividad criminal, trabajo, estudio, salud y supervivencia. 17 pacientes fueron asignados aleatoriamente a recibir tratamiento y 17 no. Ambos grupos fueron comparables en edad, sexo y antecedentes de adicción a opiáceos ilegales. Todos los controles pidieron el alta tan pronto como detectaron que no recibían metadona. A los dos años, en el grupo de controles solo un paciente abandonó el uso de drogas ilegales, 2 fallecieron y 3 adquirieron enfermedades graves. En el grupo de tratamiento el 76% abandonó el uso de opiáceos ilegales, 10 empezaron a trabajar y 2 a estudiar

Fullerthorpe et al<sup>39</sup> llevaron a cabo un metanálisis de los estudios publicados entre 1995 y 2012. Identificaron 7 ensayos clínicos, 2 estudios cuasiexperimentales retrospectivos y 15 revisiones sistemáticas. El efecto del tratamiento de mantenimiento con metadona a dosis por encima de 60 mg diarios en estudios controlados con placebo, en términos de disminución de uso de opioides ilegales y adherencia, había quedado probado de forma suficiente en estudios anteriores a 1990 y no identificaron estudios controlados con placebo posteriores a dicha fecha. Estudiaron el efecto del tratamiento de mantenimiento con metadona sobre la adherencia, la abstinencia y la retención en tratamiento. El tratamiento de mantenimiento con metadona aumentó la tasa de retención en el programa de tratamiento y disminuyó el consumo de heroína. En segundo lugar, los autores no encontraron una evidencia clara del efecto de los tratamientos asistidos con metadona sobre la disminución de la mortalidad, la disminución de conductas de riesgo para contraer VIH, y la disminución de conductas delictivas. Un resultado semejante al encontrado por otros<sup>40</sup>. Por otra parte, la evidencia mostró que dosis de mantenimiento por encima de 100 mg diarios no aportaron beneficios adicionales a dosis entre 60 y 100 mg.

Sees et al<sup>41</sup> compararon la eficacia de un tratamiento de desintoxicación de 180 días asistido con metadona y servicios psicosociales (n= 88) con un tratamiento de mantenimiento con metadona de 12 meses (n= 91), en términos de consumo de heroína, conductas de riesgo para contraer VIH y funcionamiento psicosocial. La dosis inicial fue de 30 mg en ambos grupos, la dosis media empleada de metadona fue de 85 mg diarios en ambos grupos, aunque en el de desintoxicación, a partir del cuarto mes se empezó a reducir hasta retirarlo por completo. La dosis máxima fue de 100 mg. Los pacientes del grupo de desintoxicación recibieron sesiones de psicoterapia y psicoeducación individuales y grupales semanales, mientras que los del grupo de mantenimiento fueron atendidos una vez al mes los primeros seis meses y luego acudieron a consulta voluntariamente cuando lo desearon. El análisis se hizo por intención de tratar. Los pacientes del grupo de desintoxicación abandonaron el tratamiento antes que los del grupo de mantenimiento (media de días de seguimiento: grupo de desintoxicación= 174,0 (IC 95% = 161, 181) ; grupo de mantenimiento= 438,5 (IC 95% = 413, 441)). Estos resultados son similares a los expuestos por Newmann<sup>37</sup> y

Strain<sup>42</sup>. El uso de heroína disminuyó en ambos grupos, pero en los últimos 6 meses de seguimiento esta diferencia fue estadísticamente significativa a favor del grupo de tratamiento de mantenimiento ( $p= 0,003$ ). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en conductas de riesgo para contagio de VIH y funcionamiento psicosocial (empleo, familia, problemas psiquiátricos, problemas legales y uso de alcohol).

Respecto a la eficacia del tratamiento con buprenorfina/ naloxona, Mattick et al (2014)<sup>34</sup> en un metanálisis evaluaron el tratamiento de mantenimiento con buprenorfina comparado con placebo o con metadona para la dependencia a heroína en términos de adherencia al tratamiento (pacientes que siguen en el estudio al concluir el mismo), abstinencia (supresión del uso de heroína), disminución de la actividad criminal, y mortalidad. Se excluyeron aquellos estudios focalizados en la fase de desintoxicación, y se centraron en los de tratamiento de mantenimiento. El metanálisis, incluyó 31 estudios con un total de 5.430 participantes (*Tabla 6*). Se pudo documentar que, en relación con la adherencia, la buprenorfina fue superior a placebo a dosis por encima de 2 mg (1 mg fue la dosis utilizada como placebo). Para mejorar la abstinencia fueron necesarias dosis superiores a 16 mg. Al comparar la buprenorfina con metadona, se vio que a dosis bajas (inferiores a 2 mg) la buprenorfina es inferior a metadona para mantener la abstinencia de consumo y adherencia al tratamiento. Son similares si se utilizan dosis medias de buprenorfina (entre 3 y 15 mg) o dosis altas (por encima de 16 mg). No obstante, las dosis flexibles de buprenorfina a lo largo del tratamiento, son menos eficaces que la metadona a la hora de valorar adherencia, pero en abstinencia de consumo no se encontraron diferencias. Tampoco hubo diferencias entre los pacientes de ambos grupos de tratamiento al comparar tasas de mortalidad y reducción de criminalidad. La conclusión fue que la buprenorfina es una opción cuando no se pueden dar dosis altas de metadona o ésta no es bien tolerada, o sencillamente por preferencias personales del paciente, pero no por tratarse de un tratamiento que haya demostrado ser más eficaz que la metadona. Estos resultados no difieren de los obtenidos por el autor principal en las revisiones que lleva realizando en esta línea desde 2004<sup>43</sup>. En todas se ha valorado también la abstinencia alcanzada para el consumo de cocaína y benzodiazepinas. Sobre este aspecto, la buprenorfina fue de

nuevo superior a placebo pero no se encontraron diferencias con el tratamiento de mantenimiento con metadona.



Tabla 6. Características de los estudios incluidos en metanálisis Mattick et al. (2014).

Estudio	Aleatorización	Doble ciego	Tratamiento	Duración del estudio (semanas)	Cumplen criterios de inclusión	Aceptan participación y aleatorización (n)	Finalizan estudio (n)	Análisis por intención de tratar	Media (SD) o % de semanas con resultado positivo para opioides en orina.	Resultados sobre adherencia
Buprenorfina Vs Metadona										
Kosten 1993	No	Sí	B, M	24	--	140	125	Sí	---	B= 26,7%, M= 63,8% p= 0,600
Strain 1994a	No	Sí	B, M	24	--	164	92	Sí	B=17,45(15,84), M= 18,66(17,43) p=0,76	B=56%, M=56,25% p=0,29
Strain 1994b	No	Sí	B, M	16	--	51	28	Sí	B=14,71(13,38), M=19,44(18,56) p=0,759	B=54%, M= 55,5% p=0,29
Ling 1996	Sí	Sí	B, M	52	310	225	95	Sí	B=32,08(17,05), M=21,92(17,76) p=0,14	B=34,5%, M=52% p=0,009
Schottenfeld 1997	Sí	Sí	B, M	24	132	116	61	Sí	B= 29(13), M= 34(15) p= 0,14	B=65,3%, M= 55,2% p=0,09
Fischer 1998	No	No	B, M	24	--	60	--	Sí	B=19,55(8,33), M=18,29(8,39) p= 0,79	B= 38%, M=71% p=0,002
Olivetto 1999	No	No	B, M	13	--	180	--	Sí	--	B= 78,8%, M=66,5% p=0,005
Pani 2000	No	Sí	B, M	24	--	72	40	Sí	B= 60,4%, M= 65,5%	B= 47,3%, M= 64,7% p=0,09

									p= 0,60	
Petitjean 2001	No	Sí	B, M	6	--	58	43	Sí	B= 2,81(1,75), M= 3,41(1,63) p=0,759	B= 55,5%, M=90,3% p=0,0001
Ahmadi 2003a	No	Sí	B, M	18	--	164	--	Sí	--	B= 46,3%, M= 61% p= 0,60
Ahmadi 2003b	No	No	B, M	24	--	204	111	Sí	--	B= 46,3%, M=29,2% p=0,01
Mattick 2003	Sí	Sí	B, M	13	--	405	216	Sí	B= 2,47(2,24), M= 2,86(2,28) p=0,759	B= 48%, M=58,5% p=0,061
Lintzeris 2004	No	No	B, M	26	--	158	139	Sí	---	B= 47%, M= 54,5% p= 0,002
Kristensen 2005	Sí	No	B, M	25	--	50	30	Sí	B= 15,4(31,3), M= 12,7(17,9) p=0,759	B= 36%, M= 84% p=0,002
Neri 2005	Sí	No	B, M	56	--	62	57	Sí	---	B= 93,5%, M=90,3% p=0,002
Schottenfeld 2005	Sí	Sí	B, M	24	169	162	89	Sí	B= 28,2(18,2), M=23,9(18,9) p=0,14	B= 45%, M=65% p=0,005
Kamien 2008	Sí	Sí	B, M	17	--	268	70	Sí	---	B= 14,5%, M= 3,8% p=0,005
Soyka 2008a	No	No	B, M	24	--	140	73	Sí	B= 16,2(6,02), M= 16,93(7,34) p=0,759	B= 43,75%, M=54,7% p=0,002
Magura 2009	No	No	B, M	12	--	133	80	Sí	---	B= 63,6%, M= 75% p=0,002

Buprenorfina Vs LAAM										
Johnson 2000	Sí	No	B, LAAM	17	--	220	121	Sí	B= 25,49(12,02), LAAM= 24,85(13,81) p= 0,79	B= 58% , LAAM= 72,7% p=0,29
Buprenorfina Vs Placebo										
Johnson 1992	No	No	B, P	17	--	162	122	Sí	B= 13,09(12,6) P= 15,72(14,46) p=0,14	
Johnson 1995a	No	No	B, P	2	--	150	--	--	B= 3,67(1,78), P= 2,73(1,45) p= 0,83	B= 73,3%, P= 66,5% p=0,03
Ling 1998	Sí	No	B, P	25	--	736	375	Sí	B= 38,43(13,55), P= 42,67(10,58) p=0,83	B= 51,5%, P= 40% p=0,019
Ahmadi 2002	No	No	B, P	18	--	330	198	Sí	--	B= 71%,P= 47,2% p=0,01
Krook 2002	No	No	B, P	12	--	106	17	Sí	--	B= 29%, P= 2% p=0,0001
Fudala 2003	No	No	B, P	4	451	326	243	Sí	P= 9,1(3,26),P= 10,7(2,01)	P= 77,7%, P= 68% p=0,01
Kakko 2003	Sí	Sí	B, P	56	--	40	30	Sí	---	B= 75%, P= 0% p= 0,0001
Ahmadi 2004	No	No	B, P	56	--	513	282	Sí	--	B= 78,3%, P= 27% p=0,0001

Schotenfeld 2008	Sí	No	B, P	24	215	126	94	Sí	--	B= 70%, P= 41% p=0,0004
Ling 2010¶	No	No	B, P	24	348	163	88	Sí	B= 40,7%, P= 20,8% p=0,04	B= 65,7%, P= 31% p=0,001

B: buprenorfina; P: placebo; M: metadona.



## 2.6. Calidad de vida.

El consumo de heroína se ha asociado con una comorbilidad con diversas enfermedades así como con dificultades de funcionamiento personal y social. Estas dificultades relacionadas con el consumo tienen como consecuencia una disminución de la calidad de vida. Por este motivo se han llevado a cabo estudios específicos para ver cómo influyen los tratamientos de mantenimiento con opioides sobre la calidad de vida de los pacientes, mas allá de su efecto sobre la abstinencia del consumo de heroína y la adherencia a los mismos, ya que algunos autores consideran que la calidad de vida puede mejorar más de un 30% con tratamiento adecuado<sup>43</sup>.

El menoscabo en la calidad de vida suele ir ligado, además de a las conductas<sup>8</sup> que en muchos casos acompañan al consumo, a la aparición de complicaciones médicas derivadas tanto del abuso de sustancias como de las vías de administración.

Se realizó una búsqueda bibliográfica usando las bases de datos Medline-Pubmed, Embase y Ovid, y las palabras clave *Quality of life, methadone, buprenorphine, drug user, suboxone, heroine, heroine dependence, opioid-related disorders*. Las Tablas 7 y 8 resumen los hallazgos de los estudios sobre calidad de vida en pacientes con dependencia a opioides. Se ha identificado solo un estudio que compara las diferencias de efecto entre tratamientos con agonistas opiáceos. De los estudios comparativos realizados no se puede extraer información sólida sobre el posible efecto de los tratamientos sobre la calidad de vida ya que los análisis se han llevado a cabo en su mayoría sin intención de tratar, sin tomar en consideración en las diferencias entre grupos el efecto de las diferencias en la puntuación basal y carecen de grupo de control.

Se ha sugerido que el mejor predictor de la evolución sobre la calidad de vida al inicio del tratamiento de mantenimiento con buprenorfina es la eficacia autopercibida del sujeto y el apoyo familiar y social cercano, junto con la disminución de efectos adversos que obtienen los pacientes con la buprenorfina<sup>18</sup>.

Las disfunciones sexuales derivadas del tratamiento con psicofármacos son un aspecto importante de la calidad de vida. En relación con los tratamientos dirigidos al mantenimiento con opioides, un metanálisis reveló que la prevalencia de dicho trastorno es significativamente superior en pacientes tratados con metadona respecto a los que toman buprenorfina (OR= 4,01, 95% IC 1,52 - 10,55,  $p= 0,0049$ ), y que la mayoría de los afectados mejoraron al cambiar la opción terapéutica<sup>44</sup>.

Como conclusiones de los datos comentados, es posible afirmar que la calidad de vida de los pacientes con dependencia a heroína es peor que la de los sujetos sin dependencia, y que en parte dicho deterioro se encontraría condicionado por la existencia de procesos comórbidos y condicionantes sociales particulares de cada sujeto. En segundo lugar, el efecto de los tratamientos sobre la calidad de vida no está establecido con solidez. Tercero, solo se han identificado dos estudios que comparen el efecto sobre la calidad de vida de los tratamientos con agonistas opiáceos. Por último, los estudios transversales sugieren que la calidad de vida relacionada con salud de los pacientes con dependencia a opiáceos depende de múltiples factores lo que indica que para su asistencia son necesarias medidas tanto sanitarias como de corte social.

Tabla 7. Efecto del tratamiento con agonistas opioides en la calidad de vida en pacientes con consumo de heroína. Estudios prospectivos observacionales.

Estudio	n inicial	n final	Tratamiento (n)	Duración	Análisis por intención de tratar	Test	Resultados
Reno et al. 1993 <sup>45</sup>	219	103	Metadona	8 meses	No	Entrevista multidimensional basada en 6 constructos de calidad de vida.	Comparaciones pre-post 0- 2 meses; 2- 8 meses Se encontraron mejoras en actividades domésticas (p<0,001), actividades de ocio (p<0,001), estado de salud (p<0,001), calidad de vida (p<0,001), actividades criminales (p<0,001) e Interacción social negativa (p<0,001)
Maremanni et al. 2007 <sup>46</sup>	213	163 B= 83 (78,3%) M= 80 (74,7%)	Buprenorf/ nlx (106) Metadona (107)	3 meses	No	QLQ	Al finalizar el seguimiento, los pacientes que tuvieron tratamiento con Buprenorfina obtuvieron mejor calidad de vida que los de metadona ( B= 299,62, M= 258,96 (p=0,003)). En la comparación entre grupos no se tomó en consideración el control de las puntuaciones basales.
Karow et al. 2010 <sup>27</sup>	938	540	Metadona+Psicoeducación Heroína+ Psicoeducación Metadona+entrevista motivacional Buprenorfina+entrevista motivacional	12 meses	Sí	OTI MSQoL	La calidad de vida en salud física mejora más de forma e.s. en el grupo de tratamiento asistido con heroína (p=0,010). Los pacientes que reciben psicoeducación mejoran de forma e.s.: satisfacción material (p=0,001), satisfacción afectiva (p=0,009), salud física (p=0,007), psicosocial (p=0,086) respecto a los que tienen intervención con entrevista motivacional únicamente.
Korthuiss et al. 2011 <sup>47</sup>	289	185	Buprenorf/nlx	12 meses	No	SF-12	Sin diferencias pre-post e.s. en Salud física global (IC 95%=-0,16, 0,57) ni en Salud mental global (IC 95%=0,72, 1,54)
Apelt et al. 2013 <sup>48</sup>	337	181 B=94 (58%) M= 47 (62%)	Buprenorf/nlx (162) Metadona (75)	12 meses	No	SF- 36	<b>Buprenorfina:</b> Dolor: basal= 62,6(58,9); 12meses=72,8(19,1), p<0,05 Funcionamiento social basal= 67,3(28,3); 12 meses= 77,5(25,2), p<0,05 Rol emocional: basal = 64,4(41,7); 12 meses= 83,2(33,8), p<0,001 <b>Metadona:</b> Funcionamiento físico basal= 73,2(19,8); 12 meses=88,9(13,5), p<0,001 Rol físico basal= 23,5(22,2); 12meses= 42,7(14,9), p<0,0001 Dolor basal= 55,1(23,6), 12 meses= 74,1(14,7), p<0,001 Salud general basal=43,3(17,5), 12 meses= 52,7(18,1) p<0,0001 Vitalidad basal= 37,4(18,7), 12 meses= 57,3(16,2), p<0,0001 Funcionamiento social basal=50(25), 12 meses=77,8(16,6), p<0,0001 Rol emocional= 38,2(45,1), 12 meses=82,3(31,3), p<0,0001
Lin Xiao et al. 2006 <sup>49</sup>	172	142	Metadona	3 meses	No	QOL- DA	Pre-post Dimensión física: p<0,05 Dimensión mental: p<0,05
Ponizovski et al. 2007 <sup>50</sup>	304 M= 45 (14,8%) B=259 (85,19%)	129	Metadona Buprenorf/ nlx	8 meses	No	Q-LES-Q	<b>Buprenorfina</b> Salud física Wilcoxon test= 4,41(p<0,001) Emociones: Wilcoxon test= 3,82(p<0,001) Actividades de ocio: Wilcoxon test= 5,96 (p<0,001) Relaciones sociales: Wilcoxon test=4,78 (p<0,001) Actividades generales: Wilcoxon test=5,3 (p<0,001) Q-LES-Q Índice: 5,59 (p<0,001)

							<b>Metadona</b> Salud física Wilcoxon test= 0,075 Emociones: Wilcoxon test= 1,56 Actividades de ocio: Wilcoxon test= 0,79 Relaciones sociales: Wilcoxon test=1,22 Actividades generales: Wilcoxon test=1,05 Q-LES-Q Índex: 0,29
<b>Chou et al. 2013<sup>51</sup></b>	553	155	Metadona	12 meses	No	WHOQOL-BREF	Pre-Post Dimensión psicológica: p<0,01 Dimensión social: p<0,01

Tabla 8. Calidad de vida en pacientes en tratamiento de deshabituación con opiáceos. Estudios transversales.

Estudio	n	Tratamiento	Tiempo de estudio	Test	Resultados
Millson et al <sup>52</sup>	145 pacientes y voluntarios sanos como controles	metadona		SF-36	La salud física (PCS) se correlacionó con la edad (p=0,02), empleo (p=0,02), condiciones médicas y situación emocional (p<0,001), hospitalización reciente (p<0,001), antecedentes de abusos sexuales (p<0,001) o edad de inicio de consumo de heroína (p<0,001), La salud mental (MCS) se asoció con diagnósticos psiquiátricos comórbidos (p<0,001), uso de otras sustancias (cocaína o benzodiazepinas) de manera concomitante (p=0,04) o historia de abusos (p<0,003). Los antecedentes de estancia en prisión, vivir solo, las enfermedades crónicas, hospitalización el año previo, padecer VIH y VHC, el sexo, el nivel educativo y la raza no mostraron relaciones e.s.
Yen et al. 2015	802	Metadona	6 meses previos	WHOQOL-BREF	Resultados del análisis de regresión lineal múltiple <b>salud física:</b> Empleo regular (p<0,0001), estar en tratamiento con metadona (p<0,0001), residencia estable (p<0,05), no antecedentes de sobredosis (p<0,05), no infección VIH (p<0,05), presencia de apoyo social (p<0,001). <b>salud psíquica:</b> Estar casado (p<0,05), IMC>18,5 (p<0,05), empleo regular (p<0,0001), estar en tratamiento con metadona (p<0,05), vivienda estable (p<0,05), haber estado en prisión antes (p<0,05), no antecedentes de sobredosis (p<0,05), no tener infección VIH (p<0,01), no tener antecedentes de abscesos cutáneos (p<0,01), número de actos sexuales los tres meses previos (p<0,05), presencia de apoyo social (p<0,001)

					<p><b>relaciones sociales:</b> Sexo femenino (p&lt;0,01), estar casado (p&lt;0,01), IMC&gt;18,5 (p&lt;0,05), empleo regular (p&lt;0,001), no haber estado encarcelado (p&lt;0,05), número de actos sexuales los tres meses previos (p&lt;0,01), presencia de apoyo social (p&lt;0,001).</p> <p><b>salud ambiental:</b> Sexo femenino (p&lt;0,01), estar casado (p&lt;0,01), IMC&gt;18,5 (p&lt;0,05), empleo estable (p&lt;0,001), antecedentes de encarcelamiento (p&lt;0,01), vivienda estable (p&lt;0,01), presencia de apoyo social (p&lt;0,05).</p>
Piralishvili et al. 2012 <sup>53</sup>	485	Metadona Buprenorf/nlx	3 meses previos	WHOQOL-BREF	<p>Los pacientes presentaron peor calidad de vida que los controles sanos en los dominios físico, psicológico y ambiental. Las diferencias fueron e.s. (p&lt;0,05). IC 95%.</p> <p><b>Físico:</b> 47,5 (pacientes) Vs. 51,94 (voluntarios sanos).</p> <p><b>Psicológico:</b> 55 (pacientes) Vs 61,5 (voluntarios sanos).</p> <p><b>Ambiental:</b> 46,2 (pacientes) Vs 52,2 (voluntarios sanos).</p>



### *2.7. Deshabitución vs. desintoxicación.*

Woody et al estudiaron el tratamiento con buprenorfina/ naloxona en régimen de desintoxicación vs. en régimen de deshabitación<sup>54</sup>. 236 pacientes fueron candidatos a participar en el estudio, de los cuales 154 fueron aleatorizados y 152 finalmente participaron. La dispensación se hizo de forma ambulatoria y administrando la medicación directamente entre 5 y 7 días a la semana. En desintoxicación se usó buprenorfina/ naloxona durante 14 días. Los pacientes de este grupo recibieron un máximo de 14 mg diarios y terminaron su descenso de dosis el día 14. En deshabitación se usó buprenorfina/ naloxona durante 12 semanas, administrando un máximo de 24 mg diarios. Empezaron el descenso de dosis en la semana 9 y lo terminaron en la 12. El estudio mostró que el 20,5% de pacientes del grupo de desintoxicación se mantuvo en tratamiento a la semana 12 frente a un 70% que lo hicieron en el grupo de deshabitación ( $p < 0,001$ ). Respecto a la abstinencia, fue superior a las 12 semanas en el grupos de deshabitación frente al de desintoxicación ( $p < 0,01$ ).

### *2.8. El estudio de la efectividad: los ensayos clínicos y los estudios de tratamientos basados en las preferencias del paciente.*

Como se ha comentado, los pacientes con dependencia a heroína son un colectivo en el que en numerosas ocasiones se dan una serie de condicionantes sociales que ensombrecen el pronóstico y dificultan la eficacia u optimización de los planes terapéuticos propuestos. A diferencia de otras patologías, la motivación para iniciar un tratamiento de deshabitación no obedece únicamente a aspectos médicos o relacionados con su salud física, sino también a prevenir las consecuencias sociales derivadas del uso de la heroína. En el tratamiento del uso de la heroína, teniendo en cuenta las elevadas tasas de abandono comentadas, resulta difícil plantear estudios de efectividad en condiciones reales que aporten información útil para la práctica clínica habitual.

El ensayo clínico aleatorizado (ECA) es el diseño de estudio más riguroso para evaluar la eficacia y efectividad de las intervenciones médicas. Sin embargo, las limitaciones de los ECA son bien conocidas. Cuanto mayor es su validez interna menor es su validez externa. Las muestras empleadas en los ECA tienen poco que ver con las poblaciones reales de usuarios de heroína y con frecuencia resulta costoso mantener a lo largo del seguimiento las condiciones planteadas en el diseño inicial del estudio, a causa de los abandonos, que en ocasiones no se especifican en los resultados.

Los pacientes con dependencia a heroína que acuden a las Unidades de Conductas Adictivas para inicio de un tratamiento de deshabituación, normalmente tienen claro el tratamiento que desean utilizar para mejorar su situación. Los que no aceptan la aleatorización por riesgo de ser asignados a un tratamiento que no coincida con sus preferencias, declinan la participación en los ECA, y las características basales de los mismos pueden ser distintas a las de los pacientes que sí aceptan la aleatorización, por lo que la validez externa de los estudios puede verse afectada<sup>55,56</sup>. Por otro lado, los que a pesar de tener preferencias particulares aceptan la aleatorización, pueden sesgar la validez interna, ya que es probable que los que han sido asignados aleatoriamente al tratamiento que coincide con sus preferencias, estén más motivados para mantener la adherencia y obtengan mejores resultados. Esto puede darse especialmente en los ensayos que no son doble ciego<sup>57</sup>. Un enfoque para tratar de resolver este efecto son los estudios parcialmente randomizados o los estudio de cohortes prospectivos. En el primer caso, la propuesta consiste en que los que no tienen preferencias se aleatorizan y los que las tiene eligen su tratamiento, y posteriormente se evalúan diferencias entre grupos, aunque existe controversias sobre si realmente serían grupos comparables.

En 2008 se publicó un metanálisis cuyo objetivo era evaluar si las preferencias de los pacientes condicionan la efectividad de los tratamientos, y si existen diferencias en la tasa de abandonos entre pacientes asignados a tratamientos que coinciden con sus preferencias respecto a los asignados a un grupo de tratamiento distinto al que desean<sup>58</sup>. El metanálisis incluyó para revisión 17 ensayos clínicos. De éstos, sólo fue posible obtener datos de los pacientes en 11 (n= 1.398). Este estudio mostró una

diferencia significativa en los pacientes asignados de forma aleatoria al tratamiento que deseaban frente aquellos que se mostraron indiferentes en la elección, (tamaño del efecto 0,162; IC al 95% 0,011 a 0,314;  $p= 0,036$ ). Entre pacientes sin preferencias de tratamiento y los que se aleatorizan a un tratamiento que no coincidía con sus preferencias no se encontraron diferencias significativas (tamaño del efecto 0,011; IC al 95% -0,142 a 0,164;  $p= 0,89$ ). Al comparar pacientes aleatorizados al grupo que coincidía con sus preferencias con aquellos asignados al que no coincidía con sus preferencias, tampoco se encontraron diferencias significativas (tamaño del efecto 0,152; IC al 95% -0,035 a 0,339;  $p= 0,11$ ). Este resultado invita a reflexionar sobre la importancia de la expectativa de mejora de los pacientes antes de iniciar cualquier tipo de tratamiento, sobre el resultado final. No obstante, este metanálisis incluía ensayos en los que las preferencias de los pacientes sobre el tratamiento a seguir se recogían de distinta forma y en distintos momentos del estudio, los cuestionarios no se cumplimentaban en los casos siguiendo la misma metodología, además de incluir estudios correspondientes a varias áreas clínicas, en su mayoría relacionadas con patología del aparato locomotor. Togerson y Sibbald sugieren en un artículo relacionado con este tema, estandarizar la forma en que se recoge la información sobre las preferencias de tratamiento de los pacientes para así poder usarla luego en la realización de metanálisis.

En el ámbito de la salud mental, también existen estudios al respecto. En el artículo publicado por Howard y Thornicroft sobre el tratamiento y efectos de las preferencias de los pacientes en los ECA<sup>59</sup>, se comenta la influencia de la preferencias de los pacientes en los resultados de los estudios en los que participan, que tradicionalmente son ignoradas y pueden sesgar los resultados como se ha comentado. Hay controversia sobre si la elección del tratamiento por parte del paciente influye en el tratamiento y sobre cómo tratar de mejorar este sesgo. Algunos estudios como el de Chilvers et al (2001)<sup>60</sup>, que compara tratamiento con antidepresivos frente a psicoterapia, encontró que los pacientes que eligen su tratamiento en casos de depresión ( $n= 220$ ), presentan una tendencia a obtener mejores resultados respecto a los aleatorizados ( $n= 103$ ) (tamaño del efecto 4,6; IC al 95% 0,00 a 9,2;  $p= 0,10$ ). Por su parte, King et al (2005), en una revisión sistemática sobre el efecto de las preferencias de los pacientes y médicos

en los ECA, concluyeron que el efecto de las preferencias es más débil cuanto más grande es el estudio. Los autores plantean como solución a este sesgo potencial, los estudios de cohortes prospectivos<sup>61</sup>, para así mejorar la validez externa de los resultados. Aunque también contemplan como alternativa realizar ECA en los que tras la aleatorización se recojan las preferencias de los pacientes, serían necesarios pacientes que acepten la asignación aleatoria en el estudio a pesar de tener sus propias preferencias. Por último, proponen estudios que incluyan pacientes aleatorizados sin preferencias y pacientes que elijan su propio tratamiento. En este caso, se incluiría un mayor número de pacientes y se captan aquellos que hubieran sido excluidos al rechazar la aleatorización, lo que mejora la validez externa del estudio al aproximar el perfil de paciente con la población general. No obstante, este diseño no está exento de problemas: por un lado al aumentar los grupos de pacientes a comparar, aumentarían los costes y duración del estudio, y por otro, no hay que obviar que las preferencias pueden cambiar en el tiempo. En cualquier caso, como señalan Millat et al, es importante conocer y asumir el peso que tienen las decisiones de los pacientes en los resultados de la práctica clínica habitual<sup>62</sup>.

A pesar de que existen estudios que informan sobre los beneficios del tratamiento sustitutivo con buprenorfina/ naloxona y de los programas de mantenimiento con metadona para tratar la dependencia a heroína, es escasa la literatura que compara la eficacia de ambos tratamientos entre sí, en términos de calidad de vida. El presente estudio, pretende aportar conocimiento sobre el impacto de los tratamientos de mantenimiento con opioides en la calidad de vida física y psíquica de los pacientes, y su posible relación con la adhesión al tratamiento y la abstinencia de consumo de heroína.

### **3. Hipótesis y Objetivos del estudio.**

#### *3.1. Hipótesis de estudio.*

La hipótesis planteada para iniciar este trabajo es que la calidad de vida de los pacientes que inicien tratamiento con buprenorfina/ naloxona será superior a la de los usuarios de metadona, y presentarán mejores tasas de abstinencia de consumo y adherencia al tratamiento. La vida media de la buprenorfina/ naloxona es superior a la de otros agonistas opioides utilizados en la actualidad en los tratamientos de deshabituación, por lo que su uso provocará con menor probabilidad aparición de síndrome de abstinencia al administrarlo de forma regular. Por el mismo motivo, resultaría más sencillo el descenso paulatino de dosis a la hora de suprimir el fármaco. Por otro lado, la presentación del tratamiento en comprimidos de administración sublingual, sin necesidad de un mecanismo de conservación en condiciones de temperatura controlada, junto con la posibilidad de obtenerlo bajo prescripción médica en la farmacia por parte del usuario, favorece la normalización de los hábitos de vida.

En segundo lugar, se plantea que la mejora en la calidad de vida estará relacionada con la abstinencia del consumo de heroína, tanto por la reducción de hábitos de vida relacionados con conductas de marginación, como por el descenso de aparición de comorbilidad médica asociada al uso de heroína.

#### *3.2. Objetivo primario.*

Evaluar si existen diferencias en cuanto a la calidad de vida en pacientes que inician tratamiento sustitutivo de heroína con metadona o con buprenorfina/ naloxona tras 12 semanas de tratamiento.

### *3.3. Objetivos secundarios.*

Evaluar si la calidad de vida percibida por el sujeto mejora tras 12 semanas de tratamiento.

Evaluar posibles diferencias en cuanto a la tasa de abandonos del seguimiento entre ambos grupos de pacientes.

Evaluar si existen diferencias en la adherencia al tratamiento entre ambos grupos de pacientes tras 12 semanas de tratamiento.

Evaluar si existen diferencias en la abstinencia de consumo de heroína entre ambos grupos de pacientes tras 12 semanas de tratamiento.

Estudiar la posible asociación entre abstinencia de consumo tras 12 semanas de tratamiento y calidad de vida percibida por el sujeto tras ese periodo de tiempo.

Estudiar la posible asociación entre abstinencia de consumo tras 12 semanas de tratamiento y variables relacionadas con la situación personal y clínica del sujeto.



## **4. Diseño y Métodos.**

### *4.1. Tipo de diseño y tipo de estudio.*

Se trata de un estudio observacional, analítico, longitudinal, prospectivo, de cohortes. El estudio fue clasificado el 17 de diciembre de 2012 por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios dependiente del Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad como un Estudio Postautorización de seguimiento prospectivo (EPA- SP), (Anexo V).

### *4.2. Muestra.*

La muestra del estudio está formada por pacientes pertenecientes al Departamento de Salud Elche-Hospital General, que acuden a tratamiento a la Unidad de Conductas Adictivas de zona correspondiente.

Las Unidades de Conductas Adictivas (UCA) son dependientes de cada Comunidad Autónoma. En la Comunidad Valenciana se regulan por la normativa publicada en el Diario Oficial de la Generalitat Valenciana (DOGV) número 6.351 del 9/ 09/ 2010. A estas unidades acuden los pacientes que presentan problemas de consumo de sustancias y que desean iniciar tratamiento de deshabituación previo al cese definitivo del consumo, ya sea de manera voluntaria o por imperativo judicial. No obstante hay que tener en cuenta que un porcentaje de los usuarios no pretenden el abandono del consumo sino mantener un consumo controlado. El diagnóstico y tratamiento lo llevan a cabo médicos generales, médicos de familia o psiquiatras con formación especializada en drogodependencias. La UCA cuenta con un médico especializado en drogodependencias, en enfermero, un psicólogo, un trabajador social, un auxiliar de clínica y un auxiliar administrativo. Cuando un paciente acude por primera vez a ser atendido, es valorado inicialmente por el médico y enfermero. El médico se encarga de realizar la historia clínica, evaluar el motivo de consulta, el diagnóstico y diseñar un plan terapéutico. El enfermero completa y cursa las exploraciones indicadas por el médico (control de constantes vitales, realización de electrocardiograma o solicitud de analítica si precisa) y se encarga del suministro semanal de metadona en caso de que

sea necesaria. Todos los pacientes se someten a una determinación semanal de tóxicos en orina solicitada por el médico, y el personal auxiliar de clínica es el encargado de recoger las muestras, siendo un procedimiento directamente observado para evitar o minimizar conductas fraudulentas, y cursar su paso a laboratorio. Las consultas con psicólogo o visitas al trabajador social, pueden iniciarse tras una indicación o médica o por demanda del paciente.

En el Departamento de Salud hay empadronados 158.482 ciudadanos, de los cuales 132.431 son mayores de 17 años. La población incluida en el estudio está integrada por pacientes que son captados desde atención primaria, especializada o por vía judicial. Los pacientes cuentan con diagnóstico de Trastorno por consumo de opiáceos y solicitan iniciar tratamiento que permita la deshabitación progresiva del consumo de heroína. Ningún participante recibió compensación económica por su participación en el estudio. El método de muestreo es no probabilístico consecutivo. Cuando un paciente acude a la UCA a solicitar inicio de tratamiento de deshabitación a opiáceos, se le ofrecen las dos alternativas: la metadona, y la buprenorfina/ naloxona, y es el propio paciente el que escoge su tratamiento en función de sus preferencias.

A todos los pacientes se les proporcionó la *explicación estandarizada* que se detalla a continuación:

En la actualidad existen dos tipos de tratamiento para iniciar un tratamiento de deshabitación a opiáceos, la metadona y la buprenorfina/ naloxona. Aunque son diferentes en su forma de presentación, no tenemos conocimiento de que existan diferencias en cuanto a sus resultados. Sin embargo, aunque una persona puede obtener mejor respuesta a un tratamiento que a otro, no podemos determinarlo con antelación. La metadona es un opiáceo sintético de la misma familia de la heroína, que se obtiene en la propia UCA o en el metabús. Es un tratamiento gratuito que se proporciona semanalmente en botellas unidosis personales que usted consumirá diariamente por vía oral. La buprenorfina/ naloxona es una combinación de un derivado opiáceo, de la misma familia que la heroína, y un antagonista opioide. Este tratamiento se obtiene bajo prescripción médica en las farmacias en forma de

comprimidos de absorción sublingual. A diferencia de la heroína, en esta Comunidad Autónoma no se trata de un tratamiento gratuito y usted correrá con parte del coste del mismo. Al iniciar el tratamiento le proponemos participar en un estudio en el que pretendemos mejorar nuestro conocimiento sobre el resultado de estos tratamientos, pero será usted quien lo elija en función de sus preferencias. Consideramos que la elección de cada persona podría ser importante ya que cada uno puede elegir en función de lo que cree que le será más cómodo, menos peligroso o resultará tener mejor efecto. Su participación en el estudio consiste en responder a unos cuestionarios sobre calidad de vida antes de empezar el tratamiento, y posteriormente a los tres meses de iniciado. Por otra parte, y siguiendo el procedimiento habitual, recogemos información de la determinación de drogas de abuso en orina que usted deja aquí semanalmente como parte del proceso de tratamiento de deshabituación que desea iniciar.

**Criterios de inclusión:** a) diagnóstico de trastorno por consumo de opiáceos, b) solicitar inicio de tratamiento sustitutivo con opioides para abandonar el consumo de heroína, c) ser mayores de 17 años, y d) firmar el consentimiento informado.

**Criterios de exclusión:** estar legalmente incapacitados, padecer un retraso mental grave, o embarazo.

**Cálculo del tamaño muestral:** Para una diferencia de un 20% entre ambos grupos de tratamiento, un riesgo alfa de 0,05 e hipótesis bilateral, se obtiene una potencia superior al 90% con una muestra de 26 sujetos en cada grupo. Se estima una proporción de pérdidas de 30% por experiencia previa por lo que el tamaño necesario sería de 34 en cada grupo<sup>63</sup>

Respecto a las tasas de abstinencia, para encontrar una diferencia del 30% entre ambos grupos de tratamiento, un riesgo alfa de 0,05, e hipótesis bilateral, se obtiene una potencia superior al 90% con una muestra de sujetos de 29 pacientes en cada grupo.

El seguimiento por parte del equipo de la unidad de conductas adictivas se realizó en consulta en función de las necesidades de cada paciente, pudiendo ser semanal,

quincenal o mensual. En caso de que no asistiera a la cita concertada, se contactó telefónicamente con el paciente o algún familiar de referencia en su defecto, para comprobar si pretendía seguir acudiendo a consulta o no y el motivo. En las consultas médicas se evaluó la evolución del paciente mediante entrevista clínica realizada siempre por la misma facultativa. Se realizó una determinación semanal de heroína, metadona o buprenorfina/ naloxona en orina, con independencia de las citas programadas a consulta médica. La muestra se recogía por parte del paciente mediante procedimiento directamente observado por parte de la auxiliar de clínica para evitar manipulaciones de la misma, y enviada al laboratorio de referencia. Las determinaciones de las distintas sustancias en orina se realizaron mediante inmunoanálisis.

El tiempo de seguimiento del estudio fue de 12 semanas con una valoración extendida final a los 12 meses. La mayoría de estudios de abstinencia, adherencia y calidad de vida en pacientes con consumo de opiáceos muestran resultados a partir de 8 semanas de seguimiento<sup>34,43,44,47,49</sup>.

Los pacientes que escogieron iniciar tratamiento con metadona, recibieron semanalmente los 7 frascos correspondientes con la dosis preparada. La metadona estaba preparada en forma líquida para administración oral una vez al día y se entregaba personalmente al paciente. Para el inicio del tratamiento, se verifica en la consulta por parte de la médico responsable de la pauta del fármaco, que el paciente presenta síntomas clínicos de abstinencia y se inicia el tratamiento con una dosis de entre 10 mg y 30 mg/ 24h. Semanalmente se revisa la dosis pudiendo incrementarla a razón de entre 5-10mg semanales hasta alcanzar la dosis mínima eficaz que evite los síntomas de abstinencia y favorezca el proceso de deshabitación.

La buprenorfina/ naloxona por el contrario, fue prescrita bajo receta médica que el paciente adquiriría de la farmacia. Las recetas se proporcionaban de forma semanal, quincenal o mensual, en función de las necesidades del paciente. El fármaco se presenta en forma de comprimidos de administración sublingual que el paciente toma una vez al día. La dosis de inicio se administra en la consulta médica, estando el

paciente en situación clínica de abstinencia de consumo objetivada por la médico responsable. Se administra una dosis inicial de 2 mg vía sublingual, y se va reevaluando la evolución del paciente, administrándose 2 mg adicionales cada hora hasta el adecuado control de los síntomas.

Las dosis utilizadas de buprenorfina/ naloxona estuvieron entre 2 y 16 mg diarios, mientras que las dosis de metadona estuvieron entre los 30 y los 100 mg diarios. Ambos fármacos se administraron en dosis única diaria.

#### *4.3. Evaluación de la calidad de vida.*

Para evaluar la calidad de vida se utilizó el Cuestionario de Salud SF-36, un instrumento autoadministrado que evalúa el último mes. Los pacientes cumplimentaron el SF-36 el día de inicio del tratamiento, a los tres y a los doce meses de seguimiento. El cuestionario contiene un apartado de instrucciones sobre su cumplimentación, que se lee por parte de la médico responsable de la Unidad para asegurarse de que ha sido comprendido correctamente antes de rellenarlo. Asimismo se comprobó que el nivel de comprensión es suficiente para su contestación.

El cuestionario de salud SF- 36 es el instrumento genérico más utilizado para medir calidad de vida relacionada con salud. Consta de 36 preguntas que se dividen en 8 subescalas que se agrupan a su vez en dos medidas sumarias: salud física y salud mental<sup>64</sup>. 35 de los ítems son puntuables y corresponden a las escalas mencionadas, y hay un ítem adicional que no forma parte de ninguna dimensión y mide el cambio de la salud en el tiempo. Este *ítem* no se utiliza para el cálculo de ninguna de las 8 dimensiones principales. La puntuación ponderada de salud física (PCS) engloba las dimensiones Funcionamiento físico (PF), Rol físico (RP), Dolor (BP) y Salud general (GH). La puntuación ponderada de salud mental (MCS) engloba las dimensiones Vitalidad (VT), Relaciones sociales (SF), Rol emocional (RE) y Salud mental (MH). Se trata de variables cualitativas de tipo ordinal. Cada pregunta se responde como una escala. Las puntuaciones de las 8 dimensiones del SF-36 están ordenadas de forma que

a mayor valor mejor es el estado de salud. Para cada dimensión, los ítems son codificados, agregados y transformados en una escala con un rango de 0 (el peor estado de salud) a 100 (el mejor estado de salud). Los resultados de las respuestas a cada pregunta se trasladan a una escala de 0 a 100. No existen puntos de corte; a mayor puntuación, mejor calidad de vida<sup>15, 65</sup>. (*Anexo II*). Los ítems se puntúan con escalas tipo Likert de rango variable desde 2 valores hasta 6. El contenido de las escalas se muestra en la tabla siguiente:



**Contenido de las escalas del SF- 36**

**Significado de las puntuaciones de 0 a 100**

<b>Dimensión</b>	<b>Nº de ítems (correspondencia con preguntas)</b>	<b>Peor puntuación (0)</b>	<b>Mejor puntuación (100)</b>
<b>Función física</b>	10 (3-12)	<i>Muy limitado para llevar a cabo todas las actividades físicas, incluido bañarse o ducharse, debido a la salud.</i>	<b>Lleva a cabo todas las actividades físicas, incluidas las más vigorosas, sin ninguna limitación debida a la salud.</b>
<b>Rol físico</b>	4 (13-16)	<i>Problemas con el trabajo u otras actividades diarias debido a la salud física.</i>	<b>Ningún problema con el trabajo u otras actividades diarias debido a la salud física.</b>
<b>Dolor corporal</b>	2 (21,22)	<i>Dolor muy intenso y extremadamente limitante.</i>	<b>Ningún dolor o limitaciones debidas a él.</b>
<b>Salud general</b>	5 (1,2,33-36)	<i>Evalúa como mala la propia salud y cree posible que empeore.</i>	<b>Evalúa la propia salud como excelente.</b>
<b>Vitalidad</b>	4 (23,27,29,31)	<i>Se siente cansado y exhausto todo el tiempo.</i>	<b>Se siente muy dinámico y lleno de energía todo el tiempo.</b>
<b>Relaciones sociales</b>	2 (20, 32)	<i>Interferencia extrema y muy frecuente con las actividades sociales normales, debido a problemas físicos o emocionales.</i>	<b>Lleva a cabo actividades sociales normales sin ninguna interferencia debido a problemas físicos o emocionales.</b>
<b>Rol emocional</b>	3 (17-19)	<i>Problemas con el trabajo y otras actividades diarias debido a problemas emocionales.</i>	<b>Ningún problema con el trabajo y otras actividades normales debido a problemas emocionales.</b>
<b>Salud mental</b>	5 (24- 26)	<i>Sentimiento de angustia y depresión durante todo el tiempo.</i>	<b>Sentimiento de felicidad, tranquilidad y calma durante todo el tiempo.</b>
<b>Ítem de transición de salud</b>	1 (2)	<i>Cree que su salud es mucho peor ahora que hace un año.</i>	<b>Cree que su salud general es mucho mejor ahora que hace un año.</b>

El valor de la “percepción de salud general” se cuantificó mediante la respuesta correspondiente a la primera pregunta del cuestionario de salud SF-36, “En general usted diría que su salud es: excelente, muy buena, buena, regular, mala”. La respuesta tiene cinco posibilidades que se agruparon en dos únicas dimensiones, “buena” (excelente, muy buena y buena) y “no buena”(regular y mala).

El Proyecto International Quality of Life Assessment, realizado en Dinamarca, Francia, Alemania, Italia, Holanda, Noruega, Suecia, España y Estados Unidos, mostró que el SF-36 proporciona resultados comparables entre diferentes culturas. Como resultados principales, concluyeron que las dos dimensiones, física y mental, son generalizables, que el proceso de traducción entre países tuvo en cuenta aspectos conceptuales y no solo literales y por último, que las escalas del SF-36 tienen interpretaciones comparables entre países<sup>66,67</sup>.

Sus propiedades psicométricas se han evaluado en más de 400 artículos y las propiedades métricas de la versión española también han sido evaluadas en diversos estudios<sup>68</sup>. Se ha utilizado la versión española adaptada por Alonso et al<sup>69</sup>, que presenta una correcta validez y reproductibilidad<sup>59</sup>. El análisis factorial, realizado en una muestra de 9.151 individuos de la población general, cumplió la hipótesis previa de dos factores: físico y mental. Ha sido utilizado en investigación en el ámbito de salud mental en la población general. Ayuso-Mateos et al<sup>70</sup>, documentaron una correlación significativa del componente mental del SF-36 con el General Health Questionnaire (GHQ-12). La puntuación del GHQ-12 mostró los coeficientes de correlación siguientes con las subescalas del SF 36 (todo con un nivel de  $p < 0,001$ ): vitalidad= 0,53, salud general= -0,38, salud mental= -0,57, dolor= -0,38, funcionamiento físico= 0,28, rol emocional= -0,47, rol físico= -0,38, funcionamiento social= -0,48.

En nuestro medio, la fiabilidad del SF-36 ha sido estudiada en 46 pacientes coronarios por Alonso et al<sup>82</sup>. El coeficiente de consistencia interna alfa de Cronbach ha dado valores  $> 0,70$  para 7 de las subescalas y de 0,45 para la subescala de función social. En el último caso, este bajo coeficiente de consistencia interna “sugiere, en general, que los ítems de esta dimensión están poco relacionados entre sí y que, probablemente,

informan de diversos aspectos independientes de la salud social". La fiabilidad test-retest (estudiada en la citada muestra de 46 pacientes coronarios, en la que solo 3 de estos manifestaron haber sufrido algún pequeño cambio en su estado de salud transcurridas 2 semanas) mostró niveles adecuados de fiabilidad en las 8 subescalas, con coeficientes de correlación intraclassa entre 0,58 y 0,99.

La sensibilidad al cambio para la adaptación española ha sido menos estudiada que otras características psicométricas. El SF-36 ha demostrado capacidad para detectar cambios clínicos en pacientes que requirieron cirugía coronaria (al año mostraron un tamaño del efecto de 0,88 para la PCS y de 0,35 para la MCS), en pacientes con angioplastia coronaria (aumento de todas las puntuaciones al año de la intervención, con tamaño del efecto entre 0,45 y 1,29), en pacientes con hiperplasia benigna de próstata (mejora al año de la intervención de 0,5 para rol físico y PCS) y en pacientes tratados de cifoescoliosis (tamaño del efecto superior a 0,5 en todas las escalas excepto en dolor corporal y salud general que fueron superiores a 0,8)<sup>77</sup>. Con respecto a la salud mental, la sensibilidad al cambio ha sido documentada en otros estudios<sup>80</sup>.

#### *4.4. Evaluación de la abstinencia.*

Se define la abstinencia como un periodo libre de consumo de heroína. La abstinencia permite distinguir entre consumidores continuos y aquellos capaces de dejar la droga por un espacio de tiempo. No existe un acuerdo sobre el periodo mínimo sin consumo para poder hablar de abstinencia, y en la literatura se han usado desde un periodo de 24 horas<sup>71</sup> hasta 30 días consecutivos<sup>72</sup>.

En este estudio se considerará abstinencia de consumo de heroína cuando más del 80% de las determinaciones de orina semanales realizadas resulten negativas. El mismo criterio se utilizará en los análisis por intención de tratar. Mediante esta medición se obtiene el parámetro de forma cualitativa (variable cualitativa de tipo nominal). También se cuantificaron las semanas continuadas de abstinencia, el número total de semanas de abstinencia y el número de semanas seguidas de abstinencia durante las 12 semanas del estudio.

#### 4.5. *Evaluación de la adherencia.*

Para evaluar la adherencia se utilizará la definición utilizada por Mattick et al<sup>34,40,41</sup>. La adherencia se evalúa como ausente (0) o presente (1). Se considerará que existe adherencia al tratamiento cuando las determinaciones semanales para valoración de consumo de metadona o buprenorfina resulten positivas en más del 80% de ocasiones. Se utilizará el mismo criterio en los análisis por intención de tratar. Se tomarán también en consideración el número total de semanas de adherencia a cada fármaco mediante las determinaciones del mismo en orina, y el número de semanas seguidas de adherencia.

#### 4.6. *Evaluación de variables clínicas, sociodemográficas y de pronóstico.*

Las variables *sociodemográficas y de pronóstico* han sido escogidas de acuerdo con los factores identificados por Brewer y col (1998)<sup>73</sup> en su metanálisis realizado sobre factores predictores de abstinencia durante y tras el tratamiento de adicción a opiáceos.

Se recogieron las siguientes variables: Edad (años), sexo, nivel de estudios (0= no sabe leer ni escribir, sabe leer y escribir, estudios primarios equivalentes hasta 6 años de instrucción obligatoria; 1= a partir de 6 años de educación obligatoria), empleo (1= sí, 0= no), pareja (1= sí, 0= no), hijos (1= sí, 0= no), la familia conoce la existencia de la adicción (1= sí, 0= no), vivir solo (1= sí, 0= no), residir en un barrio de riesgo (1= sí, 0= no), antecedentes de estancia en prisión (1= sí, 0= no), empleo (1= sí, 0= no), ingresos iguales o superiores al salario mínimo interprofesional (1= sí, 0= no), diagnóstico de psicosis (1= sí, 0= no), diagnóstico de depresión (1= sí, 0= no), expectativas sobre el tratamiento en el último mes (suma de los ítems 19, 20 y 21 del Test para la Evaluación de la Calidad de Vida en Adictos a Sustancias Psicoactivas, cada ítem puntuado de 0 (nada) a 5 (mucho), "Crees que hay personas que pueden quitarse de las drogas", "Crees que tú puedes quitarte de las drogas", "Harías cualquier cosa para dejar las drogas (ir a tratamiento, pedir ayuda a familiares, etc.)"), y problemas familiares autodeclarados en el último mes (ítem 17 del Test para la Evaluación de la Calidad de Vida en Adictos a Sustancias Psicoactivas, "Has tenido problemas familiares", puntuado de 0 (nada) a 5 (mucho)), y la percepción del efecto positivo de las drogas en el último

mes (suma de los ítems 12 y 13 del Test para la Evaluación de la Calidad de Vida en Adictos a Sustancias Psicoactivas, cada ítem puntuado de 0 (nada) a 5 (mucho), "Has consumido drogas para estar bien físicamente", "Has consumido drogas para estar bien psicológicamente (mentalmente)"),

Estas variables servirán para comprobar hasta qué punto ambos grupos de pacientes son comparables entre sí y para construir variables que permitan mejorar la comparabilidad entre los grupos de tratamiento mediante su control estadístico.

A *nivel clínico*, se recogieron las variables clínicas correspondientes a los ítems 1 a 9 del Test para la Evaluación de la Calidad de Vida en Adictos a Sustancias Psicoactivas: 1. Has tenido dolor (físico), 2. Has tenido problemas de sueño, 3. Has tenido vómitos (ganas de devolver), 4. Te has sentido fatigado (cansado), 5. Has estado ansioso (nervioso), 6. Has estado deprimido (decaído, bajo de moral, has tenido «ganas de abandonar»), 7. Te has sentido agresivo, 8. Has tenido problemas para recordar cosas (no te has acordado de nombres, de dónde pones las cosas, etc.), 9. Has tenido alucinaciones. Cada ítem se puntuó de 0 (nada) a 5 (mucho). La puntuación total de síntomas clínicos en el último mes corresponde a la suma de la puntuación de cada ítem.

El Test para la Evaluación de la Calidad de Vida en Adictos a Sustancias Psicoactivas<sup>76</sup> es un instrumento autoadministrado diseñado para su aplicación en pacientes con dependencia a sustancias. Evalúa el último mes. Se han documentado correlaciones estadísticamente significativas con la gravedad de la dependencia (medida con el SCAN en su versión de CIE-10), la escala de "estado de salud" del OTI y el ajuste psicopatológico medido con el GHQ-28, entre otras<sup>34</sup>. El Test para la Evaluación de la Calidad de Vida en Adictos a Sustancias Psicoactivas identificó un cambio pre-post estadísticamente significativo en las puntuaciones medias al ser aplicado a pacientes al ingreso y tras el alta de una comunidad terapéutica. En cuanto a su fiabilidad, han documentado un coeficiente alfa de Cronbach de 0,861<sup>74</sup>.

Las variables se muestran en los *Anexos I y III*.

#### 4.7. Abandono de seguimiento.

Se entiende como *abandono* la no continuidad del paciente en el seguimiento en consulta, tras intentar localizarlos telefónicamente al no acudir a cita programada. Dado que no es posible tener la certeza de la abstinencia de consumo ni de que estén obteniendo el tratamiento de deshabituación correspondiente, en el análisis por intención de tratar que se ha llevado a cabo se asume que el abandono del seguimiento equivale al abandono del tratamiento farmacológico y el retorno al consumo de heroína.

#### 4.8. Análisis estadístico.

Para identificar las diferencias entre los grupos de metadona y buprenorfina/naloxona sobre la calidad de vida se estudió la diferencia en el cambio relativo entre las semanas 0 y 12 de tratamiento. Con el objeto de controlar la variabilidad intragrupo y entre grupos en la estimación de las diferencias entre grupos se utilizan variables de cambio relativo  $((\text{puntuación basal} - \text{puntuación final}) / \text{puntuación basal}) \times 100$ . En aquellas variables en las que no se pudo aplicar este cálculo se utilizó la diferencia puntuación basal-puntuación final. Por la forma en que se han construido las variables de cambio relativo, un signo negativo en las mismas significa que se ha experimentado una mejoría en el tiempo de la variable en cuestión. Para estudiar las relaciones entre variables continuas se utilizó el coeficiente de correlación de Spearman. Para estudiar diferencias de medias entre dos muestras independientes se utilizó el test U de Mann-Whitney. Para estudiar la significación de las diferencias entre las semanas 0 y 12 se utilizó el test de Wilcoxon para muestras relacionadas. Para estudiar las relaciones entre variables dicotómicas se utilizó el test Chi cuadrado o el estadístico exacto de Fisher, así como el test de MacNemar para estimar la significación de los cambios entre la semana 0 y la 12 entre 2 muestras relacionadas. Para estimar la diferencia entre grupos utilizando el tiempo de supervivencia hasta recaída se ha utilizado el análisis de supervivencia. Para la estimación de la diferencia entre curvas se ha utilizado el método de Kaplan-Meier.

Para poder combinar variables de influencia pronóstica y mejorar la comparabilidad entre los grupos de tratamiento, se utilizó un procedimiento de estandarización (valor de la variable menos su media aritmética y dividido por su desviación estándar).

Los análisis se realizaron con abandonos y sin abandonos o pérdidas (por intención de tratar). Para el análisis por intención de tratar se han asumido para las pérdidas el mismo valor que en el momento basal. Se consideraron estadísticamente significativos (e.s.) aquellos coeficientes con valores de  $p < 0,05$ .

#### *4.9. Aspectos éticos.*

El estudio fue aprobado por el comité de bioética del Hospital General Universitario de Elche el 25 de enero de 2013 (Anexo VI), tras su clasificación por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios como Estudio Postautorización de seguimiento prospectivo (EPA- SP), en diciembre de 2012.

Los cuestionarios utilizados cuentan con licencia de administración.

##### *4.9.1. El consentimiento informado.*

El consentimiento informado necesario para que el sujeto sea incluido en el estudio fue firmado por todos los pacientes del estudio. Dichos documentos fueron recogidos desde el inicio de la recogida de participantes, a expensas de las aprobaciones correspondientes para poder llevar a cabo el estudio. Cuando el paciente realizó la demanda de iniciar tratamiento sustitutivo con opioides en consulta, se le expuso verbalmente la posibilidad de participar en un estudio futuro sobre adherencia al tratamiento, abstinencia de consumo de heroína y calidad de vida asociada al tratamiento que deseaba iniciar. Se le mostraron y explicaron detenidamente el documento escrito que debía firmar si finalmente optaba por participar (*Anexo IV*). De la misma manera, se le informaba de que en caso de que rechazase ser incluido en el estudio, se procedería igualmente a realizar la inducción con metadona o buprenorfina sin ningún tipo de perjuicio para él. Los documentos firmados de los sujetos participantes fueron custodiados por la investigadora. Todos los datos han sido

tratados siguiendo las normas de protección de datos vigentes en la Ley orgánica de Protección de Datos Personales, de 13 de diciembre, LO 15 (1999) y según la normativa de Helsinki 2008.

#### *4.9.2. Aspectos legales del estudio que pueden verse comprometidos en los sujetos o participantes del estudio.*

Dado que las opciones terapéuticas que se propusieron a los pacientes fueron tratamientos legales prescritos y supervisados por un facultativo para el abandono de consumo de heroína, la participación en el estudio no supuso ningún perjuicio ni beneficio legal para los participantes.

Por otro lado, el hecho de que los pacientes consulten por consumo de heroína, pese a considerarse ésta una sustancia de tenencia y consumo ilegal, queda bajo secreto médico y en ningún caso constituye un perjuicio para los pacientes, independientemente de sus deseos de participar o no en el estudio propuesto. Únicamente tiene conocimiento del resultado de las analíticas de orina semanales para control de abstinencia, el facultativo solicitante, el paciente y el juez que lo haya solicitado en caso de tratarse de sujetos con causas judiciales pendientes.

#### *4.9.3. Beneficios potenciales que pueden obtener los participantes.*

Los sujetos participantes pudieron beneficiarse a lo largo del tiempo de estudio, de un mejor conocimiento sobre cómo afecta e influye el tratamiento elegido a su calidad de vida mediante la cumplimentación de los cuestionarios. Además, una vez concluido el estudio se dispone de elementos que facilitan la elección de un tratamiento u otro en función de las características de cada paciente, y al tratarse de sujetos con una alta tasa de recaídas en el consumo<sup>1</sup> tras periodos de abstinencia, pueden beneficiarse de dicho conocimiento si deciden iniciar de nuevo tratamiento sustitutivo tras una recaída.

#### *4.9.4. Conflicto de intereses.*

No existe conflicto de intereses alguno en este estudio.

## 5.Resultados.

### 5.1. Descripción de la muestra.

El estudio de campo finalizó en mayo de 2015. Se incluyeron pacientes consecutivos atendidos desde la aprobación del estudio por el comité de bioética del Hospital general Universitario de Elche hasta el 31 de abril de 2014.

Un total de 610 pacientes fueron atendidos por primera vez en la Unidad de Conductas Adictivas (UCA) del Departamento de Salud Elx- Hospital General. De estos pacientes, 156 acudieron por trastorno por consumo de opiáceos (heroína), de los cuales 35 acudieron para el mantenimiento de un tratamiento ya iniciado y 121 acudieron para iniciar un tratamiento de deshabituación y el resto por problemas relacionados con otras sustancias. De los 121, 33 pacientes fueron excluidos por los siguientes motivos: 13 rechazaron iniciar cualquier tipo de tratamiento tras la entrevista inicial y no volvieron a consulta, 20 escogieron un programa de tratamiento sin opioides. 88 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. De estos, 16 rechazaron participar en el estudio. Un total de 72 pacientes participaron. Los pacientes que rechazaron participar no presentaron diferencias en edad (incluidos:  $38,00 \pm 8,09$ , rechazaron participar:  $39,32 \pm 8,17$ ,  $t = -0,890$   $p = 0,377$ ) y sexo (incluidos: ♂ = 75%, rechazaron participar: ♂ = 73,3%,  $\chi^2 = 0,028$   $p = 0,867$ ) con los pacientes incluidos en la muestra del estudio.

De los 72 pacientes incluidos, tras recibir la información estandarizada en la entrevista inicial, 40 escogieron iniciar tratamiento con metadona y 32 con buprenorfina/naloxona.

Las características socio- demográficas y clínicas de los pacientes se muestran en la *Tabla 9*. En el análisis univariante, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Con el objetivo de realizar una estimación de la diferencia global en factores pronósticos se creó una variable (en adelante, factores pronósticos) que resulta de la suma de las puntuaciones estandarizadas de las variables con valor pronóstico potencial siguiendo los resultados del metanálisis de Brewer et al<sup>31</sup> para la predicción de uso continuado de heroína (edad, sexo, antecedentes de estancia en prisión, residir en un barrio de riesgo, tener empleo, cobrar al menos el salario mínimo interprofesional, problemas familiares, percepción de un efecto positivo de los opiáceos, diagnóstico de psicosis, diagnóstico de depresión). Menor puntuación en la variable factores pronósticos indica un mejor pronóstico. Los grupos de tratamiento mostraron diferencias en su puntuación media aunque ésta no alcanzó un valor e.s. (Metadona: n= 40, X= 0,534 (DS=3,89), buprenorfina/ naloxona: n=32, X= -0,668 (DS= 3,47), UMW p= 0,185).

Se han estudiado las diferencias en otras variables que pensamos que pueden tener una influencia sobre las diferencias de efecto entre los grupos de tratamiento sobre abstinencia y calidad de vida. Aquí se incluyen las variables expectativas de mejora con el tratamiento, la variable estado clínico y la variable efecto positivo de los opiáceos. La *Tabla 10* muestra el resultado de un análisis de regresión logística que estima un modelo que incluye la variable grupo de tratamiento como variable dependiente y como variables explicativas la puntuación total de factores pronósticos, la puntuación de expectativas de mejora, de estado clínico y de percepción de efecto positivo de los opiáceos. El grupo de tratamiento buprenorfina/ naloxona se asoció de forma e.s. con mayores expectativas de mejora con el tratamiento y con una mejor puntuación en factores pronósticos de uso continuado de heroína.

Tabla 9: Descripción de la muestra. Variables sociodemográficas y clínicas en momento basal.

	<b>Metadona</b>	<b>Buprenorfina- naloxona</b>	<b>p</b>
Edad (media y desviación estándar)	39,02 (8,91)	36,71 (6,85)	487,50 (0,084)
Hombre	75% (30/40)	84,4% (27/32)	Chi= 0,556, gl= 1, p= 0,330
nivel máximo de estudios primarios	75% (30/40)	78,1% (25/32)	Chi= 0,840 gl= 1, p= 0,756
Tiene pareja actual	22,5% (9/40)	31,3% (10/32)	Chi= 0,330, gl= 1, p= 0,654
Tiene hijos	50% (20/40)	56,3% (18/32)	Chi= 1,28, gl= 1, p= 0,598
Su familia que conoce la adicción	95% (38/40)	96,9% (31/32)	Chi= 1,632, gl= 1, p= 0,692
Vive solo	62,5% (25/40)	78,1% (25/32)	Chi= 0,467, gl= 1, p= 0,153
Vive en un barrio de riesgo	35% (14/40)	43,8% (14/32)	Chi= 1,444, gl= 1, p= 0,449
Tiene antecedentes de prisión	70% (28/40)	59,4% (19/32)	Chi= 0,626, gl= 1, p= 0,347
Tiene empleo	27,5% (11/40)	34,4% (11/32)	Chi= 1,381, gl= 1, p= 0,529
Percibe ingresos iguales o superiores al salario mínimo interprofesional	22,5% (9/40)	28,1% (9/32)	Chi= 1,348, gl= 1, p= 0,584
Cuenta con diagnóstico de psicosis	7,5% (3/40)	3,1% (1/32)	Chi= 0,398, gl= 1, p= 0,421
Cuenta con diagnóstico de Depresión	5% (2/40)	6,3% (2/32)	Chi= 1,267, gl= 1, p= 0,818
Problemas familiares (media y desviación estándar)	2,30(1,43)	2,00(1,32)	p= 0,094
Expectativa de mejora con el tratamiento (media y desviación estándar)	8,80(2,77)	10,56(1,58)	p=0,101
Síntomas clínicos (media y d.s.)	7,90(1,24)	7,02(1,24)	p=0,622
Efecto positivo percibido de los opiáceos	3,07 (2,30)	3,09 (2.70)	P= 0,849

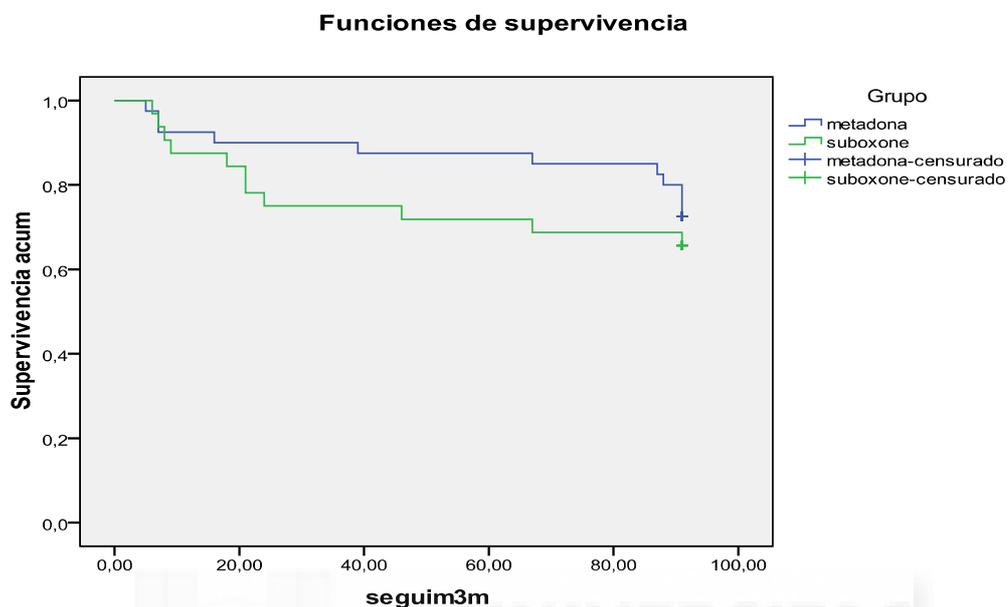
Tabla 10. Relación entre variables de pronóstico global, expectativas de tratamiento, estado de salud basal y percepción del efecto positivo de las drogas con grupos de tratamiento. Resultados del Análisis de Regresión Logística Múltiple. N=72, Grupos: 1=Metadona, 2=B/N.

	<b>β (error estándar)</b>	<b>OR ajustado (IC 95%)</b>	<b>p</b>
Puntuación total factores pronósticos	-0,198 (0,092)	0,820 (0,685, 0,982)	0,031
Expectativa de mejora con el tratamiento	0,413 (0,133)	1,511 (1,165, 1,959)	0,002
Estado de clínico basal	0,051 (0,031)	1,053 (0,991, 1,118)	0,093
Percepción efecto positivo de las drogas basal	0,149 (0,142)	1,160 (0,878, 1,533)	0,296
Chi <sup>2</sup>			18,56 (0,001)
Casos correctamente clasificados			72,2%

### 5.2. Abandonos y pérdidas de seguimiento.

Durante los primeros 3 meses de seguimiento abandonaron el tratamiento 22 pacientes, 11 en el grupo de Metadona (27,5%) y 11 en el grupo Buprenorfina/Naloxona (34,4%). No existieron diferencias e.s. entre los grupos (Chi cuadrado= 1,38, p= 0,52). La *Figura 3* muestra las curvas de supervivencia para ambos grupos a las 12 semanas. No existieron diferencias e.s. entre grupos (Log Rank test = 0,570, p= 0,450).

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier para supervivencia en el estudio de ambos grupos de tratamiento a las 12 semanas.



En los análisis univariantes, los pacientes que abandonaron durante las 12 semanas de seguimiento no mostraron diferencias e.s. en sus características sociodemográficas y pronósticas (variables de la *Tabla 9*) con aquellos que permanecieron en tratamiento. La *Tabla 11* muestra los resultados del análisis de regresión logística múltiple en la predicción de abandono del seguimiento. Aunque los pacientes del grupo de metadona abandonaron con menor probabilidad que los del grupo de B/N (OR no ajustado= 2,1, IC 95%: 0,723, 6,073), los grupos de tratamiento no mostraron una relación e.s. con el abandono del seguimiento al controlar la puntuación total de factores pronósticos, la puntuación de expectativas de mejora con el tratamiento, la de estado clínico y la de percepción de efecto positivo de los opiáceos. La *Tabla 12* muestra los coeficientes de correlación Pearson entre la variable días de seguimiento hasta abandono con las variables grupo de tratamiento factores pronósticos, estado clínico basal, expectativas y percepción del efecto positivo de la heroína. La *Tabla 13* muestra los resultados del análisis de regresión lineal múltiple en la predicción de los días de supervivencia hasta abandono del seguimiento. Cuando se controlan estadísticamente las diferencias basales entre los grupos de tratamiento, los pacientes en el grupo de Metadona se mantuvieron más días

en tratamiento, de forma e.s., que los del grupo de tratamiento con buprenorfina/naloxona.

Tabla 11. Relación de los grupos de tratamiento con el abandono del seguimiento a 12 semanas ajustado por las variables de pronóstico global, estado clínico, percepción del efecto positivo de los opiáceos y expectativas de tratamiento. Resultados del Análisis de Regresión Logística Múltiple. N=72, Grupos: 1=Metadona, 2=B/N. Abandono: 0=no, 1=si

	OR no ajustado (IC 95%)	p	OR ajustado (IC 95%)	p
Puntuación total factores pronósticos	1,006 (0,873, 1,158)	0,938	1,122 (0,925, 1,363)	0,243
Expectativa de mejora con el tratamiento	1,063 (0,850, 1,330)	0,593	0,959(0,740, 1,244)	0,959
Estado clínico basal	1,004 (0,955, 1,056)	0,879	0,005 (0,951,1,063)	0,848
Percepción positiva del efecto de los opiáceos	0,887 (0,708,1,112)	0,298	-0,232 (0,587, 1,070)	0,129
Grupo de tratamiento	2,095 (0,723, 6,073)	0,173	2,148 (0,666, 6,928)	0,201
Chi <sup>2</sup>				4,48 (p=0,481)
Casos correctamente clasificados				75,0%

Tabla 12. Matriz de coeficientes de correlación Pearson entre días de seguimiento hasta abandono y las variables grupo de tratamiento (1=Metadona, 2=B/N), factores pronósticos, estado clínico basal, expectativas y percepción del efecto positivo de la heroína. (n=72)

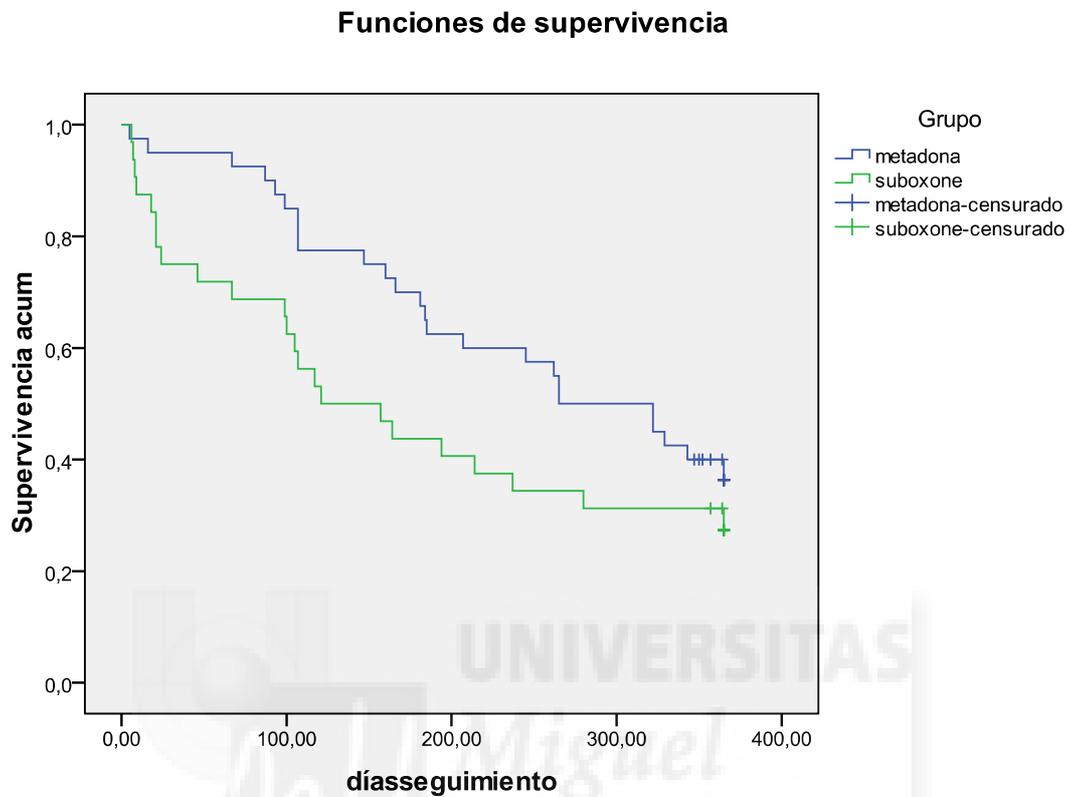
	1	2	3	4	5
1. Días de seguimiento hasta abandono					
2. Grupo	-0,304 (0,009)				
3. Factores Pronósticos	-0,058 (0,629)	-0,161 (0,176)			
4. Estado clínico basal	-0,090 (0,452)	0,196 (0,098)	0,165 (0,166)		
5. Expectativas de mejora	-0,115 (0,334)	0,357 (0,002)	0,035 (0,769)	-0,028 (0,816)	
6. Efecto positivo de la heroína.	0,014 (0,909)	0,004 (0,975)	0,555 (0,000)	0,325 (0,005)	-0,137 (0,250)

Tabla 13. Relación de los grupos de tratamiento con el tiempo de contacto (en días) con la unidad de conductas adictivas, a 12 semanas, ajustados por las variables de pronóstico global, estado clínico basal, percepción del efecto positivo de los opiáceos y expectativas de tratamiento N=72, Grupos: 1=Metadona, 2=B/N.

	$\beta$ no ajustado (IC 95%)	p	$\beta$ (IC 95%)	p
Puntuación total factores pronósticos	-0,424 (-2,166, 1,318)	0,629	-0,179 (-3,44, 0,9820)	0,224
Expectativa de mejora con tratamiento	-1,279 (-3,901, 1,344)	0,334	0,028 (-2,54, 3,15)	0,831
Estado clínico basal	-0,090 (-0,854, 0,384)	0,452	-0,036 (-0,748, 0,560)	0,775
Percepción efecto positivo de los opiáceos	0,014 (-2,48, 2,79)	0,909	0,130 (-1,86, 4,73)	0,387
Grupo de tratamiento	-16,619 (-29,038, -4,199)	0,009	-18,37 (-32,78, -3,97)	0,013
	R <sup>2</sup> = 0,047 F= 6,48 gl= 1 p= 0,013			

En el periodo de seguimiento de 1 año, 49 pacientes dejaron de tener contacto y asistencia en la UCA (65%), 26 en el grupo de Metadona (65%) y 23 en el grupo buprenorfina/ naloxona (71,9%). La *Figura 4* muestra las curvas de supervivencia para ambos grupos a los 12 meses de seguimiento. No existieron diferencias e.s. entre grupos (Log Rank= 2,42, p= 0,120). 2 pacientes murieron, ambos en el grupo de tratamiento con metadona. Una de las muertes fue por suicidio y la otra por proceso neoplásico de rápida evolución. La media de días permanencia en contacto con la UCA para el grupo de metadona fue de 278,5 (25,0) días, (IC95% = 228,23 - 329,38). Para el grupo de buprenorfina/ naloxona la media de días de permanencia en contacto con la UCA fue de 233,81 (38,17) días, (IC95% = 159 - 308,63). No existieron diferencias e.s. entre los grupos (UMW= 546,00; p= 0,287). El resultado de la estimación de un modelo análisis de regresión lineal múltiple en la predicción de días de seguimiento hasta abandono en el periodo de 1 año, usando un procedimiento jerárquico de selección de variables, mostró que la variable grupo de tratamiento mantuvo una relación e.s. de signo negativo (coeficiente beta estandarizado= -0,276, p= 0,023) controlando la puntuación total de factores pronósticos y del efecto positivo de los opiáceos. El grupo de metadona mostró una asociación e.s. con más días de seguimiento.

Figura 4. Curva de Kaplan- Meier para supervivencia en el estudio de ambos grupos de tratamiento a los 12 meses.



### 5.3. Adherencia al tratamiento con Metadona y Buprenorfina/ Naloxona.

La *Tabla 14* muestra que, en el análisis univariante con intención de tratar, los pacientes en el grupo de metadona mantuvieron más semanas seguidas de adherencia al tratamiento sin diferencias e.s.

*Tabla 14: Adherencia a los tratamientos con metadona y buprenorfina/ naloxona durante las 12 semanas de seguimiento.*

	Metadona	B-N	Fisher test p	Semanas adherencia seguidas	UMW
Análisis sin intención de tratar	100% (29/29)	85,7% (18/21)	0,068	M= 12,00 (0,00) B/N= 11,54 (1,18)	p= 0,013
Análisis con intención de tratar	72,5% (29/40)	56,3% (18/32)	Chi= 2,07 gl=1 p=0,150	M= 9,60 (4,86) B/N= 7,93 (5,52)	p =0,056

La *Tabla 15* muestran la relación entre adherencia (análisis por intención de tratar) y grupo de tratamiento controlando la puntuación total de factores pronósticos y de expectativa de mejora con el tratamiento, estado clínico basal y percepción del efecto positivo de la heroína. Los resultados del análisis de regresión logística múltiple muestran que los pacientes en tratamiento con metadona tuvieron, de forma e.s., mayor adherencia al tratamiento.

Tabla 15. Relación de los grupos de tratamiento con la adherencia al tratamiento, controlando las variables de pronóstico global, expectativas de tratamiento, estado de salud basal y percepción del efecto positivo de los opiáceos. Resultados del Análisis de Regresión Logística Múltiple. N=72, Grupo de tratamiento: 1=Metadona, 2=B/N. Adherencia: 0=no, 1=si

	<b>OR no ajustado (IC 95%)</b>	<b>p</b>	<b>OR ajustado (IC 95%)</b>	<b>p</b>
Puntuación total factores pronósticos	0,981 (0,857, 1,123)	0,785	0,852 (0,701, 1,037)	0,110
Expectativa de mejora con el tratamiento	0,910 (0,730, 1,133)	0,398	1,047 (0,806, 1,358)	0,732
Estado de salud basal	0,994 (0,947, 1,042)	0,791	0,997 (0,943, 1,054)	0,907
Percepción efecto positivo de los opiáceos	1,118 (0,902, 1,385)	0,309	1,302( 0,970, 1,748)	0,079
Grupo de tratamiento	0,321 (0,113, 0,912)	0,033	0,228 (0,064, 0,813)	0,023
<b>Chi<sup>2</sup></b>				8,619 (p=0,125)
<b>Casos correctamente clasificados</b>				75,00%

#### 5.4. Abstinencia del consumo de heroína.

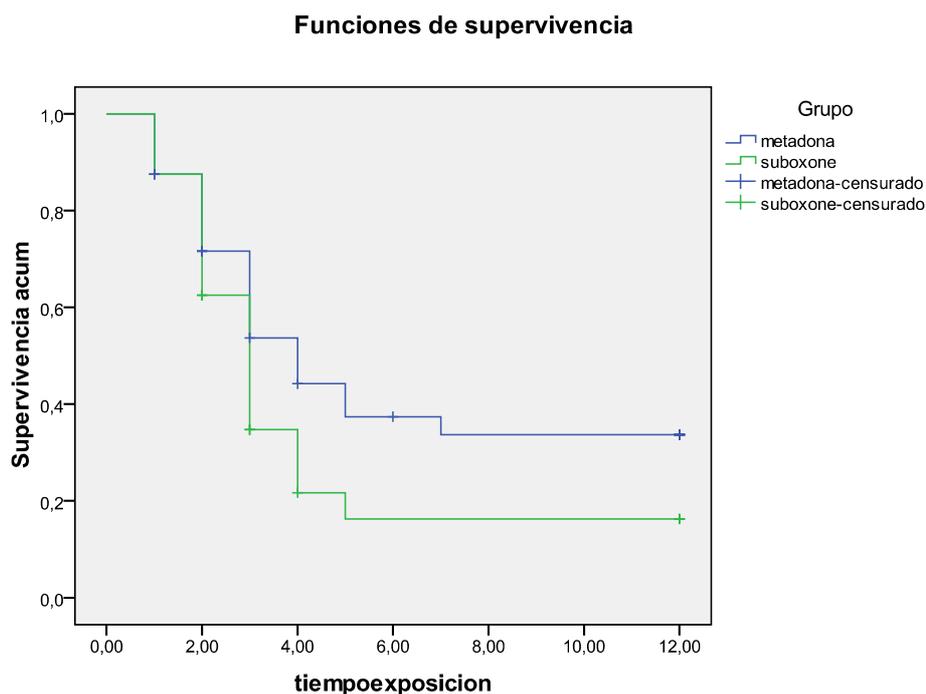
Las diferencias en las tasas de abstinencia entre los pacientes que escogieron tratamiento con buprenorfina/ naloxona y entre los que escogieron metadona no resultaron estadísticamente significativas (Tabla 16).

Los pacientes en el grupo de metadona tardaron una media de 6 semanas en lograr el primer resultado negativo en la detección de heroína en orina (IC 95% = 4,50 - 7,50), mientras que en el grupo de buprenorfina lo obtuvieron al cabo de 4,2 semanas de media (IC 95% 2,82 - 5,58), diferencias que no alcanzaron un valor e.s. El análisis de las curvas de supervivencia (Figura 5) muestra que el tiempo necesario (número de semanas) para alcanzar el primer resultado negativo a heroína, no difiere de forma e.s. entre grupos (Log Rank test = 2,552; p= 0,110).

Tabla 16: Abstinencia de consumo de heroína a 12 semanas. Análisis con y sin intención de tratar.

	Metadona	B-N
Porcentaje de pacientes en abstinencia consumo de heroína (análisis por intención de tratar)	37,5% (15/40)	50% (16/32)
Porcentaje de pacientes en abstinencia consumo de heroína (análisis sin intención de tratar)	51,7% (15/29)	76,2% (16/21)
Chi cuadrado (gl=1) (análisis por intención de tratar)	1,133, p=0,287	
Chi cuadrado (gl=1) (análisis sin intención de tratar)	2,98, p=0,079	
Media de semanas de abstinencia continuada (análisis por intención de tratar)	4,50 (5,09)	5,37 (5,05)
Media de semanas de abstinencia continuada (análisis sin intención de tratar)	6,5 (4,93)	7,81 (4,20)
UMW (p) (análisis por intención de tratar)	584,500 (0,507)	
UMW (p) (análisis sin intención de tratar)	266,500 (0,411)	

Figura 5. Función de supervivencia del tiempo que se tarda en alcanzar el primer resultado negativo a heroína en el periodo de 12 semanas en cada grupo.



Las *Tablas 17 y 18* muestran la relación entre abstinencia (análisis por intención de tratar) y grupo de tratamiento, controlando la puntuación total de factores pronósticos, de expectativa de mejora con el tratamiento, el estado clínico basal y la percepción del efecto positivo de la heroína. Los resultados del análisis de regresión logística múltiple (*Tabla 17*) y los del análisis de regresión lineal (*Tabla 18*) para la abstinencia (número de semanas de abstinencia consecutivas) no mostraron diferencias e.s. entre grupos.

*Tabla 17. Relación de los grupos de tratamiento con la abstinencia del consumo de heroína a las 12 semanas de seguimiento, ajustado por las variables factores pronósticos, estado clínico basal, expectativas de tratamiento y percepción del efecto positivo de la heroína. Resultados del Análisis de Regresión Logística Múltiple. N=72, Grupos: 1=Metadona, 2=B/N. Adherencia: 0=no, 1=si*

	<b>OR no ajustado (IC 95%)</b>	<b>p</b>	<b>OR ajustado (IC 95%)</b>	<b>p</b>
Puntuación total factores pronósticos	1,033 (0,911, 1,171)	0,612	1,001 ( 0,824, 1,173)	0,985
Expectativa de mejora con el tratamiento	1,030 (0,852, 1,245)	0,761	1,036 (0,838, 1,280)	0,746
Estado clínico basal	1,021 (0,976, 1,069)	0,367	1,015 (0,967, 1,066)	0,545
Percepción del efecto positivo de los opiáceos	1,089 (0,900, 1,317)	0,380	1,071 (0,838, 1,369)	0,583
Grupo de tratamiento	1,222 (0,481, 3,103)	0,673	1,084 (0,373, 3,154)	0,882
Chi <sup>2</sup>				1,418(p=0,922)
Casos correctamente clasificados				54,2%

Tabla 18. Relación de los grupos de tratamiento con el número de semanas continuadas de abstinencia del consumo de heroína durante las 12 semanas de seguimiento, ajustado por las variables factores pronósticos, estado clínico basal, expectativas de tratamiento y percepción del efecto positivo de la heroína. Resultados del Análisis de Regresión Lineal. N=72, Grupos: 1=Metadona, 2=B/N.

	<b>β no ajustado (IC 95%)</b>	<b>p</b>	<b>β ajustado (IC 95%)</b>	<b>p</b>
Puntuación total factores pronósticos	0,018 (-0,304, 0,340)	0,910	0,023 (-0,309, 0,356)	0,889
Expectativa de mejora con el tratamiento	-0,032 (-0,519, 0,455)	0,895	-0,002 (-0,562, 0,553)	0,986
Estado clínico basal	0,065 (-0,083, 0,146)	0,587	0,051 (-0,103, 0,152)	0,701
Percepción del efecto positivo de los opiáceos	0,062 (-0,359, 0,613)	0,604	0,062 (-0,518, 0,771)	0,696
Grupo de tratamiento	0,075 (-2,330, 2,480)	0,951	0,186 (-2,473, 2,845)	0,889
$R^2 = -0,068$ $F = 0,148$ $gl=1$ $p = 0,701$				

### 5.5. Relación entre adherencia y abstinencia a los 3 meses de tratamiento

Existió una relación e.s. entre adherencia y abstinencia. Mayor cantidad de semanas consecutivas de adherencia se relacionó con una cantidad mayor de semanas consecutivas de abstinencia al consumo de heroína (Tablas 19 y 20).

Ningún paciente presentó resultado negativo en orina para consumo de heroína antes de iniciar el tratamiento. 34 pacientes del grupo de metadona presentaron adherencia al tratamiento antes del primer resultado negativo. En 6 pacientes de este grupo el primer resultado negativo se obtuvo a la vez que el primer control positivo de adherencia al tratamiento. Para el grupo de buprenorfina, en 28 pacientes se documentó adherencia al tratamiento antes del primer resultado negativo a heroína mientras que 4 lo mostraron a la vez.

Tabla 19: Relación entre adherencia y abstinencia a los 3 meses en los grupos de tratamiento y en la muestra total (análisis sin intención de tratar). UMW= U de Mann- Whitney. r=coeficiente de correlación de Spearman. (\*): En el grupo de Metadona no pueden realizarse los análisis porque hay adherencia durante las 12 semanas en todos los pacientes

	Adherencia- Abstinencia	Adherencia-nº de semanas abstinencia	Adherencia- nºsemanas consecutivas abstinencia	Coefficiente de correlación de Spearman entre el número de semanas consecutivas de adherencia -nº semanas consecutivas abstinencia
Metadona (n=32)	Adherencia sí: 56,3% (18/32) Abstinencia sí Adherencia no: (0/0) Abstinencia si *	Adherencia sí: 6,38 (4,99)  *	Adherencia sí: 6,50 (4,93)  *	*
Buprenorfina/ naloxona (n=21)	Adherencia sí: 88,9% (16/18) Abstinencia sí Adherencia no: 0,0% (0/3) Abstinencia sí Chi <sup>2</sup> =11,20; gl=1; p=0,001	Adherencia sí: 9,77 (2,62) Adherencia no: 0,66(1,15) UMW=2,00; p=0,006	Adherencia sí: 9,22 (3,05) Adherencia no: 0,33(0,57) UMW= 2,00; p=0,006	r =0,453(p=0,034)
Muestra total (n=53)	Adherencia sí: 68,0% (34/50) Abstinencia sí Adherencia no: 0,0% (0/3) Abstinencia si Chi <sup>2</sup> =5,69; gl=1; p=0,017	Adherencia sí: 7,68 (4,52) Adherencia no: 0,66 (1,15) UMW=21,00; p=0,041	Adherencia sí: 7,56 (4,46) Adherencia no: 0,33 (0,57) UMW=18,50; p=0,030	r =0,223(p=0,120)

Tabla 20: Relación entre adherencia y abstinencia a los 3 meses en los grupos de tratamiento y en la muestra total.

UMW= prueba U de Mann-Whitney. r=coeficiente de correlación de Spearman. Análisis por intención de tratar.

Tipo de análisis	Adherencia- Abstinencia	Adherencia-nº de semanas abstinencia	Adherencia- nºsemanas consecutivas abstinencia	Coeficiente de correlación de Spearman entre el número de semanas consecutivas de adherencia -nº semanas consecutivas abstinencia
Metadona (n= 40)	Adherencia sí: 56,3% (18/32) Abstinencia sí Adherencia no: 0% (0/8) Abstinencia sí Chi <sup>2</sup> =8,18; gl=1; p=0,004	Adherencia sí: 6,37 (4,98) Adherencia no: 0,54 (1,80)  UMW=49,50; p<0,001	Adherencia sí: 6,27 (4,99) Adherencia no: 0,45 (1,50)  UMW=49,50; p<0,001	r=0,536 (p<0,001)
Buprenorfina/ naloxona (n=32)	Adherencia sí: 88,9% (16/18) Abstinencia sí Adherencia no: 0% (0/14) Abstinencia sí Chi <sup>2</sup> =24,88; gl=1; p<0,001	Adherencia sí: 9,77 (2,62) Adherencia no: 0,66 (1,15)  UMW=8,00; p<0,001	Adherencia sí: 9,22 (3,05) Adherencia no: 0,33 (0,57)  UMW=9,00; p<0,001	r=0,772 (p<0,001)
Muestra total (n=72)	Adherencia sí: 68,0 % (34/50) Abstinencia sí Adherencia no: 0% (0/22) Abstinencia si Chi <sup>2</sup> =28,34; gl=1; p<0,001	Adherencia sí: 7,68 (4,52) Adherencia no: 0,66 (1,15)  UMW=139,00 p<0,001	Adherencia sí: 7,40 (4,55) Adherencia no: 0,33 (0,57)  UMW=139,00 p<0,001	r=0,619 (p<0,001)

### 5.6. Diferencias en el cambio relativo de variables relacionadas con la situación personal y clínica.

La *Tabla 21* muestra los valores basal y a las 12 semanas de las de variables estado clínico, expectativas de tratamiento y percepción del efecto positivo de la heroína, la significación del cambio pre-post, las diferencias entre los grupos de tratamiento en el cambio relativo de las variables y el resultado del análisis de regresión lineal múltiple en la predicción de los cambios relativos de las 3 variables. En estos modelos multivariantes se incluyeron como variables explicativas las variables grupo de tratamiento (1= metadona, 2= buprenorfina/ naloxona), la puntuación total de factores pronósticos y, 2 de las 3 variables de control restantes (expectativas de mejora, efecto positivo de los opiáceos y estado clínico). En el análisis por intención de tratar (*Tabla 22*), el grupo de metadona mostró una asociación independiente, con una tendencia a la significación estadística, con un aumento en las expectativas de mejora con el tratamiento. No se identificaron otros coeficientes con valores e.s.

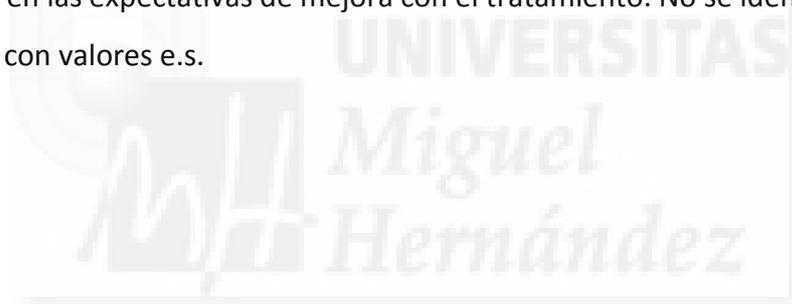


Tabla 21. Diferencias entre los valores basal (sem. 0) y a las 12 semanas (sem 12) de las de variables estado clínico, expectativas de tratamiento y percepción del efecto positivo de la heroína. Diferencias entre los grupos de tratamiento en el cambio relativo de las variables y resultado del análisis de regresión lineal múltiple en la predicción de los cambios relativos relacionados con la situación personal y clínica del paciente. W: prueba de Wilcoxon, U: prueba U de Mann-Withney, p: nivel de significación, \* en el análisis se controlan las variables factores pronósticos y, 2 de las 3 variables de control restantes (expectativas de mejora, efecto positivo de los opiáceos y estado clínico).

	Metadona		Buprenorfina		0 vs. 12		Metadona (n=25)	Buprenorfina (n=17)	U(p)	β(IC 95%) ajustado de la variable grupo de tratamiento* p=
	Sem 0(n=40)	Sem 12 (n=29)	Sem 0 (n=32)	Sem 12 (n=21)	Metadona (n=40)	Buprenorfina (n= 32)	$\bar{x}$ (DS)	$\bar{x}$ (DS)		
Expectativas de mejora con el tratamiento	8,80 (2,77)	10,00(2,29)	10,56 (1,58)	10,60 (1,54)	-1,763 (0,078)	-0,226 (0,821)	-1,307 (3,51)	0,133 (1,72)	144,000 (0,164)	0,237 (-0,473, 3,348) p = 0,133
Síntomas clínicos	29,22 (10,17)	18,76 (7,58)	33,34 (10,59)	24,80 (5,82)	-4,081 (0,000)	-2,415 (0,016)	9,347 (38,90)	-8,70 (34,52)	132,500 (0,091)	0,227 (-0,479, 10,014) p= 0,074
Percepción de efecto positivo de los opiáceos.	3,07 (2,30)	4,80 (2,75)	3,09 (2,70)	6,93 (2,49)	-1,80 (0,071)	-3,33 (0,001)	4,00 (2,77)	5,00 (3,34)	520,500 (0,166)	0,121 (-0,458, 1,651) p= 0,263

Tabla 22. Diferencias entre los valores basal (Sem 0) y a las 12 semanas (Sem 12) de las variables estado clínico, expectativas de tratamiento y percepción del efecto positivo de la heroína, diferencias entre los grupos de tratamiento en el cambio relativo de las variables y resultado del análisis de regresión lineal múltiple en la predicción de los cambios relativos relacionados con la situación personal y clínica del paciente. Análisis por intención de tratar.

	Metadona		Buprenorfina		Sem 0 vs. Sem 12		Metadona (n=25)	Buprenorfina (n=17)	U (p)	β (IC 95%) ajustado de la variable grupo de tratamiento* p=
	Sem 0 (n=40)	Sem 12 (n=29)	Sem 0 (n=32)	Sem 12 (n=21)	W (p)	Metadona (n=40)	Buprenorfina (n=32)	$\bar{x}$ (DS)		
Expectativas de mejora con el tratamiento	8,80 (2,77)	9,67 (2,30)	10,56 (1,58)	10,50 (1,64)	-1,834 (0,067)	-0,226 (0,821)	-0,875 (2,84)	0,062 (1,16)	508,500 (0,101)	0,241 (-0,004, 2,219) p= 0,051
Síntomas clínicos	29,22 (10,17)	18,75 (7,28)	33,34 (10,59)	21,78 (1,06)	-5,279 (0,000)	-4,575 (0,000)	32,87(22,14)	32,26 (23,60)	603,00 (0,675)	0,004 (-15,58, 16,10) p= 0,974
Percepción de efecto positivo de los opiáceos.	3,07 (2,30)	0,92 (3,22)	3,09 (2,70)	5,00 (3,34)	-1,85 (0,071)	-3,32 (0,001)	-0,925 (3,22)	-1,90 (2,48)	513,00 (0,128)	0,143 (-0,664, 2,417) p= 0,260

### 5.7. Calidad de vida.

Las *Tabla 23 y 24* (con intención de tratar) muestran las puntuaciones medias de las escalas de calidad de vida en la evaluación basal y a las 12 semanas. Los pacientes que eligieron tratamiento con metadona tuvieron peores niveles de calidad de vida que aquellos que eligieron buprenorfina/ naloxona. No se observaron cambios e.s. en la percepción salud general. En el grupo de metadona y en el de buprenorfina/ naloxona se observó una mejoría en la escala de relaciones sociales, y en el grupo de buprenorfina/ naloxona una mejoría en funcionamiento físico, rol físico, vitalidad, rol emocional, salud mental y puntuación total ponderada de salud física.



Tabla 23: Percepción de salud general y puntuaciones medias (ds) de los indicadores de calidad de vida en las evaluaciones inicial (semana 0) y final (semana 12). Diferencias entre grupos y diferencias pre y post. U M-W: U Mann Whitney test; W: test de Wilcoxon

	Metadona		Buprenorfina		0 vs. 12 McNemar o W (p)	
	Sem 0 (n=40)	Sem 12 (n=29)	Sem 0 (n=32)	Sem 12 (n=21)	Metadona (n=40)	Buprenorfina (n=32)
Participantes con percepción salud general "buena", "muy buena" o "excelente".	32,5% (13/40)	31% (9/29)	62,5%(20/32)	71,4%(15/21)	p= 1,00	p=0,500
Funcionamiento físico	46,06 (08,59)	47,86 (08,17)	50,06 (10,06)	53,94 (04,92)	-2,48 (0,013)	-2,89 (0,004)
Rol físico	39,62 (12,04)	42,09 (13,09)	44,74 (12,54)	49,84 (09,81)	-1,30 (0,191)	-2,28 (0,022)
Dolor	41,87 (14,21)	43,87 (14,66)	46,98 (12,33)	50,20 (10,05)	-1,41 (0,159)	-1,25 (0,211)
Salud general	36,83 (09,64)	38,28 (11,23)	41,32 (09,69)	44,44 (09,50)	-1,08 (0,279)	-1,37 (0,170)
Vitalidad	41,12 (09,22)	44,23 (12,41)	47,19 (08,83)	51,87 (09,91)	-0,88 (0,377)	-2,32 (0,020)
Relaciones sociales	33,52 (14,04)	43,81 (10,13)	35,08 (12,40)	53,07 (09,98)	-2,41 ( 0,016)	-2,80 (0,005)
Rol emocional	34,27 (13,70)	36,81 (14,25)	36,90 (14,15)	46,31 (11,67)	-0,91 (0,362)	- 2,19 (0,030)
Salud mental	27,13 (11,33)	34,28 (16,04)	34,46 (12,72)	43,08 (11,73)	-1,89 (0,058)	-2,56 (0,010)
Puntuación ponderada de salud física	46,22 (10,48)	46,82 (09,48)	51,03 (09,94)	50,89 (08,39)	-1,30 (0,191)	-0,84 (0,398)
Puntuación ponderada de salud mental	29,09 (11,35)	34,53 (15,57)	33,16 (13,13)	43,64 (09,46)	-1,20 ( 0,230)	-2,61 (0,009)

Tabla 24: Percepción de salud general y puntuaciones medias (ds) de los indicadores de calidad de vida en las evaluaciones inicial (semana 0) y final (semana 12). Diferencias entre grupos y diferencias pre y post. U M-W: U Mann Whitney test; W: test de Wilcoxon. Análisis por intención de tratar.

	Metadona		Buprenorfina		Sem 0 vs.Sem 12	
	Sem 0 (n=40)	Sem 12 (n=29)	Sem 0 (n=32)	Sem 12 (n=21)	Metadona (n=40)	Buprenorfina (n=32)
Participantes con percepción salud general "buena", "muy buena" o "excelente".	32,5%( 13/40)	30% (12/40)	62,5%(20/32)	71,9%(23/32)	p= 1,00	p= 0,375
Funcionamiento físico	46,02 (08,59)	47,26 (9,99)	50,06 (10,06)	53,60 (05,19)	-1,88 (0,069)	-2,89 (0,004)
Rol físico	39,62 (12,04)	42,80 (13,18)	44,74 (12,54)	49,38 (09,91)	-1,30 (0,191)	-2,28 (0,022)
Dolor	41,87 (14,21)	44,79 (14,62)	46,98 (12,33)	49,35 (11,61)	-1,41 (0,159)	-1,25 (0,211)
Salud general	36,83 (09,64)	37,77 (10,48)	41,32 (09,69)	43,83 (09,27)	-1,08 (0,279)	-1,37(0,170)
Vitalidad	41,12 (09,22)	43,13 (11,75)	47,19 (08,83)	50,45 (09,36)	-0,88 (0,377)	-2,32 (0,020)
Relaciones sociales	33,52 (14,04)	36,48 (14,39)	35,08 (12,40)	42,80 (12,71)	-2,41 (0,016)	-2,82 (0,005)
Rol emocional	34,27 (13,70)	36,38 (14,54)	36,90 (14,15)	42,83 (13,22)	-0,91 (0,362)	-2,16 (0,030)
Salud mental	27,13 (11,33)	32,34 (14,72)	34,46 (12,72)	40,36 (12,30)	-1,89 (0,058)	-2,56 (0,010)
Puntuación ponderada de salud física	46,22 (10,48)	47,54 (10,34)	51,03 (09,94)	52,01 (08,45)	-1,30 (0,191)	-0,84 (0,398)
Puntuación ponderada de salud mental	29,09 (11,35)	32,84 (14,25)	33,16 (13,13)	39,84 (11,90)	-1,20 (0,230)	-2,61 (0,009)

La *Tabla 25.1* corresponde a la Matriz de correlaciones (análisis por intención de tratar) de las variables de cambio relativo de calidad de vida del SF36. El resultado del análisis factorial mostró dos dimensiones de cambio en calidad de vida (*Tabla 25.2*).

*Tabla 25.1 Matriz de coeficientes de correlación Pearson de las variables de cambio relativo de calidad de vida del SF36 (n=72).*

	Rol físico	Dolor	Salud general	Vitalidad	Relaciones sociales	Rol emocional	Salud mental
Funcionamiento físico	0,229 (0,053)	0,033 (0,782)	0,262(0,027)	0,120 (0,315)	0,070 (0,557)	0,150 (0,209)	0,0670(0,559)
Rol físico		0,575 (0,000)	0,524 (0,000)	0,544 (0,000)	0,408 (0,000)	0,663 (0,000)	0,435 (0,000)
Dolor			0,176 (0,142)	0,405 (0,000)	0,319 (0,006)	0,386 (0,001)	0,513 (0,000)
Salud general				0,617 (0,000)	0,299 (0,011)	0,541 (0,000)	0,472 (0,000)
Vitalidad					0,229 (0,053)	0,528 (0,000)	0,593 (0,000)
Relaciones sociales						0,312 (0,008)	0,323 (0,006)
Rol emocional							0,425 (0,000)

*Tabla 25.2 Resultado del Análisis Factorial de las variables de cambio relativo en calidad de vida (n=72).* .

	<b>Factor 1</b>	<b>Factor 2</b>
<i>Funcionamiento físico</i>	0,269	0,795
<i>Rol físico</i>	0,813	0,074
<i>Dolor</i>	0,623	-0,471
<i>Salud general</i>	0,744	0,335
<i>Vitalidad</i>	0,787	0,006
<i>Relaciones sociales</i>	0,513	-0,205
<i>Rol emocional</i>	0,771	0,082
<i>Salud mental</i>	0,745	-0,258
<i>% de varianza explicada</i>	46,3	13,58
<i>Valor propio</i>	3,7	1,1

Las *Tablas 26 y 27* (por intención de tratar) muestran que no existieron diferencias e.s. entre los grupos de tratamiento en la puntuación del cambio relativo en calidad de vida. En el análisis de regresión lineal múltiple, controlando la puntuación total de factores pronósticos, de expectativa de mejora con el tratamiento, el estado clínico basal y la percepción del efecto positivo de la heroína, el coeficiente beta correspondiente a la variable “Grupo de tratamiento”, tiene signo positivo cuando beneficia al grupo de tratamiento con metadona, y signo negativo en caso de que beneficie al grupo de tratamiento con buprenorfina/ naloxona.

*Tabla 26: Media del cambio relativo en las variables de salud general y calidad de vida y diferencias entre grupos de tratamiento. Análisis de regresión lineal controlado por las variables factores pronósticos, expectativas de mejora con el tratamiento, estado de salud basal y percepción del efecto positivo de los opiáceos.*

*Grupo de tratamiento: 1= M; 2= B/N.*

	Metadona (n=29) $\bar{x}$ (DS)	Buprenorfina (n=21) $\bar{x}$ (DS)	U (p)	$\beta$ (IC 95%) ajustado de la variable Grupo de tratamiento p
Funcionamiento físico	-8,89 (19,39)	-19,59 (48,81)	326,500 (0,863)	-14,16 (-34,03, 5,70) p= 0,158
Rol físico	-19,47 (48,34)	-25,22 (40,23)	283,500 (0,332)	-15,82 (-44,38, 12,73) p=0,271
Dolor	-19,97 (53,50)	-13,75 (36,76)	329,00 (0,898)	- 5,21(-35,30, 24,88) p=0,729
Salud general	-7,75 (20,83)	-14,97 (34,08)	292,00 (0,423)	-20,81 (-40,35, -1,28) p=0,037
Vitalidad	-10,91 (39,88)	-12,90 (23,63)	297,00 (0,476)	-6,07 (-29,47, 17,32) p= 0,604
Relaciones sociales	-36,74 (106,86)	-50,35 (84,09)	31,00 (0,015)	-83,26 (-164,48, -2,04) p= 0,045
Rol emocional	-20,51 (58,51)	-42,97 (65,59)	254,00 (0,122)	-34,61 (-73,41, 4,19) p= 0,079
Salud mental	-68,18 (151,01)	-55,36 (112,69)	333,500 (0,964)	-11,38 (-100,00, 77,24) p=0,797
Puntuación ponderada de salud física	-6,25 (21,04)	-7,28 (26,28)	312,00 (0,662)	-9,50 (-24,26, 5,25) p=0,201
Puntuación ponderada de salud mental	-49,61 (144,58)	-55,71 (81,15)	268,00 (0,216)	-30,07(-108,40, 48,31) p=0,444

Tabla 27: Media del cambio relativo en las variables de salud general y calidad de vida y diferencias entre grupos de tratamiento. Análisis por intención de tratar. Análisis de regresión lineal controlado por las variables factores pronósticos, expectativas de mejora con el tratamiento, estado de salud basal y percepción del efecto positivo de los opiáceos. Grupo de tratamiento: 1= M; 2= B/N.

	Metadona (n=40)	Buprenorfina (n=32)	U(p)	$\beta$ (IC 95%) ajustado de variable Grupo de tratamiento
	$\bar{x}$ (DS)	$\bar{x}$ (DS)		p=
Funcionamiento físico	-4,81 (22,36)	-12,86 (34,05)	611,00 (0,736)	-10,26 (-25,79, 5,24) p=0,191
Rol físico	-13,34 (44,62)	-20,66 (45,48)	582,00 (0,502)	- 8,14(-31,03, 14,74) p=0,480
Dolor	-14,48 (46,22)	-9,02 (30,26)	603,00 (0,675)	0,425 (-27,24, 28,09) p= 0,976
Salud general	-5,76 (24,99)	-9,82 (28,31)	621,00 (0,977)	-6,03 (-27,76, 15,69) p= 0,581
Vitalidad	-15,61 (45,96)	-11,55 (33,30)	634,00 (0,946)	4,32(-16,21, 24,87) p= 0,675
Relaciones sociales	-15,00 (45,89)	-36,72 (79,04)	526,00 (0,196)	-8,58 (-47,78, 30,61) p= 0,663
Rol emocional	-14,87 (50,44)	-28,20 (56,61)	532,500 (0,211)	-17,23 (-49,81, 15,34) p= 0,295
Salud mental	-48,98 (136,25)	-36,33 (94,38)	598,00 (0,634)	12,75 (-44,93, 70,44) p= 0,660
Puntuación ponderada de salud física	-4,53 (18,05)	-4,78 (21,40)	588,00 (0,546)	-7,34 (-23,38, 8,69) p= 0,364
Puntuación ponderada de salud mental	-35,96 (124,54)	-36,56 (70,50)	555,00 (0,335)	-1,76 (-44,21, 40,68) p= 0,934

### 5.8. Relación entre abstinencia y cambio en calidad de vida.

Las Tablas 28.1., 28.2. y 29.1. y 29.2. muestran la relación entre la **abstinencia del consumo de heroína** y el cambio relativo en la calidad de vida durante las 12 semanas de tratamiento. No se encontró una relación e.s. entre abstinencia y el cambio relativo en las variables de calidad de vida.

Tabla 28.1: Relación de las variables de calidad de vida con la abstinencia tras 12 semanas de tratamiento para ambos grupos de tratamiento.

	Grupo de tratamiento con metadona			Grupo de tratamiento con Buprenorfina/ naloxona		
	Abstinencia	No abstinencia	U M-W (p)	Abstinencia	No abstinencia	U M-W (p)
<i>Funcionamiento físico</i>	46,92 (8,09)	49,06 (8,43)	98,500(0,301)	53,49 (5,50)	55,39(2,09)	32,50(0,548)
<i>Rol físico</i>	43,51(12,87)	40,58(13,64)	92,00(0,591)	49,61(9,82)	50,58(5,91)	37,00(0,842)
<i>Dolor</i>	47,47(14,11)	40,02(14,76)	73,00(0,172)	50,06(10,89)	50,67(7,74)	38,50(0,905)
<i>Salud general</i>	39,77(12,54)	36,67(9,85)	87,50(0,451)	43,34(8,48)	47,98(12,70)	26,50(0,275)
<i>Vitalidad</i>	46,68(10,43)	41,61(14,16)	74,50(0,186)	52,30(8,28)	50,47(15,20)	36,50(0,780)
<i>Relaciones sociales)</i>	39,76(14,82)	35,03(16,41)	88,00(0,453)	44,92(10,01)	40,85(12,73)	31,50(0,477)
<i>Rol emocional</i>	37,78(15,75)	35,77(12,97)	101,00(0,880)	46,12(12,08)	46,91(11,54)	38,50(0,905)
<i>Salud menta</i>	35,26(15,70)	33,24(16,92)	93,00(0,621)	42,77(10,96)	44,08(15,35)	35,00(0,719)
<i>Puntuación ponderada de salud física</i>	48,63(8,84)	44,89(10,07)	83,00(0,354)	51,19(8,36)	49,94(9,39)	37,50(0,842)
<i>Puntuación ponderada de salud mental</i>	36,04(15,21)	32,90(16,36)	95,00(0,683)	43,40(9,05)	44,39(11,81)	37,50(0,842)

Tabla 28.1: Relación de las variables de calidad de vida con la abstinencia tras 12 semanas de tratamiento para la muestra global.

	Muestra global		
	Abstinencia	No abstinencia	U M-W (p)
<i>Funcionamiento físico</i>	50,01(7,65)	50,73 (7,77)	280,50(0,423)
<i>Rol físico</i>	46,65(11,62)	43,21(12,75)	248,50(0,329)
<i>Dolor</i>	48,81(12,41)	42,82(13,92)	215,00(0,111)
<i>Salud general</i>	41,61(10,61)	39,65(11,49)	253,00(0,406)
<i>Vitalidad</i>	49,58(09,65)	43,94(14,57)	205,50(0,074)
<i>Relaciones sociales)</i>	42,42(12,62)	36,56(15,41)	230,00(0,193)
<i>Rol emocional</i>	42,08(14,38)	38,70(13,28)	257,50(0,433)
<i>Salud menta</i>	39,14(13,77)	36,9(16,83)	256,50(0,447)
<i>Puntuación ponderada de salud física</i>	49,95(08,55)	46,22(09,91)	235,00(0,234)
<i>Puntuación ponderada de salud mental</i>	39,84(12,76)	35,92(15,85)	242,00(0,294)

Tabla 29.1: Relación de las variables de calidad de vida con la abstinencia tras 12 semanas de tratamiento para ambos grupos de tratamiento. Análisis por intención de tratar.

	Grupo de tratamiento con metadona			Grupo de tratamiento con Buprenorfina/ naloxona		
	Abstinencia	No abstinencia	U M-W (p)	Abstinencia	No abstinencia	U M-W (p)
<i>Funcionamiento físico</i>	44,79(9,37)	47,03(7,97)	172,50(0,492)	47,70(12,97)	52,42(5,38)	24,50(0,208)
<i>Rol físico</i>	43,51(12,87)	40,58(13,64)	92,00(0,591)	49,61(9,82)	50,58(5,91)	37,00(0,842)
<i>Dolor</i>	47,47(14,11)	40,02(14,76)	73,00(0,172)	50,06(10,89)	50,67(7,74)	38,50(0,905)
<i>Salud general</i>	39,77(12,54)	36,67(9,85)	87,50(0,451)	43,34(8,48)	47,98(12,70)	26,50(0,275)
<i>Vitalidad</i>	46,68(10,53)	41,61(14,16)	74,50(0,186)	52,30(8,28)	50,47(15,20)	36,50(0,780)
<i>Relaciones sociales</i>	40,60(10,65)	34,72(16,86)	79,50(0,413)	45,30(12,34)	47,77(13,19)	35,50(0,719)
<i>Rol emocional</i>	37,78(15,75)	35,77(12,97)	101,00(0,880)	46,12(12,08)	46,91(11,54)	38,50(0,905)
<i>Salud menta</i>	35,26(15,70)	33,24(10,92)	93,00(0,621)	42,77(10,96)	44,08(15,35)	35,00(0,719)
<i>Puntuación ponderada de salud física</i>	48,63(8,84)	44,89(10,07)	83,00(0,354)	51,19(8,36)	49,94(9,39)	37,50(0,842)
<i>Puntuación ponderada de salud mental</i>	36,04(15,21)	32,90(16,36)	95,00(0,683)	43,40(9,05)	44,39(11,81)	37,50(0,842)

Tabla 29.2: Relación de las variables de calidad de vida con la abstinencia tras 12 semanas de tratamiento para la muestra global. Análisis por intención de tratar.

	Muestra global		
	Abstinencia	No abstinencia	U M-W (p)
<i>Funcionamiento físico</i>	46,16(11,13)	49,30(7,42)	254,50(0,410)
<i>Rol físico</i>	46,65(11,62)	43,21(12,75)	248,50(0,329)
<i>Dolor</i>	48,81(12,71)	42,82(13,92)	215,50(0,111)
<i>Salud general</i>	41,61(10,61)	39,65(11,49)	253,00(0,406)
<i>Vitalidad</i>	49,58(9,65)	43,94(14,57)	205,50(0,074)
<i>Relaciones sociales</i>	43,03(11,61)	38,34(16,67)	238,50(0,400)
<i>Rol emocional</i>	42,08(14,38)	38,70(13,28)	257,50(0,433)
<i>Salud menta</i>	39,14(13,77)	36,9(16,83)	256,50(0,447)
<i>Puntuación ponderada de salud física</i>	49,95(08,55)	46,22(09,91)	235,00(0,234)
<i>Puntuación ponderada de salud mental</i>	39,84(12,76)	35,92(15,85)	242,00(0,294)

Las *tablas 30 y 31* muestran que no existieron coeficientes de correlación e.s. entre las variables de cambio relativo de calidad de vida y el **número de semanas consecutivas** que cada paciente se mantiene abstinentes durante las 12 del seguimiento.

*Tabla 30: Coeficientes de correlación de Spearman entre el cambio relativo en calidad de vida y el número de semanas de abstinencia consecutivas. Muestra global.*

Variable calidad de vida	Rho de Spearman	Rho de Spearman, análisis por intención tratar
<i>Funcionamiento físico</i>	0,157 (0,268)	0,076 (0,527)
<i>Rol físico</i>	0,121 (0,406)	0,045 (0,754)
<i>Dolor</i>	0,136 (0,350)	0,037 (0,798)
<i>Salud general</i>	0,231 (0,110)	0,169 (0,240)
<i>Vitalidad</i>	0,136 (0,352)	0,106 (0,463)
<i>Relaciones sociales</i>	0,141 (0,521)	0,056 (0,698)
<i>Rol emocional</i>	0,037 (0,802)	0,080 (0,580)
<i>Salud mental</i>	0,078 (0,595)	0,096 (0,506)
<i>Puntuación ponderada de salud física</i>	0,213 (0,141)	0,011 (0,937)
<i>Puntuación ponderada de salud mental</i>	0,047 (0,746)	0,106 (0,462)

Tabla 31: Coeficientes de correlación de Spearman entre el cambio relativo en calidad de vida y el número de semanas de abstinencia consecutivas. Grupos de tratamiento.

Variable calidad de vida	Rho de Spearman		Rho de Spearman, (análisis por intención de tratar)	
	M	B/N	M	B/N
<i>Funcionamiento físico</i>	0,044 (0,816)	0,373 (0,096)	0,035 (0,829)	0,092 (0,690)
<i>Rol físico</i>	0,119 (0,545)	0,067 (0,774)	0,172 (0,382)	0,236 (0,290)
<i>Dolor</i>	0,235 (0,228)	0,134 (0,563)	0,007 (0,970)	0,005 (0,984)
<i>Salud general</i>	0,259 (0,183)	0,027 (0,906)	0,506 (0,006)	0,095 (0,673)
<i>Vitalidad</i>	0,081 (0,682)	0,112 (0,627)	0,332 (0,084)	0,036 (0,873)
<i>Relaciones sociales</i>	0,345 (0,248)	0,096 (0,791)	0,139 (0,482)	0,231 (0,302)
<i>Rol emocional</i>	0,065 (0,741)	0,198 (0,389)	0,193 (0,324)	0,132 (0,557)
<i>Salud menta</i>	0,098 (0,621)	0,021 (0,929)	0,355 (0,064)	0,137 (0,544)
<i>Puntuación ponderada de salud física</i>	0,217 (0,266)	0,139 (0,548)	0,188 (0,339)	0,078 (0,730)
<i>Puntuación ponderada de salud mental</i>	0,018 (0,928)	0,039 (0,867)	0,328(0,089)	0,081 (0,720)

### 5.9. Relación entre abstinencia y otras variables relacionadas con la situación personal y clínica.

Las Tablas 32 y 33 muestran los coeficientes de correlación entre los valores de cambio relativo de las variables “expectativas de mejora con el tratamiento”, “síntomas clínicos” y “percepción de efecto positivo de las drogas” y la abstinencia de consumo de heroína (en número de semanas consecutivas que cada paciente se mantiene abstinentes durante las 12 del seguimiento). Los coeficientes de correlación con signo negativo indican una relación favorable entre las variables de cambio relativo y un mayor número de semanas consecutivas de abstinencia. Únicamente se obtuvo una relación e.s. entre un mayor número de semanas consecutivas de abstinencia y un empeoramiento en la percepción del efecto positivo de los opiáceos en el tiempo, en el análisis por intención de tratar para la muestra global. En el análisis por grupos de tratamiento, resultó e.s. la relación entre el empeoramiento de la percepción del efecto positivo de los opiáceos y un aumento de las semanas consecutivas de abstinencia para el grupo de buprenorfina/ naloxona en el análisis por intención de tratar.

Tabla 32: Coeficientes de correlación de Spearman entre los valores de cambio relativo de las variables expectativas de mejora con el tratamiento, síntomas clínicos, y percepción de efecto positivo de las drogas y la abstinencia de consumo de heroína, en número de semanas consecutivas que cada paciente se mantiene abstinentemente durante las 12 del seguimiento. Muestra global.

	Rho de Spearman	Rho de Spearman, análisis por intención de tratar
<b>Cambio relativo en Expectativas mejora con el tratamiento</b>	0,155 (0,352)	-0,008 (0,949)
<b>Cambio relativo en Síntomas clínicos</b>	-0,070 (0,617)	-0,057 (0,633)
<b>Cambio relativo en Percepción de efecto positivo los opiáceos.</b>	-0,165 (0,239)	-0,230 (0,052)

Tabla 33: Coeficientes de correlación de Spearman entre los valores de cambio relativo de las variables expectativas de mejora con el tratamiento, síntomas clínicos y percepción de efecto positivo de las drogas y la abstinencia de consumo de heroína, en número de semanas consecutivas que cada paciente se mantiene abstinentemente durante las 12 del seguimiento. Grupos de tratamiento.

	Rho de Spearman		Rho de Spearman, (análisis por intención de tratar)	
	M	B/N	M	B/N
<b>Cambio relativo en Expectativas mejora con el tratamiento</b>	0,116 (0,582)	0,291 (0,335)	-0,078 (0,632)	0,142 (0,440)
<b>Cambio relativo en Síntomas clínicos</b>	-0,092 (0,624)	-0,055 (0,808)	-0,084 (0,606)	-0,104 (0,572)
<b>Cambio relativo en Percepción de efecto positivo los opiáceos.</b>	0,262 (0,154)	0,039 (0,865)	-0,079 (0,629)	-0,463 (0,008)



## 6. Discusión.

El objetivo de cualquier investigación es ofrecer información que sea lo más precisa y generalizable posible, es decir que sea válida. En este estudio se ha partido de la hipótesis que el tratamiento con buprenorfina/ naloxona será superior al tratamiento con metadona en cuanto a sus efectos sobre calidad de vida así como sobre las tasas de abstinencia de consumo de heroína y adherencia al tratamiento. En segundo lugar, se planteó que la mejora en la calidad de vida estaría relacionada con la abstinencia del consumo de heroína.

El estudio no ha confirmado estas hipótesis. Los tratamientos no han diferido en su capacidad para mantener la abstinencia del consumo de heroína y no han diferido en sus efectos sobre la calidad de vida. Al ser un estudio en el que la adscripción a los grupos de tratamiento se basó en las preferencias del paciente y al estar basado en la práctica clínica real, puede esperarse una validez externa relativamente alta y una validez interna que puede estar afectada por factores diversos. Una serie de limitaciones también deben ser tomadas en cuenta a la hora de interpretar los resultados.

### 6.1. Validez externa.

La validez externa hace referencia a la posibilidad de que los efectos observados en la muestra objeto de estudio y su contexto asistencial puedan generalizarse a otras poblaciones y contextos asistenciales<sup>74</sup>.

Los motivos siguientes hacen que sea posible considerar que las características de la muestra estudiada y la UCA en la que se realizó el estudio no fueron significativamente diferentes a la de otras poblaciones de pacientes asistidas en los dispositivos públicos de conductas adictivas de nuestro entorno.

a) Los participantes en este estudio fueron pacientes consecutivos que demandaron asistencia para comenzar un tratamiento en la Unidad de Conductas Adictivas. Un 18,2%

de los pacientes que demandaron un tratamiento de deshabituación con agonistas opiáceos rechazaron participar. No se produjeron exclusiones. Los pacientes que cumplieron criterios de inclusión no mostraron diferencias e.s. en edad y sexo con aquellos rechazaron participar. Las características sociodemográficas de la muestra coinciden con las estudiadas en otros estudios de cohortes sobre sujetos con trastorno por consumo a opiáceos<sup>8, 44, 86, 75,76</sup>.

b) Los valores basales de de calidad de vida que caracterizan a los participantes en este estudio son evidencia de la grave problemática de salud padecida, una característica propia de la dependencia o del consumo habitual de heroína. Estos valores basales de calidad de vida fueron claramente inferiores a los de la media de la población general española<sup>65</sup> (Tabla 34).

*Tabla 34: valores de referencia del SF- 36 en población española.*

	Valores medios en población general (SD)	Valores medios basales en la muestra de estudio (SD)
<b>Función física</b>	<b>94,42 (12,82)</b>	<b>47,82 (9,42)</b>
<b>Función social</b>	<b>96,03 (14,12)</b>	<b>34,89 (12,53)</b>
<b>Rol físico</b>	<b>91,13 (25,76)</b>	<b>42,58 (12,46)</b>
<b>Rol emocional</b>	<b>90,19 (26,03)</b>	<b>36,46 (14,02)</b>
<b>Salud mental</b>	<b>77,72 (17,32)</b>	<b>29,82 (12,63)</b>
<b>Vitalidad</b>	<b>69,99 (18,45)</b>	<b>43,36 (9,56)</b>
<b>Dolor</b>	<b>82,35 (24,82)</b>	<b>44,41 (13,67)</b>
<b>Salud general</b>	<b>80,00 (18,89)</b>	<b>38,44 (9,87)</b>

c) La prevalencia de personas en asistencia y las características de la demanda de la Unidad de Conductas Adictivas en las que se realizó el estudio fueron relativamente semejantes a los del resto de UCA de nuestro entorno. Los 156 pacientes con trastornos por consumo de opiáceos atendidos durante dos años en la Unidad de Conductas Adictivas suponen el 0,06% (IC 95% 0,05-0,07%) anual de la población adulta del Departamento de Salud Elx- Hospital General. Esta tasa de prevalencia anual de personas admitidas a tratamiento por heroína es superior a la que se puede estimar para el conjunto del estado español durante el 2013 (0,03%)<sup>7</sup>. Las características de la zona a la que da asistencia la UCA del Hospital General d'Elx pueden explicar esta diferencia. En 2013, de las 51.946 personas atendidas por consumo/ dependencia de sustancias ilegales en los servicios públicos de atención a las drogodependencias del estado español, se estimó que un 22,63% (11.756) lo fueron por consumo de heroína<sup>7</sup>, un porcentaje que es similar al que supusieron los pacientes atendidos por consumo de heroína en la UCA del Departamento de Salud Elx- Hospital General, los cuales supusieron el 25,57% del total de personas atendidas.

## 6.2. Validez interna.

La validez interna hace referencia a la medida en que los efectos identificados del tratamiento se deben a éste en lugar de a otras causas o sesgos<sup>74</sup>. Una serie de sesgos pueden limitar la validez interna<sup>74</sup> de este estudio: las diferencias entre los grupos en características claves para el resultado, los cambios en calidad de vida no derivados de los tratamientos (sino derivados de la evolución de la enfermedad, o de otros trastornos comórbidos, o de circunstancias acaecidas durante el periodo de seguimiento), la regresión a la media, la falta de enmascaramiento, y de factores relacionados con el diagnóstico y la instrumentación.

Mientras que en un experimento la investigadora puede asignar el tratamiento de forma que se maximice la validez interna del estudio, en una investigación cuasiexperimental la investigadora no puede controlar las circunstancias relacionadas con la asignación de los tratamientos. En este último caso, los pacientes que se asignan a un tratamiento difieren en su mayor o menor riesgo de obtener un desenlace de aquellos pacientes que se

asignan a otro tratamiento o a un control. Por ello una comparación simple entre los dos grupos será confundida por estas diferencias en sus factores de riesgo<sup>77</sup>. En el estudio objeto de esta tesis los pacientes que eligieron tratamiento con metadona tuvieron peores niveles de calidad de vida que aquellos que eligieron buprenorfina/ naloxona, un peor nivel de puntuación en una nota de factores que tienen valor sobre el pronóstico y los grupos también difirieron en las expectativas sobre el tratamiento y, existió una tendencia a diferir en su estado clínico basal. Por ello, en este estudio se han utilizado dos procedimientos para controlar las condiciones basales que pueden confundir las diferencias entre los dos grupos comparados. Primero se han utilizado variables de cambio relativo que neutralizan las diferencias iniciales entre grupos y la autocorrelación. Segundo, dado que los grupos comparados difirieron en factores pronósticos, en expectativas sobre el tratamiento y, existió una tendencia a diferir en su estado clínico basal, estos factores se han controlado en modelos multivariados ya que pueden influir sobre los desenlaces de interés. Con estos dos procedimientos se ha tratado de aislar, en la medida de lo posible, el efecto de propio de los tratamientos comparados.

En los estudios de seguimiento de personas en tratamiento por consumo de heroína, las pérdidas durante el seguimiento son muy frecuentes y es una característica habitual en los estudios en este campo. Las pérdidas de seguimiento introducen un sesgo de selección que se ha tratado de controlar por medio de un análisis por intención de tratar.

En un estudio cuasiexperimental, en el que los pacientes eligen el tratamiento, las expectativas de los pacientes constituyen un sesgo que no es controlado por medio del enmascaramiento. Si pacientes y terapeutas saben de qué tratamiento se trata, puede ocurrir que las expectativas de los investigadores o de los participantes influyan, aun de forma involuntaria, en la forma en que valoren los resultados. En el estudio presentado en esta tesis, las expectativas fueron evaluadas en el periodo basal y controladas estadísticamente en los análisis. Por otra parte, hay que tomar en consideración que en los estudios de tratamiento con sustitutivos opiáceos de personas en tratamiento por consumo de heroína es difícil encontrar un placebo que sea indistinguible del tratamiento ensayado. En este sentido, el enmascaramiento puede ser relativamente ineficaz para un

paciente que puede reconocer el tratamiento activo por efectos fácilmente reconocibles que no se producen con un placebo.

La alta tasa de abandonos durante el seguimiento introduce sesgos que limitan la capacidad para obtener resultados válidos. Este es un problema que no puede ser solucionado con facilidad en los ensayos con pacientes consumidores de heroína (ver más adelante). En esta tesis se ha controlado este sesgo realizando un análisis por intención de tratar. Con este análisis lo que se logra es minimizar el efecto introducido por contar solo con aquellos pacientes que continúan con el tratamiento, cuyas características difieren de aquellos que abandonan.

La identificación de la problemática del consumo de heroína, así como los procedimientos para identificar la adherencia al tratamiento, el abandono del consumo de heroína y la evolución de la calidad de vida pueden influir sobre la capacidad de este estudio para comparar la efectividad del tratamiento con buprenorfina/ naloxona con la del tratamiento con metadona. En este estudio, la identificación del consumo y la evolución del mismo, así como la adherencia al tratamiento se han estudiado por procedimientos objetivos que son independientes del evaluador (detección de sustancias en orina por inmunoanálisis). La calidad de vida se ha estudiado con un instrumento cuya alta fiabilidad test- retest es conocida<sup>67,69,71</sup>. La valoración del diagnóstico se llevó a cabo por la médico responsable de la Unidad, la cual tenía amplia experiencia clínica y fue la persona que participó a lo largo de todo el estudio.

Todos los participantes partieron de una misma situación inicial de consumo de heroína sin tratamiento de deshabituación, por lo que la situación previa al inicio fue la misma para todos los pacientes en ambos grupos. Las pautas de tratamiento se iniciaron desde una situación de abstinencia clínica objetivada por el médico responsable, donde tras la inducción del tratamiento se tituló la dosis necesaria para paliar los síntomas.

El periodo de tiempo de estudio es suficiente para observar cambios significativos en este grupo de población<sup>31,34</sup> y, al tiempo, hace relativamente poco probable la influencia de

otros factores que pueden influir sobre su cambio a lo largo del tiempo de forma diferencial entre ambos grupos de tratamiento.

Se ha asumido que la efectividad del patrón terapéutico de comparación (el tratamiento con metadona) está bien establecido<sup>37,38,39,40,42</sup>. Dado que no se han encontrado diferencias e.s. entre el tratamiento con buprenorfina/ naloxona y el tratamiento con metadona se podría asumir que este tratamiento también es efectivo. Sin embargo, en las mejoras pre-post observadas en las variables de calidad de vida no puede descartarse un efecto de regresión a la media. La ausencia de un grupo control tratado con un placebo adecuado no permite establecer la efectividad específica del tratamiento con metadona en la mejora de la calidad de vida y en la abstinencia en el consumo de heroína.

### *6.3. Comparación de resultados de abandono del seguimiento.*

No se ha encontrado una diferencia en el abandono del seguimiento entre los dos grupos de tratamiento. Aunque los pacientes en el grupo de tratamiento con metadona se mantuvieron, de forma e.s., más días en seguimiento, globalmente, en el abandono durante las 12 semanas de seguimiento no se encontraron diferencias e.s. entre los grupos de tratamiento.

Los abandonos de seguimiento a 12 semanas fueron un 27,5% de la muestra de tratamiento con metadona y un 34,4% en el grupo de buprenorfina/naloxona. Las cifras son similares o inferiores a las que se encuentran en otros trabajos con pacientes con dependencia a heroína con el mismo tiempo de seguimiento<sup>33,34</sup>. En los programas libres de drogas, en los que el paciente no desea ser tratado con un antagonista opiáceo a medio o largo plazo, las tasas de abandono son elevadas (un 88% a los 3 meses<sup>33</sup>). Pero estas tasas también lo son en los tratamientos con antagonistas opiáceos y el problema del abandono se ha mantenido constante a lo largo de los últimos 30 años. En el tratamiento de mantenimiento con metadona, Baekeland et al<sup>33</sup>, en 1975, informaron un 64% de abandonos a los 12 meses. El hecho de que la percepción de los pacientes respecto a la buprenorfina pueda aproximarse más a un tratamiento de “curación” que la metadona<sup>29</sup>, podría sugerir una menor tasa de

abandonos, sin embargo, los resultados de los distintos trabajos no respaldan este supuesto, tal y como recoge la *Tabla 6*. En los estudios de seguimiento del tratamiento con buprenorfina/ naloxona hasta 8 semanas encontramos dos estudios con un 25% de abandonos. En 3 estudios con seguimientos de hasta 13 semanas, se tuvieron un 40%, 47% y un 85% de abandonos. Entre los que amplían el seguimiento hasta 24 semanas, 11 estudios informan de entre un 40 y un 50% de abandonos y 4 con menos de un 25%. Por último, entre los estudios con un tiempo de seguimiento de 52 semanas, dos estudios informaron menos de un 25% de abandonos y otros dos entre el 40 y el 60% de abandonos, sin embargo, algunos autores no incluyeron en los resultados a los pacientes que no llegaron a finalizar las 12 primeras semanas de seguimiento, por lo que las tasas de abandono estarían infraestimadas<sup>35</sup>.

El régimen de dosificación de los antagonistas opiáceos es un factor relacionado con la capacidad de retención en el programa de tratamiento. Un régimen de dosificación individualizado y flexible de metadona (Yan-ping Bao et al.)<sup>78</sup> y de buprenorfina/ naloxona (Connock et al)<sup>79</sup> en la práctica clínica, tal como el utilizado en este estudio, se relaciona con una mayor tasa de retención que un régimen de dosis fija.

#### 6.4. Comparación de resultados sobre adherencia y abstinencia.

Mientras que el grupo de pacientes tratados con metadona mostraron mayor adherencia al tratamiento que el grupo de pacientes tratados con buprenorfina/ naloxona (OR ajustado= 0,23), los grupos no mostraron diferencias e.s. en la abstinencia de consumo de heroína. Este resultado es semejante al encontrado en la literatura. Con respecto a la adherencia al tratamiento y la abstinencia de consumo de heroína, el metanálisis de Mattick et al<sup>34</sup>, incluyó estudios que compararon buprenorfina/ naloxona y metadona, y buprenorfina/ naloxona y placebo, estudios que van desde 2 hasta 52 semanas de seguimiento y muestras de entre 40 y 736 pacientes. Mattick et al documentaron que la adherencia es superior en los pacientes tratados con metadona con respecto a los tratados con buprenorfina/ naloxona (RR= 0,83; IC 95%; p= 0,01) pero que no hay diferencias significativas para la abstinencia entre ambos tipos de tratamiento. En los 3 estudios aleatorizados en los que la

buprenorfina/ naloxona es comparada con placebo, la buprenorfina/ naloxona se mostró superior en adherencia pero sólo 1 informó sobre abstinencia y, en este, no se encontraron diferencias e.s. entre los grupos (Tabla 6).

#### *6.5. Comparación de resultados sobre calidad de vida con otros estudios.*

El estudio comparativo motivo de esta tesis no ha mostrado diferencias e.s. entre ambos tipos de tratamiento con respecto a la evolución de la calidad de vida de los pacientes. El control estadístico de factores que pueden influir sobre el pronóstico en esta población no modificó este resultado.

De los estudios sobre la relación entre tratamiento con agonistas opiáceos y la mejora de la calidad de vida sólo el de Maremanni et al (2007) compara buprenorfina/ naloxona con metadona. En este estudio no aleatorizado de 12 semanas de seguimiento, los pacientes en tratamiento con buprenorfina/ naloxona que se mantuvieron en tratamiento tuvieron mejor calidad de vida en la evaluación final que los pacientes en tratamiento con metadona. En este estudio la comparación se realizó sin intención de tratar y sin controlar las diferencias en las puntuaciones basales. Estos aspectos metodológicos y la falta de aleatorización impide atribuir las diferencias encontradas en la evaluación final al efecto de cualquiera de los tratamientos.

La mayor parte de los estudios encontrados sobre la relación entre tratamiento con agonistas opiáceos y la mejora de la calidad de vida (Tabla 7) son comparaciones pre vs post no controlados, y por sus limitaciones metodológicas, de estos estudios no puede deducirse que los tratamientos tengan un efecto sobre una mejora de la calidad de vida. En el estudio objeto de esta tesis también se han encontrado mejorías pre-post en ambos grupos de tratamiento, sin embargo, en ausencia de aleatorización y de un grupo control placebo, de ello no puede deducirse que dichos cambios puedan ser atribuidos a los tratamientos. El hallazgo de una ausencia de asociaciones e.s. entre la abstinencia del consumo de heroína y los cambios en calidad de vida sugiere que las mejoras en esta última podrían derivarse de factores distintos a los tratamientos. Los cambios derivados de la evolución de otros trastornos comórbidos pueden estar entre

estos factores. Grau-López et al<sup>31</sup>, identificaron en su estudio sobre factores de riesgo de recaída, que aquellos pacientes que presentaban comorbilidad médica o trastorno depresivo, recaían de forma estadísticamente significativa en el consumo tras la desintoxicación, que aquellos pacientes que no la presentaban.

#### *6.6. Limitaciones y alcance del estudio.*

Si se quiere ir más allá del resultado principal, la ausencia de un mayor efecto del tratamiento con buprenorfina/ naloxona con respecto del tratamiento con metadona, una limitación es la ausencia de poder contar con un grupo control adecuado (de dificultad significativa en los estudios de tratamiento con agonistas opiáceos en consumidores de heroína). El control del fenómeno de regresión a la media en las comparaciones pre vs. post en cada uno de los tratamientos sólo puede ser neutralizado en un ensayo clínico que cuente con un grupo placebo adecuado para la comparación con un agonista opiáceo. La ausencia de una asociación estadísticamente significativa entre la abstinencia y el cambio relativo en calidad de vida no sugiere un efecto específico entre los tratamientos y la mejora en calidad de vida. Un resultado consistente con este último es la ausencia de asociación estadísticamente significativa entre la abstinencia y el cambio relativo en síntomas clínicos.

Una segunda limitación significativa es la dificultad de retención en los programas de tratamiento de los pacientes consumidores de heroína. En sus circunstancias personales físicas, psíquicas, sociales, y en sus hábitos de vida influyen asuntos judiciales pendientes, las entradas en prisión y una vida asediada por la ilegalidad, factores que dificultan la adherencia a los programas de tratamiento y la motivación al cambio. Todo ello redundando posteriormente en que sean escasos los estudios realizados con este grupo de población y por tanto no se disponga de literatura suficiente para acumular evidencia sólida y facilitar la toma de decisiones asistenciales.

### 6.7. Interpretación de los resultados.

La etiología del trastorno por consumo de opiáceos se ha relacionado con factores psicosociales, biológicos y genéticos. Es posible identificar factores “descriptores” de personas más propensas al uso de drogas, especialmente los que lo hacen a edades más tempranas o de forma más frecuente que la media. Según Lee Robins<sup>80</sup>, tras la Segunda Guerra Mundial cambió el patrón de persona con dependencia a opiáceos. Los antiguos usuarios eran principalmente personas de mediana edad o mujeres mayores frecuentadoras de las consultas médicas, es decir, gente “integrada” en el sistema. A partir de 1945, el consumo se incrementa en varones jóvenes (13- 25 años), residentes en zonas urbanas, pertenecientes a grupos minoritarios principalmente, con un coeficiente intelectual medio- alto pero desinterés por los estudios. Se estima que podría iniciarse el consumo como vía de escape de la realidad. A nivel social, van Dijk<sup>81</sup> explica el proceso de dependencia como un “círculo vicioso social”. El sujeto consumidor de drogas se ve envuelto en un determinado contexto o ambiente de consumo, que progresivamente aumenta la necesidad de identificación con el rol de adicto y sus consecuencias. Está basado en el hecho de que la adicción a drogas tiene consecuencias sociales que a su vez refuerzan el uso continuado. El fracaso funciona a nivel social y la desintegración de los grupos en los que la persona está o estaba funcionando, provoca sentimientos negativos, y esto a su vez favorece que la persona se deje llevar al rol de adicto, identificándose cada vez más con el entorno de la droga. Esta teoría pone de manifiesto la importancia de reforzar los sistemas de apoyo social en este grupo de población, que por lo general, llevan una vida asociada a la ilegalidad y sus consecuencias.

Hser en su estudio<sup>8</sup> de 33 años de seguimiento de una muestra de pacientes con dependencia a heroína, en el que al final del mismo 284 pacientes de los 581 iniciales han fallecido, sugiere que los programas de atención y tratamiento a pacientes con dependencia a heroína deberían enfocarse más a mejorar las condiciones de vida de los pacientes que a trabajar la situación de abstinencia como un objetivo. Al final del periodo de seguimiento, únicamente entre el 20 y el 22% de la muestra superviviente mantenía la abstinencia. Para ello son necesarias acciones comunitarias más allá de la mera prescripción farmacológica. El estudio de Bale et al<sup>82</sup> muestra que los pacientes que permanecieron en una comunidad terapéutica más de 50 días, disminuyeron

significativamente el consumo de drogas, arrestos, ingreso en prisión, y retomaron estudios o trabajo, respecto a aquellos que permanecieron menos de 50 días.

Es posible que el papel de los tratamientos de mantenimiento con opiáceos así como la adherencia a los mismos estén sobreestimados. En este estudio, a pesar de que se constata una adherencia al tratamiento de forma mayoritaria en la muestra, ésta podría no ser del todo correcta. No es posible conocer la dosis exacta de fármaco que cada individuo llega a tomar, ya que no se trata de tratamientos directamente observados en el momento de la toma. La existencia de una posible diferencia entre dosis prescrita y dosis cumplida por el paciente, dificulta el conocimiento de las dosis necesarias para mantener la abstinencia de forma eficaz.

La no existencia de una correlación significativa entre la abstinencia y las variables de calidad de vida, orienta hacia la posibilidad de que sean variables distintas al mero cumplimiento del tratamiento o abstinencia de consumo de heroína, las que realmente determinan la calidad de vida de estos pacientes, tal y como apunta Millson en su estudio<sup>53</sup>. La calidad de vida es un concepto con múltiples dimensiones, es interpretable y cuenta con una etiología multifactorial, y puede que sean medidas de corte social las que tengan una verdadera influencia sobre la misma, más allá de las alternativas terapéuticas conocidas.

#### *6.8. Aplicación de los resultados en la práctica asistencial.*

A pesar de que las Unidades de Conductas Adictivas son el lugar de atención fundamental a las personas con dependencia a heroína, el papel de las mismas se encuentra limitado. Desde este recurso se capta al paciente, se emite un diagnóstico y se elabora un plan terapéutico, que incluye la prescripción de un tratamiento de mantenimiento con opioides para deshabituación si el usuario así lo desea, pero muchas veces las condiciones sociales limitan el pronóstico de cada caso. El entorno actúa como factor mantenedor del problema y resulta difícil actuar sobre él, perpetuando el “círculo vicioso social” que se comentaba en el punto anterior<sup>82</sup>. Como explican Hser et al<sup>8</sup>, el consumo de heroína tiene graves consecuencias personales y

sociales para los pacientes, ya que los periodos de abstinencia que alcanzan no son prolongados. En estas circunstancias, apuntan a la necesidad centrar los tratamientos en mejorar las condiciones de vida de los pacientes adictos a heroína, y no en alcanzar la abstinencia. En nuestro estudio, a pesar de la alta tasa de adherencia, no se objetiva una correlación con una mejora en el cambio relativo en calidad de vida, por lo que la calidad de vida en este caso probablemente se relacione con factores distintos al tratamiento. Esta información podría obtenerse de los propios pacientes, ya que tanto la percepción de la calidad de vida como los factores relacionados con la misma, son cuestiones subjetivas. El estudio de Karow et al<sup>21</sup> evalúa el efecto de la psicoeducación sobre la calidad de vida, y objetiva cómo los pacientes que la reciben mejoran su calidad de vida de forma e.s. respecto a los que no, independientemente del tratamiento farmacológico. La psicoeducación podría actuar también como fuente de información para los terapeutas respecto a las necesidades percibidas por los sujetos y a las expectativas depositadas en el tratamiento.

#### *6.9. Nuevas líneas de investigación.*

Dada la importancia del abandono, sería interesante seguir profundizando en el conocimiento de los factores relacionados con este fenómeno. Con frecuencia se valoran factores predictores de recaída de consumo, pero este hecho no va necesariamente ligado a un abandono del seguimiento en un determinado dispositivo asistencial. Además, no hay consenso científico que defina el concepto de recaída, sin embargo el abandono de un seguimiento es algo categórico y quizá más accesible al estudio.

Otra posible línea de investigación podría orientarse hacia la evaluación de la funcionalidad de forma específica e independiente y su posible relación con la abstinencia de consumo.

Respecto a la calidad de vida, es importante señalar dos cuestiones. La primera es la necesidad de desarrollar instrumentos de evaluación para población drogodependiente de forma específica, ya que como se ha observado, su calidad de

vida en condiciones basales difiere de la que presenta la población general. El segundo punto es hacer hincapié en el estudio de factores asociados a la calidad de vida en pacientes con dependencia a heroína, distintos al tratamiento recibido.

Como se ha comentado, las expectativas de mejora no difieren de forma significativa entre grupos al inicio del estudio, pero la abstinencia entre ambos sí es diferente. Por tanto, puede que dichas expectativas consistan en alcanzar objetivos diferentes en cada grupo de pacientes. El estudio de qué objetivo o motivación tiene cada grupo de pacientes, podría ayudar a conocer factores relacionados con la abstinencia, que es lo deseable desde un punto de vista de salud pública, ya que como mostraba Hser en su estudio<sup>8</sup>, existe una alta mortalidad ligada al consumo a largo plazo.





## 7. Conclusiones.

1) En el periodo de estudio, a la UCA del Departamento de Salud Elx- Hospital General de la Comunidad Valenciana acudieron 121 pacientes para iniciar un tratamiento de deshabituación del consumo de heroína. De estos, 33 pacientes no pudieron ser incluidos por los siguientes motivos: 13 rechazaron iniciar cualquier tipo de tratamiento tras la entrevista inicial y no volvieron a consulta, 20 escogieron un programa de tratamiento sin opioides. 88 pacientes cumplieron los criterios de inclusión. De estos, 72 pacientes participaron en el estudio de la efectividad de dos tipos de tratamiento con agonistas opiáceos. Los 16 pacientes que rechazaron participar no presentaron diferencias estadísticamente significativas en edad y sexo con los que participaron.

2) De los 72 sujetos incluidos, tras recibir la información estandarizada en la entrevista inicial, 40 escogieron iniciar tratamiento con metadona y 32 con buprenorfina/naloxona. Los pacientes que escogieron tratamiento con buprenorfina/naloxona presentaron, de forma independiente y estadísticamente significativa, mayores expectativas de mejora con el tratamiento ( $p= 0,002$ ) y una tendencia a presentar un mejor pronóstico ( $p= 0,031$ ) que los pacientes que escogieron iniciar tratamiento con metadona.

3) Durante los 3 meses de seguimiento abandonaron el tratamiento 22 pacientes, 11 en el grupo de metadona (27,5%) y 11 en el grupo buprenorfina/ naloxona (34,4%). No existieron diferencias estadísticamente significativa entre los grupos. Los resultados del análisis de regresión lineal múltiple en la predicción de los días de supervivencia hasta abandono, mostraron que los pacientes en el grupo de metadona se mantuvieron más días en tratamiento, de forma estadísticamente significativa, que los del grupo de tratamiento con buprenorfina/ naloxona. Los pacientes que abandonaron el seguimiento no mostraron diferencias estadísticamente significativas en sus características sociodemográficas y pronósticas con aquellos que permanecieron en tratamiento.

4) Con respecto a la adherencia al tratamiento, el análisis univariante con intención de tratar mostró que los pacientes en el grupo de metadona tendieron a mostrar una mejor adherencia ( $p= 0,056$ ). El resultado del análisis de regresión logística múltiple, en el que se controlaron las variables con un potencial valor pronóstico, mostró que los pacientes en el grupo de tratamiento con metadona tuvieron mayor nivel de adherencia alta al tratamiento que aquellos del grupo buprenorfina/ naloxona ( $p= 0,023$ ).

5) Con respecto a la abstinencia del consumo de heroína no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento.

6) Existió una relación estadísticamente significativa entre adherencia y abstinencia. Mayor cantidad de semanas consecutivas de adherencia se relacionó con una cantidad mayor de semanas consecutivas de abstinencia al consumo de heroína. La adherencia al tratamiento precedió a la consecución de la abstinencia del consumo de heroína.

7) Los pacientes que eligieron tratamiento con metadona tuvieron, en el momento basal, peor estado clínico que aquellos que eligieron B-N.

8) Los pacientes que eligieron tratamiento con metadona tuvieron, en el momento basal, peores niveles de calidad de vida que aquellos que eligieron buprenorfina/ naloxona. No existieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de tratamiento en el porcentaje de cambio relativo en calidad de vida relacionada con la salud.

9) No existió una relación entre abstinencia del consumo de heroína y el porcentaje de cambio relativo en calidad de vida relacionada con la salud.

## 8. Referencias.

- <sup>1</sup> Degenhardt L, Whiteford H. Global burden of disease attributable to illicit drug use and dependence: findings from the Global Burden of disease Study 2010. *Lancet* 2013; 382:1564-74
- <sup>2</sup> Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S. Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification (Review). *The Cochrane library* 2011; 9.
- <sup>3</sup> UNODC (2011). World drug report 2011. (United Nations Publication, Sales No E.11.XI.10).
- <sup>4</sup> Tsuang M, Tohen M. Textbook in Psychiatric Epidemiology. 2<sup>nd</sup> ed. EEUU. Wiley- Liss; 2002.
- <sup>5</sup> United Nations Office on Drugs and Crime (2007). World Drug Report.
- <sup>6</sup> Epidemiology of drug dependence. Anthony JC, Helzer JE. En: Textbook in Psychiatric Epidemiology. 2<sup>nd</sup> ed. Tsuang MT, Tohen M (ed). New York: Wiley & Sons, 2002.
- <sup>7</sup> [www.pnsd.msssi.gob.es](http://www.pnsd.msssi.gob.es) [Internet]. Madrid: Ministerios de sanidad, servicios sociales e igualdad. Problemas relacionados con drogas; 2015. Disponible en: [www.pnsd.msssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/2015\\_Informe\\_INDI\\_CADOR\\_CONSUMO\\_PROBLEMÁTICO.pdf](http://www.pnsd.msssi.gob.es/profesionales/sistemasInformacion/sistemaInformacion/pdf/2015_Informe_INDI_CADOR_CONSUMO_PROBLEMÁTICO.pdf)
- <sup>8</sup> Hser Y, Hoffman V, Grella C, Anglin D. A 33- Year Follow- up of Narcotics Addicts. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58: 503-508.
- <sup>9</sup> López-Ibor A. DSM- IV- TR Manual Diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Barcelona: Elsevier España. Masson; 2002.
- <sup>10</sup> Rounsaville BJ, Bryant K, Babor T, Kranzler H, Kadden R. Cross system agreement for substance use disorders: DSM-III-R, DSM-IV and ICD-10. *Addiction*. 1993 Mar;88(3):337-48
- <sup>11</sup> Rehm J, Gschwend P, Steffen T, Gutzwiller F, Dobler- Mikola A, Uchtenhagen A. Feasibility, safety and efficacy of injectable heroin prescription for refractory opioid addicts: a follow- up study. *Lancet*. 2001; 358:1417-1420.
- <sup>12</sup> Bao Y, Liu Z, Epstein D, Du C, Shi J, Lu L. A Meta – Analysis of Retention in Methadone Maintenance by Dose and Dosing Strategy. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2009; 35(1):28-33.
- <sup>13</sup> Apelt SM, Scherbaum N, Gözl J, Backmund M, Soyka M. Safety, effectiveness and tolerance of buprenorphine-naloxone in the treatment of opioid dependence: results from a nationwide non-interventional study in routine care. *Pharmacopsychiatry*. 2013; 46 (3): 94-107.
- <sup>14</sup> Oviedo- Joekes E, March J, Romero M, Perea- Milla E. The Andalusian trial on heroin- assisted treatment: a 2 year follow-up. *Drug Alcohol Rev*. 2010; 29(1): 75-80
- <sup>15</sup> Salazar M, Peralta C, Pastor FJ. Manual de psicofarmacología. 2<sup>a</sup> ed. Madrid: Editorial médica panamericana; 2011.
- <sup>16</sup> Rosado J, Walsh SL, Bigelow GE, Strain EC. Sublingual buprenorphine/naloxone precipitated withdrawal in subjects maintained on 100mg of daily methadone. *Drug Alcohol Depend*. 2007;90(2-3):261-269.
- <sup>17</sup> Rappeli P, Fabritius C, Kalska H, Alho H. Cognitive functioning in opioid-dependent patients treated with buprenorphine, methadone, and other psychoactive medications: stability and correlates. *BMC Clin Pharmacol*. 2011; 11:13
- <sup>18</sup> Gryczynski J, Jaffe J, Schwartz R, Dušek K, Gugs N, Monroe C, et al. Patient Perspectives on Choosing Buprenorphine over Methadone in an Urban Equal Access System. *Am J Addict*. 2013 ; 22(3): 285–291.
- <sup>19</sup> Simoens S, Matheson C, Bond C, Inkster K, Ludbrook A. The effectiveness of community maintenance with methadone or buprenorphine for treating opiate dependence. *Br J Gen Pract*. 2005; 55 (511):139-146.
- <sup>20</sup> Saxon AJ, Ling W, Hillhouse M, Thomas C, Hasson A, Ang A, et al. Buprenorphine/Naloxone and methadone effects on laboratory indices of liver health: a randomized trial. *Drug Alcohol Depend*. 2013;128 (1-2):71-76.
- <sup>21</sup> Ling W, Wesson D, Charuvastra Ch, Klett J. A controlled trial comparing buprenorphine and methadone maintenance in opioid dependence. *Arch Gen Psychiatry*. 1996; 53: 401-407.
- <sup>22</sup> Saxonemail A. Comparative safety of methadone and buprenophine. *Lancet*. 2015; 2 (10): 855-856.
- <sup>23</sup> Baño MD, López ML, Agujetas M, Muñoz V, Guillén JL. De la metadona al LAAM: Nuevos perfiles terapéuticos. Utilidad de la monitorización terapéutica. *Adicciones* [Internet].2001; 13(3). Disponible en: <http://www.adicciones.es/index.php/adicciones/article/view/566>.
- <sup>24</sup> [www.fda.gov](http://www.fda.gov). [Internet]. United States: The FDA Safety Information and Adverse Event Reporting Program; 2003. [Consultado el 4 de diciembre de 2012]. Disponible en: <http://www.fda.gov/Safety/MedWatch/HowToReport/ucm330503.htm>.

- 
- <sup>25</sup> Wieneke H, Conrads H, Wolstein J, Breuckmann F, Gastpar M, Erbel R, et al. Levo-alpha-acetylmethadol (LAAM) induced QTc-prolongation - results from a controlled clinical trial. *Eur J Med Res.* 2009;14(1):7-12.
- <sup>26</sup> Glanz M, Klawansky S, McAullife W, Chalmers T. Methadone vs. L-alpha-acetylmethadol (LAAM) in the treatment of opiate addiction. A meta-analysis of the randomized, controlled trials. *Am J Addict.* 1997;6(4):339-349.
- <sup>27</sup> Karow A, Reimer J, Schäfer I, Krausz M, Haasen C, Verthein U. Quality of life under maintenance treatment with heroin versus methadone in patients with opioid dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2010; 112(3):209-215.
- <sup>28</sup> Laudet, A.B., Becker, J.B., White, W.L., 2009. Don't wanna go through that madness no more: quality of life satisfaction as predictor of sustained remission from illicit drug misuse. *Subst. Use Misuse.* 44, 227-252.
- <sup>29</sup> Luengo MA, Romero E, Gómez Fragueta JA. Análisis de la eficacia y prevención de recaídas en el consumo de drogas. Proyecto Hombre. [Internet] 2001. Disponible en: <http://www.proyectohombre.es/archivos/29.pdf>.
- <sup>30</sup> Grau- López L, Roncero C, Daigre C, Gonzalvo B, Bachiller D, Rodríguez- Cintas L, Egido A et al. Factores de riesgo de recaída en pacientes drogodependientes tras desintoxicación hospitalaria. *Adicciones.* 2012; 24(2): 115-122.
- <sup>31</sup> Brewer D, Catalano RF, Hagerly K, Gainey R, Fleming C. A meta- analysis of predictors of continued drug use during and after treatment for opiate addiction. *Addiction.* 1998; 93: 73-92.
- <sup>32</sup> Secades Villa R, Fernández Hermida JR. Cómo mejorar las tasas de adhesión en los tratamientos de drogodependencias. *Adicciones.* 2000; 12 (3): 353-363.
- <sup>33</sup> Baekeland F, Lundwall L. Dropping out of treatment. *Psychol Bull.* 1975; 82(5): 738-783.
- <sup>34</sup> Mattick RP; Breen C; Kimber J; Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014; (2).
- <sup>35</sup> Van der Brink W, Hedriks VM, Blanken P. Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: two randomised controlled trials. *Brit Med J.* 2003; 310:327.
- <sup>36</sup> Simpson D, Sells S. Effectiveness of treatment for drug abuse: an overview of the DARP researcho program. *Advances in alcohol and drug abuse.* 1982; 2(1): 7-29.
- <sup>37</sup> Newman RG, Whitehill WB. Double-blind comparison of methadone and placebo maintenance treatments of narcotic addicts in Hong Kong. *Lancet.* 1979 Sep 8;2(8141):485-8
- <sup>38</sup> Gunne L, Grönbladh L. The Swedish methadone maintenance program: a controlled study. *Drug and Alcohol Dependence.* 1981; 7: 249- 286.
- <sup>39</sup> Fullerton C, Meelee K, Thomas C, Lyman D, Montejano L. Medication- Assisted Treatment with methadone: Assessing the evidence. *Psychiatric Services.* 2014[acceso 5 de diciembre de 2016]. 65 (2). [www.psychiatryonline.org](http://www.psychiatryonline.org).
- <sup>40</sup> Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 Jul 8;(3):CD002209.
- <sup>41</sup> Sees KL, Delucchi KL, Masson C, et al. Methadone maintenance vs 180-day psychosocially enriched detoxification for treatment of opioid dependence. *JAMA* 2000; 283: 1303-10.
- <sup>42</sup> Strain E, Slitzer M, Liebson I, Bigelow G. Dose- Response Effects of Methadone in the treatment of opioid dependence. *Ann Intern Med.*1993; 119:23-27.
- <sup>43</sup> Mattick RP; Breen C; Kimber J; Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (3).
- <sup>43</sup> Heslin KC, Stein JA, Heinzerling KG, Pan D, Magladry C, Hays RD Clinical correlates of health-related quality of life among opioid-dependent patients. *Qual Life Res.* 2011;20(8):1205-1213.
- <sup>44</sup> Yee A, Seng Loh H, Hashim H, Guang Ch. The prevalence of sexual dysfunction among male patients on methadone and buprenorphine treatments: a meta- analysis study. *J Sex Med.* 2014; 11(1): 22-32.
- <sup>45</sup> Reno R, Aiken L. Life activities and life quality of heroin addicts in and out of methadone treatment. *Int J Addict.* 1993; 28(3): 211-232.
- <sup>46</sup> Maremmanni I, Pani PP, Pacini M et al. Substance use and quality of life over 12 months among buprenorphine maintenance- treated and methadone maintenance- treated heroin- addicted patients. *J Subst Abuse Treat.* 2007; 33: 91-8.
- <sup>47</sup> Korthuiss T, Tozzi M, Nandy V, Fielling D, Weiss L, Egan J et al. Improved Quality of Life for opioid dependent patients receiving buprenorphine treatment in HIV clinics. *J Acquir Immunit Defic Syndr.* 2011; 56(1): 39-45.

- 
- <sup>48</sup> Apelt SM, Scherbaum N, Gözl J, Backmund M, Soyka M. Safety, effectiveness and tolerance of buprenorphine-naloxone in the treatment of opioid dependence: results from a nationwide non-interventional study in routine care. *Pharmacopsychiatry*. 2013; 46 (3): 94-107
- <sup>49</sup> Xiao L, Wu Z, Luo W, Wei X. Quality of Life of Outpatients in Methadone Maintenance Treatment Clinics. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 2010; 53(1): 116.
- <sup>50</sup> Ponizovski A, Grinshpoon A. Quality of life among heroin users on buprenorphine versus methadone maintenance. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2007; 33: 631- 642.
- <sup>51</sup> Chou Y, Shih S, Tsai W, Li Ch, Xu K, Lee T. Improvement of quality of life in methadone treatment patients in northern Taiwan: a follow up study. *BMC Psychiatry*. 2013; 13: 190.
- <sup>52</sup> Milsson P, Challacombe L, Villeneuve PJ, Strike C, Fischer B, Myers T et al. Determinants of Health related Quality of Life of Opiate Users at entry to Low- Threshold Methadone Programs. *Eur Addict Res* 2006; 12:74-82.
- <sup>53</sup> Piralishvili G, Gamkrelidze I, Nikolaishvili N, Chavchanidze M. Evaluation of the quality of life (Whoqol-Bref) among methadone and Suboxone substitution state program patients and healthy volunteers in Georgia. *Georgian Med News*. 2012; (213):44-47.
- <sup>54</sup> Woody G, Poole A, Subramaniam G, Dugosh K, Bogenschutz M, Abbott P et al. Extended vs Short-term Buprenorphine-Naloxone for Treatment of Opioid-Addicted Youth: a randomized trial. *JAMA*. 2008 November 5; 300(17): 2003–2011.
- <sup>55</sup> Brewin CR, Bradley C. Patient preferences and randomised clinical trials. *Brit Med J* 1989;299:313-315.
- <sup>56</sup> Sedwick P. What is a patient preference trial? *Brit Med J*. 2013; 347.
- <sup>57</sup> McPherson K, Britton AR, Wennberg JE. Are randomised trials controlled? Patient preferences and unblind trials. *J Roy Soc Med*. 1997; 90: 652-656.
- <sup>58</sup> Preference Collaborative review Group. Patients' preferences within randomised trials: systematic review and patient level meta-analysis. *Brit Med J*. 2008; 337.
- <sup>59</sup> Howard I, Thornicroft G. Patient preference randomised controlled trial in mental health research. *Brit J Psychiat*. 2006; 188: 303-304.
- <sup>60</sup> Chilvers C, Deweu M, Fielding K, Greston V, Miller P, Palmer B, Weller D, Churchill R, Williams I, Bedi N, Duggan C, Lee A. Antidepressant drugs and generic counselling for treatment of major depression in primary care: randomised trial with patient preference arms. *Brit Med J* 2001; 322: 1-5.
- <sup>61</sup> Olschewski M, Schumacher M, Davis KB. Analysis of randomized and non-randomized patients in clinical trials using the comprehensive cohort follow-up study design. *Control Clin Trials* 1992;13:226–239
- <sup>62</sup> Millat B, Borie F, Fingerhut A. Patient's preference and randomization: new paradigm of evidence-based clinical research. *World J Surg*. 2005; 29(5): 596-600.
- <sup>63</sup> [www.fisterra.es](http://www.fisterra.es) [Internet]. España. Determinación del tamaño muestral. [Consultado el 11 de noviembre de 2016]. Disponible en <https://www.fisterra.com/mbe/investiga/9muestras/9muestras2.asp>
- <sup>64</sup> García- Portilla MP, Bascarán MT, Sáiz PA, Parellada M, Bousoño M, Bobes J. Banco de instrumentos básico para la práctica de la psiquiatría clínica. 6ªed. Madrid: Cyesan; 2011.
- <sup>65</sup> Vilagut G, Ferrer M, Rajmil L, Rebollo P, Permanyer – Miralda G, Quintana JM, et al. El cuestionario de salud SF-36 español: una década de experiencia y nuevos desarrollos. *Gac. Sanit*. 2005; 19 (2): 135-150.
- <sup>66</sup> Keller S, Ware J, Bentler P, Aaronson N, Alonso J, Apolone G, Bjorner J, et al. Use of Structural Equation Model to Test the Construct Validity of the SF 36 Health Survey in ten Countries: Results from de IQOLA Project. *J Clin Epidemiol*. 1998; 51(11): 1179-1188.
- <sup>67</sup> Ware J, Ksinski M, Gandek B, Aaronson N, Apolone G, Bech P, et al. The factor Structure of the SF 36 Health Survey in 10 countries: Results from the IQOLA Project. *J Clin Epidemiol*. 1998; 51 (11): 1159-1165.
- <sup>68</sup> Vilagut G, Valderas JM, Ferrer M, Garin O, López- García E, Alonso J. Interpretación de los cuestionarios de salud SF-36 y SF- 12 en España: componentes físico y mental. *Med Clin*. 2008; 130 (19): 726- 735.
- <sup>70</sup> Ayuso Mateos JL, Lasa L, Vázquez- Barquero JL, Oviedo A, Díez- Manrique JF. Measuring Health status in psychiatric community surveys: internal and external validity of the Spanish version of the SF-36. *Acta Psychiatr Scand* 1999; 99: 26-32.
- <sup>71</sup> Ossip-Klein D.J., Bigelow G, Parker S.R., Curry S, Hell S, Irkland S. Classification and assessment of smoking behaviour. *Health psychology*.1986; 5:3-11.

- 
- <sup>72</sup> Hser Y, Hoffman V, Grella C, Anglin D. A 33- Year Follow- up of Narcotics Addicts. *Arch Gen Psychiatry*. 2001; 58: 503-508.
- <sup>73</sup> Brewer D, Catalano RF, Hagerly K, Gainey R, Fleming C. A meta- analysis of predictors of cointued drug use during and after treatment for opiate addiction. *Addiction*. 1998; 93: 73-92.
- <sup>74</sup> Judd Ch, Kenny D. Estimating the effects of social interventions. 1<sup>a</sup> ed. USA: Cambridge University Press; 1981. 39-42
- <sup>75</sup> Neri S, Bruno CS, Pulvirenti D, Malaguarnera M, Italiano C, Mauceri D et al. Randomized clinical trial to compare the effects of methadone and buprenorphine on the immune system in drug abusers. *Psychopharmacology*. 2005; 179: 700-704.
- <sup>76</sup> Mattick R, Ali R, White J, O'Brien S, Wolk S, Danz C. Buprenorphine versus methadone maintenance therapy: a randomized double blind trial with 405 opioid dependence patients. *Addiction*. 1998; 44-452.
- <sup>77</sup> Kenneth J, Rothman, Sander G, Timothy L. Lash. *Epidemiologic Study Designs* En: Rao C, Miller J, Rao D. *Handbook of Statistics, Vol. 27: Epidemiology and Medical Statistics*. 2008 Elsevier
- <sup>78</sup> Yan-ping Bao et al. A Meta-Analysis of Retention in Methadone Maintenance by Dose and Dosing Strategy. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2009 ; 35(1): 28–33
- <sup>79</sup> Connock et al. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2007; Vol. 11: No. 9
- <sup>80</sup> Robins Lee. The natural history of drug abuse. En: Lettieri D, Sayuers M, Wallenstein H. *Tjeories on drug abuse. Selected contemporany perspectives*. 1980 NIDA Research Monograph 30.
- <sup>81</sup> Van Dijk WK. Biological, psychogenic and sociogenic factors in drug dependence. En: Lettieri D, Sayuers M, Wallenstein H. *Tjeories on drug abuse. Selected contemporany perspectives*. 1980 NIDA Research Monograph 30.
- <sup>82</sup> Bale R, Van Stone W, Kuldau J, Engelsing G, Elashoff R, Zarccone V. A prospective controlled study of narcotic addiction treatment. Design and one year follow-up. *Arch Gen Psychiatry*. 1980; 37: 179- 193.



---

## **9. Anexos.**

**Anexo I:** Escala TECVASP

**Anexo II:** Cuestionario de salud SF- 36.

**Anexo III:** Hoja de recogida de variables sociodemográficas.

**Anexo IV:** Modelo de consentimiento informado.

**Anexo V:** Clasificación del estudio por la Agencia Española del medicamento y producto Sanitario.

**Anexo VI:** Aprobación del estudio por el Comité de bioética del Hospital General Universitario de Elche.





---

## Anexo I

### TECVASP

(Test para la evaluación de la calidad de vida en adictos a sustancias psicoactivas)

A continuación se le va a preguntar sobre su salud **durante el último mes**. Su tarea consistirá en responder a las preguntas con **total sinceridad**. Para ello contará con cinco alternativas de respuesta, debiendo señalar solamente una. Éstas expresan el grado con el que ha tenido o sentido los síntomas y situaciones que aparecen en las preguntas. Las respuestas que usted puede dar son las siguientes:

NADA                  POCO                  A VECES                  BASTANTE                  MUCHO

Trate de elegir la respuesta que mejor le representa durante el último mes. Es importante que haya entendido su tarea. Si tiene alguna duda, pregunte antes de comenzar.

#### **Durante el último mes, en qué medida:**

1. Has tenido dolor físico
2. Has tenido problemas de sueño.
3. Has tenido vómitos (ganas de devolver).
4. Te has sentido fatigado (cansado).
5. Has estado ansioso (nervioso).
6. Has estado deprimido (decaído, bajo de moral, con “ganas de abandonar”).
7. Te has sentido agresivo.
8. Has tenido problemas para recordar cosas (no te has acordado de nombres, de dónde pones las cosas...).
9. Has tenido alucinaciones.
10. Has tenido problemas para concentrarte (meterse en lo que haces, no despistarte al hacer tareas, etc).
11. Has tenido problemas para orientarte (no has sabido llegar a casa o a lugares conocidos, etc).
12. Has consumido drogas para estar bien físicamente.
13. Has consumido drogas para estar bien psicológicamente (mentalmente).
14. Has estado mal físicamente para hacer tareas cotidianas (asearte, vestirse, etc).
15. Has tenido personas que se han preocupado por ti.
16. Crees que tu salud psicológica (mental) está deteriorada (mal).
17. Has tenido problemas familiares.
18. Crees que el consumo de drogas ha empeorado tus actividades sociales (ir con amigos, trabajar, etc).
19. Crees que hay personas que pueden quitarse de las drogas.
20. Crees que tú puedes quitarte de las drogas.
21. Harías cualquier cosa para dejar las drogas (ir a tratamiento, pedir ayuda a familiares, etc.).
22. Crees que tu salud física ha estado deteriorada.
- 23.



---

## Anexo II

### CUESTIONARIO DE SALUD SF-36 VERSIÓN ESPAÑOLA 1.4 (junio de 1999)

#### INSTRUCCIONES:

Las preguntas que siguen se refieren a lo que usted piensa sobre su salud. Sus respuestas permitirán saber cómo se encuentra usted y hasta qué punto es capaz de hacer sus actividades habituales

Conteste cada pregunta tal como se indica. Si no está seguro/a de cómo responder a una pregunta, por favor conteste lo que le parezca más cierto.

Copyright © 1995 Medical Outcomes Trust  
All rights reserved.

(Versión 1.4, Junio 1.999)

Correspondencia:

Dr. Jordi Alonso

Unidad de Investigación en Servicios Sanitarios  
I.M.I.M.

Doctor Aiguader, 80

E- 08003 Barcelona, España

Tel. + 34 3 221 10 09

ax. + 34 3 221 32 37

E-mail: [pbarbas@imim.es](mailto:pbarbas@imim.es)

A:\SF-36 Spain.doc Página 2 de 11

#### MARQUE UNA SOLA RESPUESTA

1. En general, usted diría que su salud es:

- 1  Excelente
- 2  Muy buena
- 3  Buena
- 4  Regular
- 5  Mala

2. ¿Cómo diría que es su salud actual, comparada con la de hace un año?

- 1  Mucho mejor ahora que hace un año
- 2  Algo mejor ahora que hace un año
- 3  Más o menos igual que hace un año
- 4  Algo peor ahora que hace un año
- 5  Mucho peor ahora que hace un año

---

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A ACTIVIDADES O COSAS QUE USTED PODRÍA HACER EN UN DÍA NORMAL.

3. Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos intensos**, tales como correr, levantar objetos pesados, o participar en deportes agotadores?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

4. Su salud actual, ¿le limita para hacer **esfuerzos moderados**, como mover una mesa, pasar la aspiradora, jugar a los bolos o caminar más de una hora?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

5. Su salud actual, ¿le limita para **coger o llevar la bolsa de la compra**?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

6. Su salud actual, ¿le limita para **subir varios pisos** por la escalera?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

7. Su salud actual, ¿le limita para **subir un solo piso** por la escalera?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

8. Su salud actual, ¿le limita para **agacharse o arrodillarse**?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

9. Su salud actual, ¿le limita para caminar **un kilómetro o más**?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

10. Su salud actual, ¿le limita para caminar **varias manzanas** (varios centenares de metros)?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

---

11. Su salud actual, ¿le limita para caminar **una sola manzana** (unos 100 metros)?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

12. Su salud actual, ¿le limita para **bañarse o vestirse por sí mismo**?

- 1  Sí, me limita mucho
- 2  Sí, me limita un poco
- 3  No, no me limita nada

LAS SIGUIENTES PREGUNTAS SE REFIEREN A PROBLEMAS  
EN SU TRABAJO O EN SUS ACTIVIDADES COTIDIANAS.

13. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

- 1  Sí
- 2  No

14. Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de su salud física?

- 1  Sí
- 2  No

15. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **dejar de hacer algunas tareas** en su trabajo o en sus actividades cotidianas, a causa de su salud física?

- 1  Sí
- 2  No

16. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo **dificultad** para hacer su trabajo o sus actividades cotidianas (por ejemplo, le costó más de lo normal), a causa de su salud física?

- 1  Sí
- 2  No

17. Durante las 4 últimas semanas, ¿tuvo que **reducir el tiempo** dedicado al trabajo o a sus actividades cotidianas, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

- 1  Sí
- 2  No

18. Durante las 4 últimas semanas, ¿**hizo menos** de lo que hubiera querido hacer, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

- 1  Sí
- 2  No

---

19. Durante las 4 últimas semanas, ¿no hizo su trabajo o sus actividades cotidianas tan **cuidadosamente** como de costumbre, a causa de algún problema emocional (como estar triste, deprimido, o nervioso)?

- 1  Sí
- 2  No

20. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto su salud física o los problemas emocionales han dificultado sus actividades sociales habituales con la familia, los amigos, los vecinos u otras personas?

- 1  Nada
- 2  Un poco
- 3  Regular
- 4  Bastante
- 5  Mucho

21. ¿Tuvo dolor en alguna parte del cuerpo durante las 4 últimas semanas?

- 1  No, ninguno
- 2  Sí, muy poco
- 3  Sí, un poco
- 4  Sí, moderado
- 5  Sí, mucho
- 6  Sí, muchísimo

22. Durante las 4 últimas semanas, ¿hasta qué punto el dolor le ha dificultado su trabajo habitual (incluido el trabajo fuera de casa y las tareas domésticas)?

- 1  Nada
- 2  Un poco
- 3  Regular
- 4  Bastante
- 5  Mucho

LAS PREGUNTAS QUE SIGUEN SE REFIEREN A CÓMO SE HA SENTIDO Y CÓMO LE HAN IDO LAS COSAS DURANTE LAS 4 ÚLTIMAS SEMANAS. EN CADA PREGUNTA RESPONDA LO QUE SE PAREZCA MÁS A CÓMO SE HA SENTIDO USTED.

23. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió lleno de vitalidad?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

24. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo estuvo muy nervioso?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre

- 
- 3  Muchas veces
  - 4  Algunas veces
  - 5  Sólo alguna vez
  - 6  Nunca

25. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió tan bajo de moral que nada podía animarle?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

26. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió calmado y tranquilo?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

27. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo tuvo mucha energía?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

28. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió desanimado y triste?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

29. Durante las 4 últimas semanas, ¿cuánto tiempo se sintió agotado?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

---

30. Durante las 4 últimas semanas, ¿ cuánto tiempo se sintió feliz?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

31. Durante las 4 últimas semanas, ¿ cuánto tiempo se sintió cansado?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Muchas veces
- 4  Algunas veces
- 5  Sólo alguna vez
- 6  Nunca

32. Durante las 4 últimas semanas, ¿con qué frecuencia la salud física o los problemas emocionales le han dificultado sus actividades sociales (como visitar a los amigos o familiares)?

- 1  Siempre
- 2  Casi siempre
- 3  Algunas veces
- 4  Sólo alguna vez
- 5  Nunca

POR FAVOR, DIGA SI LE PARECE CIERTA O FALSA  
**CADA UNA** DE LAS SIGUIENTES FRASES.

33. Creo que me pongo enfermo más fácilmente que otras personas.

- 1  Totalmente cierta
- 2  Bastante cierta
- 3  No lo sé
- 4  Bastante falsa
- 5  Totalmente falsa

34. Estoy tan sano como cualquiera.

- 1  Totalmente cierta
- 2  Bastante cierta
- 3  No lo sé
- 4  Bastante falsa
- 5  Totalmente falsa

35. Creo que mi salud va a empeorar.

- 1  Totalmente cierta
- 2  Bastante cierta
- 3  No lo sé
- 4  Bastante falsa
- 5  Totalmente falsa

36. Mi salud es excelente.

- 1  Totalmente cierta  
 2  Bastante cierta  
 3  No lo sé  
 4  Bastante falsa  
 5  Totalmente falsa

*Matriz de Correlación de Pearson entre variables del cuestionario SF-36.*

	PF	RP	BP	GH	VT	SF	RE	MH	PCS	MCS
PF		0,507 (0,000)	0,574 (0,000)	0,569 (0,000)	0,394 (0,001)	0,249 (0,035)	0,348 (0,003)	0,274 (0,020)	0,818 (0,000)	0,132 (0,268)
RP			0,529 (0,000)	0,370 (0,001)	0,370 (0,001)	0,601 (0,000)	0,457 (0,000)	0,441 (0,000)	0,692 (0,000)	0,425 (0,000)
BP				0,411 (0,000)	0,402 (0,000)	0,453 (0,000)	0,332 (0,004)	0,365 (0,002)	0,802 (0,000)	0,279 (0,018)
GH					0,573 (0,000)	0,414 (0,000)	0,345 (0,003)	0,457 (0,000)	0,556 (0,000)	0,382 (0,001)
VT						0,375 (0,001)	0,314 (0,007)	0,709 (0,000)	0,357 (0,002)	0,590 (0,000)
SF							0,569 (0,000)	0,459 (0,000)	0,386 (0,001)	0,671 (0,000)
RE								0,397 (0,001)	0,221 (0,062)	0,769 (0,000)
MH									0,208 (0,079)	0,793 (0,000)
PCS										0,051 (0,668)

PF: Funcionamiento físico. Ítems:3-12.

RP: Rol físico. Ítems 13-16.

BP: Dolor corporal. Ítems21, 22.

GH: Salud general. Ítems 1, 33-36.

VT: Vitalidad. Ítems 23, 27, 29, 31.

SF: Relaciones sociales. Ítems 20, 32.

RE: Rol emocional. Ítems 17- 19.

MH: Salud mental. Ítems 24- 26.

PCS: Puntuación total ponderada de salud física. Incluye las dimensiones Funcionamiento físico, Rol físico, Dolor corporal y Salud general.

MCS: Puntuación total ponderada de salud mental. Incluye las dimensiones Vitalidad, Rol emocional, Relaciones sociales y Salud mental.

*Matriz de componentes del SF- 36.*

<b>Matriz de componentes</b>	
<b>Dimensiones del SF-36</b>	<b>Componentes extraídos</b>
<i>Función física</i>	-0,638
<i>Rol físico</i>	0,810
<i>Dolor</i>	0,641
<i>Salud general</i>	0,741
<i>Vitalidad</i>	0,783
<i>Relaciones sociales</i>	0,506
<i>Rol emocional</i>	0,761
<i>Salud mental</i>	0,722



---

**Anexo III**

**DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS**

1. Sexo  
 Hombre  Mujer
2. Edad:.....años.
3. Estudios completados  
 Sabe leer y escribir/primarios.  
 BUP/ Secundarios/ Superiores.
4. Estado civil  
 Tiene pareja.  No tiene pareja.
5. Hijos  
 Sí  No
6. Su familia conoce su adicción a heroína  
 Sí  No
7. Su familia sabe que acude a UCA para iniciar tratamiento  
 Sí  No
8. Convive con  
 Familia de origen (padres, hermanos)  
 Familia propia (pareja, hijos)  
 Compañeros de piso o amigos  
 Solo
9. Barrio en el que vive:  
 Alto riesgo  No alto riesgo

---

10. Situación judicial

- Antecedentes judiciales (incluye estancia en prisión)  
 Asuntos judiciales pendientes       Sin antecedentes judiciales

11. Tipo de vivienda

- Propia       De su familia       Piso compartido       Albergue

12. Situación laboral

- Empleado       Desempleado

13. Ocupación:

14. En su trabajo conocen su adicción a heroína

- Sí       No

15. En su trabajo saben que acude a UCA para iniciar tratamiento

- Sí       No

16. Ingresos mensuales

- Alcanza salario mínimo interprofesional.  
 No alcanza el salario mínimo interprofesional.

17. Fuente de ingresos

- Empleo       Pensión       Familiares       Marginalidad

18. Ha iniciado tratamiento sustitutivo con anterioridad

- Sí       No

---

Anexo IV

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**

(Este documento se firmará por duplicado quedándose una copia el investigador y otra el paciente).

**Título del estudio:** Abstinencia, adherencia al tratamiento y calidad de vida en pacientes con dependencia a heroína: tratamiento sustitutivo con metadona Vs. buprenorfina/ naloxona.

En la actualidad existen dos alternativas de tratamiento sustitutivo para abandonar el consumo de heroína: la metadona y la buprenorfina- naloxona. Ambos tratamientos pertenecen al grupo de fármacos conocidos como opioides, y permiten al paciente que los toma controlar los síntomas de abstinencia que conlleva el abandono del consumo de heroína para así poder mantenerse alejado del consumo.

En estos momentos no contamos con estudios ni datos suficientes para saber cuál de los dos tratamientos será el idóneo para cada paciente. Por ello proponemos un estudio en el que compararemos las diferencias encontradas en la calidad de vida, abstinencia de consumo y adherencia al tratamiento que proporciona cada uno de los fármacos.

A usted se le pide que participe porque ha acudido a la UCA a solicitar ayuda para abandonar el consumo de heroína y el médico le habrá informado de las dos opciones terapéuticas disponibles, la metadona y la buprenorfina/ naloxona. Cada uno de los tratamientos cuenta con una serie de ventajas e inconvenientes de las que el médico le habrá informado.

Su participación consistirá en rellenar de manera anónima dos cuestionarios sobre su salud y una hoja de datos sociodemográficos, que le ocuparán aproximadamente 15 minutos de tiempo. Deberá rellenar dichas hojas antes de iniciar el tratamiento y a los 3, 6 y 12 meses desde el inicio.

Todos sus datos estarán tratados siguiendo las normas de protección de datos vigentes en la ley orgánica de protección de datos personales, de 13 de diciembre, LO 15/1999 y según la normativa de Helsinki 2008. Los investigadores están a su vez obligados a mantener la confidencialidad de los mismos.

No recibirá ninguna compensación económica ni de ningún tipo por aceptar participar.

Yo,

.....

(Nombre y apellidos)

He leído la información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el estudio.

He recibido suficiente información sobre el estudio.

He hablado con: Dña. M<sup>a</sup> José Hidalgo Quiles/ Dña. Virginia Pérez Maciá

Comprendo que mi participación es voluntaria y que puedo retirarme del estudio cuando quiera, sin tener que dar explicaciones y sin que ello repercuta en mis cuidados médicos.

Así, presto mi conformidad para participar en este estudio y doy mi consentimiento para el acceso y utilización de los datos en las condiciones detalladas en la hoja de información.

Nombre y firma del paciente:

Nombre y forma del investigador:





DEPARTAMENTO  
DE MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO

**ASUNTO:** RESOLUCIÓN DEL PROCEDIMIENTO DE CLASIFICACIÓN DE ESTUDIO CLÍNICO O EPIDEMIOLÓGICO

**DESTINATARIO:** D<sup>a</sup>. VIRGINIA PEREZ MACIÁ

Vista la solicitud-propuesta formulada con fecha **10 de diciembre de 2012**, por **D<sup>a</sup> VIRGINIA PEREZ MACIÁ**, para la clasificación del estudio titulado **“Abstinencia, adherencia al tratamiento y calidad de vida en pacientes con dependencia a heroína: tratamiento sustitutivo con metadona Vs buprenorfina- naloxona”** con código **MJV-BUP-2012-01** y cuyos promotores son **D<sup>a</sup> M<sup>a</sup> JOSE HIDALGO QUILES Y D<sup>a</sup> VIRGINIA PEREZ MACIA**, se emite resolución.

El Departamento de Medicamentos de Uso Humano de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), de conformidad con los preceptos aplicables, <sup>(1)</sup> **RESUELVE** clasificar el estudio citado anteriormente como **“Estudio Posautorización de seguimiento prospectivo** (abreviado como EPA-SP).

El promotor del estudio deberá remitir solicitud de autorización del mismo <sup>(2)</sup> a todas aquellas Comunidades Autónomas en las que se pretenda llevar a cabo, incluyendo la siguiente documentación (una copia en papel y otra en formato electrónico) y enviando una copia de la misma (papel y formato electrónico) a la AEMPS en el momento de la primera solicitud de autorización:

- Carta de presentación dirigida a los responsables de esta materia en la Comunidad Autónoma<sup>(3)</sup> en la que se solicite la autorización del estudio e indique la dirección y contacto del solicitante y la relación de documentos que se incluyen<sup>(4)</sup>.
- Resolución de la AEMPS sobre la clasificación del estudio
- Protocolo completo, incluidos los anexos, y donde conste el número de pacientes que se pretenden incluir en España, desglosado por Comunidad Autónoma.
- Dictamen favorable del estudio por un CEIC acreditado en España.
- Listado de Centros Sanitarios donde se pretende realizar el estudio, desglosado por Comunidad Autónoma
- Listado de investigadores participantes en la Comunidad Autónoma.
- Si el estudio se pretende realizar en otros países, situación del mismo en éstos
- Documento acreditativo de haber satisfecho las tasas correspondientes, en aquellas CC.AA. donde se exijan.

CORREO ELECTRÓNICO

farmacoepi@aemps.es

C/ CAMPEZO, 1 – EDIFICIO 8  
28022 MADRID

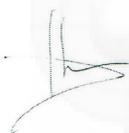


### INFORME DEL COMITÉ ÉTICO DE INVESTIGACIÓN CLINICA

En relación con el Proyecto de Investigación titulado “ **Abstinencia, adherencia al tratamiento y calidad de vida en pacientes con dependencia a heroína: tratamiento sustitutivo con metadona vs buprenorfina-naloxona**” cuyo investigador principal es la Dra.M<sup>a</sup> José Hidalgo Quiles del Hospital General Universitario de Elche, y habiendo revisado con fecha 23 de Enero de 2013 las respuestas a las Aclaraciones solicitadas por el CEIC del Hospital General Universitario de Elche,

Los miembros del CEIC deciden dar Informe Favorable al proyecto de investigación

Elche, 25 de Enero de 2013



**Fdo.: Dr. Alberto Martín Hidalgo**  
**Secretario del CEIC del Hospital General Universitario de Elche**

