

 www.gencat.net/salut

Tractament de manteniment amb metadona
Manual de pràctica clínica



**Tractament de manteniment
amb metadona**

Manual de pràctica clínica

Tractament de manteniment amb metadona

Manual de pràctica clínica



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Biblioteca de Catalunya. Dades CIP:

Tractament de manteniment amb metadona : manual de pràctica clínica

I. Colom, Joan (Colom Farran), dir. II. Duro Herrero, Pilar, dir. III.

Catalunya. Departament de Salut

1. Metadona - Ús terapèutic

615.212

© Generalitat de Catalunya. Departament de Salut

Edita i distribueix: Òrgan Tècnic de Drogodependències.

Direcció General de Salut Pública

Primera edició: Barcelona, setembre 2005

Tiratge: 1.000 exemplars

Dipòsit legal:

Revisió lingüística: 3D Health Research, SL

Disseny gràfic: Silvia Rotllant

Maquetació: Leticia Sala

Impressió: Puresa S.A.

Direcció

JOAN COLOM I FARRAN i PILAR DURO HERRERO
Òrgan Tècnic de Drogodependències
Direcció General de Salut Pública
Departament de Salut

Autors

MONTSE ALMENDROS i PLANA

Centre d'Atenció i Seguiment
de Drogodependències.
Premià de Mar

MERCÈ ARMELLES i SEBASTIÀ

Subdirecció General de Farmàcia i Productes
Sanitaris
Direcció General de Recursos Sanitaris
Departament de Salut

FANNY BATLLE i BATLLE

Unitat de Conductes Addictives
Servei de Psiquiatria
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

FERRAN BOLAO i BARÓ

Servei de Medicina Interna
Hospital Universitari de Bellvitge

EUGENI BRUGUERA i CORTADA

Servei de Psiquiatria
Hospital Universitari Vall d'Hebron

JOSEP CADAFALCH i ARPA

Secció de Malalties Infeccioses
Departament de Medicina Interna
i Complex d'Urgències, Emergències
i Crítics (CUEC)
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

MIQUEL CASAS i BRUGUÉ

Servei de Psiquiatria
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)

XAVIER CASTELLS i CERVELLÓ

Servei de Psiquiatria
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)

CLAUDIO CASTILLO BUENAVENTURA

Servei de Psiquiatria i Toxicomanies
Hospital del Mar
Institut d'Atenció Psiquiàtrica: Salut Mental
i Toxicomanies (IAPS)

JOAN COLOM i FARRAN

Òrgan Tècnic de Drogodependències
Direcció General de Salut Pública
Departament de Salut

MARTA CORONADO i PIQUERAS

Òrgan Tècnic de Drogodependències
Direcció General de Salut Pública
Departament de Salut

PILAR DURO HERRERO

Òrgan Tècnic de Drogodependències
Direcció General de Salut Pública
Departament de Salut

MIGUEL DEL RÍO MEYER

Unitat de Drogodependències
Servei de Psiquiatria
Hospital Mútua de Terrassa

JOSÉ A. DEL VILLAR RUIZ DE LA TORRE

Servei de Farmàcia
Hospital del Mar
Institut Municipal d'Assistència Sanitària

FRANCINA FONSECA CASALS

Servei de Psiquiatria i Toxicomanies
Hospital del Mar
Institut d'Atenció Psiquiàtrica: Salut Mental
i Toxicomanies (IAPS)

MONTSERRAT FUSTER i CASAS

Secció Malalties Infeccioses
Departament de Medicina Interna i Complexes
d'Urgències, Emergències i Crítics (CUEC)
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

NORMA GARRIGA i GARRIGA

Òrgan Tècnic de Drogodependències
Direcció General de Salut Pública
Departament de Salut

JOSEP GUARDIA i SERECIGNI

Unitat de Conductes Addictives
Servei de Psiquiatria
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

MICHAEL HERDMAN
3D Health Research, SL

RAQUEL IBARZ LÓPEZ
3D Health Research, SL

ANDRÉS MARCO MOURIÑO
Centre Penitenciari d'Hommes de Barcelona
Secretaria de Serveis Penitenciaris,
Rehabilitació i Justícia Juvenil
Departament de Justícia

JOSEP M. OLLÉ i OLTRA
Òrgan Tècnic de Drogodependències
Direcció General de Salut Pública
Departament de Salut

M. CRISTINA PINET i OGUÉ
Unitat de Conductes Addictives
Servei de Psiquiatria
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

JOSEP M. QUERALTÓ i COMPAÑÓ
Servei de Bioquímica
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

LUIS RAJMIL
Agència d'Avaluació i Tecnologia
i Recerca Mèdiques
Cat Salut. Servei Català de la Salut

JAUME ROIG i LLAVERIA
Centre d'Atenció i Seguiment
de Drogodependències Delta

CARLOS RONCERO i ALONSO
Servei de Psiquiatria
Hospital Universitari Vall d'Hebron

LLUÍS SAN i MOLINA
Unitat Integrada de Psiquiatria
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Hospital de Sant Rafael

PILAR SARDÀ i USTRELL
Secretaria de Serveis Penitenciaris,
Rehabilitació i Justícia Juvenil
Departament de Justícia

JOAQUIM M. SOLÉ i MONTSERRAT
Òrgan Tècnic de Drogodependències
Direcció General Salut Pública
Departament de Salut

PERE ANTON SOLER INSA
Servei de Psiquiatria
Hospital Mútua de Terrassa

JORDI TATO DOMINGO
Unitat de Patologia Dual
Sagrat Cor. Serveis de Salut Mental
Germanes Hospitalàries del Sagrat Cor
de Jesús

MARTA TORRENS i MÈLICH
Servei de Psiquiatria i Toxicomanies
Hospital del Mar
Institut d'Atenció Psiquiàtrica: Salut Mental
i Toxicomanies (IAPS)

JOAN TREMOLEDA SINTES
Unitat d'Atenció a les Drogodependències
Hospital St Jaume de Calella. Corporació de
Salut Maresme i La Selva

JOAN TRUJOLS i ALBET
Unitat de Conductes Addictives
Servei de Psiquiatria
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

Entitats col·laboradores

AGÈNCIA D'AVALUACIÓ I TECNOLOGIA I RECERCA MÈDIQUES
3D HEALTH RESEARCH, SL

Índex

Pròleg	11
Presentació	13
Introducció	15
Capítol 1. Descripció del procés d'elaboració del Manual de pràctica clínica	17
1. Establiment del grup de treball	17
2. Identificació i definició de l'àmbit del Manual i elaboració de l'índex	18
3. Assignació dels capítols als experts	18
4. Revisió dels capítols per identificar punts de conflicte o incertesa	18
5. Procés de consens per resoldre els punts conflictius identificats	19
6. Inclusió de les recomanacions i revisió final del Manual	21
7. Revisions del Manual de pràctica clínica i noves accions que caldria emprendre	21
8. Recomnacions	23
I. Aspectes generals	25
Capítol 2. L'eficàcia dels tractaments substitutius amb opiodes. Revisió de l'evidència científica	27
1. La disminució del consum d'opioides il·legals	27
2. Reducció de les conductes de risc per al virus de la immunodeficiència humana (VIH)	29
3. Disminució de les conductes il·legals	31
4. Disminució del risc de sobredosi fatal	32
5. Millora de la qualitat de vida relacionada amb la salut	32
6. Retenció en el tractament	33
7. Conclusions	35
Capítol 3. Fisiologia i farmacologia de la metadona	37
1. Farmacocinètica	38
2. Interaccions farmacològiques en pacients en tractament de manteniment amb metadona	39
3. Efectes indesitjables de la metadona	47
4. Conclusions	47
Capítol 4. Elaboració i presentacions	49
1. Fórmules per a l'elaboració de la solució de metadona	50
2. Normes per a l'elaboració de la solució de metadona	52
3. Conclusions	54

II. Pràctica clínica	55
Capítol 5. Aspectes relacionats amb les creences i actituds dels professionals	57
1. Creences sobre el procés d'admissió en el tractament de manteniment amb metadona	58
2. Creences sobre la suposada homogeneïtat de criteris en el si de l'equip	59
3. Creences sobre l'objectiu de l'abstinència	59
4. El marc terapèutic i les actituds dels professionals	61
5. Creences sobre el mal pronòstic de qui ha fracassat en tractament de manteniment amb metadona	62
6. Conclusions	62
Capítol 6. Admissió dels pacients	65
1. Factors que intervenen en l'elecció	65
2. Criteris d'inclusió	67
Capítol 7. Recomanacions per a la dosificació de la metadona	69
1. Informació que cal donar al pacient sobre el tractament de manteniment amb metadona	69
2. Característiques del cas que cal tenir en compte	70
3. Pacients amb més risc d'intoxicar-se amb la metadona	70
4. Procés d'inducció	70
5. Dosi de manteniment	72
6. Utilització de les concentracions plasmàtiques de metadona per a la seva dosificació	72
Capítol 8. Control de tòxics	75
1. Introducció	75
2. Estratègies	80
3. Aspectes preanalítics	81
4. Aspectes analítics	86
5. Aspectes postanalítics: interpretació	91
6. Drogues individuals	94
Capítol 9. Take home	101
1. Utilitat	101
2. Procediment	102
3. Riscos del <i>take home</i> i el seu maneig	102
4. Criteris per concedir el <i>take home</i>	103
5. Dosis per dispensar	104
6. Motius per retirar el privilegi del <i>take home</i>	105
Capítol 10. Abús de substàncies en tractaments de manteniment amb metadona. Maneig clínic	107
1. Heroïna	107
2. Alcohol	108
3. Benzodiazepines	109

4. Cocaïna	112
5. Abús de substàncies múltiples	114
6. Monitoratge i seguiment	116
7. Conclusions	117

Capítol 11. Planificació del tractament, avaluació del progrés del pacient en tractament i valoració clínica contínua

1. Intensitat i duració del tractament	120
2. Motivació per al canvi <i>versus</i> motivació per al tractament	121
3. Retenció en el tractament	122
4. Prevenció de recaigudes	123
5. Implicació de la família i d'altres membres significatius en el tractament	123

Capítol 12. Serveis associats als tractaments de manteniment amb metadona

1. Utilitat i necessitat d'oferir serveis mèdics i psicosocials associats a la dispensació de metadona	125
2. Tipus de serveis associats als tractaments de manteniment amb metadona	125
3. Aportacions des del model de reducció de danys relacionats amb el consum a les característiques generals dels serveis específics o inespecífics que atenen drogodependents	129
4. Conclusions	131

Capítol 13. Atenció orgànica

1. Introducció: activitats preventives i terapèutiques de les malalties relacionades amb el consum de drogues	133
2. Educació sanitària	133
3. Tuberculosi	134
4. Malalties de transmissió sexual (MTS)	135
5. Virus de l'hepatitis A (VHA)	137
6. Virus de l'hepatitis B (VHB)	137
7. Virus de l'hepatitis C (VHC)	138
8. Tètanus	139
9. Infeccions bacterianes	139
10. Control mèdic dels pacients seronegatius respecte del VIH	139

Capítol 14. Maneig del dolor i altres situacions especials en pacients en tractament de manteniment amb metadona

1. Sobredosi de metadona	143
2. Maneig del tractament amb metadona en situacions especials	145

Capítol 15. Maneig del tractament del virus de la immunodeficiència humana (VIH)

1. Transmissió del VIH i metadona	148
2. Adherència als tractaments antiretrovirals i metadona	148
3. Interaccions farmacològiques, metadona i antiretrovirals	149

Capítol 16. Programa d'atenció a pacients drogodependents en tractament amb agonistes opiàcics a les oficines de farmàcia	157
1. Competències professionals del farmacèutic d'oficines de farmàcia en l'atenció als drogodependents	158
2. Desenvolupament dels tractaments de manteniment amb metadona a les oficines de farmàcia	158
3. Estudi descriptiu dels pacients en tractaments de manteniment amb metadona a les oficines de farmàcia	165
4. Conclusions	165
Capítol 17. Retirada i alta	167
1. Motius per desintoxicar-se de la metadona	167
2. La desintoxicació de metadona	172
3. Fase de postdesintoxicació	174
III. Poblacions especials	177
Capítol 18. Atenció als pacients amb patologia dual	179
1. Concepte de patologia dual	179
2. Prevalença de la patologia dual	179
3. Diagnòstic	179
4. Pacients en tractament de manteniment amb metadona amb psicosis	180
5. Pacients en tractament de manteniment amb metadona amb trastorns afectius	183
6. Pacients en TMM amb trastorns d'ansietat	187
7. Pacients en tractament de manteniment amb metadona amb trastorns de personalitat	188
8. Conclusions	188
Capítol 19. Atenció a la dona embarassada	191
1. Objectius	191
2. Recomanacions del tractament de manteniment amb metadona	192
3. Avantatges i inconvenients dels tractaments de manteniment amb metadona en dones embarassades	194
Capítol 20. Joves i tractaments de manteniment amb metadona	199
Capítol 21. Tractaments de manteniment amb metadona a centres penitenciaris	203
1. Consum de drogues i presó	203
2. Polítiques de tractament de drogodependències a la presó	204
3. Conclusions	208

IV. Normativa	209
Capítol 22. Viatjar amb metadona	211
Capítol 23. Legislació sobre els tractaments de manteniment amb metadona	215
1. Antecedents	215
2. Normativa vigent	216
Capítol 24. Metadona i conducció de vehicles de motor	219
Capítol 25. Drets dels pacients	223
1. El consentiment informat	225
Referències	229
Annex 1. Recomanacions per a l'administració i el control de Metasedin® comprimits per a tractaments de manteniment amb metadona	253
Annex 2. Ordre, de 20 de febrer de 1991, reguladora dels tractaments que preveu el Reial decret 75/1990, de 19 de gener	257
Annex 3. Real Decreto 75/1990, de 19 enero, que regula los tratamientos con opiáceos de personas dependientes de los mismos	263
Annex 4. Real Decreto 5/1996, de 15 de enero, sobre modificación del Real Decreto 75/1990, de 19 de enero, por el que se regulan los tratamientos con opiáceos de personas dependientes de los mismos, y de ampliación de su anexo	269
Annex 5. Notificació d'inclusió en tractament amb agonistes opiacis	273
Annex 6. Llista mensual d'usuaris en tractament amb agonistes opiacis	275
Annex 7. Notificació d'inclusió en tractament amb agonistes opiacis a oficines de farmàcia	277
Annex 8. Full mensual de control del tractament amb agonistes opiacis	279
Annex 9. Guia breu dels tractaments de manteniment amb metadona	281

La magnitud dels problemes de salut generats pel consum i la dependència de drogues ha fet que l'Administració sanitària catalana consideri la prevenció i l'abordatge de les drogodependències com un àmbit d'intervenció prioritària i, d'aquesta manera, queda reflectit en el Pla de salut de Catalunya.

Clàssicament, s'han establert tres nivells d'actuació respecte a les drogodependències: les polítiques de prevenció comunitària, les activitats assistencials i la rehabilitació psicosocial. Les primeres són d'un marcat component intersectorial, les activitats assistencials estan vinculades als centres de la Xarxa d'Atenció a les Drogodependències i la rehabilitació té un remarcad caire comunitari.

Actualment, la incorporació de nous programes de prevenció i terapèutics per fer front a les noves addiccions i els nous patrons de consum; la millora del nivell de qualitat, equitat i efectivitat dels recursos assistencials; la formació contínua dels professionals i l'impuls de la recerca; són elements indispensables per establir estratègies adreçades a reduir l'impacte de les drogodependències en la salut i millorar la qualitat de vida de la població.

Durant els darrers anys, la millora continuada de la qualitat constitueix un dels objectius prioritaris de tots els serveis assistencials. En aquesta línia, a l'any 2001 es va impulsar des del Departament de Salut el desenvolupament d'un projecte d'avaluació externa de la qualitat: el Pla de qualitat per als centres d'atenció i seguiment (CAS) de la Xarxa d'Atenció a les Drogodependències (XAD), a fi de reconèixer la situació del sector, garantir un nivell bàsic de qualitat i servir d'impuls per a la millora. Fruit d'aquest procés, que es va portar a terme amb la implicació d'un gran nombre de professionals del sector, va ser l'elaboració d'un document de recomanacions per a l'acompliment dels indicadors consensuats. Entre d'altres recomanacions, l'elaboració de protocols sobre aspectes concrets de l'assistència va ser considerat com un element de gran rellevància per a millorar la qualitat de l'atenció, ja que el fet que les línies d'actuació constin per escrit permet simplificar i agilitar les tasques assistencials, millorar la seguretat en disminuir la possibilitat d'errors i disminuir la variabilitat.

Els manuals i les guies de pràctica clínica són un pas més enllà dels protocols, perquè representen no tan sols el recull de les actuacions davant d'una situació determinada, sinó que impliquen el consens de professionals de tot un sector que constitueix una referència per a l'actuació davant d'una patologia específica.

El Manual que teniu a les mans és el producte de tot un treball de consens entre professionals que treballen dia a dia en el camp de les addiccions. La seva publicació pretén ajudar en la pràctica diària a aquests professionals i contribuir en el procés de millora de l'activitat assistencial, en els centres d'atenció a les drogodependències, incorporant de forma decidida els principis bioètics com a reflex del respecte a les persones.

Presentació

En la segona meitat dels anys vuitanta, amb l'aparició de la infecció pel VIH i l'elevada prevalença en la població de consumidors de drogues per via parenteral, es posa de manifest que les estratègies adoptades fins a aquell moment per fer front al consum de drogues il·legals podien tenir l'efecte paradoxal de contribuir a disseminar la pandèmia més que a controlar-la. Aquest fet va impulsar un canvi en la política sanitària en matèria de drogodependències. Si inicialment l'objectiu prioritari era l'abstinència completa de substàncies, la necessitat de minimitzar els danys associats al consum va impulsar nous programes, entre els quals destaquen els tractaments de manteniment amb metadona (TMM).

Els tractaments de manteniment amb agonistes opiacis han millorat notablement la qualitat de vida dels pacients, a l'incidir en la disminució de: conductes de risc associades al consum, la mortalitat i la conflictivitat legal relacionada amb les drogodependències. També han propiciat el control del consum d'opiacis il·legals, així com l'adaptació social i laboral dels pacients. Són, doncs, una alternativa terapèutica eficaç tant per al tractament de les drogodependències, com per a la reducció dels riscos i danys que hi van associats.

Dins del procés de millora contínua de la qualitat de serveis, s'han de revisar i actualitzar els processos assistencials i els resultats dels TMM, en funció de les revisions sistemàtiques basades en l'evidència científica.

A Catalunya, els TMM implementats per tot el territori s'ofereixen en la totalitat de centres ambulatoris de drogodependències. Amb l'experiència obtinguda en aquests anys d'evolució, el volum **Tractaments de manteniment amb metadona. Manual de pràctica clínica** pretén ser una eina útil per disminuir la variabilitat de la pràctica clínica i garantir un nivell òptim de qualitat i millora de l'atenció sanitària.

ANTONI PLASÈNCIA I TARADACH
Director general de Salut Pública

Introducció

El desenvolupament científic experimentat, durant els darrers anys, en l'àmbit de les drogodependències ha propiciat, d'una banda, un avenç important en el coneixement de l'etiopatogènia de les conductes additives, i, de l'altra, l'aparició de prometedores innovacions terapèutiques.

Un dels reptes actuals és la incorporació en la pràctica clínica dels nous avenços segons la millor evidència científica disponible. Per arribar a aquest objectiu, encara que hi ha procediments diversos, un dels mètodes utilitzats, cada vegada més en altres àrees mèdiques, és l'elaboració de guies i manuals de pràctica clínica. Aquestes publicacions, que recullen l'evidència científica existent, juntament amb les recomanacions d'experts, tenen, com a objectiu, arribar a ser instruments útils per millorar la pràctica clínica dels professionals sanitaris i per minimitzar la variabilitat en l'atenció al pacient.

El tractament de manteniment amb metadona (TMM), encara que no representa una innovació terapèutica, ja que des de fa dècades constitueix l'abordatge d'elecció per als pacients dependents d'opiacis que fracassen repetidament en els programes lliures de droga, es caracteritza per una gran variabilitat en la seva aplicació clínica. En aquest sentit, l'elaboració de protocols i de directrius és molt interessant per aconseguir homogeneïtzar l'aplicació dels TMM.

Des de fa temps, a diversos països hi ha guies de pràctica clínica sobre els TMM, però a Catalunya no n'hi havia cap fins ara. Encara que la traducció d'un text, ja existent, es presentava com un procediment ràpid i assequible per disposar d'aquest material, en aquests moments apareixia com una necessitat ineludible fer-ne una bona adaptació per tenir en compte les especificitats relacionades amb la normativa vigent i les característiques peculiars de l'entorn del nostre país. Aquesta adaptació hauria resultat molt costosa en temps i en esforços. Per aquest motiu, l'Òrgan Tècnic de Drogodependències de la Direcció General de Salut Pública va considerar més adequat que s'elaborés un text propi adaptat a les noves necessitats i a les recomanacions més actuals per al maneig dels pacients en TMM.

El Manual que presentem s'ha fet, doncs, aplicant les normes bàsiques utilitzades per a la preparació de guies de pràctica clínica, és a dir, en primer lloc, incloent-hi la millor evidència possible sobre la base de revisions sistemàtiques de la literatura, en segon lloc, amb recomanacions clares i curtes, i en tercer lloc, en absència d'una evidència fiable en la literatura, incorporant-hi l'opinió d'experts per mitjà de tècniques de consens com el mètode Delphi.

D'altra banda, el Manual s'ha ampliat amb revisions de cada tema per descriure el marc en el qual, a hores d'ara, es desenvolupen els TMM. En edicions futures, la publicació s'ajustarà més estrictament als model de guia de pràctica clínica, és a dir, s'obviarà la informació addicional i el format serà més curt i gràfic.

Esperem que aquest Manual de pràctica clínica tingui tota la informació necessària, perquè els professionals sanitaris que treballen en els TMM

puguin optimitzar la seva atenció als pacients, i serveixi per aclarir qualsevol dubte que els professionals puguin tenir quant als aspectes rellevants d'aquest tipus de tractament.

Finalment, volem donar les gràcies a totes les persones que han participat en l'elaboració del Manual per la seva dedicació i, sobretot, pel seu entusiasme en el sempre costós procés de consens.

JOAN COLOM I FARRAN
PILAR DURO HERRERO

Capítol 1

Descripció del procés d'elaboració del Manual de pràctica clínica

JOAN COLOM I FARRAN, MICHAEL HERDMAN, RAQUEL IBARZ LÓPEZ, LLUIS RAJMIL
i PILAR DURO HERRERO

Aquest Manual desenvolupa els aspectes més rellevants de la pràctica clínica del tractament de manteniment amb metadona (TMM). El seu objectiu és presentar, als professionals sanitaris que treballen amb pacients en TMM, un text de consulta que doni una resposta ràpida a les qüestions que es plantejen en el seu maneig diari, com les relacionades amb la dosificació i les interaccions farmacològiques del fàrmac, els criteris per al *take home*, els aspectes legals del tractament, la seva situació arreu del món o el procediment per al transport de la metadona. També inclou recomanacions sobre cadascun dels aspectes tractats per tal de facilitar la presa de decisions en la pràctica clínica, la reducció de la variabilitat en l'aplicació del tractament, el desenvolupament d'estàndards de qualitat assistencial i la millora dels resultats (Woolf i col·l. 1999).

El procés d'elaboració del Manual s'ha dut a terme segons les pautes següents:

1. Creació d'un grup de treball;
2. Identificació i definició de l'àmbit del Manual i elaboració de l'índex de capítols;
3. Assignació a cada expert dels capítols que calia desenvolupar segons la seva experiència;
4. Revisió conjunta dels capítols i identificació dels punts de conflicte o incertesa;
5. Realització d'un procés de consens per resoldre els punts conflictius identificats;
6. Inclusió de les recomanacions obtingudes en el procés de consens a la versió final del Manual, i revisió de tots els capítols en el grup de treball amb la inclusió posterior de les modificacions amb el vistiplau dels autors.

1. Establiment del grup de treball

El primer pas per a l'elaboració del Manual de pràctica clínica del tractament de manteniment amb metadona va ser la creació d'un grup de treball constituït per experts clínics en TMM i experts en metodologies de consens. Un dels criteris per a la constitució del grup va ser la multidisciplinarietat per tal que estiguessin representats els diferents professionals sanitaris que porten a terme els TMM. Així el grup va ser integrat per psiquiatres, metges, psicòlegs, diplomats d'infermeria, farmacèutics i investigadors amb experiència en mètodes de consens.

2. Identificació i definició de l'àmbit del Manual i elaboració de l'índex

Els temes que calia tractar van ser seleccionats per consens entre tots els integrants del grup de treball, partint d'una primera proposta dels coordinadors, amb l'objectiu d'abordar aspectes d'actuació clínica, però també aspectes legals i organitzatius.

2.1. Elaboració de l'índex del Manual

A partir dels temes seleccionats es va elaborar l'índex de capítols que constituïrien el cos del Manual. En total van sorgir vint-i-cinc capítols dividits en quatre blocs bàsics: *Aspectes generals* (del capítol 2 al 4); *Pràctica clínica* (del capítol 5 al 17); *Poblacions especials* (del capítol 18 al 21); i *Normativa* (del capítol 22 al 25).

3. Assignació dels capítols als experts

Una vegada definits els capítols es van distribuir entre els professionals del grup de treball, d'acord amb la seva experiència i el seu interès, per al seu desenvolupament. Es van programar reunions mensuals per seguir el procés de redacció i també per discutir el contingut de cada un dels capítols un cop s'hagués redactat un primer esborrany.

Tot i que no s'ha fet una revisió sistemàtica de cada apartat, atès que no hi ha evidència científica sobre tots els temes abordats, s'ha demanat als autors que la revisió bibliogràfica abordi l'anàlisi de la millor evidència disponible per recolzar les recomanacions del Manual i/o que es basin en revisions sistemàtiques recents i, en general, amb l'evidència més rellevant sobre el tema que havien de tractar.

4. Revisió dels capítols per identificar punts de conflicte o incertesa

Les primeres versions dels capítols van ser revisades pel grup de treball per tal d'identificar els punts de conflicte o d'incertesa, especialment, els capítols que calia que se sotmetessin a un procés de consens per poder incloure recomanacions clares al Manual.

En alguns casos, no va ser possible fonamentar les recomanacions dels capítols en els resultats de la revisió sistemàtica. Per aquest motiu, el grup de treball responsable de la revisió del contingut va elaborar un conjunt de recomanacions relatives a alguns aspectes dels TMM, de les quals hi ha un nivell baix d'evidència científica i/o un grau elevat de variabilitat en la pràctica clínica.

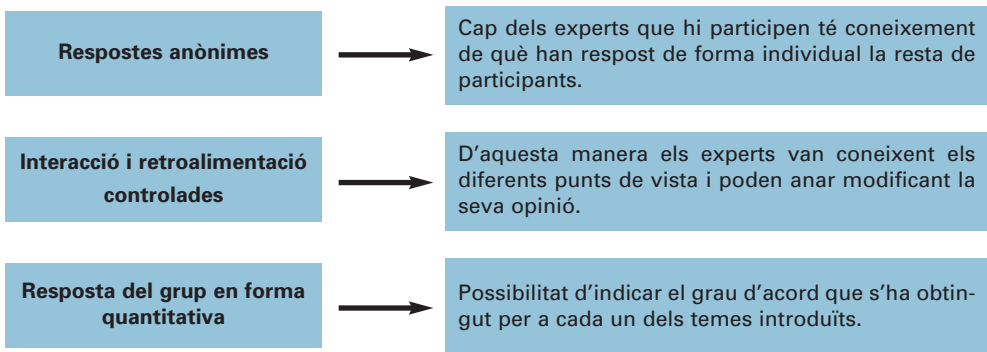
5. Procés de consens per resoldre els punts conflictius identificats

Les recomanacions relatives a temes sobre els quals hi ha un nivell baix d'evidència científica i/o un grau elevat de variabilitat en la pràctica clínica es van sotmetre a un procés de consens. Per arribar al consens d'acceptació de les recomanacions es va seguir el mètode Delphi.

5.1. Mètode Delphi: característiques generals

El mètode Delphi utilitza un procediment minuciosament elaborat per mesurar i promoure el consens entre experts a través de la comunicació indirecta entre els participants. Aquesta tècnica consisteix a remetre, en rondes successives, una sèrie de qüestionaris per correu (en aquest cas, per correu electrònic), de les quals s'obté la informació que constituirà la base per als qüestionaris següents.

El mètode Delphi es caracteritza, principalment, per tres importants trets:



5.1.1. Mètode Delphi

El mètode Delphi consta de 3 fases:

Fase 1. Exploració del tema de discussió i elaboració de la primera versió del qüestionari de consens;

Fase 2. Administració de la primera versió del qüestionari de consens al panel d'experts, per posteriorment desenvolupar noves versions del qüestionari en què únicament s'inclouran aquells ítems que no han aconseguit un nivell de consens acceptable en els qüestionaris anteriors;

Fase 3. Avaluació dels resultats, i en aquest cas, la selecció definitiva de les recomanacions que seran incloses al Manual.

En el cas del desenvolupament del Manual de pràctica clínica, durant la Fase 1, el grup de treball va elaborar un document inicial en el qual es van detallar els punts que es van considerar com a susceptibles de passar a consens, davant la falta d'evidència clínica i la conveniència de fer recomanacions respecte d'això.

El document inicial, amb 33 temes, va ser el primer pas per a la primera versió del qüestionari de consens.

Per poder redactar els temes inclosos en el document inicial de forma adequada pel Delphi i, també, per poder afegir altres aspectes que podien resultar importants i susceptibles a ser sotmesos a un procés de consens, es va realitzar una reunió amb els experts.

A partir de la reunió d'experts, es van eliminar un total de 7 temes dels 33 proposats en el document inicial, a més, (a) es va modificar el format original dels 24 temes escollits, (b) es va conservar la formulació original de 2, i (c) es van suggerir 7 temes nous dels quals es van acceptar 6 per incloure'ls en el qüestionari definitiu.

En total, el qüestionari resultant va constar de 32 ítems formulats en forma de recomanacions, agrupades en 4 seccions diferents:

- "Entrada, seguiment i finalització en el tractament de manteniment en metadona" (16 ítems)
- "Take home" (5 ítems)
- "Embaràs" (3 ítems)
- "Altres temes" (8 ítems)

Les opcions de resposta possibles van ser:

- "Molt d'acord que s'inclogui com a recomanació"
- "D'acord que s'inclogui com a recomanació"
- "En desacord que s'inclogui com a recomanació"
- "Molt en desacord que s'inclogui com a recomanació".

El criteri que es va utilitzar per considerar que s'havia arribat a consens o no en cada una de les recomanacions, es va establir *a priori* de l'anàlisi de les dades; i es va definir que hi hauria consens en cada una de les recomanacions quan les parelles de respostes "Molt d'acord - D'acord" o "Molt en desacord - En desacord" acumulessin almenys el 90 % del total de respostes.

En la Fase 2 del Delphi, el qüestionari es va sotmetre a un grup ampli de professionals del camp de les drogodependències, i al mateix grup de treball. Així van contestar un total de 44 professionals, amb experiència reconeguda en el tractament de manteniment amb metadona. Es va buscar la multidisciplinarietat del grup a fi de garantir la màxima representativitat. El grup va estar format per metges, infermeres, psicòlegs, farmacèutics, treballadors socials, entre d'altres.

A tots ells, se'ls va enviar, per correu electrònic, una carta de presentació amb què se'ls convidava a participar-hi. Una vegada van accedir a participar, es va enviar una altra carta en què s'explicava detalladament el procediment que se seguiria i en què s'adjuntava el qüestionari que calia emplenar. Es va donar un marge de cinc dies per retornar el qüestionari emplenat.

5.1.2. Resultats del procés de consens Delphi

En total es va arribar a consens en 28 dels 32 ítems que s'inclouen al final dels capítols corresponents. En la primera ronda del procés es va arribar a consens

en 17 dels 32 ítems; a la segona ronda es va arribar a consens en 7 ítems; i a la tercera ronda es va arribar a consens en 4 ítems. Les rondes en què es van anar consensuant els ítems es mostren a la taula 1.

Taula 1. Nombre de recomanacions consensuades al qüestionari Delphi per rondes

Ítems de resposta consensuada al qüestionari Delphi				
	1a Ronda	2a Ronda	3a Ronda	Total
Secció 1	9	3	2	14
Secció 2	2	2	1	5
Secció 3	3	-	-	3
Secció 4	3	2	1	6
Total	17	7	4	28

6. Inclusió de les recomanacions i revisió final del Manual

Es va fer una última reunió amb els autors del Manual amb l'objectiu de consensuar les recomanacions pròpies de cada capítol. Aquest procés es va dur a terme a través de grups de discussió (establerts segons la temàtica dels capítols) en què els autors van elaborar les recomanacions més destacables de cada capítol. Al final de cada capítol del Manual consten aquestes recomanacions.

L'última fase de l'elaboració del Manual va consistir en una revisió exhaustiva de tots els capítols per part dels coordinadors. Tots els canvis proposats van ser aprovats pels autors corresponents.

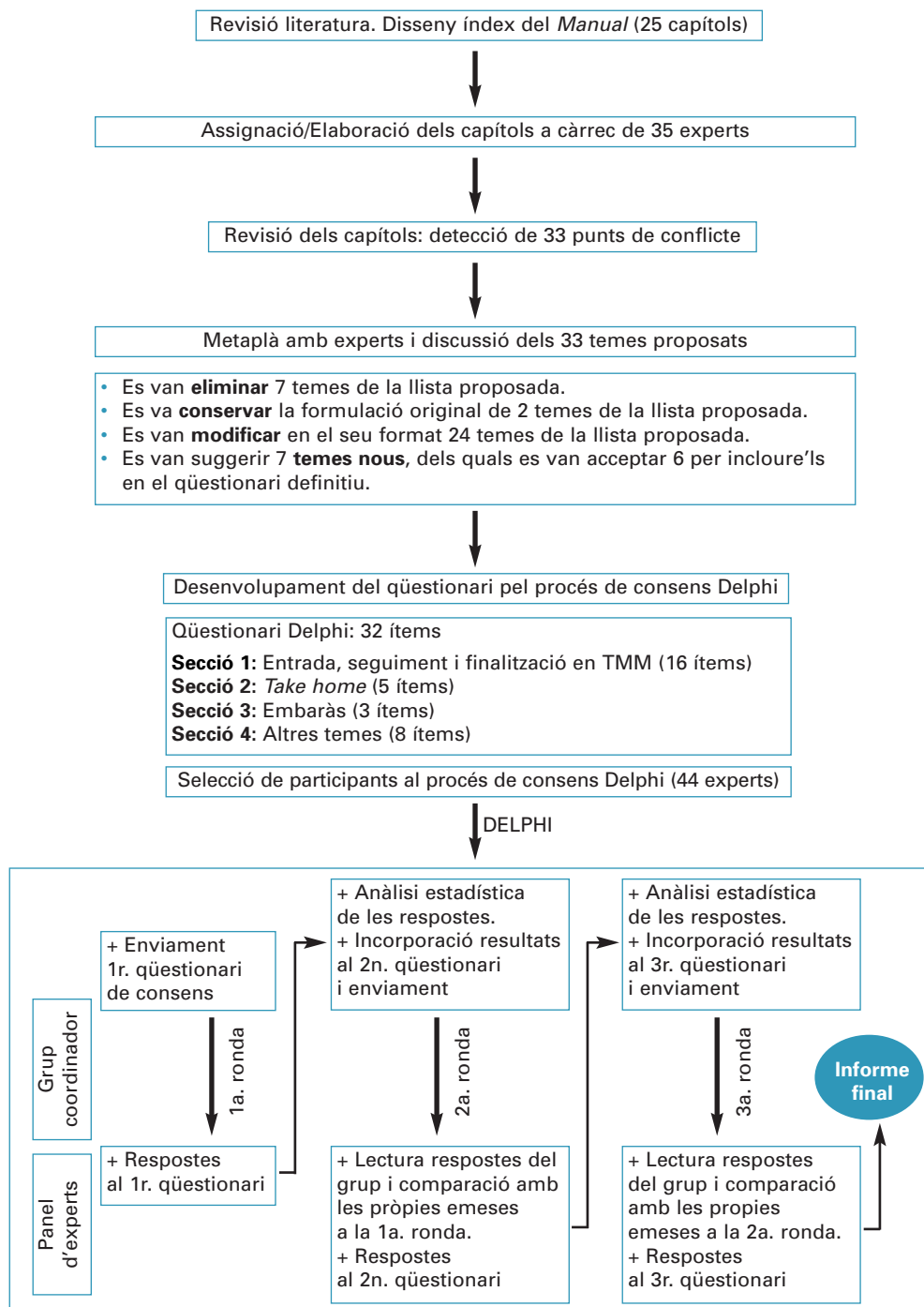
7. Revisions del Manual de pràctica clínica i noves accions que caldria emprendre

Davant els continus avenços científics en el camp de les drogodependències i d'acord amb la medicina basada en l'evidència, el desenvolupament d'un Manual com aquest no ha de ser un procés estàtic que finalitzi amb la seva publicació i presentació, sinó que s'hauria de preveure la possibilitat d'una actualització periòdica per poder-hi incorporar noves idees i evidències.

Per a aquest Manual es preveu una actualització periòdica cada 4 anys, a través d'una revisió que es realitzarà sobre la base de les noves evidències científiques disponibles.

Un dels objectius de la publicació del Manual de pràctica clínica és facilitar la presa de decisions dels professionals que porten a terme TMM i disminuir la variabilitat en la seva pràctica clínica. Per valorar aquest efecte i, per tant, l'impacte del Manual, s'ha elaborat un qüestionari en què es recullen els aspectes

Figura 1. Esquema del procés d'elaboració del Manual de pràctica clínica



més rellevants dels temes tractats en els diferents capítols. Aquest qüestionari s'administrarà a una mostra representativa de professionals de la XAD abans de la publicació del Manual i una altra vegada al cap de 18 mesos.

8. Recomanacions

Al final de cada capítol del Manual hi ha una sèrie de recomanacions que van ser degudament consensuades durant una reunió amb els autors dels capítols. Les recomanacions marcades en color verd corresponen a les sorgides i consensuades a través del mètode Delphi. En negreta es ressalten les recomanacions basades en l'evidència científica. La resta són acords dels grups de discussió dels autors durant l'última reunió de treball.

I. Aspectes generals

Capítol 2

L'eficàcia dels tractaments substitutius amb opiodes.

Revisió de l'evidència científica

MARTA TORRENS I MÈLICH I FRANCINA FONSECA CASALS

Des de la seva introducció a mitjan anys 1960 per Dole i Nyswander, els tractaments de manteniment de metadona, els programes substitutius amb opiodes, han esdevingut una de les principals estratègies terapèutiques per al tractament de la dependència de l'heroïna. A hores d'ara, s'accepta que en els pacients que segueixen un TMM disminueixen el consum d'opiodes il·legals, el risc d'infecció pel virus de la immunodeficiència humana (VIH), les conductes il·legals relacionades amb el consum, i el risc de mortalitat, i també millora la qualitat de vida.

Atès que la bibliografia disponible sobre els efectes beneficiosos dels TMM és molt àmplia, per a la finalitat d'aquest Manual els autors s'han basat en els resultats obtinguts en una revisió aprofundida dels articles de revisió sistemàtica sobre l'eficàcia/efectivitat dels TMM analitzats amb tècniques de metaanàlisi. Finalment, s'hi han inclòs sis metaanàlisis (Coplehorn i col·l. 1996a; Glanz i col·l. 1997; Marsch, 1998; West i col·l. 2000; Barnett i col·l. 2001; Farré i col·l. 2002) que revisen l'eficiència/efectivitat dels TMM en:

- La disminució del consum d'opiodes il·legals.
- La disminució de les conductes de risc pel VIH.
- La disminució de les activitats il·legals.
- La disminució del risc de sobredosi fatal.
- La millora de la qualitat de vida relacionada amb la salut (QVRS).
- La taxa de retenció dels pacients, ja que tots els efectes anteriors s'obtenen mentre el pacient segueix en el tractament.

1. La disminució del consum d'opiodes il·legals

La revisió de l'evidència científica sobre l'efectivitat de la metadona per disminuir el consum d'opiodes il·legals (heroïna) durant el tractament substitutiu s'ha dut a terme en diferents metaanàlisis (Glanz i col·l. 1997; Marsch, 1998; Barnett i col·l. 2001; Farré i col·l. 2002). La metaanàlisi realitzada per Glanz i col·l. (1997) es realitzà en estudis clínics aleatoritzats controlats de la metadona vs. el levacetilmetadol (LAAM). La metaanàlisi de Marsch (1998) inclogué estudis no controlats (estudis d'efectes de preintervenció i postintervenció o metadona vs. no tractament). A West i col·l. (2000) i Barnett i col·l. (2001), s'hi inclouen assaigs clínics randomitzats controlats de metadona vs buprenorfina. A l'estudi clínic realitzat per Farré i col·l. (2002) s'han revisat tots els assaigs clínics randomitzats, controlats i doblement cecs en els quals s'ha comparat l'efectivitat del TMM respecte a la del placebo (Strain i col·l. 1993) en funció de la dosi de metadona (Ling i col·l. 1976; Johnson, 1992; Strain i col·l. 1993; Kosten i col·l. 1993; Banys i col·l. 1994;

Ling i col·l. 1996; Schottenfeld i col·l. 1997; Strain i col·l. 1999) o amb buprenorfina (en diferents dosis) (Johnson i col·l. 1992; Kosten i col·l. 1993, Strain i col·l. 1994a;b; Ling i col·l. 1976; Schottenfeld i col·l.) o LAAM (Jaffe i col·l., 1977; Ling i col·l., 1976; Panell i col·l. 1977) sobre el consum d'opioides il·legals, avaluat mitjançant la seva determinació en controls d'orina (vegeu la taula 1).

Taula 1. Característiques dels estudis inclosos per avaluar l'eficàcia dels tractaments de manteniment amb metadona sobre el consum d'opioides il·legals i la retenció en el tractament

Estudi	Fàrmacs	Dosis (mg/dia)	Nre.	Retenció Nre. (%)	Ús d'opioides il·legals Nre. (%)
Jaffe i col·l. 1972	Metadona	55	15	13 (87)	4 (27)
	LAAM	65, L/Mi/V	19	14 (74)	10 (53)
Ling i col·l. 1976	Metadona	100	142	74 (52)	38 (27)
	Metadona	50	146	61 (42)	37 (25)
	LAAM	80, L/Mi/V	142	44 (31)	27 (19)
Panell i col·l. 1977	Metadona	100	20	17 (85)	
	Metadona	50	20	14 (70)	
	LAAM	80, L/Mi/V	20	12 (60)	
Newman i col·l. 1979	Metadona	97	50	38 (76)	
	Placebo		50	5 (10)	
Johnson i col·l. 1992	Metadona	60	54	17 (31)	30 (56)
	Metadona	20	55	11 (20)	39 (71)
	Buprenorfina	8	53	22 (42)	25 (47)
Strain i col·l. 1993	Metadona	50	84	44 (52)	47 (56)
	Metadona	20	82	34 (41)	55 (67)
	Placebo		81	17 (21)	60 (74)
Kosten i col·l. 1993	Metadona	65	35		17 (49)
	Metadona	35	34		16 (47)
	Buprenorfina	6	28		21 (75)
	Buprenorfina	2	28		20 (71)
Banyes i col·l. 1994	Metadona	80	19	16 (84)	
	Metadona	40	19	15 (79)	
Strain i col·l. 1994a	Metadona	67	27	16 (59)	16 (59)
	Buprenorfina	11	24	13 (54)	13 (54)
Strain i col·l. 1994b	Metadona	54	80	45 (56)	38 (48)
	Buprenorfina	9	84	47 (56)	46 (55)
Ling i col·l. 1996	Metadona	80	75	39 (52)	
	Metadona	30	75	30 (40)	
	Buprenorfina	8	75	26 (35)	
Schottenfeld i col·l. 1997	Metadona	65	28	18 (64)	13 (46)
	Metadona	20	30	14 (47)	21 (70)
	Buprenorfina	12	29	16 (55)	17 (59)
	Buprenorfina	4	29	10 (34)	22 (76)
Strain i col·l. 1999	Metadona	90	95	57 (60)	50 (53)
	Metadona	46	97	54 (56)	60 (62)

Els principals resultats obtinguts es descriuen a la taula 2 i es resumeixen en:

- La metadona a dosis ≥ 50 mg/dia és 2,4 vegades més eficaç que el placebo i 1,7 vegades més eficaç que la metadona a dosis < 50 mg/dia a reduir el consum d'opioides il·legals.
- La metadona a dosis ≥ 50 mg/dia i la buprenorfina a dosis ≥ 8 mg/dia presenten un risc similar de consum d'opioides il·legals.
- La metadona a dosis ≥ 50 mg/dia és 3,4 vegades superior a la buprenorfina a dosis < 8 mg/dia a reduir el consum d'opioides il·legals.
- La metadona a dosis ≥ 50 mg/dia és similar al LAAM en el consum d'opioides il·legals.
- Les dosis de metadona < 50 mg/dia no difereixen del placebo pel que fa a la seva eficàcia a disminuir el consum d'opioides il·legals.

Taula 2. Eficàcia de la metadona (≥ 50 mg/d), sobre el consum d'opioides il·legals, comparació amb la metadona (< 50 mg/d), buprenorfina (< 8 mg/d i ≥ 8 mg/d), LAAM i placebo (odds ràtio i intervals de confiança)

Condicions farmacològiques	OR (95 % IC)
Metadona ≥ 50 mg/d vs placebo	2,44 (1,35-4,43)
Metadona ≥ 50 mg/d vs metadona < 50 mg/d	1,72 (1,26-2,36)
Metadona ≥ 50 mg/d vs buprenorfina < 8 mg/d	3,39 (1,87-6,16)
Metadona ≥ 50 mg/d vs buprenorfina ≥ 8 mg/d	0,08 (0,75-1,57)
Metadona ≥ 50 mg/d vs LAAM	0,72 (0,46-1,11)

Així doncs, i d'acord amb els estudis de què disposem a hores d'ara, el manteniment amb metadona a dosis ≥ 50 mg/dia o amb buprenorfina a dosis ≥ 8 mg/dia és el tractament més eficaç a l'hora de disminuir el consum d'opioides il·legals.

2. Reducció de les conductes de risc per al virus de la immunodeficiència humana (VIH)

Una de les troballes més rellevants des del punt de vista de la salut pública i individual dels TMM ha estat la seva capacitat per disminuir la disseminació de la infecció pel VIH. Aquest és el motiu principal de la gran expansió que des de principi dels anys 1990 han experimentat els tractaments amb substitutius opiodes a Espanya i a la majoria dels països europeus (Farrell i col·l. 2000).

L'efectivitat dels TMM a disminuir les conductes de risc per a la infecció pel VIH ha estat revisada en l'estudi de Gibson i col·l. (1999) i analitzada amb tècniques de metaanàlisi per Marsch (1998). En la metaanàlisi de Marsch es van incloure els estudis en els quals s'havia administrat una dosi de manteniment de metadona fixa i diària, independentment del consum il·legal recent i acompanyat d'altres serveis auxiliars com el d'aconsellar (*counseling*). També es van

incloure els dissenys experimentals en els quals es va comparar el TMM amb un grup de control format per heroïnòmans sense tractament, així com els estudis amb disseny d'avaluació pretractament i posttractament de les diferents variables. Se'n van excloure els estudis que només comparaven les variacions en les dosis i en els tipus de tractament. Els subjectes dels estudis inclosos en la metaanàlisi eren dependents d'opioides, sense cap altre diagnòstic psiquiàtric comòrbid. L'avaluació de les conductes de risc per al VIH es basà en l'autoregistre de consums endovenosos, de compartir agulles d'injecció i de conductes sexuals de risc. Finalment, la metaanàlisi inclogué vuit estudis: Abdul-Quader i col·l. (1987); Ball i col·l. (1991); Bellis (1993); Carballo-Dieguez i col·l. (1994); Longshore i col·l. (1993); Meandzija i col·l. (1994); Metzger i col·l. (1993) i Williams i col·l. (1992); les característiques de la qual s'inclou a la taula 3. L'anàlisi va mostrar una reducció significativa en les conductes de risc per al VIH i una repercussió de l'efecte globalment petita-moderada ($r=0,22$). Així doncs, totes aquestes dades confirmen l'efecte beneficiós dels TMM com a estratègia per disminuir algunes conductes de risc per a la infecció pel VIH.

Taula 3. Característiques dels estudis inclosos per avaluar l'eficàcia dels tractaments de manteniment amb metadona sobre les conductes del risc pel VIH

Estudi	Mida de la mostra	Grups de comparació	Durada de la intervenció (mesos)	Mesura d'avaluació	r	D	Significació One tailed (p)
Abdul-Quader i col·l. 1987	223	Diferents durades de temps en tractament	Mitjana= 58	Consum i.v, compartir material d'injecció	0,18	0,36	0,003
Ball i col·l. 1991	388	Mesures pre i post admissió en TMM	12	Consum i.v.	0,16	0,32	0,001
Bellis 1992	41	Mesures pre i post admissió en TMM	12	Ingressos per prostitució	0,48	1,10	0,001
Carballo-Dieguez i col·l. 1994	81	TMM vs no tractament	1	Consum i.v.	0,15	0,31	0,08
Longshore i col·l. 1994	Mitjana = 315	TMM vs no tractament	12	Compartir xeringues, nre. de parelles sexuals	0,12	0,24	0,015
Meandzija i col·l. 1994	424	TMM vs no tractament	12	Consum i.v.	0,21	0,43	0,0001
Metzger i col·l. 1993	227	TMM vs no tractament	No hi consta	Compartir xeringues i conductes de risc	0,17	0,35	0,0049
Williams i col·l. 1992	98	Grup amb tractament continuat vs grup amb tractament interromput	Mitjana= 39	Compartir xeringues, nre. de parelles compartir xeringues	0,23	0,48	0,01

3. Disminució de les conductes il·legals

Un dels beneficis socials relacionats amb els TMM és la seva capacitat per disminuir la conflictivitat legal relacionada amb el consum d'heroïna. També en aquesta variable ens basem en la metaanàlisi realitzada per Marsch (1998), en la qual es van revisar 24 estudis que complien els criteris d'inclusió i exclusió assenyalats en l'apartat de disminució de les conductes de risc per al VIH.

L'avaluació de les conductes il·legals es basà en dades obtingudes d'autoregistres i revisions de les històries legals sobre el nombre de detencions, ingressos a la presó i judicis pendents. Els estudis s'agruparen d'acord amb el tipus d'activitat il·legal avaluada:

- Estudis en els quals només s'avaluaven els delictes relacionats amb drogues (Dole i col·l. 1969; Cushman 1971);
- Estudis que avaluaven tant els delictes relacionats amb les drogues com els delictes contra la propietat (Cleveland i col·l. 1974; DeAngelis i col·l. 1975/1976; Hunt i col·l. 1984a); i
- Estudis que avaluaven els delictes relacionats o no amb drogues (Dole 1968; Cushman 1972) Haymin 1973; Lukoff i col·l. 1973; Edwards i col·l. 1975; Schut i col·l.1975; Boudoris 1976; Ball i col·l. 1986; 1991).

Cal indicar, a més a més, que se n'excloueren els estudis que no especificaven el tipus de delicte (Jaffe i col·l. 1969; Perkins i col·l. 1970; DuPont i col·l. 1971; Gearing 1971; Newman i col·l. 1973) (vegeu la taula 4).

Taula 4. Característiques dels estudis inclosos per avaluar l'eficàcia dels tractaments de manteniment amb metadona sobre les conductes il·legals

Estudi	Mida de la mostra	Grups de comparació	Tipus de delicte	Durada de la intervenció (mesos)	Mesura d'avaluació (nre.)	r	d	Significació One tailed (p)
Dole i col·l. 1969	28	TMM vs no tractament	Relacionat amb drogues	7-10	Empresonament	0,76	2.33	0,0000
Cushman 1971	81	Pre i post admissió	Relacionat amb drogues	12	Arrestos	0,63	1.64	0,0000
Cleveland i col·l. 1974	230	Pre i post admissió	Relacionat amb drogues i contra la propietat	12	Arrestos	0,20	0.42	0,001
DeAngelis i col·l. 1975/6	131	Pre i post admissió	Relacionat amb drogues i contra la propietat	12	Arrestos	0,27	0.56	0,001
Hunt i col·l. 1984a	510	TMM vs no tractament	Relacionat amb drogues i contra la propietat	-	Activitat criminal autodeclarada	0,21	0.44	0,0000
Dole i col·l. 1968	912	Pre i post admissió	Amb i sense relació amb drogues	12	Arrestos	0,21	0.44	0,0000
Cushman 1972	99	Pre i post admissió	Amb i sense relació amb drogues	12	Arrestos	0,31	0.65	0,001
Haymin 1973	416	Pre i post admissió	Amb i sense relació amb drogues	12	Arrestos	0,26	0.54	0,0000
Lukoff i col·l. 1973	765	Pre i post admissió	Amb i sense relació amb drogues	12	Acusacions	0,13	0.27	0,0001
Edwards i col·l. 1975	75	Pre i post admissió	Amb i sense relació amb drogues	12-18	Arrestos i condemnes	0,18	0.37	0,05
Schut i col·l. 1975	65	Pre i post admissió	Amb i sense relació amb drogues	28	Arrestos	0,38	0.83	0,001
Boudoris 1976	107	Pre i post admissió	Amb i sense relació amb drogues	12	Arrestos	0,17	0.34	0,04
Ball i col·l. 1986 i 1991	617	Pre i post admissió	Amb i sense relació amb drogues	6-54	Activitat criminal autodeclarada	0,12	0.25	0,0001

Els resultats obtinguts són els següents:

- Els estudis, que avaluaren només delictes relacionats amb les drogues, van mostrar una repercussió de l'efecte del TMM sobre la disminució d'aquestes activitats il·legals important ($r = 0,70$).
- Els estudis, que avaluaren tant els delictes relacionats amb les drogues com amb la propietat, van mostrar una repercussió de l'efecte del TMM sobre la disminució dels delictes relacionats amb les drogues i contra la propietat moderada-petita ($r = 0,23$).
- Els estudis, que avaluaren els delictes relacionats o no amb les drogues, no van trobar resultats significatius del TMM sobre aquestes activitats il·legals, així que la repercussió de l'efecte és petita ($r = 0,17$).

Com a conclusió, i com era d'esperar, es pot afirmar que l'efectivitat dels TMM és més evident en els delictes relacionats amb les drogues que no amb els que no hi estan relacionats.

4. Disminució del risc de sobredosi fatal

Els pacients heroïnòmans presenten un elevat risc de mort. Abans de la disseminació de la infecció del VIH, la principal causa de l'excés de mortaldat eren els episodis de sobredosi. L'efectivitat dels TMM sobre el risc relatiu de mort (no relacionada amb el VIH) en els heroïnòmans ha estat revisada i analitzada per Caplehorn i col·l. (1996a). Es van incloure, en aquesta metaanàlisi, els estudis en els quals es presentaven dades tant sobre el risc de mort d'heroïnòmans com de l'efecte del TMM sobre aquest risc. Els estudis inclosos van ser els següents: Gearing i col·l. 1974; Cushman 1977; Gröndbladh i col·l. 1990; Poser i col·l. 1995; Caplehorn i col·l. 1996a. Els cinc estudis inclosos són estudis de cohort de pacients en TMM amb diferents grups control (vegeu la taula 5). Els resultats combinats d'aquests estudis indicaren que el TMM redueix el risc relatiu de mort dels addictes a una quart part, RR 0,25 (95 % IC 0,19-0,33) perquè redueix la probabilitat de morir per sobredosi.

Així doncs, els TMM disminueixen el risc de mort en els pacients heroïnòmans.

5. Millora de la qualitat de vida relacionada amb la salut

L'efectivitat dels TMM sobre la qualitat de vida relacionada amb la salut (QVRS) s'ha avaluat en estudis realitzats per Torrens (Torrens i col·l. 1997, 1999). Es tracta d'estudis observacionals d'avaluació preintervenció i postintervenció, i en alguns casos, amb grup control sense tractament de manteniment.

A l'estudi de Torrens i col·l. (1997) es va estudiar una cohort de 135 pacients que iniciaren un TMM, i van ser avaluats el 1r, 3r, 12è, 24è i 36è mes després d'haver-lo iniciat. A més a més, també s'avaluaren els pacients que havien iniciat el TMM i l'havien abandonat després del primer any, comparant els resultats obtinguts en aquests pacients (que van actuar com a grup control) amb els dels altres pacients que seguien amb el TMM.

La QVRS va ser avaluada segons la versió espanyola estandarditzada del Perfil de Salut de Nottingham (Alonso i col·l. 1994). Els resultats obtinguts mostraren una clara millora de la QVRS en els pacients que romanien en el TMM, amb una repercussió de l'efecte d'1,15. A més, quan al cap de dos anys es van comparar els resultats, s'observà que els pacients que seguien en el TMM presentaven una millor QVRS que els que l'havien abandonat ($t = 2,12$; $p < 0,02$).

6. Retenció en el tractament

Els beneficis dels tractaments substitutius sobre les diferents variables, ja comentades, depenen bàsicament del manteniment del pacient en el tractament. Precisament, la retenció en el tractament és un dels punts més importants a l'hora d'avaluar qualsevol tractament en medicina, però en el cas concret de les toxicomanies, això esdevé realment important, ja que un dels principals problemes de molts dels tractaments dissenyats per a aquests pacients és la seva escassa capacitat de retenció. Així, una de les principals causes del fracàs de molts dels tractaments amb antagonistes com la naltrexona ha estat la seva escassa retenció en el tractament.

Taula 5. Característiques dels estudis inclosos per avaluar l'eficàcia dels tractaments de manteniment amb metadona sobre el risc de la mort dels dependents d'opiàcis

Estudi	Grups de comparació	Durada del seguiment (anys)	Persona/any	Mort	Taxa	Risc estimat RR, (95 %IC)
Gearing i col·l. 1974	Durant el TMM	≤6	14.474	110	7,6	0,27 (0,18 – 0,40)
	Després del TMM		1.170	33	28,2	
Cushman 1977	Durant el TMM	0-10	1.623	25	15,4	0,32 (0,17 – 0,62)
	Després del TMM		291	14	47,1	
Gröndbladh i col·l. 1990	Durant el TMM	8-21	1.143	16	14	0,25 (0,14 – 0,42)
	Després del TMM, sense tractament, en llista d'espera		1.406	80	57	
Poser i col·l. 1995	Durant el TMM	1/2- 5	149	3	20	0,22 (0,06 – 0,80)
	Sense tractament		167	14	84	
Caplehorn i col·l. 1996a	Durant el TMM	11-20	1.792	9	5	0,30 (0,15 – 0,64)
	Després del TMM		2.004	33	16,5	

En la metaanàlisi realitzada per Farré i col·l. (2002) han estat revisats tots els assaigs clínics randomitzats, controlats, i doblement cecs en els quals s'ha comparat la capacitat de retenció en el TMM respecte a la del placebo (Newman i col·l. 1979; Strain i col·l. 1993); en funció de la dosi de metadona (Ling i col·l. 1976; Panell i col·l. 1977; Johnson 1992; Strain i col·l. 1993; Banys i col·l. 1994; Ling i col·l. 1996; Schottenfeld i col·l. 1997; Strain i col·l. 1999); respecte a la buprenorfina (en diferents dosis) (Johnson i col·l. 1992; Kosten i col·l. 1993; Strain i col·l. 1994a; b; Ling i col·l. 1996; Schottenfeld i col·l. 1997); i respecte al LAAM (Jaffe i col·l. 1972; Ling i col·l. 1976; Panell i col·l. 1977). Les característiques d'aquests estudis es descriuen a la taula 1 d'aquest capítol.

Els resultats obtinguts es poden resumir en els punts següents (vegeu la taula 6):

- La metadona a dosis ≥ 50 mg/dia és gairebé 9 vegades més eficaç que el placebo, i 1,3 vegades més eficaç que la metadona a dosis < 50 mg/dia a retenir el pacient en el tractament.
- La metadona a dosis ≥ 50 mg/dia i la buprenorfina a ≥ 8 mg/dia presenten un risc similar de no retenció en el tractament.
- La metadona a dosis ≥ 50 mg/dia és 2,7 vegades superior a la buprenorfina a dosis < 8 mg/dia a retenir el pacient en el tractament.
- La metadona a dosis ≥ 50 mg/dia és gairebé 2 vegades superior al LAAM en la retenció en el tractament.

Taula 6. Eficàcia de la metadona (≥ 50 mg/d) sobre el fracàs en la retenció en el tractament, comparació amb metadona (< 50 mg/d), buprenorfina (< 8 mg/d o ≥ 8 mg/d), LAAM i placebo (odds ràtio i intervals de confiança)

Condicions farmacològiques	OR (95 % IC)
Metadona > 50 mg/d vs placebo	8,76 (3,82-20,07)
Metadona > 50 mg/d vs metadona < 50 mg/d	1,25 (0,94-1,67)
Metadona > 50 mg/d vs buprenorfina < 8 mg/d	2,72 (1,12-6,58)
Metadona > 50 mg/d vs buprenorfina > 8 mg/d	1,14 (0,83-1,59)
Metadona > 50 mg/d vs LAAM	1,92 (1,31-2,81)

Així doncs, i d'acord amb els resultats d'aquesta metaanàlisi, el manteniment amb metadona a dosis ≥ 50 mg/dia o amb buprenorfina a dosis ≥ 8 mg/dia és el que reté millor el pacient en el tractament.

7. Conclusions

A hores d'ara, es disposa d'una clara evidència científica sobre l'eficàcia dels tractaments substitutius amb agonistes opioides (metadona, buprenorfina i LAAM) en la disminució del consum d'opioïdes il·legals i en la retenció en el tractament, encara que amb diferències segons la dosi i el fàrmac emprat. A més a més, els tractaments amb metadona, com a fàrmac substitutiu, han demostrat l'efectivitat en la disminució de les conductes de risc per al VIH, en la reducció de la conflictivitat legal amb les drogues i en la millora de la QVRS dels pacients dependents d'opioïdes que segueixen el tractament.

NOTA: La Dra. Marta Torrens i Mèlich ha rebut recentment el Premi Nyswander-Dole, 2004 atorgat per l'Associació Americana per al Tractament de la Dependència d'Opiacis.

Capítol 3

Fisiologia i farmacologia de la metadona

LLUÍS SAN I MOLINA

La metadona (6-dimetil-4,4-difenil-3-heptanona) és un opioide sintètic, amb activitat μ i propietats farmacològiques qualitativament similars a les de la morfina. Els efectes de la metadona, com en el cas d'altres opioides, es relacionen fonamentalment amb la seva acció sobre el sistema nerviós central (SNC) i el perifèric, així com amb la seva capacitat per induir l'alliberació d'histamina.

Taula 1. Agonistes opioides

	Activitat intrínseca a cada tipus de receptor		
	Mu (μ)	Delta (δ)	Kappa (κ)
Heroïna	+++	+	+
Metadona	+++	+	+
Morfina	+++	+	+
Codeïna	+	+	+
Buprenorfina	++	-	-?

Entre les seves propietats destaca l'efectivitat analgèsica, la bona absorció per via oral, la capacitat per suprimir de forma prolongada la simptomatologia d'abstinència d'opiacis i la tendència a mostrar efectes persistents amb l'administració repetida. Els efectes miòtics i depressors de la funció respiratòria poden ser detectats durant 24 hores després d'una dosi única i amb l'administració repetida en alguns pacients s'observa una sedació significativa. Els efectes sobre la tos, la motilitat intestinal, el to biliar i la secreció d'hormones pituïtàries són qualitativament similars als de la morfina.

La seva activitat analgèsica és deguda quasi totalment al seu contingut d'enantiòmer levo o l-metadona (R) que és de 8 vegades a 50 més potent que el d-isòmer (S). La d-metadona, a més, està mancada d'acció depressora sobre la funció respiratòria o de risc d'abús, però té activitat antitussígena. A tot Europa, excepte Alemanya, així com als EUA, la metadona està comercialitzada exclusivament en la seva forma racèmica d,l metadona (R,S), és a dir, una barreja 50:50 dels 2 enantiòmers.

Taula 2. Dosis equivalents entre els diferents opiacis i la metadona

Opiaci	Dosi	Dosi equivalent de metadona
Diacetilmorfina	10 mg	10 mg
Morfina	10 mg	10 mg
Petidina	50 mg	5 mg
Buprenorfina	0,2 mg	5 mg
Pentazocina	25 mg	2 mg
Dihidrocodeïna	30 mg	3 mg
Codeïna fosfat	15 mg	1 mg

Adaptat de Preston (1996) i Seivewright (2000)

1. Farmacocinètica

1.1. Absorció, distribució i excreció

La metadona s'absorbeix en el tracte gastrointestinal i es detecta en el plasma als 30 minuts de la ingestió i arriba a les concentracions màximes a les 4 hores. Té una biodisponibilitat (capacitat d'entrada al sistema sanguini) del 80 % al 95 %, si bé aproximadament el 90 % de la metadona es troba unida a les proteïnes plasmàtiques i, per tant, la part disponible en sang és molt petita.

La metadona és una substància lipòfila (arriba amb més facilitat al sistema nerviós central (SNC) a través de la sang) i per tant pot ser absorbida en poc temps per l'SNC, encara que només penetra la metadona lliure i ho fa lentament, ja que la part lliure del plasma s'ha de substituir contínuament per la part de metadona lligada a les proteïnes. Les concentracions màximes al cervell s'observen 1 hora o 2 hores després de l'administració subcutània o intramuscular, fet que es relaciona amb la intensitat i la duració de l'analgèsia.

Després de l'administració oral roman a l'estómac durant aproximadament una mitja hora, és per això que si es vomita durant aquesta primera mitja hora poden existir dubtes sobre l'absorció. A més, el pas a l'intestí es pot retardar ja que els moviments peristàltics s'inhibeixen a causa de l'efecte opioide i amb freqüència s'alenteix l'absorció del fàrmac. És per això que de vegades l'efecte màxim produït per la metadona es pot retardar fins a 3 hores.

És metabolitzada a nivell microsomial hepàtic per isoenzims del citocrom P450, principalment pel CYP2D6, CYP1A2 i CYP3A4. Segueix un procés de N-desmetilació i posteriorment una ciclació que dona lloc als metabòlits EDDP (2-etilè-1,5 dimetil 3-3- difenilpirrolidina) i EMDP (2-etil-5-metil-3-3-difenilpirrolina). Els metabòlits principals resultants de la metabolització són excretats per l'orina i la bilis juntament amb petites quantitats del compost no alterat. La quantitat de metadona excretada per l'orina augmenta quan aquesta s'acidifica.

La velocitat del metabolisme de la metadona està mediatitzada per l'enzim CYP 3A4, lloc primari de desmetilació. L'activitat d'aquest enzim està influïda per factors genètics i ambientals i per alguns fàrmacs, fins i tot, s'ha descrit la possibilitat d'inhibició d'aquest subsistema per la mateixa metadona.

La capacitat de la metadona per inhibir el citocrom P450 2D6 pot afectar el metabolisme d'altres fàrmacs, com el propranolol, alguns opiacis (codeïna, dextrometorfan), certs antipsicòtics i alguns antidepressius, que utilitzen aquest sistema de biotransformació. A més, indueix el seu propi metabolisme per activació de l'enzim CYP 1A2.

Arriba a un estat d'equilibri, estat de concentració caracteritzat per un nivell pla i constant amb mínimes fluctuacions, *steady state*, després d'alguns dies de tractament amb una administració diària. Les fluctuacions de la concentració a la sang són mínimes al llarg del dia i sovint se situen per sota del 50 % de la concentració total.

La metadona s'uneix a les proteïnes en diferents teixits, incloent-hi el cervell. Amb l'administració repetida es produeix una acumulació gradual a nivell tisular. Quan s'interromp l'administració, es mantenen concentracions baixes al plasma, degudes a la lenta alliberació en indrets d'unió extravasculares; aquest procés probablement és el responsable de la síndrome d'abstinència lleu però prolongada.

La semivida plasmàtica és de 24-36 hores encara que hi ha importants diferències segons l'edat.

2. Interaccions farmacològiques en pacients en tractament de manteniment amb metadona

Els subjectes inclosos en programes de manteniment són una població d'especial interès en l'estudi de les interaccions medicamentoses, ja que les seves conseqüències poden ser fonamentals per a l'adherència al programa i, fins i tot, per a la salut del pacient. A més, en aquest grup la possibilitat d'interaccions és alta a causa de la concurrència d'una sèrie de factors:

- La ingestió de medicaments no prescrits.
- La presa d'altres substàncies que modifiquen l'efecte dels fàrmacs (cas de l'alcohol).
- El tractament concomitant de patologies associades, entre les quals destaquen per la seva alta incidència, les d'origen infeccioses, particularment la infecció del VIH i infeccions associades, atesa la freqüent història de conductes de risc.
- La possibilitat, no desestimable, de la coexistència de lesions dels òrgans implicats en l'eliminació dels fàrmacs de l'organisme, sobretot del fetge, com a conseqüència de la seva història toxicològica (efectes hepatotòxics de substàncies d'abús i adulterants) o patològica (hepatopaties cròniques per infecció vírica, cirrosi, etc.).

Tot això justifica la necessitat d'una especial atenció a les interaccions, així com a l'aparició d'efectes indesitjables en aquests subjectes. Es recomana per tant que davant de l'aparició d'efectes inesperats en el tractament amb metadona, sempre s'investigui apropiadament l'existència d'una possible interacció farmacològica.

Les interaccions més comunes observades a la pràctica són farmacodinàmiques, degudes principalment als efectes addictius de diferents fàrmacs sobre l'SNC, encara que també pot presentar interaccions farmacocinètiques importants.

2.1. Interaccions farmacodinàmiques de la metadona

2.1.1. Benzodiazepines (BZD)

Les BZD no semblen alterar el metabolisme de la metadona encara que provoquen una sedació pronunciada quan s'administren conjuntament. Aquest efecte no és sorprenent si tenim en compte que, tant la metadona com les BZD són depressors de l'SNC, i es poden sumar els efectes sedants (Drummer i col·l. 1992).

Encara que no existeixen estudis específics sobre les interaccions entre metadona i les BZD, les interaccions entre opiacis i les BZD no es limiten a una suma dels efectes sedants. Hi ha altres tipus d'interacció, així la inducció a la inconsciència per BZD pot ser inhibida per dosis baixes de naloxona, antagonista opiàci, i potenciada per dosis baixes de alfentanil, agonista opiàci.

Recolzant l'existència d'una interrelació entre aquests fàrmacs, s'ha demostrat experimentalment que els agonistes benzodiazepínic són capaços d'atenuar alguns símptomes de la síndrome d'abstinència a opiacis, i que en aquesta acció pot haver-hi una participació d'altres sistemes (Valverde i col·l. 1995).

2.1.2. Antipsicòtics

Les possibles interaccions en el tractament simultani amb antipsicòtics i metadona són relativament nombroses. Així la inhibició de la motilitat gastrointestinal pels antipsicòtics amb activitat anticolinèrgica (fonamentalment els neuroleptics clàssics, en especial les fenotiazines) pot originar modificacions en l'absorció, i per tant, en les concentracions plasmàtiques d'altres substàncies d'administració oral com la metadona. Igualment, els antipsicòtics, pel seu caràcter depressor de l'SNC, poden augmentar la capacitat d'altres substàncies depressores de l'SNC, entre les quals, els opiacis.

Per altra banda, determinats antipsicòtics que són metabolitzats a través de l'isoenzim P450 2D6, com haloperidol, perfenazina, risperidona i tioridazina, poden veure inhibir el seu metabolisme per la metadona, amb un possible augment dels seus efectes indesitjables com a conseqüència de l'increment de les concentracions plasmàtiques.

Malgrat això, les dades clíniques disponibles són escasses.

2.2. Interaccions farmacocinètiques de la metadona

2.2.1. Antidepressius

Si considerem, en primer lloc, els antidepressius tricíclics clàssics, s'ha pogut constatar que la metadona pot augmentar les concentracions plasmàtiques de la desipramina, i fins i tot, duplicar-les (Maany i col·l. 1989).

D'entre els diferents ISRS, són la fluvoxamina i la fluoxetina de les quals tenim més informació sobre la seva associació amb la metadona, possiblement pel seu ampli ús. La fluvoxamina incrementa d'una manera marcada les concentracions de metadona, i pot arribar-se al punt que en suprimir bruscament l'antidepressiu, es declari una síndrome d'abstinència a opiacis.

L'associació amb fluoxetina ocasiona un cert increment en les concentracions plasmàtiques de metadona que, tot i això, són de menor magnitud que en el cas de la fluvoxamina, i per tant, és improbable que tingui una repercussió clínica important.

També és possible la relació inversa, ja que la metadona pot inhibir el citocrom P450 2D6, d'una forma més marcada, en els usuaris de metadona que en la resta de la població. Per tant, pot alterar el metabolisme dels antidepressius que fan servir aquest sistema com l'amitriptilina, la clorimipramina, la imipramina, la maprotilina, la fluoxetina, la paroxetina, la mianserina, la trazodona i la venlafaxina i col·laborar a una resposta exagerada o toxicitat inesperada a aquests fàrmacs.

Taula 3. Interaccions entre fàrmacs antidepressius i metadona

Fàrmac	Mecanisme d'acció	Efecte	Recomanació
Fluoxetina	Inhibició enzimàtica	Lleuger augment MTD	Sense rellevància clínica
Fluvoxamina	Inhibició enzimàtica	Augment MTD i SAO	Disminuir dosis MTD
Desipramina	Inhibició enzimàtica	Augment desipramina	Disminuir dosis desipramina
Imipramina	Inhibició enzimàtica	Augment MTD	Disminuir dosis MTD
Nortriptilina	Inhibició enzimàtica	Augment MTD	Disminuir dosis MTD
Maprotilina	Inhibició enzimàtica	Augment MTD	Disminuir dosis MTD
Clomipramina	Inhibició enzimàtica	Augment MTD	Disminuir dosis MTD
Sertralina	Inhibició enzimàtica	Lleuger augment MTD	Sense rellevància clínica
Paroxetina	Inhibició enzimàtica	Lleuger augment MTD	Sense rellevància clínica
Citalopram	Inhibició enzimàtica	Lleuger augment MTD	Sense rellevància clínica

Abreviatures: (MTD) metadona, (SAO) síndrome d'abstinència a opiacis.

2.2.2. Liti

Atès el conegut estret marge terapèutic del liti, qualsevol interacció farmacocinètica en la qual es pogués veure implicat és d'especial importància. Hi ha, però, poques dades clíniques que ens permetin preveure els efectes del tractament amb sals de liti sobre el tractament amb metadona o viceversa.

2.2.3. Antiepilèptics

Alguns fàrmacs antiepilèptics com els barbitúrics (fenobarbital, metilfenobarbital i primidona), la carbamazepina i la fenitoïna són inductors del citocrom P450. Com a conseqüència, les concentracions de metadona poden veure's reduïdes en el cas d'ús simultani, fet que es tradueix en una disminució del seu efecte, que de vegades arriba a tenir rellevància clínica, ja que apareixen símptomes d'abstinència i es requereix un augment de la dosi de l'opiàci (Tong i col·l. 1981; Liu i col·l. 1984; i Saxon 1989).

D'entre els fàrmacs citats destaca la fenitoïna, que amb el seu ús durant el TMM pot desencadenar símptomes d'abstinència d'una intensitat tan gran que en resulta impossible el control, tot i augmentar substancialment la dosi de metadona. Entre els mecanismes amb transcendència clínica implicats en l'augment d'eliminació de metadona per fenitoïna no només hi participa l'acceleració del metabolisme de l'opiàci per inducció enzimàtica, sinó també l'augment de l'excreció urinària del metabòlit principal de la metadona per aquest fàrmac. Així, per evitar l'aparició de SAO al final del dia en subjectes que prenen simultàniament fenitoïna, pot ser necessària l'administració de metadona dos cops al dia. Una altra opció és canviar l'estratègia terapèutica antiepilèptica.

Entre els antiepilèptics clàssics, l'àcid valproic no té efecte inductor enzimàtic. Contràriament, presenta, fins i tot, un efecte inhibidor enzimàtic que tendeix a augmentar la fracció lliure i els efectes d'altres fàrmacs, però que no sembla afectar els agonistes o antagonistes opiàcis. Per això, en cas de necessitar-se un tractament antiepilèptic en una persona en TMM, l'àcid valproic podria ser una alternativa i de fet una elecció. S'ha demostrat que la substitució de fenitoïna per valproic permet una reducció ràpida i important de la dosi de metadona. Malgrat tot, cal recordar la possibilitat que es produeixin efectes secundaris hepàtics greus i importants deguts a aquest compost, que poden sumar-se a una afectació hepàtica prèvia d'origen diferent.

Una altra possibilitat terapèutica és la utilització d'algun dels nous antiepilèptics, en especial la vigabatrina, lamotrigina o gabapentina, els quals tenen un perfil farmacocinètic totalment diferent, i en què no s'han descrit efectes sobre el metabolisme hepàtic, al qual estan sotmesos escassament. Per això serien, en principi, més segurs des del punt de vista farmacocinètic. La recent introducció d'aquests fàrmacs al mercat farmacèutic justifica parcialment la inexistència de descripcions clíniques de reaccions amb opiàcis.

Taula 4. Interaccions entre fàrmacs anticonvulsivants i metadona

Fàrmac	Mecanisme d'acció	Efecte	Recomanació
Fenitoïna	Inducció enzimàtica	Disminueix MTD	Augmentar dosis MTD
Fenobarbital	Inducció enzimàtica	Disminueix MTD	Augmentar dosis MTD
Carbamazepina	Inducció enzimàtica	Disminueix MTD	Augmentar dosis MTD
Valproic sòdic	No		
Lamotrigina	No		
Vigabatrina	No		
Gabapentina	No		

2.2.4. Antituberculosos

La rifampicina produeix una ràpida inducció del citocrom P450 i disminueix les concentracions plasmàtiques de metadona un 70 %. La semivida plasmàtica de la metadona no es modifica, però disminueixen les concentracions plasmàtiques i l'àrea sota la corba (AUC) de la metadona. En conseqüència, pot presentar-se una síndrome d'abstinència, els primers símptomes de la qual es detecten a partir de la primera setmana de tractament concomitant (Borg i col·l. 1995).

La rifampicina no altera la cinètica de la metadona (Brown i col·l.1996).

2.2.5. Fàrmacs antiVIH

La teràpia antiVIH es basa en l'administració d'inhibidors de la transcriptasa inversa i d'inhibidors de la proteasa (IP). En la taula 5 es detallen els fàrmacs antiVIH comercialitzats a Espanya pel seu mecanisme d'acció.

2.2.5.1. Inhibidors de la transcriptasa inversa, anàlegs dels nucleòsids (INTI)

Els anàlegs a la transcriptasa inversa no es metabolitzen pel sistema enzimàtic P-450. La zidovudina i l'abacavir són glucoronitzats i la didanosina, l'estavudina, la zalcitabina i la lamivudina s'eliminen per excreció renal.

La zidovudina no afecta el metabolisme de la metadona, però sí a la inversa. Així la metadona, per la seva capacitat inhibidora de la glucoronoconjugació, incrementa l'AUC de la zidovudina un 43 % (Schwartz i col·l. 1992). A més, en un altre estudi es va constatar que l'aclariment renal de la zidovudina disminuïa un 45 % en presència de metadona (McCance-Katz i col·l. 1998).

Recentment s'ha comprovat que l'AUC de didanosina disminueix un 41 % i en el cas de l'estavudina un 27 % en presència de la metadona, possiblement per un alentiment de l'absorció i un augment durant el primer pas (Rainey i col·l. 1999).

Taula 5. Classificació dels fàrmacs antiretrovirals

Mecanisme d'acció	Principi actiu
Inhibidors nucleòsids de la transcriptasa inversa (INTI)	Zidovudina (AZT) Estavudina (d4T) Didanosina (ddl) Zalcitabina (ddC) Lamivudina (3TC)
Inhibidors no nucleòsids de la transcriptasa inversa (INNTI)	Nevirapina (NVP) Delavirdina (DLV) Efavirenz (EFV)
Inhibidors de proteasa (IP)	Abacavir (ABV) Indinavir (IDV) Ritonavir (RTV) Saquinavir (SQV) Nelfinavir (NFV)

2.2.5.2. Inhibidors de la transcriptasa inversa no anàlegs als nucleòsids (INNTI)

Els inhibidors no nucleòsids de la transcriptasa inversa es metabolitzen al CYP3A4 i, per tant, existeix un risc potencial d'interaccions amb la metadona. La nevirapina és inductora d'aquest isoenzim i desencadena síndrome d'abstinència amb opiacis (SAO) en pacients amb el VIH en tractament crònic amb metadona. Els primers símptomes d'abstinència es manifesten ja des de la primera setmana d'iniciar la teràpia amb nevirapina i disminueixen en incrementar la dosi diària de metadona. Quan s'interromp la teràpia amb nevirapina, l'activitat de l'isoenzim CYP 3A4 es recupera al nivell de preinducció en 14 dies, i per això és convenient monitorar els nivells de metadona per prevenir una sobredosificació (Altice i col·l. 1999). La delavirdina és inhibidora i l'efavirenz és inductor/inhibidor d'aquest citocrom. També s'han comunicat casos de privació opiàcia amb efavirenz (Pulido i col·l. 1999).

2.2.5.3. Inhibidors de la proteasa (IP)

Els inhibidors de la proteasa també són metabolitzats primàriament, igual que la metadona, a l'isoenzim CYP 3A4 (Woody i col·l. 1997).

El ritonavir va ser un dels primers a estudiar-se. Els primers estudis *in vitro* van evidenciar una inhibició de la N-demetilació de la metadona, i per això existiria un risc potencial que es produïssin interaccions clínicament rellevants derivades d'un increment de les seves concentracions plasmàtiques (Iribarne i col·l. 1998). Per altra banda, quan s'administrà ritonavir a voluntaris sans, això va provocar una disminució de l'AUC i del màxim de concentracions plasmàtiques de metadona del 36 % i 38 % respectivament, sense modificar-ne la semivida plasmàtica (Hsu i col·l. 1998). Aquesta discrepància entre

els estudis *in vitro* i *in vivo* sembla indicar que el ritonavir té propietats inductores enzimàtiques, a més a més del seu caràcter inhibidor del metabolisme. A hores d'ara, es creu que els efectes del ritonavir estan condicionats pel CYP 3A4 que és un inductor/inhibidor del CYP 3A4.

En un estudi realitzat en pacients amb VIH en TMM (Beauverie i col.l. 1998), les concentracions de metadona en estat estacionari no es van modificar després d'addicionar a la teràpia indinavir i saquinavir; sinó que, després de l'addició de ritonavir i nelfinavir, les concentracions de metadona van disminuir entre un 40 % i un 50 %.

Taula 6. Interaccions entre fàrmacs antiVIH i metadona

Fàrmac	Mecanisme d'acció	Efecte	Recomanació
Zidovudina (AZT)	Inhibició glucoronidació	↑ AZT	Monitorar toxicitat hematològica
Didanosina (ddl)	↓ absorció i ↑ efecte primer pas	↓ ddl	↑ dosi ddl
Estavudina (d4T)	↓ absorció i ↑ efecte primer pas	↓ d4T	Sense rellevància clínica
Ritonavir (RTV)	Inducció/inhibició enzimàtica	Possible ↓ MTD o SAO	Monitorar eficàcia/toxicitat MTD
Abacavir (ABV)	Inducció enzimàtica	↓ MTD o possible SAO	Monitorar eficàcia MTD
Indinavir (IDV)	No		
Nelfinavir (NFV)	Inducció enzimàtica	↓ MTD	↑ dosi MTD
Saquinavir (SQV)	No		
Nevirapina (NVP)	Inducció enzimàtica	↓ MTD o SAO	↑ dosi MTD
Delavirdina (DLV)	Inhibició enzimàtica	↑ MTD	Monitorar toxicitat MTD ↓ dosi MTD
Efavirenz (EFV)	Inducció/inhibició enzimàtica	Possible ↓ o ↑ MTD	Monitorar eficàcia/toxicitat MTD

Abreviatures: (MTD) metadona; (SAO) síndrome d'abstinència a opiacis.

D'altra banda, cal considerar que quan un pacient en manteniment amb metadona inicia un tractament amb fàrmacs antiVIH, una sèrie d'efectes secundaris d'aquests fàrmacs poden induir erròniament a creure que el pacient presenta símptomes d'abstinència. En general, pot aparèixer simptomatologia gastrointestinal molt inespecífica com nàusees, vòmits, diarrea i dolors abdominals amb tots els IP i els inhibidors no nucleòsids de la transcriptasa inversa. A més, amb aquest últim grup es pot presentar insomni que el pacient interpreta com una infradosificació de metadona.

De les reaccions adverses en els inhibidors no nucleòsids de la transcriptasa inversa és comuna el *rash* cutani, que sol aparèixer durant les 3-6 primeres setmanes de tractament, i, a més, l'efavirenz pot desencadenar alteracions a nivell de l'SNC com ansietat, trastorns del son, irritabilitat i dèficit d'atenció.

2.2.6. Alcohol

Estudis experimentals demostren que el consum crònic d'alcohol redueix tant l'AUC com la semivida plasmàtica de la metadona, i per tant, els seus efectes farmacològics. Contràriament, la intoxicació aguda per alcohol provoca una inhibició dels enzims microsomals hepàtics que potencia els efectes de la metadona.

2.2.7. Fàrmacs interdictors de l'alcohol. Disulfiram

L'ús del disulfiram per al tractament de l'alcoholisme associat al tractament substitutiu amb metadona pot suposar l'aparició d'alguna simptomatologia d'abstinència, ja que augmenta lleugerament l'excreció urinària del metabòlit actiu de la metadona. Una estreta vigilància clínica sembla suficient sense que calgui ajustar-ne la dosi (Schlatter i col·l. 1999).

Taula 7. Fàrmacs contraindicats en tractaments de manteniment amb metadona per precipitar l'abstinència

Fàrmac	Acció farmacològica i ús
Naltrexona	Bloqueig dels efectes opíodes / Antagonista opioide utilitzat en el tractament de l'alcoholisme i la dependència d'opiacis
Buprenorfina	Agonista parcial
Butorfanol	Medicament analgèsics amb activitat antagonista opioide
Pentazocina	Agonista parcial
Tramadol	Analgèsic sintètic (no es considera un antagonista opioide, però disminueix les concentracions d'opiacis.)
Naloxona	Antagonista opioide. Reverteix els efectes opiacis /tractament de la intoxicació aguda per opiacis

Taula 8. Fàrmacs que poden disminuir les concentracions plasmàtiques de la metadona o els seus efectes

Fàrmac	Acció farmacològica i ús
Barbitúrics	Hipnosedants/anticomicials
Carbamazepina	Anticomicial, eutimizant i neuràlgia del trigemin
Alcohol	Depressor de l'SNC
Fenitoïna	Anticomicial
Rifampicina	Tuberculosi
Acidificadors urinaris	Mantenen el calci soluble, vitamina C

Taula 9. Fàrmacs que poden augmentar les concentracions plasmàtiques de la metadona o els seus efectes

Fàrmac	Acció farmacològica i ús
Amitriptilina	Tractament de la depressió i de l'ansietat
Cimetidina	Antagonista H2 per al tractament de l'ulcus gàstric o duodenal i del reflux gastroesofàgic
Diazepam	Tractament de l'ansietat i com a miorelaxant
Etanol	Consum agut
Fluvoxamina	ISRS/tractament de la depressió i trastorn obsessiu
Ketoconazole	Antifúngic
Alcalinitzadors urinaris	Tractament de la litiasi renal

3. Efectes indesitjables de la metadona

Els efectes indesitjables són similars als de la morfina. En general són mínims i relativament tolerables, destaquen la constipació (en el 20 % dels pacients fins i tot persisteix després de 3 anys d'haver iniciat el tractament) i l'augment de la sudoració (50 % dels pacients). També pot produir limfocitosi i augment de les concentracions plasmàtiques de prolactina, albúmina i globulines.

Els pacients inclosos en un TMM desenvolupen una tolerància parcial als efectes de nàusees, anorèctics, miòtics, sedants, depressors respiratoris i cardiovasculars de la metadona. En alguns pacients, la tolerància a la metadona es desenvolupa més lentament que a la de la morfina, especialment respecte als efectes depressors. Malgrat tot, això pot estar relacionat en part amb els efectes acumulatius del compost o dels seus metabòlits.

4. Conclusions

Segons la literatura científica, el perfil farmacològic de la metadona caracteritzat per la bona absorció per via oral i l'estabilitat de les concentracions plasmàtiques, després de repetir l'administració sense tenir símptomes d'abstinència durant un interval d'un dia entre les dosis, determina que s'empri extensament com a tractament substitutiu de manteniment en la dependència d'opiàcis.

Capítol 4

Elaboració i presentacions

JOSÉ A. DEL VILLAR RUIZ DE LA TORRE

El clorhidrat de metadona, (6-dimetil-4, 4-difenil-3-heptanona) va ser sintetitzat per primera vegada l'any 1938 a Alemanya, a l'I.G. Farbenindustrie (Hoechst-am-Main), per Max Eisleb i Gustav Schaumann. Rebé el número inicial Hoechst 10.820 i el nom de Polamidó. Aquest fou un dels resultats que van tenir els esforços per aconseguir analgèsics potents de forma sintètica, sense dependre de l'extracció de morfina de la seva font natural, la planta adormidora (*Papaver somniferum*), cultivada i convertida en opi a zones de problemàtic accés per a l'Alemanya de la II Guerra Mundial, a causa del tall de les vies de subministrament per part dels aliats.

El clorhidrat de metadona és un compost racèmic. A Alemanya s'utilitza la forma *-l*, que resulta 8-50 vegades més activa que la *-d*. A d'altres països, entre els quals els EUA i Espanya, s'utilitza la forma racèmica (*d, l*) fet pel qual, en igualtat de pes, aquesta darrera és molt menys activa. Una situació que cal tenir en compte són els casos de pacients que hagin de realitzar desplaçaments entre països que emprin diferents enantiòmers i per tant, diferents potències d'acció per a un mateix pes de producte.

La forma *d*-metadona conserva l'acció depressora respiratòria significativa i la capacitat additiva, però no posseeix l'activitat antitussígena. La forma racèmica és una pols blanca, amb un gust molt amarg, soluble a l'aigua (12 g/100 ml), excepte en l'alcohol, i pràcticament insoluble en èter o glicerol.

Per a la teràpia de manteniment, les preparacions farmacèutiques es presenten en forma preferentment líquida (solució i xarop) o bé sòlida (comprimits i càpsules). En la literatura internacional, en general, es fa referència a la preparació oral líquida amb més freqüència que a la sòlida. Això es deu probablement al fet que, en primer lloc, amb la forma líquida resulta força més fàcil administrar una àmplia gamma de dosificacions i, en segon lloc, és menys susceptible del tràfic il·legal.

Per una banda, l'administració de metadona per via oral en forma sòlida (comprimits) és una alternativa que pot ser útil per a determinats pacients (vegeu les especificacions a l'annex 1: *"Recomanacions per a l'administració i el control de Metasedin®, comprimits per a tractaments de manteniment amb metadona"*). D'altra banda, la preparació líquida de metadona clorhidrat per a l'administració oral té diferents versions que van des de la simple dissolució del principi actiu en aigua, fins a les més sofisticades amb edulcorants, saboritzants, conservants, estabilitzadors de pH, etc.

En aquest sentit, la farmacopea americana (USP 23) admet dues formes de solució de metadona oral: una amb 10 mg/ml (1 %), i l'altra amb 1 mg/ml (0,1 %). Així mateix, hi ha altres formulacions que poden trobar-se a la British Pharmacopoeia (BP), Extra Pharmacopoea Martindale, British

Formulary, etc. L'elecció d'una formulació o d'una altra dependrà de: 1) les circumstàncies en les quals es pretén administrar, 2) les possibilitats reals d'elaboració ja que, per exemple, si per les característiques de fabricació i de distribució es preveu que passaran més de 4 setmanes des de l'elaboració de la solució fins al seu consum per part del pacient, caldrà afegir-hi conservants. Això comporta establir el pH per evitar l'alcalinització que produeixen els conservants més habituals, com ara els de tipus parabens (*parahidroxibenzoats de metil -etil -propil...*) ja que el clorhidrat de metadona no és estable per damunt de PH 6). Per tant, en aquest cas la formulació serà més complexa.

Per altra banda, la concentració de la solució estarà en relació amb el tipus de pacient (en manteniment estable, en lenta disminució, en règim de dosi baixa, etc.) i amb les característiques de la prescripció, dosificació/dispensació, i nombre de pacients inclosos en el programa. Així, per exemple, per a un grup nombrós de pacients amb dosis estables, properes a la mitjana de 70-80 mg/dia (o superiors), poden emprar-se concentracions d'intermèdies a altes (5 mg/ml i 10 mg/ml). D'aquesta manera cal menys volum total de solució que s'ha elaborat i l'error que es pugui cometre amb els mitjans manuals o automatitzats de dosificació és menys apreciable. Aquest seria el cas de programes extensos (més de 50 pacients per dia en el mateix punt de dispensació).

En l'altre extrem, grups reduïts de pacients, amb dosis en progressiva disminució o estables baixes (menys de 20 mg/dia), poden beneficiar-se de solucions de concentració baixa (1 mg/ml i 2 mg/ml). D'aquesta manera, cal un major volum de solució total, però això queda compensat per un nombre de pacients reduït i per la major exactitud en la dosificació requerida per les dosis baixes. Aquest seria el cas de programes a centres petits, oficines de farmàcia i subgrups de pacients en dosis decreixents dins de programes més amplis.

1. Fórmules per a l'elaboració de la solució de metadona

A mode orientatiu, es proposen dues fórmules per a l'elaboració de la solució oral de metadona clorhidrat: 1) l'elaboració sense conservants i 2) l'elaboració amb conservants.

La solució oral de metadona clorhidrat sense conservants (vegeu la taula 1) és la més senzilla i, de fet, és l'adoptada pel Pla municipal de manteniment amb metadona de Barcelona des de l'any 1991.

L'addició de lleixiu en la proporció indicada no modifica el pH de forma apreciable. En canvi, el clor lliure residual és un medi addicional de protegir la solució durant la preparació i envàs per al seu transport.

Taula 1. Solució oral de metadona clorhidrat (elaboració sense conservants)

Composició per a 1 ml		
Metadona clorhidrat	5 mg*	al 0,5 %
Aspartà	2,5 mg	al 0,25 %
Aigua destil·lada / desmineralitzada	fins a 1 ml	
Cal afegir a l'aigua 2 gotes de lleixiu comercial** per litre abans de dissoldre la metadona. Nota: A temperatura ambient la dissolució es realitza millor amb una agitació contínua d'uns 10-15 minuts.		

* Concentració utilitzada pel TMM de Barcelona.

** Lleixiu qualificat com a "apte per a la desinfecció de l'aigua".

L'aspartà és un edulcorant sintètic, l'ús del qual ha estat aprovat en alimentació per diferents organismes internacionals com la Food and Drug Administration, l'Organització Mundial de la Salut, etc. La proporció que apareix a la fórmula és l'adequada per simular el gust del xarop simple. No aporta calories a la solució. Tot i això, per la seva composició (un pèptid format per una molècula d'àcid aspàrtic i una altra de fenil-alanina) està contraindicat en pacients amb fenilcetonúria.

Comercialment, l'aspartà es presenta en dues versions: en pols i en forma de granulat. Tot i que aquest últim triga una mica més a dissoldre's, resulta més còmode durant la seva manipulació, ja que presenta una menor tendència a produir aerosols que la presentació en pols. Tot i això, es recomana pesar i manipular les substàncies amb protecció de mascareta i guants. Aquesta fórmula té una estabilitat química d'uns mesos, però com que no inclou conservants s'aconsella no utilitzar-la més enllà de 3 setmanes des de la seva preparació, ja que podria produir-se un desenvolupament microbiològic. De tota manera, en condicions de manipulació higiènica, només es pot esperar la contaminació per fongs i mesòfils. Per altra banda, l'addició de suc de fruita redueix l'estabilitat a una setmana.

El Pla municipal de manteniment amb metadona de Barcelona té protocol·litzat que cada lot de solució de metadona passa un control de qualitat de producte acabat, amb anàlisi quantitativa i control microbiològic, segons les normes United States Pharmacopea (USP). Els controls es porten a terme en el Laboratori Municipal de Barcelona¹.

Es recomana guardar la solució en flascons de color topazi, en un lloc fresc i fosc. Només es considera necessari guardar-la a la nevera en zones o èpoques de temperatura superior als 25°C o 30°C, tant per afavorir la conservació com per evitar evaporacions que implicarien un augment de concentració del preparat².

¹ Certificat d'acreditació núm.227/LE459. Anàlisis químiques i microbiològiques en productes agroalimentaris i aigües, atorgat per la Entidad Nacional de Acreditación (ENAC), d'acord amb els criteris de la norma UNE-En ISO/IEC 17025:2000.

² La publicació de la primera edició del Formulario Nacional, quan ja estava redactat aquest document, ens porta a aclarir que la fórmula de solució de metadona que aquí es descriu reflecteix l'experiència prèvia, de més de 10 anys, en el Pla municipal de manteniment amb metadona de Barcelona. El Formulario Nacional descriu la "Solució al 1 % de hidroclouru de Metadona".

La segona solució és un altre dels exemples a la literatura internacional d'una adaptació de la fórmula que inclou conservants, estabilitzadors del pH, sabo-ritzants i colorants (vegeu la taula 2). En aquestes condicions la caducitat es prolonga fins a 4 mesos.

Taula 2. Solució oral de metadona clorhidrat amb conservants (elaboració amb conservants) (Ching, 1989)

Composició per a 100 ml		
Metadona clorhidrat	500 mg	(al 0,5 %)
	100 mg	(al 0,1 %)
o bé, altres alternatives	200 mg	(al 0,2 %)
	1000 mg	(a l'1,0 %)
Essència de llimona		0,2 ml
Xarop simple		0,3 ml
Glicerina		10 ml
Parabens (metil + propil paraben)		0,1 %
Àcid cítric		1 g
Aigua destil·lada/desmineralitzada		fins a 100 ml

L'addició de l'àcid cítric proveeix el pH necessari per a l'estabilitat de la metadona, ja que en cas de no fer-se així, aquesta podria precipitar-se per l'efecte de l'elevació de pH que provoquen els conservants (els parabens ja anomenats).

2. Normes per a l'elaboració de la solució de metadona

2.1. Higiene i seguretat

Com en tota preparació galènica d'administració oral, durant l'elaboració cal prendre les precaucions adequades per tal d'evitar la contaminació amb gèr- mens patògens.

El local destinat a la seva fabricació (i a la d'altres formes galèniques) ha d'es- tar convenientment diferenciat de les altres activitats del servei de farmàcia o oficina de farmàcia que l'elaboren. No és permès fumar o menjar en aquest local.

Cal tenir cura de la neteja del terra, lleixes i parets enrajolades mitjançant l'ús d'aigua amb lleixiu comercial afegit (100 ml de lleixiu comercial amb/sense detergent- 80g de Cl lliure/litre- per a un cubell d'aigua de 8l). Freqüència: terra i lleixes, abans i després de cada fabricació i un cop a la setmana sempre; parets enrajolades, cada 15 dies.

El material de preparació (matrassos, varilles, agitadors, embuts, etc.) cal que es netegi amb atenció, i just abans de fer-lo servir, cal esbandir-lo amb solució

de lleixiu amb aigua, i deixar-lo uns minuts per tal que s'escorri, sense assecar-lo. Un cop acabada l'elaboració cal procedir de manera idèntica i guardar el material en un indret preservat de la pols.

Cal tractar de la mateixa manera els envasos d'emmagatzemament i/o transport del preparat, així com les parts dels dosificadors/dispensadors (manuais o automàtics) que estiguin en contacte directe amb la solució de metadona.

El personal encarregat de l'elaboració del preparat s'ha de rentar les mans abans del procés i ha de portar una bata reservada per a aquesta activitat.

És recomanable pesar les substàncies i manipular-les durant la preparació amb guants i mascareta.

La porta, les finestres i l'aire condicionat del local d'elaboració cal que estiguin tancats durant el procés. Cal evitar moviments d'entrada i sortida de persones durant el procés i que s'estigui en el local amb la roba del carrer.

2.2. Envasat

S'han d'utilitzar flascons o contenidors de color topazi o opacs, prèviament desinfectats amb la solució de lleixiu ja esmentada. Cal etiquetar-los convenientment per a la correcta identificació.

2.3. Transport

En els casos en els quals el local destinat a la dispensació estigui allunyat del centre de preparació, es posarà especial esment a embalar els envasos o col·locar-los de manera que no es trenquin i no hi hagi fuites de líquid. És convenient el segellat dels envasos de manera que se'n pugui demostrar la integritat en finalitzar el transport.

Cal evitar que durant el procés de transport, el preparat s'exposi a temperatures altes.

2.4. Conservació

La conservació de cada solució dependrà de la fórmula (vegeu l'inici del capítol).

2.5. Control de qualitat del producte acabat

Segons la USP, s'admet una variació en la concentració final de la solució de metadona del $\pm 10\%$. Tot i això, una elaboració feta amb cura, comptant amb els elements de control de pes i volum adequats, dona concentracions finals amb variacions de menor rang que el $\pm 5\%$. Per altra banda, cal procurar una variació més reduïda per tal d'evitar problemes de dosificació que puguin ser copsats pel pacient (en especial per dosi insuficient). Així, cal que la concentració final s'estableixi entre 4,75 mg i 5,25 mg/ml. Analíticament es determinarà la concentració final mitjançant una espectrofotometria ultraviolada (292nm) davant un patró de metadona.

2.6. Control legal

Com qualsevol altra preparació de medicaments elaborada com a fórmula magistral, la solució oral de metadona requereix ser preparada per un farmacèutic o amb el seu control directe, el qual actuarà com a garant de la fórmula. Així mateix, i com que la metadona està inclosa en la llista d'estupefaents, n'ha de ser el responsable de l'adquisició, emmagatzemament, elaboració i dispensació de la solució. Per això, caldrà portar a terme un sistema de suport documental de tots els moviments que experimenta aquesta substància mentre estigui sota la seva responsabilitat.

3. Conclusions

L'elaboració d'una solució de metadona s'ha de dur a terme tenint en compte les normes d'higiene i seguretat d'elaboració de tota preparació galènica d'administració oral.

És aconsellable un grau de consens dels criteris en aquest terreny, ja que si, per diferents motius, el pacient ha de deixar el seu centre de dispensació per un altre, on empren una altra fórmula de la solució, sol manifestar disgust i, sobretot, inseguretat en el tractament a causa del canvi de gust, aspecte, etc. de la preparació. Precisament per les característiques d'aquests pacients, val la pena disminuir els factors que puguin constituir motiu de rebuig del tractament, o causa de discussió amb el metge prescriptor o el personal de dispensació.

Resulta més pràctic utilitzar una única concentració, ja que això facilita el correcte seguiment i control i, d'aquesta manera, s'eviten confusions. Per les raons ja assenyalades i per l'experiència observada (també en d'altres països) resulta molt útil una concentració que podríem considerar intermèdia, com és la de 5 mg/ml. D'aquesta manera, es manipulen volums de solució raonablement manejables i el grau d'error habitual en el procés de dosificació és acceptable.

Si la preparació s'administra al pacient dins de les tres o quatre setmanes següents a la preparació, i aquesta compleix les normes d'higiene durant la manipulació, envasat, emmagatzemament i dispensació de la solució, l'addició de conservants es pot obviar.

Per tal de donar a tots els pacients un volum de solució final similar, de manera que no percebin diferències de volum, en el moment de l'administració, es barreja la solució amb sucs de fruites naturals o preparats sintètics amb saboritzants. Aquests preparats són els que disminueixen l'estabilitat de la medicació, per tant, cal consumir la barreja obtinguda dins de la setmana següent a la seva preparació.

II. Pràctica clínica

Capítol 5

Aspectes relacionats amb les creences i actituds dels professionals

MIGUEL DEL RÍO MEYER i PERE ANTON SOLER INSA

L'estudi de la correlació entre variables sociodemogràfiques dels pacients en TMM i els seus progressos durant el tractament són, en general, poc conclouents, i els resultats han estat d'escassa aplicació pràctica a causa, principalment, que són variables sobre les quals tenim un marge limitat d'intervenció. En canvi, els treballs sobre la correlació entre factors relacionats amb el tractament com, per exemple, l'adequació de la dosi, l'accessibilitat del centre o la diversitat dels serveis oferts i uns millors resultats esdevenen més esperançadors, entre d'altres coses, perquè el seu coneixement ens permet incidir sobre aspectes concrets de la intervenció i millorar la seva efectivitat.

El manteniment amb metadona comporta, més enllà de l'efecte farmacològic, una relació entre el pacient i diversos membres de l'equip que pot perllongar-se durant anys, al llarg dels quals cal establir una relació de cooperació encaminada a millorar el benestar físic, psicològic i social del pacient. Durant aquest període poden tenir lloc descompensacions psiquiàtriques, situacions de crisi psicosocial, recaigudes en el consum i fluctuacions en el grau de motivació del pacient per l'abstinència de drogues; aquest es pot trobar en conflictes de lleialtat entre la població més propera a l'ambient de consum i els valors defensats pels professionals del programa, i així el pacient corre el risc de sentir-se incomprès o refusat pels seus interlocutors al TMM. És responsabilitat dels professionals adaptar les seves actituds amb empatia a les circumstàncies i necessitats del pacient, tot combinant el manteniment del marc terapèutic amb les respostes adequades a cada situació i evitar projectar sobre el pacient la responsabilitat dels fracassos, sense recórrer a tòpics com "encara no està preparat per al tractament" o "està poc motivat".

Citant Payte: "la promoció d'un ambient agradable i acollidor en el qual els pacients siguin tractats amb dignitat, respecte i empatia constitueix una estratègia de retenció eficaç i sense costos que amb freqüència es passa per alt. En un bon programa hauria de regnar-hi l'afecte, i un bon programa hauria de representar un « port segur » en un procés de rehabilitació que sol comportar canvis radicals a l'estil de vida. Segons comuniquen els mateixos pacients, aquesta estratègia tan simple i òbvia no s'aplica de manera generalitzada (Payte i col·l. 1992).

L'objectiu d'aquest capítol és aprofundir en els diferents aspectes subjectius relacionats amb les creences i actituds dels professionals, i la seva influència sobre la naturalesa de la seva relació amb els usuaris i l'evolució dels tractaments.

1. Creences sobre el procés d'admissió en el tractament de manteniment amb metadona

La freqüència d'abandonament del tractament en el seu procés inicial ha estat motiu de preocupació a l'àmbit de la salut mental, en general, i especialment en el de les addiccions, Miller ((1985) i Stark (1990). Aquesta preocupació coexisteix amb la creença que el procés d'admissió al TMM contribueix a consolidar la motivació pel tractament, i així millorar els seus resultats, si bé no n'hi ha cap evidència.

També es creu que el procés d'admissió hauria de permetre a l'equip confirmar la indicació del tractament. Tot i això, els motius per a refusar l'admissió al TMM d'un dependent d'opiacis semblen cada vegada més discutibles. Per exemple, Bell i col·l. (1992) analitzaren l'evolució de 58 pacients refusats en la preadmissió del TMM, i van trobar-se que al cap de 2-3 anys, només dos mantenien una abstinència estable, mentre que 30 havien estat finalment admesos en un TMM i 3 havien mort. Van concloure afirmant que els criteris restrictius aplicats en aquest cas només havien servit per a diferir l'entrada dels pacients al circuit terapèutic i agreujar així la seva situació.

Els criteris d'admissió al TMM han evolucionat de les restriccions cap a la flexibilitat, i, a hores d'ara, se'n recomana un accés ràpid i simple, Langrod (1992). S'evoluciona des d'un sistema en el qual s'exigeix al pacient que s'adapti al model terapèutic per tal de poder-se'n beneficiar fins a un altre en el qual és el marc terapèutic el que s'adapta gradualment a les possibilitats i necessitats del pacient.

Des de fa anys, diversos estudis han ponderat els avantatges d'una fàcil accessibilitat al TMM. Analitzant l'evolució de 351 pacients inclosos al Treatment Outcome Prospective Study (TOPS), Condelli (1993) va trobar una correlació entre la facilitat d'accés al TMM i la retenció en el tractament. Yancovitz i col·l. (1991) van arribar a conclusions similars en un estudi prospectiu aleatoritzat que va incloure 301 pacients procedents d'una llista d'espera per a TMM distribuïts en dos grups, un amb accés immediat a un TMM amb serveis mínims (una entrevista mensual), i l'altre, mantingut durant 30 dies a la llista d'espera i amb entrevistes amb l'equip terapèutic i controls d'orina: observaren, en el primer grup, un descens significatiu del consum d'heroïna als 30 dies i una retenció en el tractament significativament més alta als 16 mesos.

En un altre estudi, Bell i col·l. (1994) compararen 89 pacients admesos segons un procés simplificat amb 74 que havien seguit el procés d'admissió habitual. Van trobar en aquests últims un risc doble tant pel que fa a l'abandonament durant els primers 400 dies com pel que fa al consum d'heroïna durant els 6 primers mesos; la diferència era molt significativa en ambdós casos. Per la seva banda, Maddux i col·l. (1995) van distribuir 186 pacients de forma aleatoritzada en dos grups per tal de comparar els efectes d'una admissió ràpida (1 dia) amb els d'una admissió lenta (14 dies) al TMM. Observaren un abandonament significatiu entre els admesos en 14 dies i una retenció posterior comparable entre els que van ser admesos de cada grup. Van concloure que

es podia reduir l'abandonament en la fase d'admissió mitjançant un procés simplificat, sense que aquest afectés negativament la posterior retenció en el tractament.

2. Creences sobre la suposada homogeneïtat de criteris en el si de l'equip

A hores d'ara, ja s'accepta la influència que tenen aspectes com la filosofia del programa, la seva política i els objectius del tractament, sobre el procés del tractament i, en conseqüència, sobre els seus resultats. Segons Lowinson i col·l. (1992), un TMM de qualitat hauria de guiar-se per polítiques i procediments clars i coherents, coneguts i compresos per tots els membres de l'equip. Tot i això, és freqüent que hi hagi una certa confusió sobre els objectius del centre i discrepàncies poc explícites entre els membres de l'equip respecte a la filosofia del tractament. Nurco i col·l. (1987) hi van trobar divergències en funció del grau de qualificació dels professionals, i suggeriren la necessitat de destinar més esforç a l'elaboració d'una "cultura d'equip" més coherent.

**Fomentar una "cultura d'equip",
millorant la definició dels objectius del programa.**

En un estudi de les creences i actituds de 177 professionals que pertanyien a 14 TMM de Nova York, Caplehorn i col·l. (1997) trobaren una correlació entre l'actitud favorable a la penalització del consum de drogues i l'orientació cap a l'abstinència, i destacaren el descobriment del fet que, mentre que l'objectiu oficial dels 14 centres era proporcionar un manteniment indefinit amb metadona, el personal menys qualificat tendia a recolzar les polítiques orientades cap a l'abstinència. L'estudi multicèntric de Ball i col·l. (1991) destacà la correlació entre la retenció en un TMM i variables, com ara, la clara definició de polítiques i procediments, i el que podríem anomenar la "retenció -o fidelitat- dels professionals". Possiblement la incoherència de filosofies de tractament, el *burnout* i la breu permanència de determinats membres de l'equip estan relacionades entre si, i, alhora, determinen una major rigidesa en el tracte amb els pacients i una menor retenció d'aquests en el tractament.

3. Creences sobre l'objectiu de l'abstinència

Tot i que no hi ha cap evidència a favor d'accelerar el procés cap a l'abstinència de metadona, persisteix encara una diversitat considerable entre programes i professionals pel que fa a considerar l'abstinència de qualsevol opiàci com un valor intrínsecament bo, fins al punt de constituir un objectiu prioritari. Per exemple, una anàlisi de les actituds dels terapeutes de diferents TMM de Nova York va mostrar que prop d'un 25 % era desfavorable al concepte de manteniment a llarg termini, mentre que l'altra meitat mantenia una posició

ambivalent, Magura i col·l. (2001). En un estudi multicèntric sobre 172 TMM, D'Aunno i col·l. (1992) trobaren que la meitat dels centres animava els pacients a desintoxicar-se ja en el transcurs del primer semestre de tractament, mentre que només un 25 % els ho plantejava a partir dels 12 mesos de tractament.

Un equip australià elaborà una escala amb l'objectiu d'analitzar aquests aspectes, i avaluà, en 10 TMM, les creences i actituds dels seus professionals en relació amb l'ús de drogues il·lícites, en general, l'objectiu de l'abstinència, el recurs a penalitzacions en diversos supòsits i els coneixements teòrics sobre la metadona. Va trobar-se amb una correlació entre la reprovació de l'ús de drogues i la tendència a prioritzar l'abstinència com a objectiu; i totes dues variables eren independents del nivell de coneixements sobre els efectes de la metadona. Per altra banda, bona part dels que mostraren estar ben informats sobre els beneficis de la metadona a nivell de reducció del consum de drogues, criminalitat i risc de mort, es van manifestar contraris al manteniment indefinit amb metadona, Caplehorn i col·l. (1996b). Els autors conclouen amb la hipòtesi que, tant els objectius terapèutics com el recurs a estratègies punitives, es basen més aviat en les creences personals sobre l'ús de drogues que en evidències científiques.

**Cal basar-se en criteris científics, i no en opinions personals,
a l'hora de considerar l'abstinència com a objectiu.**

Un estudi sobre les actituds de 10 metges privats i la seva relació amb la retenció de 280 pacients en manteniment amb metadona mostrà una correlació entre l'orientació del metge cap a l'abstinència i el risc d'abandonament del tractament en els 900 primers dies, Caplehorn i col·l. (1996c). En la mateixa línia s'analitzà la relació entre la puntuació mitjana obtinguda en cadascun dels equips de 6 TMM mitjançant "l'escala d'orientació cap a l'abstinència" i la retenció, i trobaren que aquesta era significativament més petita en els centres amb més tendència cap a l'abstinència, Caplehorn i col·l. (1998a). Aquests descobriments portaren els autors a concloure que, ja es tracti de professionals individuals o d'equips professionals, la filosofia favorable a l'abstinència de metadona es tradueix en ambdós casos en una menor retenció en el tractament.

S'han proposat tres tipologies de TMM: el model mèdic, el liberal i el reformista. Si el model mèdic es basa en la hipòtesi d'una alteració del sistema endorfínic i el liberal defensa sobretot la llibertat individual i els principis ètics d'autonomia i justícia, el reformista entén el paper del TMM com una primera passa cap a l'objectiu de l'abstinència. Les evidències en contra d'aquest últim model fan aconsellable que cada equip professional, en un intent per definir uns objectius coherents, elabori una presa de posició comuna davant d'aquesta qüestió.

4. El marc terapèutic i les actituds dels professionals

Un TMM és un servei ofert per professionals a un col·lectiu de ciutadans i ciutadanes en el marc d'uns determinats límits. En aquesta trobada, que en principi es planteja horitzontalment, el professional ha de cultivar amb el pacient una relació de respecte mutu i cooperació. S'han observat millors resultats en la mesura que els professionals són accessibles als pacients i la relació entre els uns i els altres es desjerarquitzava, Ball i col·l. (1991). En definitiva, només cal que els professionals treballin "per" i "amb", abans que "en" o "per a" els pacients, i evidentment evitin fer-ho "contra" ells.

Cal afavorir la relació horitzontal i desjerarquitzada entre professionals i pacients.

Si ens inspirem en el model de promoció de la salut, es tracta de responsabilitzar la ciutadania de la pròpia salut, i hem de tenir en compte, citant Ashton, que "en el desig que la població tingui una major responsabilitat sobre la pròpia salut encara és necessari reconèixer la relació que hi ha entre conductes de risc i falta de poder" Ashton i col·l. (1988).

De vegades, la relació entre professionals i pacients pot derivar cap a una relació vertical en la qual el professional destina més temps i energia al control i aplicació de penalitzacions que a la cooperació i recerca de solucions constructives. Això es manifesta a través d'actituds rígides per part del professional, a les quals el pacient respon, o bé amb un abandonament, o bé amb comportaments hostils i poc responsables, o el que els britànics expressen com *suspension of rationality*, Stimson i col·l. (1991), que alhora confirmen la necessitat de reforçar el control i les penalitzacions. És aleshores quan apareixen qualificatius com el de programes d'"alta exigència", que resulten una incongruència en el marc d'un servei que hauria de definir-se pel que ofereix i no pel que exigeix.

Aquest tipus de funcionament coercitiu es veu afavorit per una filosofia orientada cap a l'abstinència, la sobrecàrrega de feina, una insuficient formació del personal i una definició poc clara dels objectius i procediments del programa. Si aquests estan mal definits sorgeixen pràctiques confoses i incoherents entre les intervencions de diferents membres de l'equip, i és fàcil que normes de funcionament útils i necessàries com, per exemple, els límits en termes de temps, espai, i dels comportaments que no han de tolerar-se, tendeixin a ser més un objectiu en si que un marc de referència.

És convenient que els equips defineixin respostes clares davant situacions de violència o d'amenaça de violència, si bé cal privilegiar en la mesura del possible la resposta constructiva als problemes que sobrevinguin.

Magura i col·l. (1998) realitzaren un estudi retrospectiu sobre 1.206 pacients en TMM i trobaren una retenció significativament més elevada per a aquells amb un major índex de respostes constructives en cas d'aparició de problemes.

Pel que fa a altres normes, cal aclarir que es tracta més aviat d'una limitació del programa que d'un element terapèutic. Per exemple, l'associació entre accessibilitat del TMM, tant a nivell geogràfic com en la flexibilitat horària i millors resultats, queda avalada per diversos treballs i hauria de considerar-se un criteri de qualitat d'un programa; les inevitables limitacions que s'hagin d'imposar a aquest nivell s'hauran de presentar com una disminució de les prestacions ofertes i de la seva qualitat, i no com un element pedagògic amb el qual se sanciona qui no les respecta.

En la qüestió de la formació, cal ressaltar la necessitat de fomentar-la entre els professionals més propers a la realitat del pacient i al contacte quotidià amb ell. Lowison i col·l. (1992) destaquen el paper essencial de l'acte de dispensació de metadona en el procés terapèutic i subratllen la importància de la relació entre el pacient i el personal d'infermeria, de fet recomanen als directores de programa que afavoreixin aquest procés. També és cert que qui es troba a primera línia en accedir al centre, com pot ser un auxiliar clínic o un administratiu, pot jugar un paper determinant en la dinàmica que es genera entre usuaris i equip. Com sol passar en els serveis, amb molta freqüència són els professionals menys qualificats els que es troben "davant" i els més experimentats els que són promoguts a d'altres funcions en les qual es perden el contacte amb els clients. Per tant convindria afavorir la formació del personal que manté més contacte amb els pacients, implicar-lo en l'elaboració de la "cultura d'equip" i els seus objectius i procediments.

5. Creences sobre el mal pronòstic de qui ha fracassat en tractament de manteniment amb metadona

Tant els professionals com els mateixos pacients poden considerar que el fracàs en anteriors intents, seguint una determinada modalitat terapèutica, inclòs el TMM, contraindica un nou intent en la mateixa modalitat. Exceptuant els casos en què la metadona no convé per raons farmacològiques, no hi ha cap evidència, que en els restants, un fracàs previ redueixi la indicació del TMM. La recomanació general és facilitar, tant com es pugui, la readmissió en un TMM d'un pacient que hagi fracassat en anteriors intents, (Payte i col·l. (1992).

6. Conclusions

El tractament en TMM comporta, a més de l'efecte farmacològic, una relació sovint d'anys de durada amb diferents membres de diferents professions, les creences i actituds dels quals tindran una notable influència en els resultats. Sovint hi ha discrepàncies entre les evidències científiques i les opinions dels professionals. Les creences i actituds entorn a aspectes com l'accessibilitat al tractament, l'abstinència de metadona, com a objectiu del tractament, o la facilitat a ser readmès al TMM, tenen repercussions en els resultats. L'heterogeneïtat de criteris entre els membres de l'equip i la confusió que genera,

poden convertir el marc terapèutic en un fi en si més que en un instrument o una limitació.

En conseqüència, convé que els equips destinin un esforç al desenvolupament d'una "cultura d'equip", a la formació del professional que manté més contacte amb els pacients, i a l'elaboració de procediments clars, coherents i integrats per tots els membres de l'equip, basats en evidències científiques i no en opinions.

Recomanacions

1. Cal afavorir la formació del personal que manté més contacte amb els pacients, implicar-lo en l'elaboració de la "cultura d'equip" i en els seus objectius i procediments.
2. El marc terapèutic s'ha d'adaptar gradualment a les possibilitats i necessitats del pacient.

Capítol 6

Admissió dels pacients

JORDI TATO DOMINGO

Les intervencions destinades a l'abstinència, els programes de substitució i les estratègies de reducció de riscos constitueixen la base dels tractaments que s'ofereixen als consumidors d'opiacis il·legals.

L'admissió al TMM s'inicia amb l'acceptació per part del pacient del Pla terapèutic o de treball que li proposa el terapeuta. Aquesta proposta és, segons el seu criteri, la millor opció de tractament per al pacient en aquell moment i, també, la més viable.

Aquest procés d'elecció, habitual a la pràctica diària i que es fa gairebé de forma automàtica, es complica enormement quan s'intenta redactar-lo en una guia de tractament, ja que hi ha un elevat nombre de factors implicats i no hi ha criteris consensuats que el facilitin.

L'acceptació del tractament per part del pacient, nombroses vegades, és un procés de convenciment a llarg termini, que requereix una coherència en les informacions donades pels diferents equips, en les diverses visites i en tots els centres als quals pugui anar. Per aquestes raons, creiem necessari unificar per consens els criteris amb els quals indiquem cadascuna de les intervencions.

1. Factors que intervenen en l'elecció

Per definir els criteris d'indicació per a cada intervenció, cal considerar els factors que intervenen en l'elecció.

Factors que intervenen en l'elecció del tractament:

Tipus de demanda

Recursos del pacient

Grau de cobertura dels objectius del tractament

1.1. El tipus de demanda

No hi ha millor tractament que el que es pot posar en pràctica i que el pacient, si és competent, tria. Correspon al terapeuta facilitar informació suficient i de forma entenedora per tal que pugui prendre una decisió sobre el seu futur tractament.

A vegades, els pacients van als centres amb una idea premeditada de la intervenció que volen realitzar, i sense permetre-hi cap tipus de negociació. Aquestes demandes sovint són contràries als TMM, dels quals diuen que "són una altra dependència" i que "és pitjor la síndrome d'abstinència de la meta-dona que la de l'heroïna". S'acostumen a produir en les primeres visites al

centre, en les quals, a causa del desconeixement mutu, no comptem amb la seva confiança, però sí amb els seus recels. En aquests casos, la necessitat de mantenir el contacte, ens obliga a sacrificar, gairebé sense resistència, la nostra indicació terapèutica a favor de la demanda.

Altres vegades, la resistència del pacient és menor, o la demanda és coincident amb les nostres propostes. De tota manera, en tots els casos, i encara que no s'hagi acceptat la nostra indicació, és aconsellable donar informació sobre els TMM i les raons per les quals els hi oferim, i així preparem el pacient per a futures intervencions que l'evolució dels esdeveniments concretarà.

1.2. Els recursos del pacient

Portar a la pràctica cada intervenció requereix diferents esforços, aptituds i actituds que s'han d'avaluar i tenir en compte en el moment de realitzar la proposta de tractament.

Un estat mental o orgànic compromès limita la realització de determinats tipus d'intervencions, que exigeixen un gran esforç per part del pacient, i n'afavoreix d'altres, que faciliten el tractament de la patologia psiquiàtrica concomitant o alleugen el patiment orgànic.

Caldrà tenir en compte, per a cada pacient, els recursos personals per tolerar el disconfort de les desintoxicacions, la privació transitòria de llibertat durant els ingressos (unitat de desintoxicació hospitalària i comunitat terapèutica) o simplement la freqüentació diària als centres de tractament en les induccions dels TMM.

De la mateixa manera, avaluarem els recursos aliens dels quals disposa, socials i familiars, que encara que no limiten determinades intervencions, sí que en faciliten altres.

En avaluar la capacitació del pacient, ho farem considerant el seu historial de tractaments previs i els resultats obtinguts. Els successius fracassos en una intervenció destinada a l'abstinència, a més a més d'esgotar el pacient, desaconsellen insistir en el seu ús.

1.3. El grau de cobertura dels objectius del tractament

També haurem d'avaluar el grau en el qual cadascuna de les intervencions aconsegueix:

- Retenir el pacient en el tractament i en contacte amb el centre com més temps millor.
- Evitar el consum d'opiacis il·legals.
- Disminuir la morbiditat i mortalitat que origina la dependència.

El grau de consecució habilitarà la resta d'intervencions i permetrà el tractament integral del pacient, contribuint així a la consecució de l'objectiu principal: optimitzar la qualitat de vida dels pacients.

2. Criteris d'inclusió

D'acord amb el Reial decret 5/1996, a l'Estat espanyol, l'únic requisit legal per ser inclòs en un TMM és el diagnòstic de dependència d'opiacis.

La inclusió en metadona està indicada per a tots els pacients dependents d'opiacis que sol·licitin tractament, excepte aquells que facin demanda expressa d'intervenció destinada a l'abstinència, que avaluem capacitats per intentar-ho, i que les seves experiències anteriors no la desaconsellin. Les intervencions destinades a l'abstinència queden reservades per als pacients que les demanen i, també, per a les supressions de tractament dels TMM.

Les estratègies de reducció de riscos s'ofereixen a tots els usuaris del centre.

Com que la inclusió del pacient en TMM requereix el compliment de tota una sèrie de documentació (contractes i normes, tant del programa com del centre, notificacions d'inclusió, informes, receptes d'estupefaents, etc.) que s'estableix segons l'organització dels centres d'atenció i seguiment (CAS) i que diferents professionals determinen en visites diverses, cal que la realització d'aquestes visites no retardi l'inici del TMM, i per això es recomana agrupar-les en el temps, o posposar les intervencions que no siguin estrictament necessàries.

Si, tot i això, no és possible iniciar el TMM el mateix dia, convé valorar la possibilitat d'oferir al pacient una alternativa terapèutica al consum d'opiacis il·legals fins a la seva inclusió al programa.

Els retards en la inclusió dels pacients en el TMM, a més a més de mantenir els riscos inherents al consum actiu, s'han relacionat amb més abandonaments i expulsions del tractament, i amb més consum d'heroïna en els 6 primers mesos del TMM, Bell (1994).

Un cop decidit el pla terapèutic amb el pacient, convé informar-lo, verbalment i per escrit, sobre les peculiaritats i característiques del programa de la metadona, com a medicament, i de les seves accions en l'individu.

Recomanacions

1. La inclusió en TMM hauria de produir-se en el termini màxim d'una setmana després de la indicació de tractament.
2. Abans d'iniciar el tractament amb metadona s'ha de confirmar el diagnòstic de dependència d'opiacis en mostres biològiques (per exemple, l'orina), si hi ha dubtes sobre la presència d'una dependència real.
3. S'hauria de facilitar, tant com sigui possible, la readmissió en TMM després d'un abandonament.
4. Cal facilitar informació suficient de forma entenedora per tal que el pacient pugui prendre una decisió sobre el seu futur tractament i pla terapèutic.
5. Convé informar el pacient per escrit sobre les peculiaritats i característiques del programa, de la metadona com a medicament, i de les seves accions en l'individu.

Capítol 7

Recomanacions per a la dosificació de la metadona

MARTA TORRENS I MÈLICH

L'eficàcia del TMM depèn, en gran mesura, de la dosi administrada, i, per això, és important una correcta dosificació del tractament. El procés d'inducció al tractament és especialment rellevant perquè presenta risc de mort que pot ser fins a set vegades superior al risc d'abans d'iniciar el tractament. Però, després de l'estabilització, durant les primeres dues setmanes de tractament, el risc de mort per sobredosi disminueix substancialment en comparació amb el risc previ a l'inici del tractament.

Dels factors que intervenen en el risc de mort durant el procés d'inducció del tractament, Humeniuk i col·l. (1999) en destaquen:

- factors relacionats amb la farmacologia de la metadona, tant farmacocinètics com farmacodinàmics,
- el consum concomitant d'altres drogues i
- la interacció amb altres medicaments.

Per això, abans d'iniciar el TMM es recomana: (1) informar el pacient sobre aspectes del TMM, (2) característiques del cas que cal tenir en compte i (3) identificar el pacient amb risc d'intoxicació amb metadona. Posteriorment es procedirà a: (4) la inducció del TMM i (5) l'estabilització del TMM.

1. Informació que cal donar al pacient sobre el tractament de manteniment amb metadona

És molt important explicar clarament al pacient què és la metadona, quines són les seves característiques farmacològiques, i en què consisteix el TMM. La informació ha d'incloure els punts següents:

- La metadona triga de 2 a 3 hores fins que té el seu efecte màxim.
- La metadona s'acumula durant un temps i presenta els majors efectes a partir del tercer i cinquè dia d'iniciat el tractament, tot i mantenir una dosi fixa (per això els augments de dosi s'han de fer cada 3-5 dies).
- Si es prenen drogues durant el TMM, sobretot opiacis il·legals, alcohol, benzodiazepines i cocaïna augmenta el risc d'intoxicació aguda amb conseqüències greus (sobredosi).
- Hi ha medicaments que interfereixen amb la metabolització de la metadona, provoquen canvis en la seva concentració plasmàtica i, per tant, faciliten el risc d'aparició d'intoxicació o d'abstinència.

2. Característiques del cas que cal tenir en compte

A l'hora d'iniciar un TMM s'han de tenir en compte els punts següents:

- Confirmar el diagnòstic de dependència d'opiacis: mitjançant història clínica i, si cal, per determinacions seriades d'opiacis a orina.
- Valorar la tolerància farmacològica als opiacis que presenta el pacient. La forma més habitual de determinar la tolerància s'estableix mitjançant la història clínica tenint en compte: temps de consum, via de consum, antecedents de sobredosi, etc. També són informatius els antecedents contrastats de les dosis de manteniment emprades en TMM previs.
- Valorar els antecedents mèdics (infecció VIH, hepatitis B i C i tuberculosi) i els antecedents psicopatològics (impulsivitat), així com si el pacient pren altres medicaments que poden interferir amb el tractament amb metadona.
- Identificar els pacients que tenen més risc d'intoxicar-se amb la metadona.

3. Pacients amb més risc d'intoxicar-se amb la metadona

Els pacients amb més risc d'intoxicació amb metadona són:

- Pacients que es visiten per primer cop i dels quals no podem contrastar la informació que ens donen.
- Policonsumidors de substàncies.
- Pacients que presenten una malaltia respiratòria clínicament important.
- Pacients que presenten una malaltia hepàtica clínicament important.
- Pacients que prenen medicaments que inhibeixen el CYP3A4.

En tots aquests casos, no està contraindicada la metadona, però sí que la inducció del tractament es farà de forma encara més acurada, amb monitoratge molt estricte: avaluació del malalt a les 2 o 3 hores de l'administració de la dosi, durant les 5 primeres dosis de metadona, per tal de detectar signes i símptomes de toxicitat, i no s'hauria d'augmentar la dosi en els primers 5 dies.

4. Procés d'inducció

Per calcular la dosi inicial de metadona s'han de tenir en compte els factors següents:

- L'heroïna il·legal varia en puresa segons el lloc i el moment.
- Les característiques farmacològiques de la metadona.
- Massa quantitat de metadona pot ser fatal, però poca, probablement, no serà efectiva i també pot donar lloc a complicacions fatals. Els pacients que comencen amb una dosi de metadona massa alta poden intoxicar-se i morir, però si la dosi és massa baixa i el malalt presenta abstinència,

això pot portar-lo a consumir opiodes il·legals (heroïna) o altres substàncies (BZD) per millorar la simptomatologia, i la barreja de la metadona amb aquestes altres substàncies pot produir-li també la intoxicació i la mort.

D'acord amb diferents guies de tractament de metadona (The UK Guidelines, 1999; Humeniuk i col·l. 1999, Verster 2000) es realitzen les recomanacions següents:

- En general, la dosi inicial estarà entre els 10 i els 30 mg/dia. Però, si la tolerància als opiacis és alta es poden utilitzar dosis d'entre 25 i 40 mg/dia, i si la tolerància és baixa o dubtosa s'utilitzen dosis de 10 a 20 mg/dia. Si la dosi inicial és baixa (10 mg) després d'unes hores (3-4) s'hi poden afegir petites dosis de metadona segons la gravetat dels símptomes d'abstinència.
- Es recomana mantenir el pacient en observació durant unes hores (2-3) després de la primera dosi per tal d'observar si apareixen signes d'intoxicació.
- Es recomana començar el TMM al matí, i si pot ser a començament de la setmana (si el centre està tancat durant el cap de setmana), per tal que quan apareguin les concentracions de metadona més altes, el centre estigui obert i el personal pugui intervenir-hi, si cal.
- El pacient haurà d'acudir cada dia al centre a prendre la dosi de metadona fins que s'estableixi la dosi d'estabilització. Els increments de dosi de metadona fins arribar a l'estabilització s'han de fer d'un màxim de 5 a 10 mg/dia i sense passar de 20 mg a la setmana.
- Habitualment, les dosis d'estabilització es situen entre els 50 i els 120 mg/dia, tot i que hi ha persones que es poden mantenir amb dosis més baixes, i d'altres que necessitaran dosis superiors.
- El temps necessari per arribar a l'estabilització pot ser de sis setmanes o més.

Taula 1. Procés d'inducció al tractament de manteniment amb metadona

Període	Dosis (mg)	Observacions
1r dia	10-40 mg	Si la tolerància és baixa o dubtosa: dosi inicial de 10-20 mg. Si la tolerància és alta: dosi inicial de 25-40 mg. Observar el pacient durant 2-3 h per detectar signes d'intoxicacions i si hi ha signes d'abstinència a opiacis afegir-hi dosis suplementàries segons la taula 2.
Cada 3-5 dies	Augmentar 5-10 mg/dia fins a la dosi d'estabilització*	No augmentar més de 20 mg a la setmana.

* La dosi d'estabilització és la que permet que no hi hagi símptomes d'abstinència a opiacis ni desig de consum sense que apareguin signes de sobredosificació (miosi, sedació, etc.).

Taula 2. Dosis addicionals de metadona segons la gravetat de la síndrome d'abstinència a opiacis

Gravetat de la síndrome d'abstinència	Dosi addicional
Lleugera	No metadona
Moderada (dolors musculars, dilatació pupil·lar, nàusees, badalls)	5-10 mg
Greu (vòmits, erecció dels fol·licles pilosos, taquicàrdia, hipertensió arterial)	20-30 mg

5. Dosi de manteniment

No hi ha una dosi de metadona que sigui òptima per a tots els pacients (Ward i col·l. 1998; Leavitt i col·l. 2000; APA 2001). En general les dosis \geq de 50 mg/dia són les més eficaces. La dosi de manteniment adequada de metadona és la que aconseguix: prevenir l'inici de la síndrome d'abstinència a opiacis (SAO) durant 24 hores; eliminar el deler (*craving*) d'heroïna; i bloquejar els efectes euforitzants de l'heroïna.

Les dosis de manteniment de metadona habituals estan entre els 50 i els 120 mg/dia, però hi ha persones que es poden mantenir amb dosis més baixes, i d'altres que necessitaran dosis superiors (fins a 1.200 mg/dia).

Si la dosi diària alta no preveu l'aparició de la síndrome d'abstinència a opiacis durant el període de 24 hores entre dues dosis, s'ha d'investigar si el pacient pren simultàniament drogues o fàrmacs que produeixen inducció enzimàtica o si és que metabolitza la metadona més ràpidament de l'habitual. En aquests casos, es pot fraccionar la dosi de metadona i administrar-la cada 12 hores, intentant posar els mecanismes més adequats per evitar que hi hagi desviament de la metadona al mercat il·legal.

Per tal de controlar l'espai QT, cal realitzar ECG periòdics si s'utilitzen dosis de metadona superiors a 200 mg/dia, sobretot, si el pacient rep altres tractaments (especialment antiretrovirals i/o antipsicòtics).

6. Utilització de les concentracions plasmàtiques de metadona per a la seva dosificació

Fins ara no hi ha mesures objectives que permetin decidir quina és la dosi més adequada de metadona per a cada pacient (Leavitt i col·l. 2000). La mesura més estudiada, en aquest sentit, ha estat la determinació de les concentracions plasmàtiques de metadona. Però els diferents estudis realitzats no han mostrat resultats definitius, de manera, que no hi ha evidència clara de l'existència d'un dintell de concentració plasmàtica de metadona clara com a referent en la dosificació de la metadona. No s'ha descrit una bona correlació entre una determinada concentració de metadona i la resposta terapèutica (Ward i col·l. 1998; Torrens i col·l. 1998; Eap i col·l. 2000). L'elevada variabilitat individual en les taxes de metadona (R)/(S) en sang (rang 0,63-2,4) suggereix

que mesurar els enantiòmers de la metadona pot ser més fiable que determinar les concentracions totals.

S'ha descrit una associació significativa de la concentració plasmàtica de (R) metadona amb la resposta terapèutica (controls d'orina negatius els dos mesos previs), que recolza la indicació de determinar les concentracions plasmàtiques de (R)-metadona si hi ha una ingesta contínua d'opioïdes il·legals. Tot i que per obtenir qualsevol concentració de (R)-metadona, les dosis teòriques de metadona racèmica poden variar en un rang d'entre 1 a 17 vegades (Eap i col·l. 2000). Així doncs, la determinació de les concentracions plasmàtiques de metadona en global o de les seves formes racèmiques, en particular, tampoc s'ha demostrat que aportí dades objectives que permetin adequar les dosis de metadona. Preguntar al pacient la seva opinió sobre la dosi de metadona que se li administra és, ara per ara, la millor manera per adequar la dosi de manteniment.

D'altra banda, davant l'absència d'interaccions farmacològiques, hi ha una bona correlació entre la dosi de metadona administrada i la concentració plasmàtica, el monitoratge de les concentracions de metadona pot ser útil per avaluar el compliment del tractament i, per avaluar si el pacient pren extradosis de metadona o, si al contrari, pren menys dosi que la donada, cosa que permet la detecció de desviament de la dosi de metadona (en part o totalment) al mercat il·legal (Torrens i col·l. 1998).

Recomanacions

1. Abans d'iniciar un TMM es recomana: 1) informar el pacient sobre aspectes del TMM; 2) valorar les característiques del cas pel que fa a la confirmació del diagnòstic de dependència d'opioïcis, tolerància als opioïcis, antecedents mèdics i psicopatològics i altres tractaments farmacològics; 3) identificar el pacient amb risc d'intoxicació amb metadona.
2. La inducció del tractament es farà amb molta més precaució en els pacients amb més risc d'intoxicar-se amb la metadona com els que es visiten per primer cop i dels quals no podem contrastar la informació que ens donen, els policonsumidors de substàncies, els que presenten una malaltia respiratòria i/o hepàtica clínicament important i els qui prenen medicaments que inhibeixen el CYP3A4.
3. Durant el procés d'inducció, i segons la valoració de l'equip sanitari, és recomanable que el pacient assisteixi diàriament al centre dispensador a prendre la metadona fins que s'hagi determinat la dosi d'estabilització.
4. Excepte en el cas de SAO manifesta, es recomana esperar un mínim de 3 dies abans de cada augment de la dosi.
5. Les dosis de manteniment de metadona habituals oscil·len entre els 50 i els 120 mg/dia, però hi ha persones que es poden mantenir amb dosis més baixes, i d'altres que necessitaran dosis superiors (fins a 1.200 mg/dia).

- 6.** El monitoratge de les concentracions plasmàtiques de metadona pot ser útil per avaluar el compliment del tractament i per avaluar si el pacient pren extradosis de metadona o, contràriament, pren menys dosi de la que se li dóna, cosa que permet la detecció de desviament de la dosi de metadona (en part o totalment) al mercat il·legal.

Capítol 8

Control de tòxics

JOSEP M. QUERALTÓ I COMPAÑÓ

1. Introducció

En els TMM s'acostumen a realitzar determinacions analítiques de metadona per verificar el compliment del tractament i determinacions analítiques d'altres substàncies per verificar l'absència de consum.

En general, les situacions clíniques en què pot ser útil la determinació analítica de drogues d'abús són (Peat i col·l. 1998):

- (a) Quan cal una indicació que s'ha produït exposició a una substància:
 - Per tal de confirmar objectivament el consum (ocasional o crònic) de drogues pel pacient;
 - Per tal de monitorar el compliment de les restriccions;
 - Per comprovar l'abús continuat de drogues il·lícites;
 - Per detectar la presència de drogues d'abús a l'ingrés urgent a l'hospital;
 - A més d'altres aplicacions, com forenses, laborals, etc.
- (b) Si cal demostrar la correspondència entre la presència de la substància a l'organisme i els efectes fisiològics o conductuals que presenta un pacient;
- (c) Per tal d'ajudar al tractament d'una sobredosi.

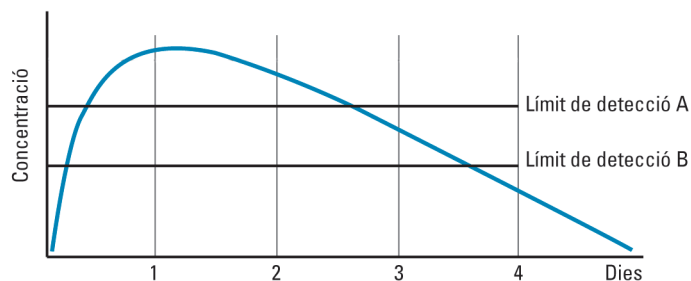
La selecció dels espècimens que cal analitzar i dels procediments analítics, així com la interpretació dels resultats obtinguts, depenen en gran mesura del propòsit de la determinació analítica.

La selecció de les substàncies objecte de determinació analítica està condicionada sobretot per l'epidemiologia de consum local. Ocasionalment, però, pot ser interessant incloure "noves" substàncies per tal d'obtenir informació de tipus epidemiològic o clínic, abans de prendre una decisió final sobre la conveniència de fer exàmens sistemàtics d'aquestes substàncies. El repertori actual ofert per la major part de laboratoris inclou les determinacions d'amfetamines, èxtasi (MDMA), barbiturats, benzodiazepines, benzoi-lecgonina (metabòlit de la cocaïna), cannabinoides, etanol, metadona i opiacis. Menys freqüent és la determinació de buprenorfina, fenciclidina, i LSD. Encara menys habitual és la determinació de gamma - hidroxí butirat i ketamina.

La resposta a la qüestió clínica ("s'ha produït un consum d'una determinada substància?") és: "sí" o "no", conseqüència d'un resultat analític categòric: "positiu" quan supera un llindar i "negatiu" (en el sentit de negació, no en el d'inferior a zero) quan no hi arriba (figura 1). Aquest és un resultat "qualitatiu" per oposició als resultats "quantitatius" en què a més d'identificar la presència d'una substància, se n'estableix la quantitat o la concentració. Però per detectar el consum d'una determinada substància no cal quantificar-la. Els

mètodes basats en la immunoanàlisi són adequats per reconèixer la presència d'una o de diverses substàncies en líquids biològics. Aquesta inespecificitat tan convenient per identificar substàncies o grups de substàncies els fa poc adequats per una quantificació exacte. La quantificació pot ser un procés analític llarg i costós, que requereix, per exemple, cromatografia que suposa un calibratge previ. A més, la interpretació de la quantificació ha de tenir present les possibles interaccions farmacològiques entre diferents substàncies i metabòlits (potenciació, antagonisme, etc.), la tolerància i la idiosincràsia.

Figura 1. Evolució de la presència d'una substància d'abús en orina respecte al temps



La utilització d'un límit de decisió alt (com el "A") limita la "positivitat" de l'orina en el temps però assegura més positius certs que el límit més baix ("B") que prolonga el temps en què el resultat serà positiu però que té més risc d'incloure més "falsos positius".

Algunes substàncies, com la cocaïna, tenen una presència molt efímera a la circulació i a l'organisme. Només se'n poden detectar els metabòlits. Altres substàncies, com l'heroïna, tenen metabòlits actius i és convenient que siguin determinats conjuntament (especialment si hi ha quantificació). Per aquesta raó, les determinacions de drogues d'abús es fan de substàncies originals (per exemple, metadona), de grups de substàncies (per exemple, amfetamines) o de metabòlits (per exemple, benzoil-ecgonina).

1.1. Versatilitat

Alguns grups de fàrmacs van incorporant nous membres contínuament, com les benzodiazepines. Els procediments immunoanalítics emprats en el cribratge pot ser que no siguin capaços de reconèixer noves molècules. És convenient consultar periòdicament amb els responsables del laboratori les reactivitats creuades de les immunoanàlisis utilitzades. Aquesta dificultat és menys problemàtica en els mètodes cromatogràfics, encara que en l'etapa de preparació de l'espècimen, el pH, el solvent o la columna d'extracció en fase sòlida poden excloure algun compost d'interès.

Els factors que cal tenir en compte, a l'hora d'establir un programa de determinacions analítiques per detectar consum de drogues d'abús, dependran de les característiques farmacocinètiques de la substància que veurem més

endavant, de l'individu i de les possibilitats econòmiques de qui ha d'afrontar la despesa. La taula 1 presenta alguns valors farmacocinètics.

Taula 1. Algunes característiques farmacocinètiques de les substàncies d'abús determinades més comunament al laboratori amb finalitat de cribatge

		Semivida	Eliminació	Presència a l'orina després del darrer consum
Amfetamines	Amfetamina Metamfetamina	4-24 h 9-24 h	A les 24 h: 30-40 % Orina alcalina: 2 %	2-4 dies
	Èxtasi: MDMA, MDA, MDEA			1-2 dies
Barbitúrics	(acció ràpida)	15-20 h	~ 0,05 mL/min/kg	1 dia
	(acció lenta)	50-120 h	~ 0,06 mL/min/kg	2-3 setmanes
Benzodiazepines	(dosi terapèutica)	4-5 d	0,5-5 mL/min/kg	3 dies
	(consum crònic)			4-6 setmanes
Buprenorfina		2-4 h	-	3-4 d
Cannabinoides	Consum ocasional	14-38 h		fins a 5 dies
	Consum moderat			fins a 10 dies
	Consum crònic			fins a 28 dies
Etanol		2-14 h	depèn de la dosi	2-12 h
Fenciclidina		7-16 h	-	14-30 dies
LSD		3-4 h	-	3-4 h
Metabòlit de la cocaïna		2-5 h	25-45 mL/min/kg	2-4 dies
Metadona		15-60 h	1-2 mL/min/kg	3-4 dies
Opiacis	Codeïna	2-4 h	10-15 mL/min/kg	Fins a 2 dies
	Morfina	2-4 h	15-20 mL/min/kg	2- 3 dies
	Heroïna	1-1,5 h	15-20 mL/min/kg	2- 3 dies
Propoxifè		8-24 h	15 mL/min/kg	6 h - 2 dies

El factor individual és molt rellevant perquè inclou, tant les característiques farmacogenètiques del pacient com els hàbits tòxics: quantitat de substància, la freqüència i el model de consum. A més, és raonable que el nombre i la freqüència de les determinacions siguin més grans en els moments inicials o aguts del tractament que en períodes de continuïtat o d'estabilitat.

1.2. Freqüència de les determinacions

No menys important són els aspectes econòmics i de disponibilitat de les determinacions. Aquesta disponibilitat acostuma a ser una conseqüència

directa de la disponibilitat de recursos econòmics. Els costos del laboratori són la suma dels costos fixos (personal facultatiu, tècnic i administratiu, instrumentació analítica i informàtica, manteniment, infraestructura) i variables (reactius i material d'obtenció d'espècimen).

1.3. Límits de decisió

Si no s'ha produït consum d'una determinada substància, en els líquids biològics (generalment, orina) no hi haurà aquesta substància. Ocasionalment, la inespecificitat dels procediments analítics pot manifestar un senyal, generalment molt dèbil, però que cal no confondre amb la presència de la substància. Si s'ha produït un consum, la substància estarà present en els líquids biològics en concentracions que depenen del moment en què es fa l'observació. Primerament en quantitat creixent fins arribar a un màxim i a partir d'aquest moment en quantitats progressivament menors. Fins assolir un límit on el senyal analític és indistingible del que apareix quan no hi ha substància i que, com es deia abans, no sempre és un senyal "zero". És a dir, la presència de la substància en els líquids biològics serà detectada sempre que la quantitat present superi els límits de detecció del mètode analític.

Taula 2. Límits de decisió proposats per al cribratge d'algunes substàncies o grups de substàncies en orina

		Cribratge			Confirmació			
		DOD	DHHS	Europa	DOT 1992	DHHS	Europa	SAMHSA
Amfetamines			1000 µg/L	300 µg/L				1000 µg/L
	Amfetamina	500 µg/L			500 µg/L	500 µg/L	200 µg/L	
	Metamfetamina	500 µg/L			500 µg/L	500 µg/L		
	MDMA						200 µg/L	
	MDA						200 µg/L	
	MDEA						200 µg/L	
Barbitúrics	Secobarbital	200 µg/L	n.i.		200 µg/L	n.i.		
	Butalbital				200 µg/L	n.i.		
	Amobarbital				200 µg/L	n.i.		
	Pentobarbital				200 µg/L	n.i.		
Cannabinoides		50 µg/L	50 µg/L	20 µg/L				20 µg/L
	THC-COOH				15 µg/L	15 µg/L	15 µg/L	
Cocaïna	Benzoil-ecgonina	150 µg/L	300 µg/L	300 µg/L	100 µg/L	150 µg/L	150 µg/L	300 µg/L
Fenciclidina		25 µg/L	25 µg/L		25 µg/L	25 µg/L		
LSD	LSD	0,5 µg/L	n.i.		0,2 µg/L	n.i.		
Opiacis		300 µg/L	300 µg/L	300 µg/L				300 µg/L
	6-acetil morfina				10 µg/L	n.i.		
	Codeïna				2000 µg/L	300 µg/L		
	Morfina				4000 µg/L	300 µg/L	300 µg/L	

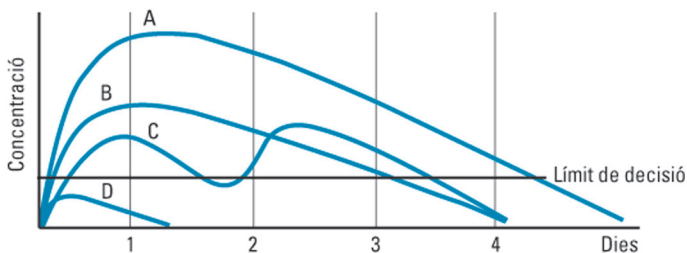
DoD: Departament de Defensa dels EUA. **DHHS:** Departament de Sanitat i Benestar dels EUA, **Europa:** consens d'experts europeus (De la Torre i col·l. 1997). **SAMHSA:** Administració Federal dels EUA de substàncies d'abús i salut mental.

Per evitar la falsa identificació de consums, de declarar “positius” resultats massa pròxims al límit de detecció i la falsa ignorància de declarar “negatius” resultats massa allunyats del senyal del límit de detecció, s’ha arribat a diferents consensos. Es declara resultat positiu quan el senyal que correspon a una concentració (límit de decisió) és prou alt perquè no s’assoleixi a causa dels possibles artefactes metodològics i prou baix per detectar la presència de substància consumida hores o dies abans d’obtenir l’espècimen. El límit de decisió d’un resultat positiu és per tant de gran importància: si es posa massa alt el llindar molts consums no seran detectats, si es posa excessivament baix, no es distingirà un consum antic d’un de més recent (De la Torre i col·l. 1997). La taula 2 recull diversos criteris sobre els límits de decisió.

Els resultats “positius” volen dir concentracions a l’orina per damunt d’un llindar establert per consens (per exemple, metadona 300 mg/L).

S’ha de tenir present que la determinació analítica busca detectar una quantitat mínima (en orina) que reflecteixi l’hàbit de consum però no l’addicció. La figura 2 representa diverses situacions (consum esporàdic, consum repetit i consum massiu) i la seva observació analítica.

Figura 2. Detecció de diferents models de consum



Els models “A”, “B” i “D” corresponen a consums únics de quantitats decreixents de la substància analitzada. Segons la quantitat consumida la detecció serà més prolongada (o no ho serà de cap manera). El model “C” correspon a un consum moderat però repetit. Si la determinació es fa els dies 1 i 3, i es prescindeix del resultat quantitatiu (és a dir només es té en compte el resultat “positiu”), la conclusió és indistingible del model “A” i “B”.

1.4. Integració entre la clínica, el laboratori i l’administració institucional

La producció de resultats de laboratori indubtablement té un vessant industrial. Gràcies a això es poden produir quantitats enormes d’informació amb els nivells de qualitat més desitjable i uns costos raonables. Però l’activitat del laboratori no pot limitar-se a aquesta indústria perquè tant la base dels exàmens que realitza com la transcendència de la informació produïda són els pacients i la seva salut. Per tant, mai no es denunciarà prou l’error de considerar l’activitat

del laboratori aïllada del context clínic i sanitari. La determinació de drogues d'abús no n'és una excepció. De les relacions fluïdes entre els metges clínics i el laboratori depenen: (a) l'actualització en el repertori analític; (b) l'acord en el temps de retorn dels resultats perquè siguin realment útils; (c) la ràpida, eficaç i eficient solució dels conflictes puntuals en certs resultats; (d) la forma i l'estil de subministrament de resultats; (e) la fiabilitat de la cadena de custòdia. Per altra banda, de les relacions fluïdes entre el laboratori i l'administració depenen: (a) l'optimització dels recursos personals i materials (instrumentals i fungibles) i informàtics; (b) l'agilitat en l'adquisició i el manteniment o substitució de material amb millors prestacions i relació qualitat preu.

2. Estratègies

Els usuaris d'aquest servei de laboratori són els metges clínics que tracten pacients d'abús de drogues i unitats psiquiàtriques de centres de desintoxicació i de rehabilitació.

Els serveis proporcionats pels laboratoris són de dos tipus: (a) cribratge, i (b) confirmació.

2.1. Cribratge

Les determinacions analítiques amb finalitat de cribratge han de tenir una alta sensibilitat, ser ràpides i senzilles, per poder processar gran quantitat d'espècimens. Les immunoanàlisis satisfan aquests requisits. Algunes estan dissenyades per detectar grups específics de substàncies, per exemple, les de les benzodiazepines. Per identificar exactament la substància consumida cal realitzar exàmens més específics. Altres immunoanàlisis són específiques d'un compost, per exemple de la benzoil-ecgonina (Baugh i col·l. 1991). Com es veurà més endavant, aquests mètodes utilitzen anticossos que ocasionalment poden reaccionar amb substàncies no necessàriament pertanyents al grup diana i donar una resposta positiva falsa.

2.2. Confirmació

Idealment, tots els resultats positius d'un cribratge han de ser comprovats amb un mètode diferent de l'emprat en el cribratge que essencialment sigui altament específic. Els mètodes cromatogràfics són els més utilitzats per a aquesta finalitat, ja que, a més, permeten la identificació de les substàncies consumides o els seus metabòlits.

L'Associació Americana de Ciències Forenses (AAFS) i la Societat de Toxicòlegs Forenses (SOFT) donen les següents recomanacions per a l'anàlisi confirmatòria:

- Han d'estar basats en principis físics o químics diferents dels emprats en el primer procés analític;

- Han de presentar una especificitat analítica superior a la del primer procediment;
- El seu límit de detecció ha de ser igual o inferior al del primer procediment;
- Sempre que sigui possible s'utilitzarà espectroscòpia de masses;
- Si s'utilitza la mateixa tècnica, s'han d'emprar derivats diferents;
- S'ha d'utilitzar una tècnica diferent si la quantificació s'usa com a confirmació;
- Si és possible, s'ha d'utilitzar un espècimen diferent de l'emprat en el primer procediment;
- Si és necessari, s'utilitzarà una alíquota de l'espècimen emprat en el primer procediment;
- No s'utilitzarà mai el mateix extracte del primer procediment.

3. Aspectes preanalítics

3.1. Responsabilitat en la fase preanalítica

La fase preanalítica de la determinació de drogues d'abús inclou els procediments, processos i manipulacions de l'obtenció, transport i eventual emmagatzemament dels espècimens abans de ser analitzats. Habitualment hi estan implicats diverses persones o departaments com el lloc d'obtenció d'espècimens, el transportador al laboratori i el mateix laboratori.

El centre d'obtenció d'espècimens és responsable:

- De disposar de personal entrenat i coneixedor tant del procés com de la significació de la determinació i interpretació de la presència i concentració de drogues d'abús en espècimens biològics;
- Dels processos de recollida o extracció d'espècimens; identificació, embalatge i documentació adequada;
- De la seguretat del personal i dels pacients;
- De les característiques de confidencialitat i privacitat de l'obtenció d'espècimens,
- De l'inici de la cadena de custòdia i altres mesures per tal d'evitar l'adulteració dels espècimens.

El transportador és responsable de:

- Complir els requisits de transport, bàsicament la temperatura i el temps màxim per lliurar els espècimens al laboratori;
- Continuar la cadena de custòdia.

El laboratori és responsable de:

- La recepció dels espècimens: verificant-ne la integritat i la documentació que s'hi acompanya;
- L'emmagatzemament (si cal) fins al moment de la determinació analítica,
- Finalitzar la cadena de custòdia verificant-ne la integritat.

3.2. Sol·licitud

L'espècimen, ben tapat i identificat (nom, codi numèric institucional – per exemple, número d'història – i data d'obtenció) ha de ser enviat al laboratori acompanyat d'una sol·licitud. S'ha de tenir present que el laboratori ha de rebutjar qualsevol espècimen que vessi o que no estigui identificat d'acord amb les seves normes.

Les sol·licituds d'anàlisis poden ser convencionals, escrites sobre paper, o informatitzades. En qualsevol cas, s'ha de tenir present que la identificació del pacient i les determinacions sol·licitades han d'estar perfectament clares i que això s'ha de combinar amb un respecte escrupulós de la privacitat de les persones afectades.

3.3. Tipus d'espècimen

3.3.1. Orina

L'orina és el tipus d'espècimen més emprat en el cribratge i el més efectiu per monitorar el consum però té l'inconvenient de presentar poca correspondència amb els efectes d'aquest consum. La recollida d'orina és un procés fàcil, no invasiu, que proporciona quantitats apreciables d'espècimen; és emprat des de fa molt de temps, la qual cosa permet disposar d'una gran experiència. Nombroses tècniques comercials estan disponibles per l'examen d'orina amb finalitats de cribratge. No obstant això, es tracta d'un espècimen que no sempre reflecteix la concentració en sang (i encara menys als llocs d'actuació) i que pot ser manipulat per aconseguir resultats falsos (Winecker i col·l. 1998).

La recollida d'orina es fa en contenidors de plàstic (típicament de 100 mL de capacitat) no usats que rarament causen problemes, i sense cap conservant. Algun conservant podria interferir en els procediments analítics. Per tal d'evitar l'adulteració, la recollida s'ha de fer sota supervisió directa del personal sanitari, per la qual cosa es considera un espècimen intrusiu. També s'ha d'evitar que el pacient tingui a l'abast aigua (almenys no aigua calenta), sabó o productes químics amb què pugui manipular l'espècimen. Per això és convenient que l'aigua del lavabo contingui desinfectants de color intens, per exemple, blau. En qualsevol cas, els espècimens obtinguts sense la supervisió visual directa del personal no seran analitzats.

L'obtenció de l'espècimen ha de fer-se amb la supervisió, per exemple d'un(a) infermer(a), per evitar-ne la manipulació, però cal respectar la privacitat individual.

Si l'espècimen d'orina s'ha d'enviar a un laboratori extern, és convenient dividir l'espècimen en dues alíquotes, conservant-ne una per si cal una comprovació posterior.

3.3.2. Sang, plasma i sèrum

La sang (el plasma o el sèrum) és un espècimen amb un alt valor interpretatiu ja que té una millor correspondència dels resultats analítics amb els efectes, per exemple conductuals, del consum recent i potencialment poc manipulable. Té el màxim interès en l'estudi farmacocinètic. No obstant això, és un espècimen invasiu, de limitada quantitat, que requereix per tant la presència (i el temps) de personal expert, la qual cosa afegida al material d'extracció, encareix el procés. A més, exigeix procediments analítics laboriosos i complicats amb el consegüent retard en l'emissió de l'informe analític.

**Les determinacions en sang o plasma (si són possibles)
són adequades per a estudis farmacocinètics.**

Els contenidors per a la recollida d'espècimens de sang completa o plasma porten anticoagulants (EDTA, heparina de liti) dels quals no s'ha descrit per ara interferències en els procediments analítics. Els contenidors per espècimens de sèrum poden portar gels separadors de silicona per facilitar-ne la decantació, dels quals tampoc s'ha descrit fins ara interferència amb la determinació analítica. S'acostuma a preferir el plasma per la possibilitat d'estalviar unes quantes hores, les que calen per formar-se el coàgul i aconseguir el sèrum.

3.3.3. Suor

La suor és un espècimen que es recull de forma no invasiva, en un pegat que el pacient porta durant una setmana o més. Permet detectar el consum realitzat 3-4 setmanes abans. S'utilitza en programes de rehabilitació en un règim de poques visites clíniques. Presenta la limitació que la quantitat d'espècimen recollida és petita, cosa que implica procediments analítics laboriosos. Encara que no hi ha la mateixa experiència que amb l'orina sembla que pot produir resultats falsos positius que en comprometen la fiabilitat (Cone i col·l. 1994; Fogerson i col·l. 1997; Huestis i col·l. 2000; Joseph i col·l. 1999; Kintz i col·l. 1996a; Kintz i col·l. 1996b; Kintz i col·l. 1998; Pacifici i col·l. 2001).

3.3.4. Cabell

El cabell és un espècimen que permet un estudi històric del consum segons el segment analitzat tenint en compte que creix a un ritme de 2-3 mm al dia, de forma que reflecteix consums efectuats mesos abans. Es tracta d'un espècimen poc sensible a la manipulació (encara que sí que ho és a la contaminació), d'obtenció poc invasiva o intrusiva, encara que requereix força quantitat de cabell, no un de sol. Però la preparació preinstrumental de l'espècimen sol ser laboriosa i el temps de resposta per tant llarg. A més, manquen materials de control o referència que facilitin la validació i estandardització dels mètodes (Segura i col·l. 1999; Wilkins i col·l. 1996; Goldberger i col·l. 1998; Magura i col·l. 1992; Marsh i col·l. 1994; Marsch i col·l. 1995).

3.3.5. Saliva i líquid bucal

Es tracta d'espècimens d'obtenció fàcil i no invasiva, amb poques possibilitats d'adulteració: el líquid bucal es recull amb una escombreta entre la galta i la geniva. No és exactament saliva sinó una barreja de continguts bucal i circulatoris. Encara que hi ha la possibilitat de contaminació bucal. A més, les concentracions són generalment inferiors a les de sang o orina, la qual cosa escurça el període de temps en què les substàncies són detectables, aproximadament el mateix temps del plasma, menys de 24 h (Lynn i col·l. 1976; Mucklow i col·l. 1978; Wolf i col·l. 1991; Bermejo i col·l. 2000; Ortelli i col·l. 2000).

Els exàmens comercials que utilitzen saliva com a espècimen són encara poc sensibles i en general poc utilitzats. La Food and Drug Administration (FDA) ha aprovat el QED.™ per la determinació d'alcohol, i hi ha un examen específic *in situ* (Intercept™).

3.3.6. Aire espirat

L'aire espirat és un espècimen no invasiu, però, limitat tant a substàncies volàtils (alcohol) com a la disponibilitat d'instruments de mesura.

Les determinacions en cabell són per estudiar consums antics i tenen més rellevància en estudis forenses.

3.4. Transport, emmagatzemament i estabilitat dels espècimens

Quan les determinacions es realitzen al laboratori local no acostumen a plantejar-se problemes d'estabilitat perquè les determinacions analítiques són realitzades immediatament quan arriben al laboratori. Però quan els espècimens són enviats a laboratoris externs, o han de ser emmagatzemats durant molt de temps, aquests aspectes són més crítics. Encara que no s'han descrit interferències importants quan els espècimens d'orina s'han mantingut uns quants dies a temperatura ambient (20-25 °C), és preferible mantenir-los refrigerats (2-7 °C) si no és possible l'anàlisi immediata. La fenciclidina o l'LSD en orina guardada a temperatura ambient o, millor, refrigerada, es manté inalterable fins a tres mesos. La morfina, que és l'opiàci que cal detectar en les immunoanàlisis de cribratge i en moltes confirmacions, és encara més estable en orina i es pot trobar a concentracions constants un any després de guardar-la. L'àcid THC-carboxílic, metabòlit diana de molts procediments analítics per detectar el consum de cannabinoides, es conserva en orina refrigerada o congelada 1-2 anys. En aquest cas, el problema principal pot ser l'absorció del recipient de plàstic i l'acumulació de la substància a l'escuma produïda per agitació de l'espècimen. Aquesta no és una regla general: per exemple, alguns metabòlits de les benzodiazepines són poc estables en orina (Frings i col·l. 1972; Moody i col·l. 1999; Wolff i col·l. 1990).

Els espècimens de sang completa presenten l'inconvenient del deteriorament de la matriu. En espècimens de plasma o sèrum, els barbitúrics es poden conservar uns 2 mesos a 4 °C. Algunes benzodiazepines són molt làbils en sang (clorodiazepòxid, les que tenen grups NO) i s'han de guardar refrigerades o congelades protegides de la llum com a màxim una setmana. Altres com el diazepam o el flurazepam són estables durant mesos. La cocaïna en sang és molt làbil especialment si el pH no s'ha acidificat expressament, cosa que permet detectar-la si es conserva refrigerada o congelada fins a 3 setmanes. La benzoilecgonina en orina en canvi és més resistent.

L'etanol en sang pot anar evaporant-se progressivament en contenidors mal tancats o si no estan prou plens, i queda una cambra d'aire entre el líquid i el tap; pot oxidar-se a acetaldehid o pot ser consumit per microorganismes. També els microorganismes en poden augmentar la concentració per metabolisme de glucosa, àcids grassos o aminoàcids. No és estrany, per tant observar com després d'un temps, força espècimens presenten una disminució de la concentració, d'altres un augment i en uns pocs roman constant. Els canvis es poden evitar diverses setmanes refrigerant o utilitzant conservadors com el fluorur de sodi que eviten la contaminació. En orina, la producció d'etanol per microorganismes només succeeix en els casos poc freqüents en què coincideixen altes concentracions de glucosa i contaminació amb bacteris o llevats. També és minimitza amb fluorur de sodi o refrigerant l'espècimen, que pot conservar-se així fins a un mes.

**Si la determinació no es fa a prop del lloc on es recull
l'orina, el trasllat fins al laboratori s'ha de fer
en condicions tècniques i de seguretat ben establertes.**

3.5. Adulteració dels espècimens

El risc d'impostura en els espècimens és un fet real i constant (Baiker i col·l. 1994; Cody i col·l. 2001; Cone i col·l. 1998; Edwards i col·l. 1993; Mikkelsen i col·l. 1988; Johnson i col·l. 1990). Els individus sotmesos a control o cribratge poden intentar influir en el resultat per substitució o destrucció de l'espècimen, dilució o per utilització d'altres interferents *in vivo* o *in vitro* (Winecker i col·l. 1998):

- Substituint l'orina pròpia per la d'una altra persona o per la seva d'un moment en què no consumia cap substància;
- Invalidant-la fent desaparèixer l'espècimen (per exemple, punxant amb una agulla el contenidor);
- Diluint l'espècimen amb aigua camuflada o present en el lloc d'obtenció d'espècimens o ingerint grans quantitats d'aigua abans de la obtenció de l'espècimen. Aquesta intervenció es pot sospitar quan la coloració de l'orina és especialment clara i pot confirmar-se quan la concentració de creatinina o la osmolalitat estan molt per sota del límit de referència;

- Adulterant els espècimens amb productes domèstics (sabó, detergents, sals i àcids) o farmacèutics (col·liris) que portin dissimulats (per exemple, a les ungles) o que trobin a les sales d'obtenció d'espècimens (per exemple, el sabó de rentar-se les mans);
- Adulterant els espècimens amb productes farmacèutics o dietètics ingerits temps abans de l'obtenció del espècimen, com l'augment del pH de l'orina per ingestió de bicarbonat, aconseguint al mateix temps augmentar els efectes farmacològics i disminuir les possibilitats de detecció, per exemple, d'amfetamines.

Per evitar aquestes impostures en els espècimens d'orina es disposa de diversos procediments. Per exemple:

- Utilitzar un testimoni directe de la recollida d'orina, malgrat que aquesta intrusió pugui ser molesta per ambdues persones;
- Obtenir els espècimens de forma totalment aleatòria de forma que sigui impossible predir el moment en què se sol·licitarà un espècimen;
- Posar colorants en el sabó o en l'aigua a què puguin accedir els donants d'espècimen;
- Impedir l'accés als processos d'identificació, embalatge i transport als donants d'espècimen;
- Mesurar la temperatura de l'espècimen, que immediatament després de la obtenció de la l'orina ha de ser pròxima als 36 °C;
- Mesurar l'osmolalitat, creatinina o pH;
- Mesurar la presència de productes adulterants a l'orina.

4. Aspectes analítics

Les exigències de sensibilitat i especificitat analítiques depenen de la finalitat de la determinació analítica. La sensibilitat analítica (més rigorosament, la detectabilitat) és la propietat d'un procediment analític de reconèixer la presència d'una substància. La detectabilitat es quantifica com el "límit de detecció". El límit de detecció del mètode reflecteix una propietat clau en el cribratge: depèn del tipus d'espècimen i d'altres substàncies, com poden ser els surfactants, que intervenen en la formulació dels reactius. És el principal factor per establir el temps en què la substància d'abús serà detectada a l'orina, el temps en què l'orina serà "positiva". S'ha de tenir present que la detectabilitat pot variar entre lots de reactius produïts per un mateix fabricant.

L'especificitat d'un procediment analític és la propietat d'un procediment analític de donar resposta amb una sola espècie química i per tant estar exempt d'interferències per altres substàncies, encara que siguin estructuralment semblants. L'especificitat pot estar limitada per factors com la similitud estructural (de vegades intencionadament), per la inespecificitat dels anticossos emprats en les immunoanàlisis, o per l'existència de soroll de fons important.

4.1. Immunoanàlisi

Les immunoanàlisis són la família de mètodes analítics més emprada en el cribratge del consum de drogues d'abús. Fonamentalment perquè són ràpides, relativament barates i permeten automatitzar el procés d'un gran nombre d'exàmens, no els cal pretractament i detecten la substància i els conjugats sense exigir etapes de separació addicionals. Es basen en la competència per un anticòs contra les substàncies d'abús, presents a l'espècimen o afegides (però "marcades" per tal de poder-les diferenciar) a la barreja de reacció. La tecnologia de les immunoanàlisis té tres aspectes: (a) el desenvolupament d'anticossos; (b) el mecanisme de reacció amb la substància i el traçador; (c) el mecanisme de detecció del marcador.

L'anticòs és produït per un animal (anticòs monoclonal) o per un cultiu cel·lular (anticòs monoclonal) en resposta a un estímul antigènic. Les drogues d'abús són molècules petites, generalment poc immunògenes, per la qual cosa han de ser modificades prèviament perquè puguin desencadenar la producció d'anticossos.

La major part de les immunoanàlisis utilitzen el principi de la unió competitiva entre l'antígen de la mostra i l'antígen marcat amb un traçador.

Els marcadors (isòtops radioactius com el ^{125}I , enzims com les deshidrogenases que utilitzen en les reaccions que catalitzen la conversió de NAD en NADH, substàncies fluorescents com la fluoresceïna, o partícules amb la superfície impregnada de molècules, etc.) i per tant el procediment per detectar-los dona nom a les diferents classes d'immunoanàlisis. Si per tal de mesurar la fracció d'anticòs unida a l'antígen cal una etapa de separació prèvia a la detecció del traçador, d'això, se'n diu immunoanàlisi heterogènia, i si no cal, immunoanàlisi homogènia. Les immunoanàlisis homogènies ofereixen els grans avantatges de poder ser automatitzades amb facilitat per processar moltes mostres en poc temps i consumir poc reactiu.

A la taula 4 es presenta esquemàticament alguna d'aquestes immunoanàlisis, acompanyades del nom del fabricant.

4.1.1. Radioimmunoanàlisi (RIA)

En la RIA el marcador de la substància que s'introdueix a la barreja de reacció és un isòtop radioactiu (^{125}I o ^3H). El fet de manipular aquest tipus de substància és un dels principals desavantatges. No tant pel perill d'utilitzar substàncies radioactives, perquè la radioactivitat és molt petita, com per la quantitat de mesures burocràtiques i de seguretat que cal implementar. Tècnicament, són immunoanàlisis no homogènies, de difícil automatització completa. Tanmateix, es tracta de procediments amb límits de sensibilitat molt baixos, tant com per poder fer determinacions plasmàtiques (Cleeland i col·l. 1976; Armbruster i col·l. 1992).

Taula 4. Resum d'algunes característiques de les immunoanàlisis més utilitzades en el cribratge de substàncies d'abús en orina

	Procediment analític	Exemple de fabricant	®	Comentaris
Heterogènies	Radioimmunoanàlisi (RIA)	Roche Diagnostic Systems	Abuscreen	Interès gaire bé històric, ja que pel temps d'obtenció de resultats i requisits burocràtics d'obertura i manteniment d'instal·lacions radioactives cada vegada s'utilitza menys.
		Diagnostic Products Co	Coat-A-Count	
Homogènies	Enzimoimmunoanàlisi (EIA)	Dade Behring	EMIT	En ser utilitzada des de fa molt de temps fa que se'n coneguin bé les virtuts (estabilitat i robustesa) i limitacions (sensibilitat a adulterants). Poden utilitzar molts analitzadors corrents en un laboratori de química clínica.
		Microgenics	CEDIA	Poden utilitzar molts analitzadors corrents en un laboratori de química clínica.
	Fluoroimmunoanàlisi (FIA)	Abbott	FPIA	Utilitza els instruments del fabricant, millor adaptades a petites càrregues de treball o a toxicologia clínica. Molt estable i resistent als adulterants.
	Inhibició de l'aglutinació de micropartícules	Roche Diagnostic Systems	ONLINE	Força estable. L'adaptació als instruments del fabricant fa que sigui molt utilitzada en grans laboratoris.

4.1.2. Immunoanàlisi enzimàtica (EIA): Tècnica immunoanalítica de multiplicació enzimàtica (EMIT)

L'EMIT va ser la primera alternativa a la RIA. En l'EMIT el marcador és un enzim. L'activitat d'aquest enzim unit a la molècula de substància que es vol analitzar s'inhibeix perquè el centre catalític queda blocat quan un anticòs s'hi uneix. La presència de la substància a la mostra del pacient competeix per l'anticòs i per tant allibera molècules enzimàtiques de la inhibició, restaurant-se la reacció enzimàtica. L'activitat enzimàtica genera un canvi de color, proporcional a la concentració de droga, que pot registrar-se espectromètricament. En no ser una tècnica isotòpica està alliberada de totes les limitacions de la RIA. Per exemple, el fet de poder-se automatitzar per ser homogènia i emprar enzims amb activitat fàcilment mesurable en instruments i analitzadors presents. En molts laboratoris clínics van fer d'aquesta tècnica un procediment molt popular des de la seva comercialització, malgrat no tenir la mateixa detectabilitat de la RIA (Allen i col·l. 1981; Drost i col·l. 1982; Ferrara i col·l. 1978; Fletcher 1981; Kim i col·l. 1976; Poklis i col·l. 1994).

4.1.3. Immunoanàlisi enzimàtica (EIA): Tècnica de l'enzim lligat per immunoabsorció (ELISA)

L'ELISA és una immunoanàlisi amb marcador enzimàtic però que en lloc d'aparèixer dissolt, està immobilitzat a les parets d'un pou d'una placa de plàstic, on té lloc la reacció. El producte final és llegit en un instrument especial, la presència del qual és freqüent en molts laboratoris clínics. L'avantatge sobre altres mètodes és la favorable detectabilitat que acostumen a presentar (Aoki i col·l. 1996; Laurie i col·l. 1989; Kerrigan i col·l. 2001).

4.1.4. Immunoanàlisi enzimàtica (EIA): Immunoanàlisi de donant d'enzim clonat (CEDIA)

El CEDIA és una immunoanàlisi homogènia basada en la β -galactosidasa d'*E.Coli* modificada per enginyeria genètica perquè es produeixi en dos fragments inactius. Aquests fragments es combinen per formar l'enzim actiu. La droga de la mostra competeix amb la droga unida a un d'aquests fragments inactius per l'anticòs. Si hi ha droga a la mostra, s'unirà a l'anticòs i n'alliberarà de conjugada perquè pugui'n unir-se i refer l'activitat enzimàtica (Armbruster i col·l. 1995; Henderson i col·l. 1986; Kopetzki i col·l. 1994; Meatherall i col·l. 1998; Spanbauer i col·l. 2001).

4.1.5. Immunoanàlisi fluorescent (FIA): Immunoanàlisi de fluorescència polaritzada (FPIA)

En la FPIA el marcador és la fluoresceïna. Les molècules en solució roten a una velocitat relacionada amb les seves dimensions: les molècules grans (com, per exemple, el complex anticòs-droga-fluoresceïna) roten més lentament que les més petites (com la droga-fluoresceïna). La radiació emesa pel traçador després de ser excitat rota ràpidament i fa que retengui poca polarització (vibració de la radiació en un sol pla) en comparació amb la lentitud del complex anticòs-traçador. Aquesta diferència fa possible distingir entre complexos, sense haver de separar-los físicament (Caplan i col·l. 1989; Fraser i col·l. 1995; Schwarzhoff i col·l. 1993; Von Meyer i col·l. 1997).

4.1.6. Immunoanàlisi turbidimètrica: Interacció cinètica de micropartícules en solució (KIMS)

La tecnologia KIMS mesura els canvis en la transmissió de la radiació (450 i 600 nm) produïts per la competència entre droga no lligada i droga lligada a micropartícules activades. A les immunoanàlisis d'inhibició de l'aglutinació de micropartícules se'ls ha atribuït menys interferències, o si les tenen és en el sentit de presentar més aviat falsos positius que falsos negatius (Hailer i col·l. 1995; Moody i col·l. 1995; Kintz i col·l. 1995).

4.2. Cromatografia

La cromatografia és la família de mètodes més emprada en la confirmació de resultats. Consisteix en la percolació (procés consistent a fer passar

repetidament un solvent a través de la capa de sòlid per extreure'n els components solubles) d'una fase líquida o gasosa al llarg d'una fase estacionària (sòlida o líquida) que impregna un suport inert. Consta de dues etapes principals: separació i identificació, que poden complementar-se amb una tercera, quantificació. Prèviament, tractant-se d'espècimens biològics complexos cal un pretractament i, ocasionalment, una desconjugació.

Es tracta d'aconseguir l'especificitat analítica a través de millorar les tècniques d'extracció, optimitzant les fases estacionàries i mòbils, la derivació i la detecció. La presència de substàncies no buscades en la mostra que s'analitza es tradueix en l'aparició de pics cromatogràfics no desitjats que afecten els resultats. Alguns detectors permeten esquivar més o menys aquesta limitació, però només l'espectrometria de masses aconsegueix una identificació final.

Els mètodes cromatogràfics tenen com a avantatges la flexibilitat (un instrument serveix per determinar moltes substàncies), la possibilitat de determinar metabòlits de les substàncies consumides i el baix cost dels reactius emprats. Però tècnicament és una tecnologia més difícil perquè cal eliminar constituents de la mostra amb passos de purificació llargs, delicats, i moltes vegades específics per la substància que es vol separar. Això representa lentitud en la realització de les determinacions, o el que és el mateix, una limitació en el nombre de mostres processades en un instrument. A aquests desavantatges s'uneix la necessitat de personal tècnic altament qualificat i el cost dels instruments.

4.3. Tècniques cromatogràfiques

4.3.1. Cromatografia en capa fina (TLC)

La cromatografia en capa fina consisteix en la separació de substàncies en plaques recobertes d'un material inert (silici) on es disposa l'extracte de la mostra. Una barreja de solvents orgànics (la fase mòbil) es desplaça per capil·laritat a través del silici, permetent que les diferents substàncies es separin segons les interaccions amb els solvents. Finalment, les substàncies separades s'identifiquen visualment per la distància recorreguda i per la coloració en exposar-les a substàncies reveladores (Rajananda i col·l. 1985; McIntyre i col·l. 1976; Michalek i col·l. 1980).

4.3.2. Cromatografia de gasos (CG)

La barreja de substàncies en estat de vapor es desplacen transportades per un gas inert (per exemple, heli) a través d'una columna d'una fase mòbil (silicona, per exemple) amb què interacciona i que impregna un suport inert (les parets de vidre de la columna). Un cop separades les diferents substàncies, es manifesten en passar per un detector. El temps transcorregut entre la introducció a la columna i l'aparició en detector (temps de retenció) identifica la substància. Això vol dir que si dues substàncies tenen el mateix temps de retenció no seran diferenciades i es detectaran com un pic únic. La possibilitat de modificar la

temperatura a què es fa la separació i la varietat de detectors permeten que sigui una tècnica molt flexible (Chen i col·l. 1994). El detector d'ionització de flama (FID) ha anat deixant pas als espectròmetres de masses.

4.3.3. Cromatografia líquida d'alta resolució (HPLC)

La cromatografia líquida d'alta resolució ha guanyat popularitat i l'aplicació de detectors d'espectroscòpia de masses iguala les capacitats de la CG. La fase mòbil és una barreja de solvents que transporten l'extracte de mostra a través d'una columna de fase mòbil consistent en material que interacciona per absorció (fase directa) o que incorpora grups químics de longitud, radicals i polaritat variable per interaccionar amb les diferents substàncies (fase inversa). La utilització de gradients de solvents i detectors cada vegada més sofisticats millora la selectivitat de la tècnica. La identificació també es fa per comparació del temps de retenció al d'un patró. Els detectors convencionals de espectrometria visible o fluorimètrica també aniran deixant pas als espectròmetres de masses. Com que els detectors espectromètrics no són destructius de la molècula com el detector d'ionització de flama (FID) de la cromatografia de gasos, hi ha la possibilitat d'aturar el procés i registrar un espectre d'absorció de la molècula al seu pas pel detector. Aquest procediment permet una identificació complementària de la molècula en moltes ocasions (Westerling i col·l. 1995).

4.3.4. Espectroscòpia de masses (MS)

La detecció de substàncies després de la separació cromatogràfica per MS és sinònim d'identificació definitiva. Un cop separades, les molècules són bombardejades per electrons que les trenquen en diferents fragments iònics (sempre els mateixos per a la mateixa molècula) que són "filtrats" per un sistema magnètic. Per tant, la presència de fragments característics proporciona una identificació inequívoca i segura de la substància, llevat que la barreja sigui d'enantiòmers, molècules idèntiques (amb la mateixa massa molecular) però diferent orientació òptica de part de la molècula (per exemple, la metadona R i S) (Angelo i col·l. 1999; Beck i col·l. 1991; Rudaz i col·l. 1999; Pham-Huy i col·l. 1997; Foster i col·l. 2000; Eap i col·l. 2000). No obstant això, es tracta d'un equipament molt costós, tant d'adquisició com de manteniment (recanvis, gasos) i que exigeix una habilitat en el personal tècnic molt per sobre la mitjana (Cone i col·l. 1991; Lin i col·l. 1994).

5. Aspectes postanalítics: interpretació

5.1. Determinacions qualitatives

Els resultats del cribratge s'informen tradicionalment com a "negatius" o "positius" si el resultat analític està per sota o per damunt d'un valor discriminant

prefixat (Stitzer 1984). Els factors principals que determinen que un resultat sigui "positiu" o "negatiu" són:

- el límit de detecció del procediment analític que expressa la "detectabilitat" (ocasionalment i errònia s'ha designat aquesta propietat com a "sensibilitat analítica");
- la dosi de substància consumida;
- el temps transcorregut entre el consum i l'obtenció de l'espècimen;
- la freqüència de consum.

Els resultats informats com a "positius" indiquen la presència de substància a l'orina en el moment de ser obtinguda. Però no informen ni mesuren sobre toxicitat ("influència" de la substància), ni la forma o via de consum, ni la quantitat ni el temps que fa que s'ha consumit.

Un resultat "positiu" indica la presència de la substància a l'orina, però no indica ni el moment ni la quantitat del consum ni tampoc indica addicció.

Els resultats informats com a "negatius" indiquen l'absència de quantitats significatives en la orina en el moment de l'obtenció. Aquesta circumstància es dona quan no hi ha consum de substància però també quan n'hi ha però (a) s'ha emprat un mètode analític amb un límit de detecció més alt que el de la concentració en orina, un mètode "poc sensible"; (b) la quantitat consumida és petita; (c) ha transcorregut massa temps des del consum; (d) el consum és molt poc freqüent; (e) l'espècimen ha estat adulterat.

Els límits de decisió pel cribratge recomanats per diferents organismes es presenten a la taula 1, on també s'indiquen els límits de decisió de confirmació i els temps aproximats de presència de la substància en orina. Habitualment, els límits de decisió estan per damunt dels límits de detecció dels procediments analítics. Com més alts siguin més "insensible analíticament" serà el procediment, inversament: com més baix, més "sensible", però augmentarà el risc d'incloure falsos positius, com pot ser un positiu a opiacis després de menjar pa amb llavors d'adormidora.

5.2. Determinacions semiquantitatives

Els procediments analítics per cribratge de grups de substàncies (opiacis, benzodiazepines, cannabinoides, etc.) utilitzen anticossos amb una deliberada inespecificitat perquè puguin reconèixer els membres de la família. Encara que en el procés d'aconseguir l'anticòs, la immunització es fa amb una sola substància (morfina, nordiazepam, àcid tetrahidrocannabinòic, etc.). Amb aquesta substància es calibra la determinació i amb aquest cribratge es calcula una "concentració aparent" de substància que serveix per decidir si supera o no el llindar establert pel "resultat positiu". Ara bé, l'anticòs reconeix amb diferent eficàcia els diferents membres de la família. Aquesta característica pot ser expressada com a "reactivitat creuada" de l'anticòs. A

les taules 5 i 6 es presenten algunes de les reactivitats creuades informades pels fabricants de reactius d'immunoanàlisis comercials de metadona i benzodiazepines, com exemples de determinació específica d'una substància (metadona o el seu metabòlit EDDP) o d'un grup de substàncies. Si la substància present a l'orina fos única, i no una barreja de metabòlits amb diferent resposta per a l'anticòs, mantindria una relació directa amb el resultat de la immunoanàlisi (la lectura que proporciona, l'instrument). Però com que la proporció de metabòlits presents a l'orina és variable i l'afinitat de l'anticòs també pot variar lleugerament d'un lot a un altre, és molt arriscat acceptar aquesta "concentració aparent" com la concentració real d'un metabòlit.

Quasi tots els programes de cribratge utilitzen mètodes immunològics. La reactivitat creuada dels anticossos emprats és pròpia de cada mètode. El responsable dels exàmens de laboratori pot resoldre qualsevol dubte referent a l'exactitud d'aquests exàmens i la correcta interpretació.

En cas de fer-se un seguiment seriati en un mateix individu, es pot utilitzar aquesta concentració aparent per aproximar conclusions sobre el consum d'una determinada substància. Si es tracta d'un consum ocasional, la concentració diària disminuirà progressivament. Si es tracta d'un consum intermitent, la concentració mostrarà alternança de màxims i mínims. Aquesta aproximació es pot veure complicada pel fet, esmentat abans, de la variabilitat en la composició de l'orina, que pot ser especialment marcada en funció del ritme individual d'eliminació, ingestió de líquids, dieta, exercici, i l'efecte de l'estrès sobre la funció renal. Un procediment per controlar parcialment aquesta variabilitat és determinar simultàniament la creatinina en orina, que generalment s'elimina de forma força constant, i considerar l'evolució dels valors del quocient de concentracions de substància i de creatinina.

5.3. Determinacions quantitatives

Les determinacions quantitatives (generalment en plasma, sèrum o sang completa) pretenen relacionar els efectes amb la concentració o establir les variables cinètiques de la substància. Per tant, s'interpreten des del punt de vista farmacodinàmic o farmacocinètic, com qualsevol altre producte. En aquest cas, l'especificitat metodològica o exactitud analítica hauran estat prèviament investigades.

Taula 5. Límits de detecció i reactivitat creuada d'algunes immunoanàlisis per al cribratge la metadona en orina, expressada en percentatges, segons informació proporcionada pel fabricant

Límit de detecció	KIMS 66 µg/L	CEDIA EDDP 100 µg/L	AMIA (TRIAGE) 300 µg/L	FPIA (ADx) 100 µg/L
l-α-Acetilmetadol (LAAM)	77	0		26
d-β-Acetilmetadol				14
l-β-Acetilmetadol				13
Amitriptilina	0,3			0
Benzfetamina	0,2			
Clorfeniramina	0,3			0,2
Clorpromazina	0,1			0
Dextrometorfà	0,2			0
Difenhidramina	0,4			0
l-α-Dinoracetilmetadol		0		0
Doxilamina	0,2			0
d-Propoxifè	0,2			0
EDDP	0,1	100	0,003	0
EMDP	0,1	0,004	0,003	0
Hidroximetadona	54			48
Imipramina	0,3			0
Meperidina	0,2			0
Metadona (300 µg/L)	100	0,016	100	100
l-α-Noracetilmetadol		0,001		0
Prometazina	2,7			0

6. Drogues individuals

6.1. Amfetamines

Amb la denominació genèrica d'amfetamines s'agrupen una sèrie de substàncies simpaticomimètiques: *d*-amfetamina, *d*-metamfetamina, *d,l*-amfetamina. Algunes immunoanàlisis comercials poden oferir reactivitat considerable amb alguns derivats com el 3,4-metilendioximetamfetamina (MDMA) i el 3,4-metilendioxi-amfetamina (MDA) per la qual cosa el resultat serà positiu si s'ha consumit qualsevol d'aquestes substàncies. És possible que també presentin reactivitat amb amines simpaticomimètiques amb aplicacions terapèutiques com l'efedrina i pseudoefedrina, i altres molècules com ranitidina, encara que s'han fet grans esforços per evitar aquesta reactivitat creuada. A les tres hores d'un consum d'amfetamines, comencen a aparèixer a l'orina. A les 24 h ja s'ha excretat del 30 % al 40 % de la dosi consumida. Ara bé, amb orina alcalina, només s'ha eliminat un 2 %, cosa que fa possible un resultat negatiu. A les 48-72 h després del consum no queden generalment restes d'amfetamines.

Taula 6. Límits de detecció i reactivitat creuada d'algunes immunoanàlisis per al cribratge de benzodiazepines en orina, expressats en percentatges

Límit de detecció	KIMS 100 µg/L	FPIA 40 µg/L	AMIA (TRIAGE) 300 µg/L	CEDIA 10,8 /12,8 µg/L	CEDIA hs* 10,8 /12,8 µg/L
Alprazolam	135	20	67	205	220
α-Hidroxiaprazolam	99		75	188	167
Glucuronat de hidroxialprazolam	81		75		100
Bromazepam	78	20	75	110	104
Clobazam		4	43	62	59
Clonazepam	56	20	86	140	71
7-Aminoclonazepam					96
Clorazepat de potassi	79		6	84	75
Clordiazepòxid	45	5	24	13	16
Desmetilclordiazepòxid	30	5			
Demoxepam	59	10	15	14	19
Diazepam	127	20	86	247	154
N-Metiloxazepam	58				
Nordiazepam	100	100	100	211	173
Oxazepam	53	20	43	107	125
Oxazepam glucuronat			38	0,5	25
Estazolam		40	100	220	239
Flunitrazepam	59	20	86	135	109
7-Amino-flunitrazepam					99
Desmetilflunitrazepam	53				
3-Hidroxiiflunitrazepam	24				
Flurazepam	86	20	67	189	195
Desalquilflurazepam	52	20		210	173
Didesetilflurazepam	68				
Hidroexityilflurazepam	93	20	86		
Halazepam			40	145	101
Lorazepam	44	20	55	122	115
Lorazepam-glucuronat			75	1,4	45
Lormetazepam		4		165	138
Medazepam	34	20		135	118
Desmetilmedazepam	23				
Midazolam	81	20			
Nimetazepam		40			
Nitrazepam	67	20	40	100	100
7-Acetamidonitrazepam	0,1				
7-Aminonitrazepam	35				83
Oxaprozín				1,9	2
Pinazepam	87				
Prazepam	69	20		184	116
Temazepam		20	55	144	93
Temazepam glucuronat			60	1,3	25
Triazolam	88	20	75	191	217
α-Hidroxitriazolam	84		43	193	155

Nota: Informació proporcionada pels fabricants.

* El CEDIA-hs (alta sensibilitat) es diferencia del CEDIA en la utilització de β-glucuronidasa prèvia a la determinació per hidrolitzar els metabòlits conjugats amb glucuronat i permet evidenciar el consum de substàncies com lorazepam, lormetazepam, oxazepam i temazepam que s'eliminen per orina en una gran proporció unides a aquesta molècula.

6.2. Barbiturats

La durada dels efectes dels nombrosos membres d'aquest grup de sedants - hipnòtics va de 15 minuts a 24 h i permet classificar-los en diverses categories: des de barbitúrics d'acció ultra - curta (com el tiopental o pentotal), curta (pentobarbital), intermèdia (butalbital) o llarga (fenobarbital). El metabolisme és més extensiu en els d'acció més curta i el temps de detecció més prolongat en els d'acció llarga: fins a una setmana després de l'administració estàndard. A part del control terapèutic d'alguns membres d'aquesta família (fenobarbital en l'epilèpsia, tiopental o pentobarbital en la prevenció de convulsions posttraumàtiques), l'interès de la determinació analítica de barbitúrics està en la possibilitat que siguin usats per adulterar altres drogues d'abús.

Fa molts anys va haver-hi una polèmica sobre l'estabilitat dels barbitúrics en espècimens biològics, especialment en sang, un fet important en toxicologia forense. L'opinió actual és que són molt estables (Levine i col·l. 1984).

6.3. Benzodiazepines

Aquest grup de tranquil·litzants està format per molts membres i encara més metabòlits (molts són també actius). Una de les principals dificultats del cribratge de benzodiazepines en orina està en l'adequació dels anticossos de les immunoanàlisis comercials amb els fàrmacs emprats pels pacients. Algunes benzodiazepines presenten llargues semivides, de fins a 4-5 dies. Segons la quantitat i el temps de consum, poden ser detectades a l'orina fins i tot sis setmanes després del darrer consum. La determinació quantitativa de benzodiazepines en sang no és gaire freqüent per la dificultat de resoldre els diversos metabòlits i la difícil correspondència amb els efectes clínics. Com els barbiturats, s'ha demostrat una bona estabilitat de les benzodiazepines en líquids biològics (Levine i col·l. 1983), encara que pot ser lleugerament menor en aquells que com el clordiazepòxid o el nitrazepam porten un grup N-òxid a l'estructura molecular.

6.4. Buprenorfina

Moltes immunoanàlisis comercials pel cribratge d'opiacis no presenten reactivitat creuada amb aquest opioide sintètic. La seva detecció requereix un procediment específic, sensible a la buprenorfina i metabòlits. Està present a l'orina 2-4 dies després del darrer consum terapèutic. En persones que n'abusen, molt més temps segons la quantitat consumida.

6.5. Cannabinoides

El Δ^9 tetrahidrocannabinol (Δ^9 THC) és el constituent més important de més de 60 substàncies semblants (cannabinoides) que es troben en diferents concentracions a les fulles, flors, saba i llavors de planta del cànem. L'absorció per inhalació és ràpida (minuts) i més lenta per via oral (1-3 hores). El principal metabòlit, l'àcid tetrahidrocannabinòic, sintetitzat al fetge i present en orina

però no en sang, és l'objectiu dels anticossos de les immunoanàlisis emprades en els mètodes de cribratge. La liposolubilitat dels cannabinoides facilita la distribució pel teixit adipós, especialment en consumidors crònics, des d'on s'alliberen lentament. Això fa que es detectin en orina des d'una hora a diverses setmanes després d'un consum. La quantitat total de cannabinoides presents a l'orina depèn de la quantitat total consumida, la freqüència del consum, velocitat d'alliberament des del teixit adipós, i del temps que ha passat des del consum. S'ha de tenir present que l'eliminació pot ser erràtica, de forma que un mateix pacient presenti orines "negatives" als pocs dies del consum, seguit de resultats "positius" i fins a unes 4 setmanes no s'estabilitzin els resultats "negatius".

L'estabilitat de l'àcid tetrahidrocannabinòic en orina és d'anys si es filtra, es conserva amb azida de sodi i es congela. Si els espècimens es mantenen a temperatura ambient, es produeix una pèrdua important per absorció al vidre o plàstic dels contenidors i a l'escuma produïda per agitació intensa dels espècimens (Dextraze i col·l. 1989) i pot arribar a ser d'un 25 % a un 70 % en espècimens refrigerats una setmana i espècimens deixats a temperatura ambient dos dies.

La possibilitat que la inhalació passiva es pugui traduir en un resultat "positiu" a l'orina sembla ser remota. Les experiències publicades fan referència a situacions on la densitat de fum a l'aire era tan gran que els subjectes necessitaven ulleres de protecció per evitar la irritació ocular del fum. Tot i això, només s'observaren febles concentracions en orina recollida abans de passar cinc hores de l'exposició.

6.6. Cocaïna

La cocaïna té una semivida plasmàtica molt curta (alguns minuts) i és metabolitzada al fetge quasi completament a benzoilecgonina, el metabòlit diana de les immunoanàlisis comercials. Per tant la determinació en orina és l'única possibilitat apropiada. La benzoil-ecgonina pot detectar-se a l'orina després de 2-4 h del consum fins a 48 h. Encara que després de grans dosis o de consums prolongats pot ser positiva fins a 10 dies després del darrer consum. Mentre que la cocaïna és altament inestable (especialment en sang a causa del pH, les esterases i la temperatura entre d'altres factors), la benzoil-ecgonina és més estable i només s'ha descrit una pèrdua mitjana del 19 % en mostres congelades durant un any (Romberg i col·l. 1994).

6.7. Etanol

El fetge metabolitza l'etanol a una velocitat constant (0,15 g/L per hora) per damunt de la qual s'acumulen i manifesten els efectes tòxics. La determinació en sang o plasma es fa amb finalitats legals. Les concentracions que s'hi troben poden tenir més o menys relació amb els efectes conductuals del pacient, encara que la tolerància, per exemple, introdueixi una enorme variabilitat a aquesta relació. El cribratge es pot fer utilitzant l'aire espirat amb instrumental

específic, o a l'orina. L'etanol apareix a l'orina a les poques hores del consum i els resultats queden com a positius unes quantes hores segons el consum. A l'estat postabsortiu immediat, la concentració en orina pot ser fins a tres vegades superior a la plasmàtica. La interpretació requereix cura: es pot produir etanol de forma natural (especialment en dones) i *in vitro* després d'emmagatzemar l'espècimen si hi ha gèrmens que poden metabolitzar glucosa a etanol, com *E. coli*, *C. albicans*, etc. (Ball i col·l. 1979). La utilització de conservadors pot prevenir aquesta formació. A més, sempre hi ha el risc de contaminació amb productes utilitzats a les maniobres d'obtenció d'espècimens. La determinació d'etanol en orina s'ha de restringir a programa de desintoxicació i rehabilitació en què es prohibeix estrictament el consum d'alcohol i hi ha una sospita que s'ha trencat la norma. El cribratge és d'utilitat dubtosa i els resultats poden ser equívocs: l'etanol no és una substància il·legal i el resultat positiu no indica abús. Estudis d'estabilitat de l'etanol en sang no han trobat pèrdues significatives quan es conserva amb fluorur sòdic i congelada (Chang i col·l. 1984; Brown i col·l. 1973; Winek i col·l. 1983). En orina s'han trobat pèrdues mitjanes d'un 4,5 % al cap d'un any de conservació (refrigerades i conservades amb fluorur) (Neuteboom i col·l. 1989).

La major part de mètodes analítics es basen o en la reacció de l'etanol amb l'alcohol deshidrogenasa, una reacció senzilla, ràpida i fàcil d'automatitzar; o en la cromatografia de gasos.

6.8. LSD

Els efectes al·lucinògens del consum de dosis tan petites com 5 mg d'àcid lisèrgic es produeixen als pocs minuts de la ingestió i poden durar fins a 12 hores. Les concentracions tan baixes esperades a l'orina fan que sigui difícil disposar de mètodes que detectin la presència de la substància més de 48 hores després del consum.

L'orina mantinguda tres dies a temperatura ambient experimenta una pèrdua del 20 %, però refrigerada és estable almenys 3 mesos (Francom i col·l. 1988; Ratcliffe i col·l. 1977).

6.9. Metadona i metabòlits de la metadona

La metadona és un opioide que no reacciona amb els anticossos de les immunoanàlisis comercials per detectar la presència d'opiacis, que tampoc presenten reactivitat creuada amb els seus metabòlits. Hi ha comercialitzada la possibilitat de determinar per immunoanàlisi específica la 2-etilidina-1,5-dimetil-3,3-difenil pirrolidina (EDDP) per tal de verificar que la metadona present a l'orina no és producte d'una addició fraudulenta. L'absència tant de metadona com de EDDP és indicador de falta de compliment del tractament en els darrers 3 o 4 dies. L'absència del metabòlit i la presència de metadona indiquen frau. La quantitat molt elevada de metabòlit faria pensar que el pacient és un metabolitzador ràpid de metadona. Després de l'administració, metadona

i EDDP poden detectar-se a l'orina de 3 fins 10 dies si el tractament ha estat prolongat (Girod i col·l. 2001).

6.10. Opiacis: morfina, codeïna i metabòlits

La determinació d'opiacis inclou la detecció de membres d'aquesta família com morfina, els seus metabòlits, heroïna, codeïna i dihidrocodeïna. Habitualment, les immunoanàlisis estan dissenyades perquè quedin fora de la detecció la metadona, buprenorfina i dextropropoxifè, però no distingeixen morfina de codeïna ni els seus derivats glucoronats. Per tant, un resultat "positiu" al cribratge d'orina ho pot ser tant pel consum de codeïna, heroïna com de morfina. Hi ha la possibilitat que alguns anàlegs de la morfina com la folcodina o antagonistes dels opiacis com la nalorfina, naloxona i nalbufina puguin interferir amb la determinació. L'analgèsic dextropropoxifè pot ser determinat amb immunoanàlisis específiques.

La morfina s'absorbeix ràpidament, es metabolitza extensament i ràpida i s'elimina durant els 2-3 dies que segueixen a un consum, tant en forma de morfina (en proporció molt petita) com en la dels seus metabòlits, especialment la morfina-3-glucuronat. En líquids biològics i teixits, és altament estable (Stevens 1984).

L'heroïna (diacetilmorfina) és ràpidament convertida a 6-mono-acetil-morfina i aquesta a morfina. La detecció específica de 6-mono-acetil-morfina, present en petites quantitats a l'orina, permet establir que el consum ha estat d'heroïna.

La codeïna, present en antitussígens i analgèsics, es converteix en part i entre altres metabòlits a morfina, i als 2-3 dies del consum la morfina-3-glucuronat és el metabòlit predominant a l'orina, per damunt de la mateixa codeïna.

El consum d'important quantitats de llavors de rosella pot produir un resultat "positiu", especialment si l'orina ha estat recollida poques hores després del consum (EISohly i col·l. 1990). Per evitar aquest problema s'ha proposat elevar el llindar a 2000 µg/L o determinar mono-acetil morfina (MAM) als espècimens positius, usant un límit de decisió de 10 µg/L (Peat i col·l. 1998; Fed Register 1995).

Recomanacions

1. Utilitzar l'orina com a sistema analític més pràctic per al cribratge de l'abstinència del consum recent de substàncies d'abús.
2. La freqüència de les determinacions dependrà de la substància, el temps en el programa, i els objectius clínics. No es considera necessària més d'una determinació cada 3 dies.
3. El circuit des de la recollida (supervisada) de l'espècimen fins a l'anàlisi ha de garantir la correcta identificació, embalatge, documentació, transport, confidencialitat i privacitat de l'obtenció.

4. En els laboratoris, preferentment certificats o acreditats, els costos poden ser més assequibles, i hi ha possibilitats de comprovació de resultats per altres metodologies.
5. Els mètodes de detecció *in situ* són fiables, però més costosos, s'han de reservar per a situacions especials.
6. El temps de retorn dels resultats del laboratori no ha de superar les 48 hores.

Capítol 9

Take home

CLAUDIO CASTILLO BUENAVENTURA

En qualsevol tractament farmacològic, l'obtenció del medicament es realitza a través de l'oficina de farmàcia, i és el pacient qui controla la posologia indicada pel metge. En el cas de la metadona, i a causa de les característiques de la patologia de què tracta (pèrdua del control en el consum d'opiacis), la dispensació es realitza normalment en centres específics on el metge i l'equip d'infermeria en controlen la posologia i la dispensació. Aquesta restricció en els tractaments amb agonistes opiacis es recull, normalment, en una normativa de compliment obligatori en la qual també es preveu la possibilitat d'endur-se la dosi a casa (*take home*).

En alguns països, aquesta normativa pot arribar a prohibir aquesta possibilitat mentre que, en d'altres, hi ha molta flexibilitat i s'equipara la prescripció de metadona amb la de qualsevol altre fàrmac.

1. Utilitat

1.1. Atreure i afavorir la retenció dels pacients dins del programa de tractament

El *take home* és valorat molt positivament pels pacients (Chutuape 1998). És un element que pot fer decidir un pacient a iniciar el tractament, i sembla que durant els primers mesos juga un paper molt important en la retenció dins del programa (Rhoades 1998). Així mateix, s'ha demostrat que els manteniments amb metadona que no permeten la dispensació de dosis per endur-se retenen menys els pacients (Pani 1996).

1.2. Incentivar i mantenir l'abstinència en el consum d'heroïna i d'altres substàncies

El *take home* forma part de les condicions d'un contracte de contingència que es pacta en iniciar el TMM. Generalment, la possibilitat de dispensar dosis de metadona per endur-se a casa la preveuen els centres de tractament com a incentiu per arribar a l'abstinència en el consum de l'heroïna. Alguns estudis l'avalen com a instrument per aconseguir abstinències en el consum d'altres substàncies, no relacionades amb els opiacis, que els pacients mantenen durant el tractament amb metadona. Hi ha treballs publicats en els quals s'indiquen que s'aconsegueixen abstinències per a la cocaïna (Chutuape i col·l. 1999a; Schmitz i col·l. 1998), les benzodiazepines (Chutuape i col·l. 1999b), i també per als derivats del cànnabis (Calsyn i col·l. 1999).

1.3. Normalitzar un tractament farmacològic

Facilita el procés de rehabilitació del pacient en proporcionar-li una major autonomia personal.

Els tractaments de manteniment amb metadona haurien de tenir, en general, la possibilitat que el pacient pogués emportar-se dosis a casa, ja que és una estratègia que millora la retenció i l'abstinència.

2. Procediment

Abans d'iniciar el tractament, i com a part del contracte terapèutic, s'ha d'informar el pacient, verbalment o per escrit, de la possibilitat d'aquest "privilegi", de les condicions per a obtenir-lo i de les causes que poden motivar-ne la retirada.

Abans d'iniciar el programa, el pacient hauria d'estar informat de la possibilitat del *take home* i de quines condicions haurà de complir per obtenir-lo.

3. Riscos del *take home* i el seu maneig

3.1. Desviació al mercat il·legal

Sembla inevitable que una proporció de la metadona que s'entrega als pacients acabi en el mercat il·legal (Fountain i col·l. 2000). Afortunadament, la metadona no té l'atractiu d'altres opiàcids a causa de les mateixes característiques de la substància, que actua de forma lenta i no produeix una sensació d'eufòria immediata. Tot i això, cal prendre algunes mesures de prevenció per tal de reduir la proporció de metadona desviada cap al mercat il·legal.

La presa de la dosi corresponent, el dia que el pacient va a recollir la seva prescripció setmanal, dificulta que el pacient pugui reduir la dosi pel seu compte per comerciar amb la que sobra. Si no és possible que el pacient es prengui alguna dosi en el centre, es pot realitzar alguna detecció de metadona a l'orina encara que això només confirmarà que el pacient pren la dosi i no si la pren sencera.

3.2. Utilització per via endovenosa

La injecció endovenosa de metadona líquida preparada per al consum oral no és una pràctica infreqüent en d'altres països (Felder i col·l. 1999). Tot i això, en el nostre país no hi ha casuística publicada i la impressió general és que hi ha pocs casos. Probablement, la manera més pràctica d'evitar-la és afegint suc a

les dosis que es dispensen per endur-se. A més, es pot retirar el privilegi del *take home* als pacients sobre els quals recauen sospites d'injectar-se les dosis, fent que la presa de metadona es realitzi al centre, en presència d'un/a infermer/a.

3.3. Sobredosis del pacient

No es pot oblidar, que el consum de qualsevol altra substància depressora de l'SNC, començant pels altres opiacis, facilita l'aparició de sobredosis, si bé el que acostuma a passar és que el pacient pren més d'una dosi de metadona de les que se li han subministrat. Es dona sobretot quan el pacient encara no està estabilitzat, i, per tant, no és aconsellable proporcionar dosis per endur-se a casa a pacients que estan en procés d'inducció o que realitzen consums importants de benzodiazepines o de qualsevol altre depressor de l'SNC.

Per tal de prevenir les morts per sobredosi, s'ha arribat a proposar l'ensinistrament a familiars o companys de pacients de risc en l'ús de naloxona com a antídote (Strang i col·l. 1999).

3.4. Intoxicació d'alguna de les persones que conviuen amb el pacient

Els casos més habituals són les intoxicacions accidentals de nens que conviuen amb pacients que prenen metadona (Li i col·l. 2000). Sempre que s'entreguin dosis per endur-se a casa, és important insistir que es guardin en un lloc segur, fora de l'abast dels nens. Una altra mesura preventiva que s'ha adoptat a gairebé tots els CAS és la dispensació d'aquestes dosis en recipients de seguretat amb obertura de seguretat per als nens.

4. Criteris per concedir el *take home*

Hi ha alguns criteris comuns per a concedir dosis per endur-se a casa. No obstant això, hi ha matisos que diferencien els centres i que depenen de la filosofia del TMM i de la disponibilitat de recursos (possibilitat de realitzar controls d'orina per a diverses substàncies, possibilitat de dispensar metadona els caps de setmana i festius, etc.).

4.1. Abstinència en el consum d'heroïna

És el criteri més compartit encara que hi ha diferències pel que fa al temps d'abstinència per començar a donar dosis per endur-se a casa. El temps d'abstinència que es demani al pacient vindrà determinat per la detecció de substàncies a l'orina, i pot variar, des de la detecció d'un únic control d'orina negatiu per a l'heroïna en la primera setmana, fins a arribar a sol·licitar alguns mesos d'orina neta.

En general s'aconsella un mínim de 4 setmanes d'abstinència, ja que és el temps que triga la metadona a establir els seus nivells plasmàtics en el període d'inducció.

Tot i que alguns centres realitzen controls d'orina únicament als pacients que sol·liciten dosis de metadona per endur-se a casa, la majoria ho fan de manera rutinària a tots els pacients que estan en tractament, i és aconsellable de mantenir aquests controls com a referència al llarg de tot el programa, encara que sigui amb una periodicitat mensual (Chutuape i col·l. 2001).

El privilegi d'emportar-se dosis a casa hauria d'estar supeditat a la constatació de l'abstinència mitjançant la detecció d'opiacis en l'orina.

4.2. Abstinència d'altres substàncies

Segons el grau d'exigència del programa, es pot incloure l'abstinència en el consum de cocaïna, benzodiazepines i, fins i tot, de cànnabis. En el nostre medi hi ha pocs centres que demanin l'abstinència d'altres substàncies com a requisit per a concedir dosis per endur-se, tot i que, com ja s'ha mencionat, hi ha estudis que n'avalen la utilitat.

4.3. Dificultat de desplaçament del pacient

En els casos que el pacient tingui limitacions de mobilitat física i no es disposi de programes de dispensació domiciliària, es buscarà un responsable del tractament que vagi al centre a recollir les dosis corresponents.

En aquest apartat també es poden incloure aquells pacients que per la seva activitat laboral no poden anar al centre durant l'horari d'obertura. El tractament ha d'interferir, com menys millor, en les activitats adaptades i normatives que tingui el pacient.

4.4. Desplaçaments temporals

Tot i que, a hores d'ara, la xarxa de centres dispensadors a Espanya i gran part d'Europa facilita el trasllat temporal de pacients en metadona, de vegades, si el pacient ho justifica, i el lloc on es desplaça no ho permet, es dispensen dosis per endur-se'n.

5. Dosis per dispensar

Els centres que poden dispensar metadona durant els caps de setmana plantejaran aquesta estratègia començant a donar les dosis per al cap de setmana, i posteriorment, i, en la mesura en què el pacient arribi als objectius plantejats, ampliaran el nombre de dosis que el pacient pot endur-se.

S'aconsella arribar a un màxim de set dies, sobretot, si la metadona que es dispensa és líquida, per tal de garantir l'asèpsia i l'estabilitat de la substància. La disponibilitat de presentacions, com els comprimits, permet plantejar la dispensació per a molts més dies.

Tot i que la dispensació de dosis per a més de set dies, amb criteris laxos, augmenta la possibilitat de desviació cap al mercat il·legal i també d'episodis de sobredosi en individus que no estan en tractament (Heinemann i col·l. 2000), hi ha algun estudi que troba bons resultats en pacients molt estabilitzats als quals s'administra metadona amb periodicitat mensual a través dels seus metges de capçalera (Schwartz i col·l. 1999).

6. Motius per retirar el privilegi del *take home*

6.1. Consum d'heroïna detectat en controls d'orina

Si l'objectiu inicial del *take home* és aconseguir l'abstinència, en el cas de reaparició del consum, es pot plantejar la retirada d'aquest privilegi fins aconseguir una altra vegada l'abstinència. Aquesta mesura pot funcionar durant els primers mesos de tractament, però, sembla poc útil en pacients que ja porten anys dins el programa, i cal recórrer a un altre tipus d'estratègia. Les sospites de consum davant l'aparició de signes d'intoxicació, tot i que els controls d'orina siguin negatius, també pot motivar una retirada del privilegi.

La retirada del *take home* ha de plantejar-se amb una finalitat terapèutica (incentivar l'abstinència, administrar altres tractaments supervisats, etc.), per evitar el seu consum endovenós i per evitar la seva desviació al mercat il·legal.

6.2. Sospita de desviació al mercat il·legal

Les pèrdues reiterades i injustificades de dosis dispensades, la detecció d'heroïna a l'orina i la reticència a prendre alguna dosi al centre poden fer sospitar la desviació de metadona al mercat il·legal.

La presa supervisada d'alguna dosi o la detecció de metadona en orina són mètodes senzills que poden ajudar a reduir el risc de desviació de metadona al mercat il·legal.

6.3. Ús per via endovenosa

Ja sigui perquè el pacient ho comenta o perquè hi ha sospites per part del personal del centre.

6.4. Necessitat d'administrar un tractament farmacològic de forma supervisada

En pacients reticents a prendre d'altres tractaments farmacològics (tuberculostàtics, psicofàrmacs, antiretrovirals, interdictors, etc.) pot ser de gran utilitat retirar el *take home* i administrar aquests tractaments juntament amb la metadona de forma supervisada.

Recomanacions

1. A l'inici del tractament es recomana no facilitar *take home* fins que hagin transcorregut un mínim de 2 setmanes d'abstinència.
2. En cas d'abús d'altres substàncies (cocaïna, depressors de l'SNC...) cal valorar detingudament els pros i contres de mantenir el *take home*, i pot ser indicat un retorn a la dispensació diària.
3. Segons l'estabilitat del preparat, no es facilitarà *take home* per a més de 15 dies.
4. En cas de sospita d'ús endovenós es recomana que les dosis de *take home* siguin diluïdes (tenint en compte que l'estabilitat d'aquesta dissolució és de 10 dies màxim).
5. S'hauria de fer un control aleatori en els pacients en *take home* prolongat mitjançant controls d'orina per comprovar que estan prenent la metadona i que no la desvien al mercat il·legal.
6. Els TMM han de tenir, en general, la possibilitat que el pacient pugui emportar-se dosis a casa.
7. S'ha de procurar que el tractament interfereixi, com menys millor, en les activitats adaptades i normatives que realitza el pacient.
8. S'aconsella dispensar les dosis de metadona en forma líquida en recipients de seguretat amb obertura de seguretat per als nens.

Capítol 10

Abús de substàncies en tractaments de manteniment amb metadona. Maneig clínic

FANNY BATLLE I BATLLE I JOSEP GUARDIA I SERECIGNI

Encara que el tractament de manteniment amb metadona ha demostrat la seva eficàcia en la dependència d'opiacis per disminuir el consum d'heroïna, millorar la salut i el funcionament social i per reduir l'activitat delictiva i les conductes de risc pel VIH, una gran part dels pacients en tractament manté el consum d'opiacis il·legals i d'altres substàncies psicoactives.

El consum d'una o més d'una substància il·legal, a més de l'heroïna, abans d'iniciar el tractament és referit per més del 60 % dels pacients en metadona i s'estima que l'ús, durant el tractament, continua entre el 20 % i el 70 %.

L'abús o la dependència de benzodiazepines (BZD), cocaïna, alcohol i altres substàncies en TMM és un problema greu, per la freqüència i per la gravetat de les conseqüències. Els pacients en TMM que abusen d'altres substàncies és més probable que siguin donats d'alta del tractament precoçment, que estiguin implicats en conductes de risc i, en general, que tinguin pitjors resultats en el tractament que els que només abusen dels opiacis.

Els motius que porten els dependents d'opiacis al consum d'altres substàncies són molt variats, així refereixen consum d'alcohol i BZD quan no disposen d'opiacis, per a l'autotractament de símptomes d'angoixa o depressió, per compensar els efectes aguts o complicacions cròniques de la dependència d'opiacis o per potenciar els efectes reforçadors d'altres substàncies.

1. Heroïna

En l'estudi de Baltimore (Brooner i col·l. 1997), un 60 % dels pacients en TMM seguia consumint heroïna durant el tractament amb metadona, encara que la quantitat i la freqüència del consum eren clarament inferiors als nivells previs a l'entrada en el programa. Els factors que influïen en el consum esmentat eren: la dosi de metadona, la duració del tractament i la tolerància dels clínics davant d'aquests consums. En un estudi realitzat a Bilbao (Iraurgi i col·l. 2002) en què van examinar el grau de consum d'heroïna i cocaïna en 367 pacients en TMM, l'heroïna era consumida alguna vegada per un 72,9 %, de forma contínua per un 9 % i amb una alta freqüència per un 27,4 %.

No està clar perquè alguns pacients continuen consumint heroïna durant el TMM, se suggereixen diverses hipòtesis, com no haver arribat a una dosi capaç de controlar la SAO o la recerca d'efectes psicoactius que la metadona no els proporciona. Sí que sembla clara, tanmateix, la relació d'aquest consum amb el de cocaïna, perquè està descrit que els pacients que consumien cocaïna durant els tres mesos anteriors a l'inici del TMM tenien sis vegades

més probabilitats de consumir heroïna que els que no en consumien (Stitzer i col·l. 1999). S'ha suggerit que s'utilitza la cocaïna per precipitar sensacions que la metadona no produeix i després es consumeix heroïna per reduir la disfòria cocaïnica (Iraurgi i col·l. 2002).

1.1. Tractament

Si el consum d'opiacis persisteix durant el TMM, en primer lloc, caldrà valorar l'augment de la dosi de metadona. En el cas que aquesta mesura no sigui efectiva caldrà estudiar l'existència de possibles interaccions farmacològiques i realitzar concentracions plasmàtiques de metadona i urinoanàlisis periòdiques d'altres substàncies, especialment de la cocaïna, atesa l'estreta relació entre el consum de cocaïna i d'heroïna. Els tractaments que han reduït amb èxit el consum de cocaïna han observat una reducció també en el consum d'heroïna, suggerint que el consum continuat d'heroïna pot ser atacat indirectament per intervencions dirigides a la reducció del consum de cocaïna (Stitzer i col·l. 1999).

2. Alcohol

La prevalença del consum excessiu d'alcohol en pacients en TMM és elevada. És més freqüent en homes i els pacients que abusen de l'alcohol acostumen a presentar també consum de benzodiazepines (Stastny i col·l. 1991).

L'alcohol en administració aguda produeix inhibició dels enzims microsomals hepàtics i potencia els efectes de la metadona. Però el seu consum crònic condueix a una disminució progressiva de les concentracions plasmàtiques de metadona, amb una pèrdua de l'efecte agonista opiaci de la metadona. D'altra banda, el consum d'heroïna i alcohol acostuma a tenir una relació inversa al llarg de l'evolució personal de la drogodependència. Per això, s'ha proposat que l'augment de consum d'alcohol està relacionat no només amb l'efecte del TMM, sinó també amb la reducció o l'abandonament del consum d'heroïna (Anglin i col·l. 1989).

El consum d'alcohol entre els dependents d'opiacis està associat a problemes de salut, augment de la mortalitat i trastorns de conducta. A més dels problemes comunament associats a l'alcohol com desmais (*blackouts*), conductes violentes i agressives, arrestos, accidents, pèrdua de la feina, deteriorament físic i mental i deteriorament de les relacions familiars (Stitzer i col·l. 1999).

S'han establert correlacions entre les concentracions plasmàtiques d'etanol i les taxes més altes d'absentisme del TMM i depressió. Atès que els tests de detecció d'alcoholisme com el MAST han demostrat també una bona correlació amb els nivells d'alcoholèmia, aquests poden ser bons predictors de l'absentisme clínic en pacients en TMM (Bickel i col·l. 1993).

2.1. Tractament

En els pacients dependents d'opiacis, que a més presenten dependència d'alcohol, es recomana l'estabilització del consum d'opiacis amb el TMM i la integració en programes normalitzats de tractament de l'alcoholisme (Kipnis i col·l. 2001). Aquests últims inclourien teràpia cognitiva i conductual, teràpia per incrementar la motivació del pacient i intervencions farmacològiques.

Entre els fàrmacs per a la dependència de l'alcohol, hi trobem:

- El disulfiram, que ha estat àmpliament utilitzat per al tractament de l'alcoholisme, pot ser d'una gran ajuda en el pacient en TMM que es mostra disposat a abandonar completament el consum de begudes alcohòliques. Una vegada fet el tractament de desintoxicació d'alcohol es pot iniciar el tractament amb disulfiram 250 mg/dia, associat al TMM. Cal tenir en compte que l'administració de disulfiram pot augmentar lleugerament l'excreció urinària del metabòlit actiu de la metadona (Schlatter i col·l. 1999).
- L'acamprosat és un fàrmac que ha demostrat la seva eficàcia per al tractament de l'alcoholisme. No hi ha estudis en TMM.
- La naltrexona, en el cas dels TMM, està contraindicada perquè és una antagonista dels receptors opiacis.

En els pacients que presenten dependència d'alcohol, es recomana l'estabilització del consum d'opiacis en el tractament de manteniment amb metadona i la integració en programes normalitzats de tractament de l'alcoholisme (Kipnis i col·l. 2001).

3. Benzodiazepines

Entre els policonsumidors, les BZD s'utilitzen habitualment de forma no prescrita per atenuar els efectes indesitjables d'altres drogues, com en la intoxicació per cocaïna o metamfetamina, per mitigar la simptomatologia d'abstinència de l'heroïna o per potenciar els efectes desitjats de la metadona o d'altres substàncies (Smith i col·l. 1997; Wesson i col·l. 1997; Frare, 2000).

Segons alguns autors, no sembla que les BZD modifiquin el metabolisme de la metadona, però augmenten els seus efectes sedatius, i el consum, associat a la metadona, comporta un elevat risc de depressió respiratòria (Rogers i col·l. 1997); sobretot quan les dues s'associen al consum d'alcohol o altres fàrmacs depressors de l'SNC (Barret i col·l. 1996; Williamson i col·l. 1997).

Els problemes associats al consum de BZD inclouen: sedació, deteriorament de la memòria, sobredosi i dependència de BZD. Tot i que, una sobredosi de BZD, generalment, no és mortal, si s'hi afegeix una substància sedant (metadona i/o alcohol) pot ser fatal. Les BZD són substàncies freqüentment trobades en les anàlisis toxicològiques de les víctimes per suïcidi o en cas de temptatives. El

risc de suïcidi ha de ser valorat i monitorat en TMM que prenguin BZD (Stitzer i col·l. 1999).

Taula 1. Complicacions associades al consum de BZD

- Sedació
- Sobredosi, intencionada o accidental, que combinada amb metadona i/o alcohol pot ser mortal
- Deteriorament de la memòria
- Dependència de BZD
- Síndrome d'abstinència de BZD

Diversos estudis mostren que els pacients en TMM dependents de BZD tenen una probabilitat més gran de tenir conductes de risc com, per exemple, la injecció d'heroïna, més consum de cocaïna, compartir xeringues, etc. (Darke i col·l. 1993). Tenen també més símptomes d'ansietat i depressió, tot això associat a una resposta pitjor al tractament (Darke i col·l. 1994).

En alguns estudis, els pacients que prenen BZD presentaven un augment progressiu de la dosi de metadona. Els pacients que prenen BZD tendeixen a demanar un augment de la dosi de metadona (Baño i col·l. 2001).

3.1. Tractament

En primer lloc, cal establir les dosis de metadona i BZD, generalment amb una BZD de llarga acció (clonazepam i diazepam) i posteriorment iniciar una reducció paulatina de la dosi.

Els pacients, que presenten abús o dependència de BZD, requereixen l'estabilització del consum d'opiacis amb el TMM i també de les dosis de BZD. Posteriorment, es pot iniciar una reducció progressiva de les dosis de BZD, que pot ser més ràpida durant la primera setmana i ha d'anar seguida d'una reducció molt lenta durant les 3 setmanes següents (Murphy i col·l. 1991; Smith i col·l. 1997).

El protocol de desintoxicació de BZD s'estableix en funció de la gravetat de la dependència i del tipus de BZD consumida, tenint en compte les recomanacions següents:

- a) Desintoxicació de BZD d'acció prolongada, per exemple, diazepam o clonazepam: disminució del 25 % de la dosi diària a la setmana, durant 6-8 setmanes (Murphy i col·l. 1991).
- b) Desintoxicació de BZD de duració curta: substituir (dosis equivalents) la BZD consumida per una altra de vida mitjana llarga i, seguidament, disminuir les dosis d'aquesta última gradualment de forma similar a la descrita anteriorment (Smith i col·l. 1997).

- c) Desintoxicació de BZD de gran potència (alprazolam, flunitrazepam, etc.):
- S'aconsella usar clonazepam com a substitutiu per a la desintoxicació perquè és un potent anticomicial (Rivotril®. Comprimits d'0,5 o de 2 mg i solució 1 mg/10 gotes).
 - Si la dosi equivalent de clonazepam és superior a 8 mg s'aconsella, en començar, dividir la dosi cada sis hores.
 - Moltes vegades, cal allargar les pautes de disminució gradual. Aquesta disminució lenta no garanteix que no apareguin símptomes d'abstinència molestos, però preveu l'aparició dels símptomes més greus com les convulsions i els símptomes psicòtics.
- d) Si el pacient tolera malament la desintoxicació es pot:
- Fer disminucions setmanals menors.
 - Afegir un anticonvulsionant (àcid valproic, topiramal, gabapentina, oxcarbazepina, etc). Se n'exclou la carbamazepina perquè presenta interaccions farmacològiques amb la metadona.
 - Valorar tractament amb antipsicòtics sedatius a baixes dosis, antidepressius i/o antihistamínics com hipnòtics.
- e) Si es preveu que la síndrome d'abstinència pot ser greu, dosis molt altes (dosis iguals o superiors a 60 mg de diazepam o el seu equivalent) i/o altres addiccions o patologies associades es recomana l'hospitalització. La desintoxicació hospitalària pot fer-se més ràpidament, amb la reducció de la dosi inicial d'un 10 % a un 20 % cada dia.

Per fer el tractament de desintoxicació de BZD, es recomana l'hospitalització completa si el pacient pren dosis equivalents a 60 mg/dia de diazepam i, especialment, si el pacient presenta també dependència fisiològica de l'alcohol.

3.2. Abordatge no farmacològic

Es recomana:

- Informació als familiars i la seva implicació.
- Urinoanàlisis periòdiques d'altres substàncies.
- Control de les diverses fonts de subministrament de receptes de BZD i donar informació als diversos metges implicats.
- Psicoteràpia individual i/o grupal per controlar els símptomes d'abstinència tardans i la prevenció de recaigudes.
- Tractaments cognitius i conductuals que ensenyen tàctiques per neutralitzar l'ansietat, la por anticipatòria o l'insomni.

La majoria dels pacients en TMM no són conscients dels riscos de les sobredosis i de dependència que comporta l'abús, sol o concomitant, de BZD i alcohol. És important una adequada informació sobre els riscos de la dependència de BZD i les seves conseqüències (Ross i col·l. 2000).

3.3. Consum associat de BZD i alcohol

En cas de consum de BZD i alcohol (OH) es recomana fer la desintoxicació amb una benzodiazepina de llarga acció (Frare 2000) usant preferentment conazepam si la BZD objecte d'abús és l'alprazolam. De vegades, és difícil saber les dosis que consumeixen, si sospitem un consum molt alt és útil una pauta de clonazepam de 8-10 mg/dia (de 20 a 25 gotes cada sis hores) i esperar un dia o dos, que el pacient estigui estable, abans de començar la desintoxicació.

Una altra pauta, també usada per a la desintoxicació d'alcohol, és subministrar 20 mg de diazepam cada dues hores fins que el pacient estigui sedat lleument. La dosi total necessària per induir aquesta sedació lleu es considera la dosi inicial. Després de l'estabilització, durant un dia o dos amb aquesta dosi, es pot iniciar la disminució de 5 % a 10 % diari (Frare i col·l. 2000; Hyman 1990).

4. Cocaïna

La cocaïna disminueix l'efecte de la metadona (Hunt i col·l. 1984). El seu consum durant el TMM és un factor de risc de recaiguda del consum de l'heroïna o d'altres substàncies com l'alcohol i/o BZD (Baño i col·l. 2001).

L'addicció a la cocaïna en els pacients en TMM és de gravetat màxima per la seva alta prevalença i la gravetat que això comporta. Segons Kosten i col·l. (1992) el 60 % dels dependents de l'heroïna que estan en TMM consumeixen cocaïna. A més, diversos estudis tendeixen a assenyalar que en els TMM la substància se sol administrar per via endovenosa, cosa que sol ser conseqüència d'hàbits previs durant l'addicció d'heroïna.

En un estudi de Iraurgi i col·l. (2002), la cocaïna era consumida en alguna ocasió per un 46 %, de forma contínua per un 10,8 % i amb una freqüència alta per un 20,9 %. El consum de cocaïna en els TMM està estretament lligat al consum d'heroïna, fet que suggereix que les vies neuroquímiques i/o metabòliques estan involucrades en l'atenuació dels efectes de la metadona per la cocaïna.

Taula 2. Complicacions associades del consum de cocaïna

- Hipertensió severa, accidents vasculars cerebrals, infarts de miocardi, arítmies.
- Augment de conductes de risc per contagi de malalties infeccioses.
- Avortaments espontanis.
- Morts per traumatismes o agressions (homicidi, suïcidi, accidents, etc.).
- Greu patologia psiquiàtrica (ansietat, crisis de pànic, depressió, idees de suïcidi, delírium, psicosis, etc).
- Consum d'altres drogues: alcohol, BZD, heroïna, etc.
- Abandonament del tractaments i controls mèdics: TMM, antiretrovirals, etc.

Si es compara la llista dels fenòmens associats amb la relació d'objectius terapèutics dels TMM, se'n dedueix que l'addicció a la cocaïna redueix greument l'eficàcia d'aquesta modalitat de tractament.

4.1. Tractament

La majoria de les intervencions són inespecífiques i solen aplicar-se sempre que perilla la viabilitat del TMM. Dins d'aquestes intervencions inespecífiques hi ha: la confrontació, l'increment no contingent de la dosi de metadona i els contractes de contingències farmacològics i no farmacològics dirigits a reduir el consum de cocaïna.

Els tractaments específics escollits per tractar l'abús de cocaïna en TMM són els mateixos que han estat administrats als cocaïnòmans que no pateixen dependència d'opiacis (desipramina, bromocriptina, bupropion, fluoxetina, IRSS, olanzapina, etc.). Els fàrmacs assajats en els pacients en TMM han de tenir, a més, la característica de no interaccionar significativament amb la metadona. A hores d'ara, no disposem d'un tractament farmacològic satisfactori per a la dependència de cocaïna.

No hi ha un tractament farmacològic eficaç per al tractament de la dependència concurrent d'opiacis i de cocaïna. Les mesures inespecífiques per tractar l'addicció a la cocaïna durant els TMM tenen una eficàcia parcial, però no són incompatibles amb les intervencions específiques. El Departament de Salut nord-americà recomana combinar totes les intervencions que es considerin més adequades per al tractament de cada pacient.

La realització d'assajos clínics controlats ha permès determinar, amb molta exactitud, el rendiment terapèutic de les intervencions específiques. L'administració d'antidepressius, convenientment monitorada, a causa de les seves interaccions amb la metadona, pot ser molt útil per al tractament de la dependència de cocaïna en pacients que estan deprimits. Els errors per excés són preferibles als errors per defecte ja que la depressió és un predictor d'addicció a la cocaïna en els TMM. El trastorn antisocial i la politoxicomania són també fenòmens que s'associen amb freqüència a la dependència de cocaïna en els TMM i són predictors de mala resposta a les intervencions farmacològiques específiques.

És important identificar de forma ràpida, per mitjà d'urinoanàlisis, els consumidors de cocaïna. Com a primer pas, s'ha d'intensificar l'aconsellament (*counseling*) i la vigilància de consums com les urinoanàlisis i afegir-hi intervencions motivacionals més intenses usant incentius negatius i positius (Sitzer i col·l. 1999). Els clínics han de recordar que els pacients en TMM que s'injecten cocaïna tenen un risc alt de contagi de VIH i de múltiples i greus patologies orgàniques i psiquiàtriques, i que el compromís en un TMM pot comportar un descens del consum de cocaïna i disminució d'altres conductes de risc encara que no s'aconsegueixi l'abstinència completa (Stitzer i col·l. 1999).

4.2. Abús associat de cocaïna i alcohol

Els pacients que es troben en TMM i consumeixen cocaïna solen abusar també de l'alcohol per augmentar l'efecte reforçador positiu i/o per alleujar el disconfort residual posterior al consum de cocaïna. El tractament de l'abús de l'alcohol, en aquests pacients, hauria de tenir en compte aquesta funció modulatòria de l'alcohol (Magura i col·l. 2000).

Les persones que abusen de la cocaïna i de l'alcohol acostumen a presentar una menor implicació en el TMM i la seva retenció en tractament acostuma a ser menor (Rowan-Szazl i col·l. 2000). En un estudi fet amb 409 dependents d'heroïna que consumien cocaïna i van iniciar TMM, es va comprovar que presentaven un major consum d'alcohol, més delinqüència, més signes d'alteració psicològica i risc de contagi més gran del VIH particularment, els que consumien la cocaïna en forma de *crack* (Grella i col·l. 1995). Per tant, el consum de cocaïna i alcohol entre els pacients en TMM va associat a un risc més gran de transmissió del VIH. Alguns programes han desenvolupat grups d'entrenament en estratègies, amb la finalitat de reduir recaigudes, millorar la retenció i disminuir les conductes que augmenten el risc de contagi del VIH (Schilling i col·l. 1995).

El disulfiram pot ser un fàrmac eficaç per al tractament de l'abús de cocaïna en pacients en TMM, fins i tot, en els que no presenten un abús associat de l'alcohol. El disulfiram inhibeix l'enzim dopamina beta-hidroxilasa que intervé en la síntesi de catecolamines i activa el pas de dopamina a noradrenalina. El seu efecte de disminució de la síntesi de noradrenalina i d'una disponibilitat més gran de dopamina pot estar relacionat amb una reducció del deler (*craving*) de cocaïna. Després de l'abandonament de la cocaïna s'acostuma a produir un estat d'hipodopaminèrgia, que pot estar relacionat amb la "necessitat" de tornar a prendre cocaïna. Els pacients en TMM tractats amb disulfiram van presentar una reducció de la quantitat i la freqüència del consum de cocaïna significativament més gran que els tractats amb placebo. A més, el consum d'alcohol va ser mínim independentment que el pacient prengués disulfiram o placebo (Petrakis i col·l. 2000).

5. Abús de substàncies múltiples

Els problemes associats al consum de diverses substàncies acostumen a ser més crítics si els pacients presenten abús de cocaïna, alcohol, opiàcis i benzodiazepines ja que les conseqüències mèdiques i psicosocials acostumen a ser més severes que si l'abús és d'una substància única (Kosten 1991).

L'abús de múltiples substàncies fa que es barrejin els símptomes d'intoxicació i abstinència, fet que dificulta el diagnòstic i complica el tractament o els tractaments de desintoxicació. Els símptomes d'abstinència de cocaïna (hipersòmia, depressió, letàrgia, etc.) poden emascarar els símptomes d'abstinència dels hiposedants i/o d'alcohol. Per això, s'aconsella que durant la desintoxicació de BZD/OH, els símptomes d'abstinència de BZD/OH es detectin

per mitjà d'un control dels signes vitals: freqüència cardíaca, pressió arterial i temperatura (Frare 2000).

El diagnòstic de dependència de cocaïna, sedatius o alcohol, en iniciar el TMM, augmenta la probabilitat de consum de les substàncies esmentades durant el tractament. Tenen, per tant, validesa predictiva per al seu consum i, en el cas de la cocaïna, també poden predir l'abandonament precoç del TMM (Kidorf i col·l. 1998).

En un estudi comparatiu entre pacients en TMM i altres drogodependents que no estaven en tractament, fet a Nova York, la conducta violenta relacionada amb l'heroïna era menys freqüent en els pacients en TMM; però, la violència relacionada amb cocaïna o alcohol no presentava diferències entre els drogodependents en TMM i els no tractats (Spunt i col·l. 1990). Aquests resultats suggereixen que el TMM no aconsegueix reduir la violència quan els pacients presenten abús de cocaïna i/o d'alcohol.

5.1. Tractament de l'abús de diverses substàncies

El tractament dels pacients, que abusen de diverses substàncies com cocaïna, alcohol, opiacis i benzodiazepines, requereix combinacions específiques de diverses opcions terapèutiques com la psicoteràpia de prevenció de recaigudes, dirigida a detectar i evitar (o afrontar) els estímuls condicionats a les diverses drogues, associats a farmacoteràpies (Kosten 1991).

El pacient que abusa de diverses substàncies pot sentir-se motivat per canviar, però la seva motivació pot estar centrada només en una substància, que és la que ell relaciona amb les seves dificultats, i pot no ser conscient del problema que també té amb les altres substàncies. Per tant, la seva avaluació diagnòstica hauria d'esclarir de quines substàncies se sent motivat a reduir-ne el consum o bé quines substàncies deixarà de prendre.

Atès que el consum de múltiples substàncies augmenta el risc de recaiguda, el programa de tractament hauria d'estar orientat cap a la retirada de totes les substàncies, però la insistència, des de bon començament, en l'abstinença universal podria minar el bon compliment del programa terapèutic. Pot ser més operatiu establir una seqüència d'etapes progressives, en la direcció desitjable, però sempre valorant i reconeixent, com a millora, la bona implicació del pacient i la superació de cada etapa; començant per objectius parcials i poc ambiciosos i augmentant progressivament el nivell d'exigència.

El tractament inicial dels pacients, que abusen de diverses substàncies com cocaïna, alcohol, opiacis i benzodiazepines, hauria d'estar focalitzat en les àrees de major risc i preocupació, com pot ser passar de la via intravenosa a la via oral, estabilitzar les dosis, tractar els problemes mèdics i psiquiàtrics que comportin risc vital per al pacient o bé risc per a la seguretat dels altres, etc. (Miller col·l. 1996).

El pacient dependent d'opiacis, que presenta també dependència d'altres substàncies, acostuma a tenir una evolució més favorable quan s'estabilitza

amb metadona i es desintoxica de les altres substàncies, que quan es desintoxica de totes elles. És preferible fer aquests canvis en règim d'hospitalització completa, en una unitat especialitzada de conductes additives, sobretot, quan el pacient presenta dependència fisiològica de l'alcohol i de les benzodiazepines, situació que requereix l'administració d'una pauta decreixent de fàrmacs hipnoticosedatius.

El tractament dels pacients que abusen de diverses substàncies (cocaïna, alcohol i BZD, a més dels opiacis) requereix, moltes vegades, l' hospitalització en una unitat especialitzada de drogodependències.

L'hospitalització permet, a més, aprofundir en l'avaluació diagnòstica de la polidependència, dels trastorns psiquiàtrics i mèdics associats, del grau de consciència del problema i de la motivació per canviar respecte a les altres substàncies que està prenent. També facilita la pràctica d'exploracions complementàries, de tipus analític general amb determinació de concentracions plasmàtiques de fàrmacs i de substàncies a l'orina; radiografies de tòrax, ECG, EEG, avaluació de personalitat, deteriorament cognitiu, etc.

6. Monitoratge i seguiment

Les recaigudes en pacients policonsumidors tenen un elevat risc de sobredosis. La determinació de substàncies a l'orina és un procediment útil per a la detecció del consum de substàncies i la prevenció de recaigudes.

Si el pacient ve tres vegades per setmana a prendre la metadona, se li pot recollir una mostra d'orina per a la determinació de substàncies i administrar al mateix temps disulfiram o bé altres fàrmacs, (si estan indicats i amb el seu consentiment). En canvi, els règims de menor freqüència, en anar a prendre la metadona, no permeten fer el seguiment que es requereix en aquests casos.

Si el pacient presenta signes d'intoxicació o bé d'abstinència és convenient:

- Determinar clínicament a quin tipus de substància o substàncies són deguts els signes d'intoxicació o d'abstinència.
- Practicar una detecció d'alcohol en l'aire espirat (alcoholtest) i d'altres substàncies en sang o bé en l'orina, per confirmar la hipòtesi diagnòstica clínica.
- Determinar la concentració plasmàtica de metadona.
- Ingressar el pacient, si presenta risc d'abstinència severa o de sobredosificació, amb la finalitat de tractar l'abstinència, o bé de retirar determinades substàncies, respectivament.

7. Conclusions

Una gran part dels pacients en TMM presenten abús d'altres substàncies, d'entre les quals, cal tenir més en compte les benzodiazepines (BZD), l'alcohol i la cocaïna; amb la possibilitat que algun d'ells segueixi autoadministrant-se també heroïna.

Els pacients en TMM presenten una elevada prevalença d'abús d'alcohol, que acostuma a anar associat a un major risc de presentar amnèsies circumscrites, conductes violentes i agressives, accidents, progressió més ràpida de les infeccions (VIH, VHC) i deteriorament de la salut corporal i mental i de les relacions familiars. Els pacients que s'injecten cocaïna tenen un elevat risc de contagi de malalties infeccioses (VIH, VHC), així com també de greus malalties mèdiques i psiquiàtriques. L'abús de BZD produeix sedació, deteriorament de la memòria, més risc de sobredosis (accidentals o bé intencionades) i un major risc de mort per sobredosi.

L'abús simultani de BZD i alcohol, en els TMM, comporta un major risc de patir crisis convulsives i delírium per abstinència aguda i requereix un tractament de desintoxicació en règim d'hospitalització completa.

Si els pacients en TMM segueixen presentant abús de cocaïna per via intravenosa i també d'alcohol i BZD, és possible que no s'aconsegueixin reduir les taxes de conducta violenta ni tampoc de contagi de malalties infeccioses, com es pot arribar a aconseguir en els TMM, quan el pacient deixa d'utilitzar la via intravenosa i no abusa d'alcohol ni de BZD. Per aquests motius, és important fer un tractament de l'abús d'altres substàncies en els pacients que es troben en TMM i presenten abús d'altres substàncies.

Recomanacions

1. En cas de politoxicomania es recomana no excloure el pacient en TMM i efectuar un abordatge específic de les diferents dependències.
2. Durant el procés d'inducció en TMM de pacients policonsumidors és recomanable augmentar-ne el control, sense descartar la conveniència de l'hospitalització en alguns casos.
3. En cas de policonsum durant el TMM, cal valorar l'increment de la dosi de metadona.
4. Cal fer un tractament específic de l'abús o de la dependència d'altres substàncies, tenint en compte les possibles interaccions dels fàrmacs amb la metadona (per exemple, contraindicació de la naltrexona en el cas d'abús de l'alcohol).
5. El tractament dels pacients que abusen de diverses substàncies (cocaïna, alcohol i BZD, a més dels opiacis) requereix, moltes vegades, l'hospitalització en una unitat especialitzada de drogodependències.

Capítol 11

Planificació del tractament, avaluació del progrés del pacient en tractament i valoració clínica contínua

JOAN TRUJOLS I ALBET

La planificació del tractament és l'agenda resultant del procés d'avaluació, i consisteix, essencialment, en una sèrie d'objectius terapèutics amb els corresponents procediments dissenyats per a la seva consecució. El terapeuta i el pacient han de desenvolupar conjuntament una llista d'objectius terapèutics i la seva prioritització. És important que, tant el pacient com el terapeuta, reconeixin que el pla terapèutic és dinàmic i que pot ser revisat consensuadament en funció de l'evolució del pacient.

Els objectius terapèutics i les intervencions que no estiguin orientades a les necessitats ni a la disposició motivacional del pacient en el seu procés de canvi no són efectius.

Un cop iniciat el TMM, és necessària una avaluació contínua o, per a determinats aspectes, almenys periòdica, del/s transtorn/s additiu/s, de la patologia orgànica i psíquica, així com de l'esfera sociolaboral. Així mateix, la realització periòdica de controls de tòxics permetrà detectar consums de substàncies psicoactives no referits pel pacient, facilitant així l'obtenció d'un dels criteris anomenats durs –consecució de l'abstinència de la droga diana i disminució del consum d'altres substàncies– per tal d'avaluar l'efectivitat del TMM.

Tot i això, la valoració del resultat terapèutic del TMM ha de centrar-se també en l'apreciació subjectiva, per part del pacient, de la resposta o canvi produït. Així doncs, l'avaluació dels resultats a la pràctica assistencial ha d'incloure indicadors basats en les vivències del pacient, perquè aquests no necessàriament correlacionen amb les mesures o estimacions objectives realitzades pels clínics.

Es recomana que la valoració del resultat terapèutic del tractament de manteniment amb metadona se centri també en l'apreciació subjectiva, per part del pacient, de la resposta o del canvi produït incloent-hi, doncs, indicadors basats en les seves vivències.

Per tal de delimitar únicament dos àmbits de valoració, que haurien de ser avaluats periòdicament, es tenen en compte els indicadors de normalització de vida quotidiana i QVRS i les valoracions sobre la satisfacció amb el tractament rebut. Però, de totes maneres, hi ha molt pocs TMM que avaluïn la QVRS (Torrens i col·l. 1997;1999) i la satisfacció dels pacients amb el tractament rebut (Pérez de los Cobos i col·l. 2002), malgrat la importància i validesa

d'aquests factors, no només com a variables de resultat o com a mesures de qualitat del servei, sinó també, i molt especialment, com a variables facilitadores de l'adherència i compliment del programa per part del pacient; si considerem que aquest grau d'acceptabilitat pot afectar el compliment del TMM, la satisfacció amb el programa és una de les variables mediadores que podrien modular, en part, l'efectivitat del TMM.

Així que, tot i la probable influència de la satisfacció amb el tractament rebut en el seguiment adequat dels TMM, aquesta variable, o més genèricament, la perspectiva dels mateixos pacients, no ha estat considerada com una contribució rellevant per a la implementació o avaluació dels TMM. La total absència, a la pràctica, de referències a la percepció que tenen els propis pacients en TMM d'aquest abordatge resulta encara més sorprenent si considerem que aquesta modalitat de tractament és una de les més investigades i, especialment, que una de les característiques definitòries dels plantejaments de la reducció de danys, i de les intervencions que en ells es fonamenten, és la incorporació de la veu dels protagonistes reals –els pacients reconeguts com a interlocutors vàlids– en la definició, implementació i avaluació d'estratègies i programes amb l'objectiu que responguin a les necessitats dels usuaris.

Així doncs, si es coneix el grau de satisfacció dels pacients amb els TMM, es podrà interpretar amb major correcció l'efectivitat i intentar implementar mesures que l'optimitzin.

1. Intensitat i duració del tractament

Encara que semblen estar fora de dubte l'eficàcia, efectivitat i eficiència dels TMM, no hi ha referències clares sobre quina ha de ser la seva durada òptima (Ward i col·l. 1998). De fet, fins i tot en el cas de pacients que han aconseguit mitjançant el tractament de manteniment un grau satisfactori d'estabilització i equilibri psicosocial, l'opció d'un manteniment indefinit pot ser considerada com a vàlida. Així mateix, el temps mínim recomanable de permanència en el programa pot estimar-se de 2 anys.

No obstant això, tant si es tracta de pacients estabilitzats que, d'acord amb els seus terapeutes, opten per finalitzar el manteniment amb metadona, havent realitzat canvis significatius al seu estil de vida i havent arribat a uns nivells òptims d'integració psicosocial, com si es tracta de pacients que decideixen, en contra del consell dels seus terapeutes, finalitzar el tractament, el nombre de pacients que sol·liciten desintoxicar-se de la metadona o abandona el TMM no és irrisori. El procés presenta unes dificultats que limiten, considerablement, tant el nombre de pacients que finalitzen amb èxit el període de desintoxicació com la proporció dels que aconsegueixen mantenir l'abstinència i uns nivells satisfactoris d'integració psicosocial.

En relació a la intensitat del TMM, es pot afirmar que hi ha pràcticament tants tipus de TMM com de programes en funcionament. Tot i això, sembla que hi ha un cert consens que la mera dispensació de metadona (sense serveis

associats) únicament és efectiva per a una minoria de pacients (essencialment, en el cas de pacients amb una perllongada evolució favorable en el TMM, o, en el cas d'intentar optimitzar la disponibilitat i accessibilitat, sempre desitjables, d'aquests programes, en un marc de limitació de recursos) i que hi ha una relació dosi-resposta entre la intensitat (serveis implementats a més de la dispensació) del tractament amb metadona i la seva efectivitat (McLellan i col·l. 1993), encara que la relació cost i efectivitat, en els programes amb una gran diversitat de serveis complementaris, no està demostrada (Avants i col·l. 1999; Kraft i col·l. 1997).

L'aconsellament (*counseling*) en relació al trastorn per dependència i l'abordatge de la patologia orgànica i psicopatologia, desitjables en el mateix programa, han de considerar-se com a requisits mínims indispensables. Tot i això, és d'especial rellevància considerar les necessitats i motivació dels pacients en relació a aquests serveis complementaris (un nombre no menyspreable d'usuaris de TMM no desitja aquests serveis), i les característiques de personalitat i/o psicopatològiques, com per exemple, l'ansietat social generalitzada, que poden condicionar una resposta més satisfactòria en el cas d'un tractament de menor intensitat (Avants i col·l. 1998).

2. Motivació per al canvi *versus* motivació per al tractament

Quan es considera el tema de la motivació personal del pacient, cal distingir, com a mínim, tot i els possibles punts d'intersecció, entre la motivació per al canvi d'una determinada conducta (com, per exemple, l'abandonament o disminució del consum d'una substància psicoactiva concreta o evitar conductes de risc), i la motivació per al tractament. De fet, també pot ser útil discriminar la motivació cap a un determinat TMM de la motivació respecte a un altre TMM concret, ja que la motivació d'un pacient varia en funció no només de l'objectiu, sinó també del tipus i intensitat de la intervenció terapèutica.

Sembla necessari avaluar la disposició motivacional per al tractament de manteniment amb metadona.

La percepció, que té un pacient concret de l'adequació d'un determinat tractament a les seves necessitats, pot definir-se com la motivació cap a aquest tractament. Així, un pacient que estigui motivat cap a un determinat tractament no ha de presentar, forçosament, uns nivells suficients de motivació per al canvi.

Així doncs, i sobre la base de l'argumentació precedent, sembla necessari avaluar la disposició motivacional (Carey i col·l. 1999; Connors i col·l. 2001) per al TMM ja que és del tot possible trobar pacients en TMM que tinguin uns objectius, a curt i mitjà termini, que no coincideixin amb l'abstinència total d'opiacis no prescrits o d'altres drogues il·legals, com fa palès un nombre creixent de publicacions científiques (Koester i col·l. 1999) i la nostra experiència quotidiana.

Les motivacions per a realitzar un TMM poden ser, doncs, molt diverses. Un TMM erràtic, des del punt de vista clínic, pot ser considerat pel mateix pacient com útil per a la seva necessitat de controlar algunes de les diferents conseqüències negatives derivades del consum d'heroïna (per exemple, la disminució de la probabilitat d'experimentar problemes legals en possibilitar el mateix TMM mantenir un menor consum d'heroïna, etc.). Així mateix, un TMM, abandonat al cap de poques setmanes o mesos, podria ser un intent o prova pilot per "conèixer el terreny" abans de desenvolupar el compromís d'iniciar un altre TMM amb un objectiu d'abstinència.

L'avaluació de la disposició motivacional del pacient pel TMM pot ajudar a discriminar si les dificultats o complicacions que es presentin, o fins i tot l'abandonament dels programes, pot, en alguns casos, tenir el seu origen en motivacions o consideracions idiosincràtiques cap al TMM, allunyades dels objectius més habituals dels clínics. Així mateix, en aquests casos es manifesta la utilitat de les intervencions, com ara, l'entrevista motivacional (EM).

L'EM (Miller i col·l. 1999) és un abordatge concret del procés d'interacció comunicativa amb el pacient. El seu objectiu és facilitar i optimitzar l'actitud, disposició o motivació del pacient per al canvi. L'EM està dissenyada específicament per tractar l'ambivalència i la progressió del pacient al llarg del *continuum* motivacional. Els cinc principis bàsics de l'EM són els següents: a) expressar empatia, b) promoure la dissonància cognitiva, c) evitar la confusió i la confrontació, d) donar la volta a la resistència i e) fomentar l'autoeficàcia. L'efectivitat d'aquesta tècnica, contrastada en el cas de diferents conductes additives, comença a ser igualment demostrada dins l'àmbit dels TMM (Saunders i col·l. 1995).

3. Retenció en el tractament

La retenció o permanència del pacient en el TMM és la condició necessària, encara que no suficient, per possibilitar la consecució d'una resposta favorable al TMM, i la majoria de les intervencions estan orientades a afavorir la seva consecució. De fet, la retenció en el tractament depèn, en última instància, de la percepció del mateix pacient dels avantatges d'iniciar i mantenir-se en el TMM.

Amb l'objectiu d'afavorir i augmentar la retenció es recomana el següent (Glezen i col·l. 1999; Rodríguez-Martos 1994):

- Facilitar l'accessibilitat i la ràpida admissió al programa.
- Horaris amplis que no destorbin la realització d'altres activitats del pacient.
- Assegurar que el pacient rep la dosi de metadona que necessita.
- Oferir serveis d'alta qualitat, cohesionats en un *continuum*.
- Assegurar l'accés del pacient a l'equip terapèutic, sobretot, al seu terapeuta de referència.
- Evitar la massificació i els entorns estigmatitzants.
- Assegurar l'entrenament i formació adequats del personal.

4. Prevenció de recaigudes

Si el pacient segueix el TMM però no deixa de consumir heroïna o d'altres substàncies psicoactives, de les quals s'havia pactat l'abstinència en el pla terapèutic, aleshores s'acostuma a intervenir-hi per tal d'incrementar el grau d'abstinència. Les intervencions més freqüents són les que segueixen:

- En el cas de consum continuat d'heroïna, augment de la dosi de metadona. Normalment s'incrementa 5-10 mg en el transcurs d'una o dues setmanes.
- Instauració d'un tractament farmacològic específic per reduir el consum de substàncies. Per exemple, disulfiram si es dona l'abús d'alcohol.
- Tècniques de prevenció de recaigudes: basada en els principis de la teoria de l'aprenentatge social de Bandura, la prevenció de recaigudes (Marlatt i col·l. 1985) té com a objectiu facilitar que qualsevol individu implicat en el procés de canvi d'una conducta additiva pugui prevenir, evitar i/o afrontar la recaiguda en la conducta que intenta modificar. Es basa en la combinació de tècniques d'entrenament en estratègies per afrontar situacions de risc (l'objectiu de les quals és capacitar l'individu per identificar i afrontar estats emocionals negatius, conflictes interpersonals i pressions socials, entre d'altres), en procediments de reestructuració cognitiva (dissenyats per conceptualitzar el procés de canvi com un procés d'aprenentatge), facilitar el desenvolupament d'estratègies cognitives que permeten controlar el desig i/o l'impuls de realitzar la conducta que es desitja modificar i reestructurar les reaccions cognitivoafectives davant un error en el procés de canvi, i en estratègies de reequilibri de l'estil de vida (dissenyades per enfortir la capacitat global d'afrontar situacions adverses i disminuir la freqüència i/o intensitat de les situacions de risc). El desenvolupament de programes específics de prevenció de recaigudes en el marc dels propis TMM i amb pacients motivats per a l'abstinència pot ser d'especial utilitat (Abbott i col·l. 1999; Weddington 1990-91).

5. Implicació de la família i d'altres membres significatius en el tractament

La importància de la inclusió de la família en el tractament de les addiccions no deixa lloc a dubte, fins al punt que per a determinades escoles de pensament psicològic, aquesta esdevé el focus d'interès terapèutic primordial. Aquest és el cas, per exemple, de l'escola relacional sistèmica. En el cas dels TMM, s'ha demostrat eficaç la inclusió de membres significatius no consumidors en el procés de tractament (Kidorf i col·l. 1997) i diferents tipus d'abordatge familiar (Catalano i col·l. 1999; Stanton i col·l. 1997). Tot i això, si considerem aspectes relatius a la disponibilitat assistencial i segurament de cost-efectivitat, és recomanable la inclusió de la família, previ consens del pacient, en grups terapèutics, que es realitzen paral·lelament al procés del tractament dels pacients. Mitjançant aquests grups terapèutics, amb un estil semidirectiu de conducció del grup, en una atmosfera no culpabilitzadora i un enfocament

psicoeducatiu, s'informa els familiars de la naturalesa del trastorn per dependència, de les característiques del TMM i dels elements que constitueixen el procés de canvi.

Recomanacions

1. Cal reconèixer els pacients com a interlocutors vàlids a l'hora de dissenyar programes que responguin a les seves necessitats.
2. Es recomana deixar clars, durant el tractament, quins són els objectius del programa i els dels pacients.
3. És recomanable la jerarquitització dels objectius terapèutics juntament amb el pacient i el reconeixement del pla terapèutic com a dinàmic i revisable consensuadament en funció de l'evolució del pacient.
4. L'aconsellament (*counseling*) en relació amb el trastorn per dependència i l'abordatge de la patologia orgànica i psicopatològica són elements recomanables en qualsevol TMM.
5. En cas de pacients que no han assistit a les visites en els darrers 6 mesos s'hauria de valorar l'evolució del cas.
6. Pot ser un plantejament correcte mantenir de forma indefinida el TMM, fins i tot, en pacients que han aconseguit una bona integració psicosocial.

Capítol 12

Serveis associats als tractaments de manteniment amb metadona

JOAN TREMOLEDA SINTES

1. Utilitat i necessitat d'oferir serveis mèdics i psicosocials associats a la dispensació de metadona

Una dosi de metadona per si mateixa no té efectes màgics sobre la personalitat d'un usuari de drogues, la seva capacitat d'afrontar els conflictes o problemes, la manera de relacionar-se amb la seva realitat quotidiana, la seva situació laboral o social, ni sobre la capacitat per millorar la seva responsabilitat vers la pròpia salut i protecció del VIH i d'altres malalties (Sorensen 1996).

La utilitat dels TMM s'ha relacionat amb l'efecte farmacològic de la metadona a les dosis recomanades i amb factors que depenen de la filosofia i del funcionament del programa (vegeu la taula 1). L'efecte farmacològic de la metadona és útil quan serveix per aconseguir l'estabilització biològica i per reduir la compulsivitat en inhibir els símptomes d'abstinència, inhibir el deler (*craving*), blocar l'efecte euforitzant de l'heroïna i millorar estats d'ànim disfòrics (freqüentment depressius). No s'ha relacionat clarament la utilitat del TMM amb variables de la població atesa (sociodemogràfiques, d'història toxicològica, etc.).

Els TMM, associats a serveis complementaris mèdics i psicosocials, també s'han mostrat en general més útils que altres programes de tractament per als pacients amb dependència als opiacis (Programa lliure de drogues i Programa de tractament amb antagonistes) i, més útils, que la simple dispensació de metadona (Kraft 1998; Iruín i col·l. 2001; Mattick i col·l. 2001; Rounsaville i col·l. 2000; Sees i col·l. 2000).

És recomanable aconseguir mantenir un equip multidisciplinari estable i accessible als pacients.

2. Tipus de serveis associats als tractaments de manteniment amb metadona

En la taula 2 es descriuen els serveis que es poden oferir als usuaris dels TMM per afrontar els diferents trastorns que persisteixen, tot i estar en TMM, i/o que apareixen o es detecten durant el tractament, relacionats amb el consum o concomitants (Ball i col·l. 1991; Farrell i col·l. 1994; Gibson i col·l. 1998; Haddad i col·l. 2000; Insúa 1999; Jaffe i col·l. 1998; Kraft 1998; Knobel 1999; Latowsky i col·l. 1995; Maddux i col·l. 1995; Marsch 1998; Trautmann i col·l. 1994; Stanton i col·l. 1997; Thomson i col·l. 2001).

Taula 1. Factors de l'estructura i funcionament dels programes relacionats amb la retenció i la utilitat dels tractaments de manteniment amb metadona

En facilitar la individualització de les intervencions i l'estabilització psicosocial destaquen els següents (Ball i col·l. 1991; Caplehorn i col·l. 1998; Farrell i col·l. 1994; Fernández i col·l. 2001a; Iriun, Kraft, 1998; Magura i col·l. 1998; Marsch, 1998; Rounsaville i col·l. 2000; Sees i col·l. 2000):

- a) Els criteris oberts i flexibles en l'estructura del TMM (model del TMM mèdic i/o liberal):
 - Procediments d'accés al TMM ràpid i simple.
 - Llarga duració del tractament: orientació a manteniment indefinit.
 - Dosis altes individualitzades.
 - Horaris adaptats a les activitats dels usuaris.
 - Proximitat geogràfica dels dispensadors al lloc de residència dels usuaris.
 - Possibilitat d'emportar-se dosis a casa (*take home*).
- b) L'existència d'un equip multidisciplinari accessible i estable, amb actituds afavoridores de canvis:
 - Continuitat contractual.
 - Formació continua, suport tècnic i emocional, amb especial importància en el personal que té més contacte amb els usuaris (dispensadors).
 - Coherència en l'equip respecte als objectius i procediments.
 - Respostes constructives en cas d'aparició de problemes (no sancionadores).
 - Oferta de serveis sense condicionaments previs (model d'acceptació en lloc "d'exigència").
 - Desjerarquització de la relació terapèutica i oferta de serveis en un marc de respecte mutu, col·laboració i promoció de la responsabilitat de l'usuari en la pròpia salut.
 - Flexibilitat del programa amb ajustaments individualitzats que permetin als usuaris controlar el ritme de l'abstinència.
- c) L'accessibilitat i la qualitat dels serveis mèdics i socials associats al dispensador:
 - Presència accessible de serveis mèdics i altres programes de reducció dels danys.
 - Presència de psicoteràpies, psicoeducació i aconsellament (*counseling*).
 - Accés o presència de programes d'inserció laboral i social.
 - Accés a teràpia familiar i millora de la xarxa de suport.
 - Participació d'usuaris i exusuaris del programa (educació entre iguals).

És recomanable individualitzar l'oferta de serveis als pacients en funció de les necessitats o problemes detectats i de l'evolució del procés terapèutic personal i incorporar les seves opinions i decisions.

Els serveis que s'ofereixen poden estar directament vinculats al dispositiu assistencial-dispensador o utilitzar programes externs ja siguin, específics per a la població drogodependent, com inespecífics per a la resta de la comunitat, en aquest darrer cas s'aconsegueix: optimitzar recursos ja existents, i "normalitzar" l'atenció als usuaris de drogues utilitzant serveis comunitaris.

Taula 2. Serveis i activitats associats als tractaments de manteniment amb metadona

1. Serveis que cal oferir davant la persistència del consum d'heroïna o d'altres opiacis
 - Aconsellament (*counseling*) d'orientació al tractament.
 - Aconsellament (*counseling*) en reducció de danys associats al consum i accés a material preventiu (PIX, preservatius...).
 - Educació entre iguals i grups de suport.
 - Intervencions terapèutiques i/o de prevenció de les recaigudes si el consum es relaciona amb estats emocionals disfòrics, psicopatologia, o condicionants ambientals.
2. Serveis que cal oferir davant la decisió de fer una desintoxicació del tractament de manteniment amb metadona
 - Psicoeducació individual i/o grupal.
 - Prevenció de recaiguda individual i/o grupal.
 - Entrenament en estratègies d'afrontament i habilitats socials.
 - Grups de suport entre iguals (educació entre iguals, activitats recreatives, etc.).
 - Seguiment de l'abstinència amb atenció als canvis emocionals (disfòrics, depressius).
 - Política especial de readmissió davant d'una recaiguda (accés fàcil i ràpid).
3. Serveis per detectar la patologia orgànica (associada o concomitant al consum de drogues).
4. Serveis per detectar la psicopatologia relacionada o concomitant a la dependència, afrontar-la i tractar-la:
 - Cribratge diagnòstic de TM i T de la personalitat.
 - Intervencions terapèutiques específiques indicades.
 - Tractament de la por específica a la desintoxicació (expectatives negatives, ansietat anticipatòria i conducta d'evitació).
 - Detecció i tractament d'estats emocionals disfòrics i depressius relacionats amb el manteniment del consum i amb les recaigudes.
 - Es recomana abordar la patologia dual de forma conjunta.
5. Serveis per detectar altres problemes que poden ser objecte de l'atenció clínica (DSM-IV) i que poden condicionar la utilitat de les altres intervencions terapèutiques o d'atenció i l'evolució i pronòstic del pacient; afrontar-los i tractar-los:
 - 5.1. Factors psicològics que afecten l'estat físic:
 - Aconsellament (*counseling*).
 - Teràpia de suport.
 - Grups de suport i d'autoajuda.
 - 5.2. Problemes de relació (paternofilials, de parella, entre germans, etc.):
 - Teràpia familiar.
 - Mediació familiar.
 - 5.3. Problemes relacionats amb l'abús o la negligència, afrontar-los i tractar-los:
 - Intervencions terapèutiques específiques.
 - Grups de suport i d'autoajuda.
 - 5.4. Problema biogràfic, d'identitat o d'aculturació:
 - Teràpia familiar.
 - Intervencions terapèutiques específiques.
 - Grups terapèutics, grups de creixement personal.
 - Grups de suport i d'autoajuda.
 - Habilitats socials.
 - Orientació i suport en la millora de la xarxa social.
 - Agents salut, intermediaris culturals.
 - 5.5. Dols (adaptació a múltiples pèrdues: de persones, projectes, capacitats, etc.):
 - Intervencions terapèutiques específiques.
 - Grups de suport i d'autoajuda.
 - Aconsellament (*counseling*).
 - Teràpia de suport.
 - 5.6. Problema acadèmic, laboral, o d'integració social:
 - Orientació i suport per a la formació i l'ocupació.
 - Programes prelaborals i de suport a la recerca de feina.
 - Comunitats terapèutiques i altres recursos residencials de reinserció.
 - Recursos socials bàsics (menjar, habitatge, roba, higiene, etc.).
 - Associacions d'afectats, agents de salut, etc.
6. Serveis per detectar problemes legals (civils o penals), afrontar-los i tractar-los:
 - Assessorament i orientació jurídica (civil o penal).
 - Serveis i programes específics del Departament de Justícia.
 - Mesures alternatives a la privació de llibertat i mesures de seguretat.

La col·laboració entre serveis implica consensuar i assumir la mateixa filosofia per mantenir la coherència en l'atenció, facilitar l'accessibilitat, i assegurar la continuïtat assistencial dels usuaris. Això suposa per als serveis:

- Apropar, flexibilitzar i agilitar els procediments d'accés als serveis (des de l'accés a un laboratori d'extracció de sang a l'accés a un programa de reinserció).
- Consensuar la definició de quins són "els problemes" que cal abordar, quins els objectius generals que cal assolir (reducció de danys, millora de qualitat de vida i, si escau, superació de la dependència) i quina és la metodologia possible des de cada servei.
- Acordar com facilitar el procés de canvi i "evitar provocar més danys amb les intervencions descoordinades", tant als usuaris com als professionals dels serveis: cronificació dels problemes, sobreutilització i saturació de recursos, confusió en les funcions de cada servei, trencament de la continuïtat assistencial, traspàs de la responsabilitat d'un servei a un altre, "roda de derivacions" per dificultats en l'accés als serveis, línies d'intervenció oposades o incompatibles, etc.).

És recomanable flexibilitzar l'estructura i el funcionament del tractament de manteniment amb metadona per millorar-ne la retenció i la utilitat.

Els criteris per accedir als serveis oferts i el maneig d'altres situacions recomanades amb el TMM, el funcionament del centre i l'accés als professionals (emportar-se dosis a casa, canvis de dosis, etc.), s'han de definir en cada programa en funció de la seva filosofia (segons el model mèdic i/o liberal), dels objectius acordats amb l'usuari (individualitzats), dels objectius cap a la comunitat (generals, institucionals), i dels recursos disponibles.

És recomanable integrar i/o oferir en el TMM serveis mèdics, psicològics i socials de qualitat i de fàcil accessibilitat.

Prendre metadona no ha d'excloure l'accés a altres serveis, especialment, de reinserció o millora de la salut. La limitació als serveis pot venir donada per les mateixes indicacions d'accés del servei però no per seguir un tractament prescrit i indicat. En alguns programes concrets s'han utilitzat aspectes estructurals dels programes (com emportar-se dosis a casa) en el marc d'un contracte de contingències per aconseguir canvis acordats. En general, utilitzar mesures punitives davant la persistència del consum de drogues es basa més en creences personals que en evidències científiques.

És recomanable evitar les mesures punitives per afrontar les recaigudes o els consums esporàdics i mantenir els límits necessaris i explicitats per al funcionament del servei.

La desintoxicació es pot intentar, oferint els serveis necessaris per augmentar les possibilitats d'èxit, si la indicació és individualitzada, després d'un període significatiu en TMM amb abstinència als opiacis il·legals, hi ha:

- Una alta motivació i una demanda específica d'acabar el TMM.
- Una bona integració i una estabilització socioeconòmica.
- Es descarta la presència de fòbia a la desintoxicació.
- Una bona xarxa social que dona suport a l'abstinència.
- Estratègies d'afrontament de situacions de risc o disfòria raonables i capacitat per planificar qüestions de futur.
- Una política especial per facilitar l'admissió al TMM dels pacients que hi recauen.
- Suport d'altres usuaris que han deixat amb èxit el TMM.
- La reducció és flexible, ajustada individualment.
- La possibilitat de mantenir el contacte amb els pacients desintoxicats i motivar-los a utilitzar serveis de suport, si escau.

3. Aportacions des del model de reducció de danys relacionats amb el consum a les característiques generals dels serveis específics o inespecífics que atenen drogodependents

A hores d'ara, s'accepta que hem d'aprendre a conviure amb les drogues, i que hem de passar d'un model mèdic assistencial basat en el tractament individualitzat de les malalties (que veia la drogodependència com a malaltia i l'abstinència com a curació) a un model de salut més preventiu i integral, basat en la reducció dels riscos i dels danys relacionats amb el consum i, en l'atenció a la drogodependència com una malaltia que pot ser crònica. Això suposa canvis en la definició dels problemes que cal atendre, en els objectius en l'atenció als usuaris, en la metodologia que cal utilitzar, i en l'actitud i la relació dels professionals amb els usuaris de drogues (vegeu la taula 3) (Ball i col·l. 1991; Caplehorn i col·l. 1998; Erickson 1999; Gibson i col·l. 1998b; Insúa 1999; Langton 2000; Latowsky 1995; RTM-II).

Els danys i riscos relacionats amb el consum de drogues (inclòs desenvolupar una dependència) depenen de l'efecte farmacològic de la substància i de la via de consum, i, sobretot, de la forma que es consumeix (patrons) que estan relacionats amb factors del medi on es consumeix i factors de la persona consumidora: psicopatologia associada, factors de la personalitat i habilitats desenvolupades, informació i creences, actituds i emocions, disponibilitat de les substàncies en les diferents formes de presentació i vies de consum, integració social o marginació, reacció de la xarxa de referència davant l'ús de drogues i/o la presència de problemes, l'existència de possibles alternatives a les funcions que ocupa el consum, etc.

Moltes vegades no és tan important "què" es consumeix sinó "com" es consumeix i "qui" consumeix. El "problema" principal que cal abordar és el patró de consum (la relació d'una persona amb una substància en un medi determinat) i no qualsevol consum.

Taula 3. Característiques generals dels serveis associats

1. Incorporar la filosofia de la reducció de danys relacionats amb el consum de drogues (no solament incorporar-hi les activitats o els programes). Això suposa acceptar:
 - Que el consum de drogues no implica necessàriament sempre l'aparició de problemes en els usuaris.
 - Que els riscos associats al consum de drogues són tant importants o més que l'addicció a una substància.
 - Que els riscos i els danys, freqüentment, estan més relacionats amb hàbits i patrons de consum, característiques de la persona o del medi on es consumeix, que per efecte de la droga en si mateixa.
 - Que els objectius i les intervencions en l'atenció a les persones drogodependents s'han d'individualitzar i diversificar acceptant les diferents necessitats i objectius dels diversos usuaris.
 - Que l'atenció s'ha d'ampliar al consumidor problemàtic de drogues (amb demanda explícita d'atenció o no), no solament als addictes que fan demanda o als potencials consumidors.
 - Que l'abstinència a totes les drogues, incloent-hi la metadona, no acostuma a ser un objectiu inicial útil per a molts pacients amb dependència als opiacis, ni per afrontar alguns dels problemes relacionats amb el consum.
 - Que reduir els danys mèdics i psicosocials associats al consum de drogues ha esdevingut un dels objectius principals per a la salut pública en general (pels costos personals i socials associats).
2. Incorporar els objectius derivats de la filosofia de la reducció de danys relacionats amb el consum de drogues (en el nostre medi). Això suposa:
 - Establir contacte amb el major nombre possible d'usuaris per oferir informació i serveis.
 - Incrementar la retenció al tractament.
 - Disminuir la morbimortalitat.
 - Reduir o minimitzar el deteriorament social.
 - Millorar la qualitat de vida dels usuaris.
3. Utilitzar models de relació amb els usuaris i estratègies en la intervenció terapèutica coherents amb la filosofia i objectius per reduir els danys. Això suposa:
 - Establir una relació amb els usuaris basada en el "model d'acceptació dels usuaris de drogues".
 - Acordar intervencions flexibles i adaptades a la situació particular de cada usuari.

Els plans terapèutics surten d'una actitud de diàleg entre el professional i l'usuari (relació cooperativa i igualitària): escoltar, ajustar l'oferta a la demanda. L'usuari passa de ser objecte del procés terapèutic a ser un subjecte actiu, tant en la definició dels objectius, com en la manera de portar-los a terme.

4. Crear serveis oberts, amigables, accessibles, no censuradors d'actituds i conductes que personalment no agraden, que estan a prop dels usuaris i de la seva cultura (no demanen que els usuaris s'adaptin a la cultura del servei). Això suposa:
 - Incorporar usuaris i exusuaris als equips assistencials.
 - Que els polítics i gestors escoltin els usuaris en planificar.
 - Un canvi en la percepció de l'usuari de drogues: de veure'l com una persona a qui el consum l'impossibilita per prendre decisions racionals a veure'l com una persona amb responsabilitat que pot prendre decisions tot i el consum.
 - Reconèixer que hi pot haver canvis positius per a la persona tot i persistir el consum; acceptar que cada persona té llibertat per modificar el seu estat de consciència (els professionals no podem dir què és bo o dolent).
 - Desenvolupar programes de treball per reduir danys al carrer i en els llocs no institucionalitzats on es produeixen conductes de risc relacionades amb el consum de drogues (o la salut en general);
 - Facilitar accessibilitat.
 - Utilitzar l'aconsellament (*counseling*) per ajudar l'usuari a potenciar els seus recursos interns i desenvolupar formes d'adaptar-se millor a les seves circumstàncies actuals, segons les seves necessitats, les seves realitats i els seus objectius.
 - Utilitzar tècniques motivacionals per promoure i facilitar canvis desitjats.
 - Utilitzar l'acompanyament terapèutic com un recurs complementari a la psicoteràpia que preveu la necessitat d'una presència en la quotidianitat de la vida de l'usuari per afrontar amb ell dificultats concretes en el context d'una estratègia terapèutica.

Per desenvolupar eficaçment una política de reducció dels danys relacionats amb el consum, es fa necessària la continuïtat assistencial dels usuaris atesos, i la col·laboració coherent entre serveis "específics" en l'atenció als drogodependents i els serveis sanitaris i socials "inespecífics o normalitzats" (sense renunciar als encàrrecs i a les funcions específiques).

La col·laboració entre serveis i continuïtat assistencial dels usuaris suposa consensuar i assumir la mateixa filosofia per mantenir la coherència en l'atenció, facilitar l'accessibilitat, facilitar el procés de canvi i "evitar més danys" als usuaris i als mateixos professionals (cronificació dels problemes, consum de recursos i saturació, confusió en les funcions de cada servei i sobrecàrrega de demandes, trencament de la continuïtat assistencial, traspàs de la responsabilitat d'un servei a un altre, "roda de derivacions" per dificultats en l'accés als serveis, línies d'intervenció oposades o incompatibles, etc.).

La relació amb els pacients des de diferents serveis, que es basa en el "model d'acceptació dels usuaris de drogues", reconeix l'usuari de drogues com una persona amb drets i responsabilitats (dret a escollir com vol viure, si vol ajuda i de quin tipus) i ofereix serveis sense condicionants previs o exigències (fora dels límits propis del servei), flexibles, adaptats a les diferents circumstàncies que poden presentar els usuaris (individualització), adaptats als espais on es troben els usuaris i afavoridors de l'accessibilitat.

Aquest tipus de relació s'ha demostrat útil per augmentar la captació de pacients nous al tractament i d'usuaris que tenen especials dificultats per accedir als serveis convencionals, per augmentar-ne la retenció i per potenciar la participació dels usuaris en el disseny dels plans terapèutics, coses que incrementen la seva responsabilitat cap a la seva pròpia salut.

Algunes característiques generals dels serveis associats, específics o no, que poden servir per aconseguir els objectius proposats estan descrites a la taula 2.

Els professionals hem d'aprendre a conviure amb els consums dels pacients dins del procés de canvi que suposa iniciar un TMM, sense deixar de reconèixer els riscos i possibles danys dels consums (intentant evitar-los o disminuir-los amb intervencions i programes que han demostrat la seva utilitat) i de valorar els efectes i significats que tenen els consums en relació als objectius consensuats amb el mateix usuari per a la millora de la seva salut i qualitat de vida, i en relació als altres trastorns o problemes que presenta.

És recomanable evitar que l'ús de metadona sigui un criteri d'exclusió per si mateix en l'accés a programes o serveis de reinserció o millora de la salut.

4. Conclusions

El capítol ressalta la utilitat i necessitat d'oferir serveis mèdics, psicològics i socials associats a la dispensació de metadona, per afrontar, pal·liar o resoldre problemes i trastorns que presenten els usuaris en TMM. Els serveis que s'ofereixen, propis del dispensador o existents en la comunitat, s'han d'emmarcar en l'aplicació individualitzada d'intervencions i activitats basades en l'objectiu de reduir els danys en usuaris de drogues, i en la relació amb els usuaris derivada del "model d'acceptació dels consumidors de drogues".

La retenció i la utilitat dels TMM poden relacionar-se amb els criteris oberts i flexibles del programa, l'existència d'un equip multidisciplinari accessible i estable amb actituds afavoridores de canvis, i l'accessibilitat i la qualitat dels serveis mèdics i psicosocials associats al dispensador. La utilitat de la metadona, com a substància en el tractament, pot ser reforçada o disminuïda per aquests factors relacionats amb l'estructura i el funcionament del programa on es materialitza la prescripció i dispensació.

Els serveis, siguin propis del dispensador o d'altres institucions de la comunitat, que s'ofereixen per afrontar els diferents trastorns relacionats amb el consum o concomitants, que persisteixen a pesar d'estar en TMM, i/o que apareixen o es detecten durant el tractament, han d'estar coordinats i intervenir de forma coherent amb objectius i metodologies consensuats (aclarint els límits i les funcions dels serveis, compartint la visió que la persona drogodependent ha de participar activament en el seu procés de tractament que, per tant, ha de ser escoltada, i que els seus problemes molts cops van més enllà dels directament relacionats amb l'efecte químic de la substància, i assumint que es necessita molts cops d'una xarxa de recursos de suport per activar i desenvolupar els recursos propis de la persona atesa).

Recomanacions

1. Promoure la utilització de recursos i serveis "externs i inespecífics" en l'atenció als drogodependents en TMM, assegurant la continuïtat assistencial coherent (filosofia i objectius consensuats amb els serveis) i la normalització en l'atenció a les persones usuàries de drogues.
2. Dissenyar el TMM amb:
 - Criteris oberts i flexibles.
 - Equips multidisciplinaris estables i accessibles.
 - Serveis mèdics i psicosocials accessibles de qualitat.
3. Incorporar al funcionament dels professionals i equips el "model d'acceptació dels usuaris de drogues" en la relació amb els usuaris dels TMM i els objectius i metodologia per a la reducció de danys.
4. S'hauria d'iniciar el TMM encara que no hi hagi la possibilitat immediata de donar serveis associats.

Capítol 13

Atenció orgànica

FERRAN BOLAO I BARÓ

1. Introducció: activitats preventives i terapèutiques de les malalties relacionades amb el consum de drogues

Entre altres característiques, els TMM, a més dels beneficis que obtenen vers la dependència a opiacis, tenen una gran capacitat de retenció dels pacients dintre del sistema sanitari normalitzat, la qual cosa permet dur a terme activitats preventives i terapèutiques per tal de millorar-ne la qualitat de vida i el nivell de salut, i reduir les elevades taxes de morbimortalitat.

2. Educació sanitària

Hem de tenir present que un nombre considerable de pacients en TMM continuarà consumint drogues d'una forma més o menys esporàdica. Això obliga a donar missatges preventius, de forma contínua, sobre la utilització més segura de la via parenteral, que recomanaran evitar l'ús compartit de qualsevol material d'injecció, reforçaran la utilització de material d'injecció estèril, aconsellaran l'abandonament de la via parenteral i plantejaran alternatives a aquesta via de consum i estimularan l'adopció d'hàbits de vida saludables.

A part de tot això, no es pot oblidar en aquests pacients la necessitat de realitzar intervencions educatives relacionades amb una conducta sexual més segura, recomanant i ensinistrant sobre la correcta utilització dels preservatius, esbrinant quins són els obstacles que impedeixen la seva utilització i, si és possible, facilitant-ne l'accés.

La majoria de recomanacions esmentades, conegudes com a "reducció de danys" han estat dirigides i avaluades en individus amb dependència a l'heroïna; la irrupció, en els darrers anys, de la cocaïna en aquest escenari i, sobretot, la seva utilització per via parenteral, pot fer que aquestes mesures tinguin una eficàcia menor (adopció de menors mesures de protecció associades a drogues estimulants).

En els pacients amb infecció pel VIH convé reforçar la necessitat de realitzar controls mèdics periòdics i en el cas que realitzin tractament antiretroviral s'hauran de fer intervencions dirigides a assolir una màxima adherència al tractament. També cal conèixer les interaccions que poden tenir alguns fàrmacs antiretrovirals amb la metadona, éssent necessari l'ajustament de les dosis d'aquest fàrmac, per afavorir d'aquesta manera l'adherència al tractament antiretroviral i evitar situacions de risc.

Un altre tema que cal considerar és la provisió d'informació sobre els recursos que siguin abast a la comunitat com: punts d'intercanvi de xeringues, centres d'atenció primària, organitzacions no governamentals, oficines de farmàcia, etc.

2.1. Diagnòstic i estadiatge de la infecció pel VIH

El consum de drogues per via parenteral ha estat la pràctica de risc observada amb més freqüència en els pacients diagnosticats de la síndrome d'immunodeficiència adquirida (sida) en el nostre país; malgrat això no disposem de dades que facin referència a la prevalença de la infecció pel VIH entre el col·lectiu d'usuaris de drogues per via parental (UDVP), però sembla que en els darrers anys se n'ha produït una davallada.

A l'inici d'un tractament amb metadona és aconsellable realitzar les anàlisis serològiques respecte del VIH si el pacient no ha estat diagnosticat prèviament. En els pacients amb una serologia VIH negativa caldrà repetir-la periòdicament cada 3-12 mesos en funció de les pràctiques de risc. El maneig dels pacients amb infecció per VIH es descriu en un altre capítol d'aquest Manual. El monitoratge de la incidència de la infecció pel VIH entre el col·lectiu d'usuaris de TMM pot ser un bon indicador de l'eficàcia del programa.

3. Tuberculosi

En les últimes dues dècades s'ha produït un increment en la taxa d'incidència de tuberculosi que s'ha relacionat amb l'epidèmia de la sida, éssent el col·lectiu d'UDVP el més afectat (Friedman 1996). Entre els UDVP la positivitat a la reacció tuberculínica és molt freqüent. S'han de tenir en compte també les limitacions que tenen les proves cutànies en els individus amb infecció pel VIH per la possibilitat que presentin al·lèrgia cutània.

Una problemàtica afegida en els darrers anys, sobretot en altres països com els EUA, que de moment no ens ha afectat, és l'aparició de pacients amb tuberculosi multiresistent, això comporta un increment de les despeses que ocasiona la malaltia, així com una mortalitat molt elevada. L'aparició de formes de tuberculosi multiresistents s'ha relacionat bàsicament amb el mal compliment del tractament tuberculostàtic; en aquest sentit, l'elevada prevalença d'infecció tuberculosa entre el col·lectiu d'UDVP del nostre entorn fa necessari dissenyar estratègies que permetin assegurar un correcte compliment de les pautes de tractament de tuberculosi i de les de profilaxi. Els TMM per la seva capacitat de retenció dels pacients dins del medi sanitari són bàsics per aconseguir aquests objectius, perquè permeten la realització de tractaments respecte de la tuberculosi de forma directament supervisada, amb la qual cosa s'aconsegueix el correcte compliment del tractament i la curació del pacient.

Pel que fa a la profilaxi química de la tuberculosi, s'ha de recomanar aquesta a tot pacient UDVP que tingui un test de Mantoux positiu, és a dir, si el diàmetre d'induració és igual o superior a 5 mm independentment de l'edat del pacient, havent descartat prèviament l'existència d'una tuberculosi activa. En els pacients amb infecció pel VIH es considera, com a positiva, qualsevol mínima reacció d'induració al test de la tuberculina i, en aquests casos, s'ha de recomanar la profilaxi sempre, independentment de l'edat del pacient. Des

dels TMM seria convenient realitzar una cerca activa dels possibles casos de tuberculosi. També caldria potenciar la coordinació entre els TMM i els centres de diagnòstic i tractament de tuberculosi per tal d'assegurar el correcte compliment terapèutic.

Davant un pacient que requereix tractament o profilaxi respecte de la tuberculosi i estigués en tractament amb metadona, tindríem dues possibilitats d'actuació:

- Supervisar de forma contínua el compliment terapèutic i subministrar la medicació necessària. En aquests casos, l'observació de la coloració de l'orina en pacients que prenen RFP o el test d'Eidus-Hamilton en orina en els que reben isoniacida (INH) pot ajudar a conèixer el grau de compliment terapèutic.
- Fer l'anomenat tractament directament supervisat amb què els professionals del centre supervisaran totes i cada una de les preses de tractament.

El tractament directament supervisat és l'alternativa més atractiva ja que permet un control molt més eficaç sobre el compliment terapèutic. De tota manera, els règims clàssics de tractament de la tuberculosi fan que sigui difícil que els pacients puguin acudir diàriament al centre de metadona durant 9 o 12 mesos. Hi ha estudis que han demostrat l'eficàcia tant de tractaments com de profilaxi per tuberculosi en règims intermitents amb 2 o 3 preses a la setmana; l'aplicació d'aquests règims terapèutics, de ben segur, que facilitaria la seva realització des dels centres de metadona. Les teràpies intermitents, però, tenen certes limitacions i no es poden utilitzar en cas que en el tractament s'utilitzin fàrmacs de segona línia a causa de toxicitat o resistències.

Els règims de tractament intermitent sempre s'hauran de realitzar de forma directament supervisada.

També hi ha pautes de profilaxi antituberculosa més curtes que les convencionals, que poden facilitar els règims directament supervisats, però tenen l'inconvenient que inclouen RFP, cosa que comporta importants interaccions amb la metadona i en dificulta la utilització.

En les taules 1 i 2 es descriuen algunes alternatives per al tractament i per a la profilaxi de la tuberculosi que poden ser utilitzades en pacients UDVP (American Thoracic Society 1994; CDC 1993; Generalitat de Catalunya 1994).

4. Malalties de transmissió sexual (MTS)

Entre els UDVP sol donar-se amb relativa freqüència l'intercanvi de sexe per drogues o diners, la qual cosa fa que les MTS siguin freqüents en aquest col·lectiu i s'incrementi el risc de transmetre i de contraure la infecció pel VIH (CDC 1998).

Des dels TMM caldria fomentar les estratègies de diagnosi precoç i tractament correcte de les MTS o, almenys, dirigir aquests pacients a altres dispositius que les poguessin realitzar.

Taula 1. Alternatives en el tractament i la profilaxi de la infecció tuberculosa

Tractament*			
Opció 1	Opció 2	Opció 3	Tractament en la infecció pel VIH [#]
INH + RFP + PRZ diàriament durant 2 mesos seguit de: INH + RFP diària o 2-3 vegades a la setmana durant 4 mesos. En zones on no existeix evidència que la resistència primària a INH és < 4 % s'ha afegir ETB o EST al tractament inicial fins que es documenti la sensibilitat a la INH i RFP.	INH + RFP + PRZ + EST o ETB diàriament durant 2 setmanes, seguit de 6 setmanes amb els mateixos fàrmacs 2 cops a la setmana i seguit de 4 mesos de INH + RFP dos cops a la setmana.	INH + RFP + PRZ + ETB o EST 3 vegades a la setmana durant 6 mesos.	Les opcions 1, 2 i 3 es poden utilitzar, però caldrà mantenir l'última fase del tractament fins a completar 9 mesos.
Profilaxi			
Opció 1	Opció 2	Opció 3	
INH diàriament durant 6 mesos**	INH 2 vegades a la setmana durant 6 mesos **	RFP + PRZ 2 setmana durant 2 mesos	

INH: isoniacida. RFP: rifampicina. PRZ: pirazinamida. EST: estreptomina. ETB: etambutol.

* En tots els casos els tractaments intermitents s'hauran de realitzar sempre en règim de tractament directament supervisat.

** En els pacients amb infecció pel VIH es recomana una duració de 12 mesos i en els UDVP una de 9 mesos.

En els pacients amb infecció pel VIH i severa immunosupressió ($CD4 < 100/mm^3$), s'han descrit fracassos amb el tractament intermitent de 2 cops per setmana, per tant en aquests casos, és aconsellable fer tractament diari durant la primera fase intensiva i continuar amb un règim diari o bé 3 cops per setmana.

Taula 2. Dosis recomanades de fàrmacs tuberculostàtics en adults

Fàrmac	Dosi diària	Dosi en règim de 2 vegades a la setmana*	Dosi en règim de 3 vegades a la setmana*
Isoniacida (mg/Kg)	5 Màxim 300 mg	15 Màxim 900 mg	15 Màxim 900 mg
Rifampicina (mg/Kg)	10 Màxim 600 mg	10 Màxim 600 mg	10 Màxim 600 mg
Pirazinamida (mg/Kg)	15-30 Màxim 2 g	50-70 Màxim 4 g	50-70 Màxim 3 g
Etambutol (mg/Kg)	15-25	50	25-30
Estreptomina (mg/Kg)	15 Màxim 1 g	25-30 Màxim 1,5 g	25-30 Màxim 1,5 g

* En tots els casos els tractaments intermitents s'hauran de realitzar sempre en règim de tractament directament supervisat.

A part de les MTS, cal tenir en compte que les dones UDVP presenten freqüents trastorns del cicle menstrual, embarassos no planificats i patologia genital, raons per les quals és convenient la realització d'exploracions ginecològiques periòdiques i de tests d'embaràs.

5. Virus de l'hepatitis A (VHA)

La infecció pel VHA sol tenir una prevalença més elevada entre els consumidors de drogues que entre la població general. El contagi orofecal és un dels possibles mecanismes de contagi, ja que de vegades la droga es transporta en el recte (CDC, 1991).

En els pacients UDVP està recomanada la vacunació respecte del VHA (CDC, 1996).

La prevalença d'infecció pel VHA en la població general del nostre entorn s'incrementa de forma molt manifesta amb l'edat.

Fa temps que hi ha indicis que la presència d'una hepatopatia de base incrementa el risc que, cas de presentar una hepatitis pel VHA, aquesta tingui un pitjor pronòstic. En un estudi recent, s'ha detectat una elevada mortalitat produïda per l'hepatitis per VHA entre els pacients amb hepatitis crònica pel virus de l'hepatitis C (Vento, 1998). Amb aquestes dades resulta raonable recomanar la vacunació entre aquest col·lectiu.

El cribratge prevacunal no resulta imprescindible, però sí que n'és, en aquelles poblacions en què hi ha sospita d'elevada prevalença d'infecció pel VHA.

La vacuna respecte del VHA produeix un elevat índex de resposta, que s'acosta al 100 %, encara que en els individus amb infecció pel VIH sol ser menor. Es recomana administrar una dosi inicial de 1.440 U, seguida d'una segona i última dosi en els 6-12 mesos següents; pot administrar-se conjuntament amb la vacuna per a l'hepatitis B.

6. Virus de l'hepatitis B (VHB)

La infecció pel VHB és molt freqüent entre el col·lectiu d'UDVP i, d'igual manera que amb la infecció pel VIH, sembla que la seva prevalença ha disminuït en els darrers anys.

Els programes de vacunació dirigits al col·lectiu d'UDVP sempre han tingut la dificultat d'aconseguir un correcte compliment i la correcta finalització de les pautes de vacunació. En aquest sentit, els tractaments de manteniment amb metadona tenen l'avantatge de facilitar el compliment de la vacunació en un percentatge molt elevat de pacients.

La vacuna recombinant respecte del VHB és molt immunògena i, en més del 90 % dels individus que han rebut tres dosis, s'hi detecten anticossos protectors (Ac. HBs \geq 10 UI/L); en els pacients immunodeprimits o en aquells que presenten hepatopatia crònica l'eficàcia de la vacuna es redueix fins al 50 % - 60 %.

La realització d'un cribratge prevacunal no és necessària, tot i que en aquest col·lectiu de pacients, amb una elevada prevalença d'infecció pel VHB, pot ser més econòmic fer-ne un de prevacunal, ja que això evitarà nombroses vacunacions innecessàries.

Hi ha diferents recomanacions pel que fa a pautes de vacunació; potser la més aconsellable és la que proposa l'administració d'una dosi de vacuna en els mesos 0, 1 i 2, seguida d'una dosi final entre els 6 i 12 mesos, amb què s'assoleix d'una forma més ràpida l'efecte protector de la vacuna (CDC, 1991).

7. Virus de l'hepatitis C (VHC)

La patologia relacionada amb el VHC possiblement esdevindrà en els propers anys un dels principals problemes de salut entre la població d'UDVP. La prevalença d'infecció pel VHC entre la població d'UDVP del nostre entorn és molt elevada, al voltant del 80 % - 90 %. En la majoria de casos, la infecció apareix en les primeres setmanes o mesos de consum per via parenteral, a causa de la seva elevada contagiositat per via hemàtica i la seva ampla difusió entre el col·lectiu d'UDVP; això fa que els missatges preventius en el col·lectiu d'UDVP sovint no arribin a temps per evitar-ne la infecció.

Hi ha dades contradictòries pel que fa a l'efectivitat dels TMM per aconseguir reduir la incidència de la infecció pel VHC. En qualsevol cas, fins que no es disposi d'una vacuna eficaç, caldrà insistir en la conveniència d'evitar compartir qualsevol estri que s'utilitzi per la injecció de drogues (aigua, agulles, xeringues, filtres i culleres), pràctiques de *backloading*, etc. (Hagan i col·l. 2000). També s'haurà de recomanar evitar substàncies hepatotòxiques com l'alcohol ja que és sabut que empitjora el pronòstic de l'hepatopatia. La perpetuació del consum parenteral també resultarà perjudicial ja que serà possible que es produeixin reinfeccions pel VHC. És aconsellable realitzar un monitoratge de la infecció pel VHC, amb una serologia de forma periòdica en aquells pacients seronegatius que persisteixin en el consum parenteral i amb determinacions periòdiques de funció hepàtica en els pacients amb infecció pel VHC per valorar la conveniència de realitzar tractament respecte del VHC. El tractament combinat amb α -interferò + rivabirina aconsegueix unes respostes entre el 40 %-60 % dels casos. A hores d'ara, disposem d'un nou tipus d'interferò, el peg-interferò, que s'administra un cop a la setmana i sembla tenir una efectivitat més elevada. És sabut que en la coinfecció del VHC amb el VIH, l'hepatopatia sol tenir un curs més accelerat; d'altra banda, no sembla que en aquests pacients hi hagi una menor resposta al tractament. A hores d'ara, hi ha una certa polèmica sobre la conveniència o no d'oferir tractament als UDVP. La utilització de substàncies hepatotòxiques i el manteniment del

consum parenteral, pel que fa al risc de reinfecció, són factors que desaconsellen el tractament (Davis i col·l. 2001). D'altra banda, el tractament amb metadona pot ser un bon instrument per aconseguir l'estabilització d'aquests pacients i fer-los tributaris de rebre tractament.

8. Tètanus

El tètanus és una malaltia que s'observa amb escassa freqüència en aquests pacients, encara que ha estat relacionada clàssicament amb el consum per via parenteral. La majoria de casos estaven relacionats amb dones, amb una menor immunització, i amb la injecció subcutània de drogues.

És molt recomanable que els pacients UDVP rebin una correcta immunització respecte del *clostridium tetani* seguint les mateixes pautes que s'utilitzen en la població general.

9. Infeccions bacterianes

Les infeccions produïdes per bacteris, sovint microorganismes que colonitzen la pell com l'estafilococ daurat, han estat les més freqüents i característiques dels UDVP. Les més comunes afecten el lloc de la venopunció en forma de cel·lulitis, abscessos cutanis, tromboflebitis supurades, fascitis i miositis, i altres tipus poden afectar òrgans distants per disseminació hematògena de la infecció com les endocarditis, osteocondritis, etc. La utilització de material d'injecció estèril i les mesures higièniques en la pràctica de la venopunció redueixen la incidència d'aquests processos.

Recentment, en alguns països del nord d'Europa, s'ha descrit una entitat clínica entre els UDVP, que cursa amb rabdomiòlisi i fracàs multiorgànic amb una mortalitat molt elevada, al voltant del 50 %. Aquests casos s'han relacionat amb una infecció per *clostridium novyi* i la injecció intramuscular d'heroïna.

10. Control mèdic dels pacients seronegatius respecte del VIH

En el nostre entorn hi ha nombrosos recursos per a l'atenció i el seguiment de les persones infectades pel VIH on es desenvolupen activitats assistencials i preventives i seria convenient una coordinació entre el centre de metadona i aquests altres recursos per reforçar el compliment de les visites i dels tractaments proposats.

D'altra banda, els recursos per realitzar de forma sistemàtica activitats preventives entre la resta de pacients UDVP solen ser insuficients, malgrat la importància que tenen. Els TMM podrien ser l'àmbit idoni per desenvolupar aquestes activitats preventives (Selwyn, 1993).

Recomanacions

1. Realitzar cribratges de malalties de transmissió sexual, infecció pel virus de la immunodeficiència humana, infecció i malaltia tuberculosa.
2. Vacunar contra l'hepatitis B i el tètanus.
3. Sempre que sigui possible, i especialment en els pacients en els que sigui previsible un mal compliment dels tuberculostàtics, caldrà realitzar-los de forma directament supervisada.
4. Donar missatges preventius en relació amb el consum de risc (utilització de material d'injecció estèril, mesures higièniques en la venopunció, etc) i les conductes sexuals (utilització del preservatiu, etc.).
5. Informar sistemàticament dels recursos i programes sanitaris d'interès, com per exemple: centres d'atenció primària, Programa d'intercanvi de xeringues, unitats mèdiques de VIH, etc.).

Capítol 14

Maneig del dolor i altres situacions especials en pacients en tractament de manteniment amb metadona

FERRAN BOLAO I BARÓ

La metadona té un efecte analgèsic molt potent i és un fàrmac molt utilitzat en pacients amb dolor crònic per càncer o altres motius. A més té un avantatge sobre altres opiacis, ja que bloca el receptor N-Metil-D-aspartà (NMDA), això explicaria el seu potent efecte analgèsic en pacients que no responen a altres opiacis *mu* agonistes. En aquests casos, i a diferència de la seva utilització com a tractament de la dependència a opiacis, la metadona s'ha d'administrar cada 6-8 hores o, fins i tot, cada 4 hores per aconseguir el seu efecte analgèsic.

El dolor agut o crònic en els pacients amb TMM, o bé amb antecedents de dependència a drogues, sovint no rep una correcta avaluació ni un correcte abordatge terapèutic.

Això està relacionat amb diferents factors. Hi ha la creença falsa que els pacients amb manteniment de metadona que presenten dolor ja reben una analgèsia suficient i no són necessàries altres mesures analgèsiques; per altra banda, els pacients en TMM presenten una tolerància que fa perdre l'efecte analgèsic del fàrmac.

A més, hi ha estudis que detecten un llindar més baix en la percepció i tolerància al dolor en els pacients en TMM.

No hi ha un protocol establert per al maneig del dolor en aquests pacients, però sí una sèrie de recomanacions que cal tenir en compte (Scimeca, 2000):

a) **Dosificació de la metadona:** Cal que la dosi de metadona sigui l'adequada. Una dosi subòptima amb la presència d'una mínima simptomatologia d'abstinència i/o deler (*craving*) farà molt difícil el maneig del dolor, i l'increment de les dosis de metadona no acostuma a ser efectiu per aconseguir l'efecte analgèsic.

La utilització de dosis de metadona, que produeixin un bloqueig complet dels receptors *mu*, habitualment 80-120 mg al dia o superiors, farà que, cas de ser necessaris altres agonistes opiacis, aquests no presentin l'efecte euforitzant que els caracteritza.

b) **Ús d'altres opiacis:** A causa de la tolerància als opiacis i al dintell més baix en la percepció del dolor, en cas de ser necessària la utilització d'altres opiacis, aquests sovint s'hauran d'utilitzar a unes dosis més elevades de les habituals.

Si s'han d'utilitzar altres opiacis com analgèsics, són d'elecció els que siguin agonistes *mu* purs, com el clorur mòrfic, solucions orals de morfina o pegats de fentanil.

Habitualment, l'ús d'altres opiacis com, per exemple, la morfina no produirà la necessitat d'incrementar les dosis de metadona, quan aquesta sigui retirada.

c) Contraindicacions:

Estarà contraindicada la utilització de fàrmacs amb efecte antagònic *mu*, com la pentazocina, buprenorfina, tramadol, naloxona i altres, ja que poden provocar simptomatologia d'abstinència.

S'haurà d'evitar l'ús de fàrmacs com la meperidina i el propoxifè, ja que serien necessàries dosis molt elevades amb el risc de severes efectes secundaris.

d) Altres abordatges: També cal tenir en compte la possibilitat d'utilitzar un abordatge amb fàrmacs no opiacis com són els antiinflamatoris no esteroïdals, antidepressius tricíclics, antiepilèptics, corticoides i anestèsics locals. Els antidepressius tricíclics i antiepilèptics com la gabapentina són de gran utilitat en el maneig del dolor d'origen neuropàtic. Aquests fàrmacs s'hauran d'utilitzar en les mateixes dosis i pautes que s'utilitzen en els pacients sense dependència a opiacis.

Mesures psicoterapèutiques i altres mesures físiques com l'acupuntura i electroestimulació poden ser beneficioses sobretot en situacions de dolor crònic.

e) Presència de patologia dual: Cas d'existir patologia psiquiàtrica, un correcte abordatge facilitarà el tractament del dolor (per exemple, l'ansietat sovint acompanya el dolor en aquests pacients, el seu correcte tractament millorarà el maneig del dolor).

f) La relació metge i pacient:

El tractament del dolor és convenient que recaigui en un sol facultatiu per evitar sobremedicacions i interaccions farmacològiques no desitjades per un ús poc controlat de fàrmacs.

És molt desitjable una estreta comunicació amb el pacient, donant-li informació sobre les possibilitats terapèutiques i el tractament que seguirà.

El dolor agut o crònic és una patologia freqüent en els pacients amb drogodependència i un mal abordatge terapèutic pot propiciar conductes de risc i recaigudes.

En pacients addictes a opiacis que no estiguin en TMM per al tractament del dolor, cal tenir en compte la seva situació:

- Pacients sense dependència activa: és preferible evitar la utilització opiacis i, cas de ser necessari, utilitzar inicialment fàrmacs amb efecte agonista parcial com la buprenorfina, pentazocina i altres, sense oblidar que un mal control del dolor pot conduir a una recaiguda en l'addicció.
- Pacients amb tractament amb antagonistes opiacis com, per exemple, la naltrexona: és contraindicat l'ús d'opiacis i s'haurà de recórrer a altres alternatives terapèutiques; si aquestes no tinguessin èxit i fos necessari l'ús d'opiacis s'hauria de retirar la naltrexona i esperar 2-3 dies abans d'utilitzar-los.
- Pacients amb una dependència activa a opiacis: per a aquests pacients, el contacte amb el medi sanitari, per un símptoma com el dolor, pot ser una bona oportunitat per oferir un tractament de la seva dependència amb

metadona amb el suport analgèsic necessari per tal de millorar la situació del pacient.

En pacients sense dependència activa és preferible evitar la utilització d'opiacis i en pacients amb tractament amb antagonistes opiacis com, per exemple, la naltrexona: és contraindicat l'ús d'opiacis.

1. Sobredosi de metadona

La metadona és un fàrmac que pot utilitzar-se amb molta seguretat quan hi ha una tolerància ben establerta als opiacis.

En els darrers anys s'han descrit casos de morts per sobredosi en què la metadona ha estat majoritàriament implicada d'una forma directa. El període d'inducció i l'ús de la metadona de forma irregular o il·legal han estat unes de les circumstàncies més relacionades. La utilització d'alcohol i/o benzodiazepines en combinació amb la metadona també poden afavorir l'aparició d'una sobredosi. Una sobredosi de metadona és una emergència mèdica que s'acompanya de disminució de la consciència, coma, depressió respiratòria i miosi; aquesta última pot faltar si hi ha associat el consum d'altres substàncies, com la cocaïna, o bé en presència d'anòxia cerebral.

Els tractaments de manteniment amb metadona, sobretot si utilitzen dosis elevades, s'han mostrat eficaços per tal de reduir la mortalitat de les sobredosis per opiacis entre els seus usuaris.

Les característiques farmacològiques de la metadona, amb una vida mitjana llarga i amb una gran variabilitat individual (de 24 a 50 hores o més), fan que el maneig d'una sobredosificació tingui diferències importants respecte al clàssic maneig de les sobredosis per heroïna. Una dosi de 40 mg, o fins i tot de menys, en un individu sense tolerància als opiacis pot ser suficient per produir la mort per depressió respiratòria; en un nen, dosis molt més petites poden tenir unes conseqüències fatals si no es realitza un tractament adequat.

Davant d'una ingesta accidental de metadona en un individu que no prengui opiacis de forma contínua, és a dir, sense tolerància, estarem davant d'una situació que requerirà una assistència molt urgent. Al cap d'unes 4 hores de la ingesta, tindrem el pic màxim de nivells plasmàtics, però els símptomes d'intoxicació poden aparèixer molt abans; aquestes concentracions plasmàtiques de metadona poden trigar més de 72 hores a desaparèixer. S'haurà de ser extremadament cautelós, si la ingesta accidental es produeix en un nen, i actuar amb gran rapidesa.

La metadona s'elimina per metabolització hepàtica, mitjançant el citocrom P450 i els seus isoenzims i existeix una gran variabilitat individual en l'activitat d'aquests, cosa que condicionarà importants diferències individuals en la seva llarga vida mitjana.

El tractament de la sobredosi de metadona consisteix en el suport ventilatori i en l'administració de naloxona (Sporer, 1999). Es recomana una dosi inicial de 0,4-0,8 mg o més elevada de naloxona per via intravenosa, intramuscular o subcutània, en cas de falta de resposta, es poden repetir noves dosis d'1 a 2 mg al cap de 5 minuts, posteriorment i a causa que la naloxona té una vida mitjana molt curta, s'haurà d'instaurar una perfusió contínua de naloxona, a unes dosis de 0,3-0,4 mg per hora i administrar boles suplementàries si calen; caldrà ajustar la dosi de la perfusió al ritme necessari per mantenir un estat d'alerta i evitar l'administració de més boles. En aquests pacients, la utilització de dosis elevades de naloxona no comportarà cap risc de presentar simptomatologia d'abstinència. La perfusió de naloxona es pot haver de mantenir durant 24-72 hores o més i a l'hora de retirar-la s'haurà de fer amb molta cautela. És aconsellable fer una reducció progressiva de la perfusió, amb una estreta vigilància de l'estat de consciència i funció respiratòria, un cop la naloxona hagi estat completament retirada, s'haurà de continuar amb aquesta estreta vigilància durant 12 o 24 hores més; pot ser d'utilitat un pulsioxímetre per tal de monitorar les saturacions d'oxigen i detectar situacions de desaturació per depressió respiratòria. S'han descrit casos de mort per depressió respiratòria que han ocorregut hores després de la retirada de la naloxona (Hendra, 1996).

En aquells casos que, després de la ingesta de metadona i amb una estreta vigilància, no han aparegut símptomes de depressió respiratòria ni d'intoxicació per opiacis, caldrà tenir el pacient sota vigilància durant les 6 hores següents a la ingesta.

Davant d'una ingesta accidental de metadona en un individu que no pren opiacis de forma contínua, és a dir, sense tolerància, estem davant d'una situació que requereix una assistència molt urgent.

Aquells pacients, que es troben en tractament amb dosis elevades de metadona o que prenen de forma contínua elevades quantitats d'altres opiacis, tindran una elevada tolerància als opiacis i una sobredosi de metadona pot tenir un pronòstic més benigne. En aquests casos la utilització de naloxona només estarà indicada, cas d'aparèixer símptomes d'intoxicació per opiacis, caldrà tenir aquests pacients sota vigilància durant les 6 hores següents a la ingesta. Cas que es detecti disminució de consciència, amb risc de depressió respiratòria, s'haurà d'actuar d'igual forma que en els pacients sense tolerància als opiacis i amb les mateixes precaucions en el moment de retirar la naloxona. En aquests pacients s'haurà de tenir també la precaució d'ajustar molt bé les dosis de naloxona que s'utilitzin, ja que el marge terapèutic entre els efectes beneficiosos per contrarestar la intoxicació i l'aparició de simptomatologia

d'abstinència és molt petit. L'aparició de simptomatologia d'abstinència en aquestes situacions pot comportar el risc d'una alta voluntària del servei d'urgències amb la possibilitat que es produeixi una depressió respiratòria al cap d'una estona. També s'han descrit situacions d'arítmies, convulsions i agitació.

En aquests pacients també s'ha de tenir en compte la possibilitat d'una intoxicació per diverses substàncies com benzodiazepines, alcohol, cocaïna, etc.

En els casos que se sospiti una intoxicació per benzodiazepines, l'administració de flumazenil pot ser necessària. En cas de dependència a les benzodiazepines, això pot estar contraindicat per l'elevat risc que es presentin convulsions. En els casos d'intoxicació per diferents substàncies, el suport ventilatori i l'hemodinàmic són fonamentals, així com el tractament simptomàtic de les complicacions que es presentin.

2. Maneig del tractament amb metadona en situacions especials

2.1. Pacients amb hepatopatia crònica o insuficiència hepàtica

A causa que la metadona es metabolitza per via hepàtica, en cas d'insuficiència hepàtica podria ser necessari una disminució de les dosis de metadona, de tota manera caldrà orientar-se per la clínica que presenti el pacient, en cas de no detectar-se simptomatologia de sobredosificació d'opiacis en principi no caldrà fer cap modificació de dosis.

Davant d'un pacient amb disminució de la consciència per encefalopatia hepàtica és aconsellable retirar la metadona i qualsevol altre fàrmac depressor de l'SNC i reiniciar la metadona a dosis baixes si apareix simptomatologia d'abstinència.

2.2. Pacients amb insuficiència renal

En el pacients amb insuficiència renal encara que realitzin tractament de diàlisi no caldrà fer cap modificació de les dosis de metadona.

2.3. Pacients amb impossibilitat de fer ingesta per via oral

Davant de situacions en què l'ús de la via oral estigui contraindicat, com en cirurgia recent, pancreatitis, etc., caldrà realitzar el tractament de metadona per via parenteral. En aquests casos poden utilitzar-se ampolles de metadona (metasedin) per via subcutània i les dosis hauran de ser entre un 30 % - 50 % de les que s'utilitzaven per via oral. En aquests casos també és convenient repartir aquestes dosis en 3-4 preses al dia.

Recomanacions

1. El tractament del dolor és convenient que recaigui en un sol facultatiu per evitar sobremedicacions i interaccions farmacològiques no desitjades per un ús poc controlat de fàrmacs.
2. L'increment de les dosis de metadona no acostuma a ser suficient, i s'han d'utilitzar altres opiacis com analgèsics, recomanant-se els agonistes μ purs, com el clorur mòrfic, solucions orals de morfina o pegats de fentanil.
3. **Està contraindicada la utilització de fàrmacs amb efecte antagònic μ , com la pentazocina, buprenorfina, tramadol, naloxona i altres, ja que poden provocar simptomatologia d'abstinència.**
4. En l'atenció a pacients en TMM amb sobredosis, cal descartar la implicació d'altres substàncies com benzodiazepines, alcohol, cocaïna, etc.
5. En el maneig de la sobredosi per metadona, donades les seves característiques farmacològiques amb una vida mitjana llarga, cal utilitzar naloxona en perfusió. Cal vigilar l'aparició posterior de SAO.
6. Davant d'un pacient amb disminució de la consciència per encefalopatia hepàtica és aconsellable retirar la metadona i qualsevol altre fàrmac depressor de l'SNC i reiniciar la metadona a dosis baixes si apareix simptomatologia d'abstinència.

Capítol 15

Maneig del tractament del virus de la immunodeficiència humana (VIH)

MONTSERRAT FUSTER I CASAS i JOSEP CADAFALCH I ARPA

L'any 1981 es van descriure als EUA els primers casos d'una nova malaltia que incidia preferentment en homosexuals i que cursava amb una profunda alteració de la immunitat; els pacients morien d'infeccions oportunistes i tumors d'aparició inusuals, fins aleshores, en la població general. Ja han passat més de 20 anys i s'ha confirmat el caràcter epidèmic d'aquesta nova malaltia infecciosa i s'ha corroborat l'elevada mortalitat que causa.

La pandèmia adquireix proporcions alarmants principalment a països de l'Àfrica subsahariana, on la malaltia fonamentalment es transmet per via sexual.

S'estima que la infecció pel VIH adquirida per l'ús compartit de material d'injecció entre usuaris de drogues, és d'entre el 5 % i 10 % del total dels infectats. Aquesta via de contagi és predominant en determinats països europeus, especialment els de la conca del Mediterrani, i a hores d'ara, alguns de l'antiga Unió Soviètica i d'Europa Oriental n'estan experimentant un increment.

Al nostre país, la prevalença d'infecció del VIH en el col·lectiu d'ADVP oscil·la entre el 40 %-60 %. Aquesta prevalença s'ha estabilitzat durant els últims anys, i simultàniament s'ha observat un increment de la transmissió per via heterosexual.

Els pacients ADVP infectats pel VIH responen als tractaments antimicrobians, i més específicament, als fàrmacs antiretrovirals de manera anàloga als pacients amb infecció del VIH d'un altre grup de risc. Tot i això, hi ha alguns aspectes diferencials, com el consum d'opiacis *per se*, els canvis de conducta i d'estil de vida inherents a l'addicció, i la coexistència freqüent de trastorns psicopatològics subjacents, que poden tots interferir en el compliment terapèutic.

Amb la introducció dels tractaments antiretrovirals d'alta eficàcia (Highly Active AntiRetroviral Therapy) s'ha modificat la història natural de la malaltia i s'han reduït així, significativament, els nous casos de sida i la mortalitat global per la infecció del VIH.

La teràpia de manteniment amb metadona constitueix l'alternativa terapèutica més realista dels programes lliures de drogues del nostre país. En aquest capítol mirarem d'abordar les característiques específiques del tractament amb metadona en la població afectada pel virus, les implicacions en el compliment dels tractaments antiretrovirals, i per últim, les interaccions farmacològiques més freqüents.

1. Transmissió del VIH i metadona

L'estudi realitzat pel Pla nacional de drogues, l'any 1990, determinava que l'antiguitat en l'ús de la via intravenosa i el fet de compartir el material d'injecció mantenen una relació directa amb el risc d'infecció pel VIH, mentre que les relacions sexuals (amb l'excepció de la relació homosexual entre homes) hi tenen un paper secundari.

El TMM sembla tenir, en general, un efecte beneficiós, ja que disminueix proporcionalment el nombre d'infectats pel VIH en reduir les pràctiques de risc per via parenteral i permetre així un nivell superior de contenció dels pacients, d'aquesta manera permet un diagnòstic més precoç i una millora en la manipulació clínica i terapèutica.

La revisió de resultats de diverses cohorts, pel que fa a les característiques òptimes del tractament amb metadona, presenta resultats diversos. Langendham i col·l. (2001) mostren resultats de la Cohort d'Amsterdam des de 1985 a 1997 en la qual s'observa un descens significatiu en el nombre de venopuncions per pacient i dia, tot i que la dosi de metadona emprada no adquiriria un valor significatiu. Per altra banda, Caplehorn i Bell (1991) demostren en el seu estudi que els pacients amb dosis superiors a 80 mg/dia tenien dues vegades més possibilitats d'assolir l'abstinència en el consum d'heroïna.

Kwiatkowski i col·l. (2001) comparen en el seu treball les conductes de risc entre els addictes que segueixen un manteniment amb metadona i els que no el segueixen, i conclouen que encara que la metadona implica un nombre menor de venopuncions, no redueix altres conductes de risc com compartir el material d'injecció. Compton i col·l. (1995), segons una revisió de sis publicacions del National Institute on Drug Abuse (NIDA), i també Torrens i col·l. (1991) confirmen una tendència a un major nombre de noves infeccions entre els consumidors de cocaïna, ja que presenten una personalitat antisocial que condiciona l'increment de conductes de risc per a la transmissió del VIH. L'anàlisi univariada confirma que l'abús de cocaïna va lligat a un major nombre de venopuncions compulsives i a la pràctica de relacions sexuals sense preservatiu.

Per la seva banda, Margolin i col·l. (1997) després d'una revisió dels pacients que consumeixen cocaïna en el marc d'un tractament amb metadona suggereixen la necessitat de desenvolupar nous enfocaments terapèutics de caràcter motivacional, que abordin circumstancialment la problemàtica psicosocial, com a coadjuvants, al tractament farmacològic.

2. Adherència als tractaments antiretrovirals i metadona

Per tal d'optimitzar l'eficàcia dels tractaments antiretrovirals, i especialment, la teràpia Highly Active AntiRetroviral Therapy (HAART), s'estima que el compliment terapèutic ha de ser superior al 90 %. Desafortunadament, de manera anàloga al que succeeix amb d'altres malalties cròniques, el compliment real no supera el 70 %. Això és determinant en l'aparició de resistències virals que porten al fracàs terapèutic.

La poca adherència als tractaments té implicacions pronòstiques i està relacionada amb la progressió i l'augment de la malaltia sida. L'estudi genotípic de resistència al virus, com ja s'ha mencionat, sol revelar l'existència de virus amb diferents graus de resistència al tractament.

Als estudis d'adherència als tractaments en pacients que segueixen tractaments de manteniment amb metadona (TMM), la persistència de venopuncions és l'únic factor significatiu ($p > 0,5$) associat a la disminució del compliment terapèutic. Entre d'altres predictors de mala adherència, s'inclouen també: un baix nivell d'educació i la presència de psicopatologies associades, depressió, politoxicomania i abús de l'alcohol.

L'aparició d'efectes adversos relacionats amb la interacció dels antiretrovirals i la metadona pot constituir també un factor de poca adherència. Els mètodes per avaluar l'adhesió inclouen des del recompte de comprimits i sistemes de monitoratge electrònic (els xips en els envasos) fins al judici clínic i la informació del mateix pacient. Aquest darrer és el mètode més emprat i menys costós: un interrogatori sobre les dosis oblidades la setmana anterior a la visita, generalment, aporta prou informació.

En determinats grups de més risc, la teràpia supervisada del tractament anti-retroviral, habitualment en monodosis, i administrada conjuntament amb la metadona, pot ser una alternativa eficaç. En aquest context, l'interès del clínic per simplificar el tractament anti-retroviral i la necessitat de garantir la seva eficàcia han propiciat la realització de nombrosos estudis farmacocinètics amb anàlegs nucleòsids inhibidors de la transcriptasa reversa com estavudina (d4T), lamivudina (3TC), didanosina (ddl), amb no nucleòsids com NVP i efavirenz (EFV), que poden ser administrats una sola vegada al dia. S'estan desenvolupant alguns estudis amb abacavir (ABC). També entre els IP, l'associació de SQV gel tou i RTV a dosis baixes aconsegueix nivells farmacològics que avalen el seu ús en monodosis.

3. Interaccions farmacològiques, metadona i antiretrovirals

En el sistema enzimàtic, el citocrom P-450 està ubicat als microsoms hepàtics i té un paper essencial en el metabolisme de múltiples fàrmacs. Consta d'11 famílies d'enzims entre els quals CYP 1, CYP2 i CYP3 són les famílies més rellevants en l'ésser humà. Aquestes famílies es divideixen en subfamílies amb proteïnes específiques (ex. CYP3A4).

Els fàrmacs poden classificar-se com a inhibidors o inductors del citocrom P-450. Els que inhibeixen el citocrom P-450, que solen fer-ho per una acció competitiva i reversible, poden ocasionar la disminució de l'aclariment d'un altre fàrmac que es metabolitza pel mateix sistema enzimàtic, i, per tant, es produirà un augment dels seus nivells plasmàtics. Per altra banda, els fàrmacs inductors del sistema P-450 augmentaran el metabolisme hepàtic d'altres drogues amb la corresponent disminució de la seva concentració plasmàtica.

La metadona s'uneix en un 60 %-90 % a les proteïnes plasmàtiques i és metabolitzada al fetge pels enzims del sistema P-450, fonamentalment, amb l'isoenzim CYP3A4.

Alguns dels fàrmacs antiretrovirals són metabolitzats pel mateix sistema, de manera que l'administració simultània amb metadona pot provocar augments o descensos dels seus nivells plasmàtics, provocant així intoxicacions agudes (sobredosis), o també síndrome d'abstinència a opiacis (SAO).

L'administració simultània de tres o més antiretrovirals, o d'aquests amb d'altres fàrmacs emprats amb freqüència en pacients ADVP com els anticonvulsionants, la RFP i la carbamazepina, pot també incrementar o disminuir els nivells plasmàtics dels antiretrovirals provocant un augment de la seva toxicitat en el primer cas, o nivells infraterapèutics en el segon.

Tot seguit detallarem les interaccions farmacològiques conegudes entre la metadona i els fàrmacs antiretrovirals fent esment de les tres famílies de fàrmacs emprats, a hores d'ara.

3.1. Metadona i inhibidors de la transcriptasa inversa, anàlegs dels nucleòsids (INTI)

Els anàlegs a la transcriptasa inversa no es metabolitzen pel sistema enzimàtic P-450. La zidovudina i l'abacavir són glucoronitzats i la didanosina, l'estavudina, la zalcitabina i la lamivudina (3TC) s'eliminen per excreció renal.

La relació metadona-zidovudina és la que ha estat més estudiada. McCance i col·l. (1998) mostren que el tractament crònic amb metadona incrementa l'AUC de zidovudina un 29 % i un 41 % segons si s'administra per via oral o intravenosa. Schwarts i col·l. observaren un increment del 43 % de l'AUC de la zidovudina. Aquest efecte és degut a la inhibició de la glucoronoconjugació de la zidovudina. Com a mesura de precaució, per tal d'evitar la possible toxicitat hematològica de la zidovudina a dosis altes, es recomana no administrar dosis superiors a 500 mg/dia en pacients tractats amb metadona.

Els estudis farmacocinètics, realitzats en pacients tractats amb metadona i en voluntaris sans, mostraren disminucions de l'AUC del 63 % per didanosina i del 25 % per estavudina. Així mateix, les concentracions màximes plasmàtiques (c. màx.) es van reduir un 66 % i un 44 % per didanosina i estavudina respectivament. Probablement això és degut a un descens de la biodisponibilitat oral d'aquests antiretrovirals a causa de l'alentiment de la mobilitat intestinal provocat per la metadona. Tot aquests percentatges no representen una interacció significativa i no es recomana modificar la dosi d'aquests antiretrovirals i, en tot cas, només evitar-ne l'administració simultània, sobretot de didanosina.

L'administració simultània d'abacavir i metadona, tot i que mostra una reducció mitjana de l'AUC del 41 %, no necessita correccions terapèutiques a la pràctica diària.

Els estudis farmacocinètics presentats a la 2a Conferència IAS (2003) mostren que l'administració de tenofovir i metadona no afecta els nivells plasmàtics de la metadona (Smith i col·l. 2003).

3.2. Metadona i inhibidors de la transcriptasa inversa no anàlegs als nucleòsids (INNTI)

Els INNTI són potents inductors del sistema enzimàtic P-450. El seu ús en la teràpia antiretroviral s'ha incrementat notablement durant els últims anys com a alternativa als IP. L'administració simultània amb metadona requereix un monitoratge clínic durant les primeres setmanes de tractament.

Diferents estudis han demostrat l'aparició de la síndrome d'abstinència a opiacis (SAO) durant l'administració simultània de NVP i efavirenz als pacients tractats amb metadona. Aquests estudis es veuen recolzats per determinacions farmacocinètiques dels nivells plasmàtics de metadona, amb reduccions de l'AUC del 50 % aproximadament.

La SAO s'inicia generalment durant la segona setmana del tractament i coincideix amb l'assoliment de l'*steady-state* de NVP o d'efavirenz. En tots els treballs es recomana anticipar-se a aquests efectes per evitar l'abandonament del tractament antiretroviral o recidives en el consum d'heroïna.

Cal informar el pacient i el centre de dispensació de metadona de la possible interacció, per poder augmentar progressivament la dosi de metadona. L'escalada de la dosificació es farà en funció de la simptomatologia de la SAO que pot arribar a atènyer augments de fins al 100 % de la dosi inicial. Clarke i col·l. (2001) recomanen en els seus treballs escalades d'aproximadament el 20 % de la dosi inicial, encara que pot arribar a ser recomanable una escalada inicial superior per prevenir l'abandonament del pacient o el consum d'heroïna. De vegades, quan calgui augmentar la dosi requerida a més de 150 mg/dia, pot ser recomanable fraccionar la dosi en dues preses diàries.

L'efavirenz actua sobre l'SNC i provoca insomni, cefalees i ansietat. Aquests símptomes s'observen durant la primera setmana del tractament i en la majoria dels pacients remeten espontàniament. Generalment, aquests símptomes, valorats per personal expert en drogodependències, es poden diferenciar de la SAO, però poden ser entesos d'una manera molt pitjor pel pacient i això aconsella un monitoratge precoç i freqüent.

Podem resumir afirmant que els símptomes neurològics que es presenten durant la primera setmana són atribuïbles a l'efavirenz, i es resolen espontàniament, tot i que de vegades, requereix afegir-hi un ansiolític. Els símptomes de la SAO són esperables a partir del 5è o 7è dia de tractament i poden requerir canvis en la dosi de metadona.

La delavirdina és un inhibidor del sistema CYP3A4 per això cal esperar que la seva administració conjunta amb la metadona ocasioni augments als seus nivells plasmàtics. (Tot i això, l'ús escàs o nul en la pràctica diària fa que no disposem de dades clíniques). La delavirdina, finalment, no ha estat aprovada per al seu us comercial i, per tant, no es disposen de dades clíniques.

3.3. Metadona i inhibidors de la proteasa (IP)

Els IP són inhibidors de l'enzim CYP3A4 per això cal esperar que la seva administració provoqui augments dels nivells de metadona quan s'administren conjuntament. Tot i això, els estudis *in vivo* i *in vitro* han mostrat resultats contradictoris. Els estudis *in vitro* mostren una major potència inhibidora per RTV i, en molt menor proporció, per IDV i SQV. Tot i això, la determinació dels nivells plasmàtics realitzada en voluntaris sans, i en pacients tractats amb metadona, mostra reduccions del 40 %, aproximadament, per RTV i del 50 %, aproximadament, per NFV. No es van observar canvis als nivells per IDV i SQV. S'han publicat casos esporàdics de SAO atribuïbles a RTV. Probablement, aquests resultats contradictoris s'expliquen per l'actuació d'altres enzims implicats en el metabolisme de la metadona.

El NFV es fa servir a la pràctica diària amb freqüència en els pacients que segueixen un programa de metadona i se n'obté una bona tolerància tot i les dades farmacocinètiques abans mencionades. A la 9a Conferència Europea de Sida (2003), s'hi van presentar dades d'un estudi multicèntric (estudi NEMESIA) que va mostrar que, tot i que l'administració concomitant de NFV i metadona ocasiona una devallada dels nivells plasmàtics de metadona del 37 %, cap pacient va presentar signes objectius de SAO ni va necessitar increments significatius de la dosi de metadona (Marco i col·l. 2003). A més a més, la seva administració simultània amb la metadona contraresta els efectes secundaris gastrointestinals d'ambdós fàrmacs (restrenyiment i diarrea) per això sol ser ben acceptat pels pacients.

A hores d'ara, és freqüent l'ús de dos IP als tractaments de la infecció del VIH. No es disposa de dades respecte de totes les possibles combinacions, i a més, les dosis emprades no són les mateixes en tots els casos. Sí que tenim dades de la combinació de RTV 400 mg/ SQV 400 mg, administrats cada 12 hores, i encara que mostrin reduccions de l'AUC del 20 % de la metadona no tenen rellevància clínica.

En resum, podem aconsellar l'ús concomitant de metadona amb IDV, SQV i NFV i RTV com a potenciador d'altres antiretrovirals (*baby-dose*). El RTV hauria d'evitar-se a dosis completes no només per la seva interacció amb la metadona, sinó amb un gran nombre de BZD emprades amb freqüència en aquests pacients.

Recomanacions

1. Les interaccions farmacològiques d'alguns antiretrovirals amb la metadona s'han de tenir en compte de forma anticipada per evitar abandonaments del tractament. És primordial que el pacient n'estigui informat i que es pugui establir un seguiment més acurat per fer les modificacions pertinents de les dosis de metadona.
2. Observació i notificació de les possibles interaccions entre la metadona i els nous antiretrovirals.
3. Emfasitzar el correcte compliment de les pautes antiretrovirals, tenint en compte, que interrogar el pacient sobre les dosis oblidades la setmana anterior a la visita, és el mètode d'avaluació de l'adherència menys costós i que aporta prou informació.
4. En determinats grups de més risc, la teràpia supervisada del tractament antiretroviral, habitualment en monodosis, i administrada conjuntament amb la metadona, pot ser una alternativa eficaç.

FÀRMACS ANTIRETROVIRALS

INHIBIDORS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA (ANÀLEGS DELS NUCLEÒSIDS)

Nom		Influència menjar	Dosi	Efectes secundaris
Genèric	Comercial			
Abacavir (ABV)	Ziagen	Cap	300 mg/12h	Hipersensibilitat: nàusees, vòmits, febre, malestar general, erupció cutània. Possible reacció fatal si es reintentia en tractament
Didanosina (ddl)	Videx	En dejú	<60 kg: 250 mg/dia >60 kg: 400 mg/dia	Pancreatitis. Neuropatia perifèrica. Nàusees i/o diarrea
Estavudina	Zerit	Cap	>60 kg: 40 mg/12 h <60mg: 30 mg/12 h	Neuropatia perifèrica
Lamivudina (3TC)	Epivir	Cap	150 mg/12h 300 mg/día	Bona tolerància
Zalcitabina (ddc)	Hivid	Cap	0.750 mg/8h	Aftes orals. Neuropatia perifèrica. Pancreatitis
Zidovudina (AZT o ZDV)	Retrovir	Cap	250 mg/12h	Anèmia, neutropènia. Nàusees, insomni, cefalàlgia
Zidovudina + 3TC	Combivir	Cap	300 mg AZT/12h 150 mg 3TC/12h	Anèmia, neutropènia. Nàusees, insomni, cefalàlgia
Tenofovir	Viread	Cap	300 mg/dia	Bona tolerància
Zidovudina + Lamivudina + Abacavir	Trizivir	Cap	300 mg ZDV/12h 150 mg 3TC/12h 300 mg ABC/12h	Hipersensibilitat a l'abacavir: febre, rash cutani, vòmits, nàusees, malestar general

INHIBIDORS DE LA TRANSCRIPTASA INVERSA (NO ANÀLEGS DELS NUCLEÒSIDS)

Nom		Influència menjar	Dosi	Efectes secundaris
Genèric	Comercial			
Efavirenz (EFV)	Sustiva	Cap	600 mg/dia (per la nit)	Marejos, insomni, "somis anòmals", rash cutani
Nevirapina (NVP)	Viramune	Cap	100 mg/12h x 10d seguir 200 mg/12h	Rash cutani, Hepatotoxicitat
Delavirdina (DLV)	Rescriptor	En dejú	400mg/12h	Rash cutani, Hepatotoxicitat

INHIBIDORS DE LA PROTEASA

Nom		Influència menjar	Dosi	Efectes secundaris
Genèric	Comercial			
Amprenavir (AMP)	Agenerase	Amb aliments baixos en greix	1200mg/8h	Rash cutani, nàusees, vòmits
Atazanavir (ATV)	Reyataz	Cap	400 mg/dia	Hiperbilirubinèmia no conjugada
Lopinavir (LPV/r)	Kaletra	Cap	400 mg + 100 mgRTV	Bona tolerància Nàusees o diarrea lleu
Indinavir (IND)	Crixivan	En dejú i 1 hora abans dels àpats	800mg/8h	Nàusees, còlics nefrítics
Nelfinavir (NFV)	Viracept	Després àpats	1250mg/12h	Diarrees
Saquinavir (SQV/s)	Invirase	Després àpats	600mg/8h	Bona tolerància
Saquinavir (SQV/h)	Fortobase	Després àpats	1600 mg/12h	Bona tolerància
Ritonavir (RTV)	Norvir	Després àpats	600 mg/12h	Parestèsies orals, dislipèmia, hepatotoxicitat

Directrius per a l'ús de fàrmacs antiretrovirals i metadona elaborades per la Comissió sobre Pràctiques Clíniques per al Tractament de la Infecció VIH del Departament de Salut i Serveis Humans dels Estats Units (DHHS) i la Fundació Henry J. Kaiser Family. (Febrer de 2002).

Indinavir	Ritonavir	Saquinavir	Nelfinavir	Amprenavir	Lopinavir	Atazanavir
Sense canvis	Disminueix 37 %. Pot ser necessari augmentar la dosi de metadona	Sense dades	Disminueix 50 % sense rellevància clínica	Sense dades	Disminueix 53 %. Pot ser necessari augmentar la dosi de metadona	Sense dades

Nevirapina	Delavirdina	Efavirenz
Disminueix els nivells de metadona de forma significativa	No comercialitzat	Disminueix els nivells de metadona de forma significativa

Zidovudina	Estavudina	Didanosina	Tenofovir
Sense canvis	Sense canvis	Sense canvis	Sense canvis

Capítol 16

Programa d'atenció a pacients drogodependents en tractament amb agonistes opiàcics a les oficines de farmàcia

MERCÈ ARMELLES I SEBASTIÀ

A hores d'ara, són diversos els països que autoritzen la metadona per al tractament de la dependència a opiàcics, però no tots coincideixen en l'estratègia de distribució i dispensació d'aquest medicament. En aquest sentit, i només si analitzem països del nostre entorn socioeconòmic i cultural, tenim que els Estats Units, Dinamarca, Finlàndia, Suècia, França, Alemanya, Grècia i Portugal han adoptat una legislació restrictiva i la metadona només es pot dispensar en unitats especialitzades on es tracten pacients drogodependents (Caplehorn 1991).

En canvi, altres països com Canadà, Espanya, Itàlia, el Regne Unit, Bèlgica, Holanda, Irlanda, Àustria i Austràlia han impulsat una estratègia basada en la opinió d'alguns experts i organismes com el National Health Institute (NIH), als Estats Units (Caplehorn 1991; Collège des Médecins du Québec 2000; Reisinger 1995, Ward i col·l. 1992), on es recomana una legislació més àmplia, que incrementi les possibilitats d'obtenir metadona per part del pacient que entra en un TMM.

Els objectius d'aquesta estratègia són els següents: tractar la persona que té una dependència als opiàcics com una persona que pateix una malaltia, és a dir, com un pacient, i considerar el tractament amb metadona igual que qual-sevol altre tractament farmacològic; amb la finalitat de normalitzar, des d'un punt de vista sanitari i social, la persona que té dependència als opiàcics.

L'actuació de les oficines de farmàcia, en el marc dels tractaments de manteniment amb metadona, permet incrementar la cobertura i l'accessibilitat, i, a la vegada millorar la percepció social i la qualitat de vida dels pacients.

Un estudi retrospectiu publicat a Austràlia (Gaughin i col·l. 1998), on es va dur a terme un seguiment durant 10 anys de pacients drogodependents, va arribar a la conclusió que els pacients que rebien el tractament amb metadona en una oficina de farmàcia presentaven unes taxes de retenció en el programa superiors als pacients que obtenien la metadona en centres sanitaris especialitzats. També a Espanya, en concret a la ciutat de València, s'ha observat un bon compliment terapèutic dels pacients drogodependents que realitzaven un tractament farmacològic en una oficina de farmàcia (OF) (Salar i col·l. 2000).

Aquestes i altres experiències no publicades apunten que les OF són un bon lloc per dispensar la metadona als usuaris que es trobin en un TMM, ja que són centres sanitaris, que pel seu elevat nombre i la seva àmplia dispersió geogràfica, faciliten la disponibilitat del tractament, la seguretat que la metadona dispensada no està adulterada i l'accés a un professional sanitari, el farmacèutic.

1. Competències professionals del farmacèutic d'oficines de farmàcia en l'atenció als drogodependents

El farmacèutic és un professional sanitari que té atribuïdes, d'acord amb la Llei d'ordenació farmacèutica de Catalunya, entre altres, les funcions següents:

- L'adquisició, la custòdia, conservació i dispensació de medicaments i productes sanitaris.
- L'elaboració de fórmules magistrals i preparats oficials d'acord amb els procediments i els controls de qualitat establerts.
- La col·laboració en el control de l'ús individualitzat dels medicaments, a fi de detectar les reaccions adverses que es puguin produir, i notificar-les als organismes responsables de farmacovigilància.
- La col·laboració amb l'administració sanitària en la informació als usuaris del sistema sanitari sobre l'ús correcte del medicament.
- Actuar en coordinació amb l'àrea bàsica de salut i l'equip d'atenció primària.

D'acord amb aquest text, les OF actuaran com a centres sanitaris autoritzats per al tractament de pacients en TMM, amb les activitats següents:

Relatives al medicament:

- Adquisició, custòdia, emmagatzemament i conservació de metadona.
- Elaboració de fórmules magistrals i preparats oficials.
- Dispensació de la solució de clorhidrat de metadona.

Adreçades al pacient:

- Supervisió de l'administració del tractament.
- Seguiment individualitzat del tractament farmacològic: detecció de problemes relacionats amb els medicaments (PRM).
- Educació sanitària sobre aspectes de la seva malaltia i deshabitació.

Els farmacèutics són professionals sanitaris amb competències sobre adquisició, custòdia, conservació, dispensació de medicaments, informació i educació sanitàries dels pacients.

2. Desenvolupament dels tractaments de manteniment amb metadona a les oficines de farmàcia

Les OF, com a centres sanitaris àmpliament distribuïts per tota la geografia catalana, desenvolupen una àmplia tasca en la captació i el manteniment de pacients en els TMM.

El programa d'atenció a pacients en tractament de manteniment amb agonistes opiacis a les OF a Catalunya es desenvolupa mitjançant la col·laboració de tres institucions, el Departament de Salut (DS), a través de l'Òrgan Tècnic de Drogodependències (OTD) i de la Direcció General de Recursos Sanitaris

(DGRS), l'Agència de Salut Pública de Barcelona i el Consell de Col·legis Farmacèutics de Catalunya, que formen la Comissió de Seguiment dels TMM prevista en l'Ordre, de 20 de febrer de 1991, reguladora dels tractaments que preveu el Reial decret 75/1990, de 19 de gener.

Per incorporar les OF al programa de TMM, l'any 1998, es va signar un conveni de col·laboració entre el DS, el Servei Català de la Salut i el Consell de Col·legis Farmacèutics de Catalunya. Aquest acord, té com a objectius principals:

- Facilitar el compliment del tractament per part dels pacients en millorar l'accessibilitat al tractament.
- Optimitzar la col·laboració dels farmacèutics en l'atenció sanitària a aquest tipus de pacients.
- Millorar la percepció social del pacient drogodependent, en equiparar el seu tractament amb qualsevol altre, fet que pot reduir la seva estigmatització social.

Entre els objectius específics d'aquest programa convé destacar:

- Incrementar la cobertura del TMM.
- Disminuir les llistes d'espera de pacients que volen ser inclosos en el TMM.
- Intentar modificar les conductes de risc dels pacients drogodependents mitjançant l'educació sanitària realitzada pel farmacèutic.
- Ubicar els TMM en centres sanitaris comunitaris més propers a la població.

2.1. Inclusió de pacients en el tractament de manteniment amb metadona

La població que es podria beneficiar d'aquest programa seria la següent:

- Pacients de la xarxa d'atenció a les drogodependències (XAD) estabilitzats en el tractament amb metadona i amb una bona adaptació psicossocial.
- Pacients amb TMM amb prescripció i seguiment del tractament a càrrec de metges privats autoritzats per tractar aquests pacients.

Per tant, l'accés de pacients a aquest programa es produeix mitjançant la derivació a l'OF des de la XAD, i en molts casos, atenent la seva pròpia demanda.

2.2. Exclusió de pacients del programa

Cal realitzar una avaluació individualitzada de cada pacient, considerant determinades característiques psicopatològiques i/o alteracions conductuals, per decidir quan no s'incorporarien als TMM desenvolupats des de les OF.

2.3. Derivació de pacients en el programa

Un cop realitzada la valoració clínica de cada cas per part de l'equip sanitari corresponent i indicada la dispensació del tractament amb metadona en una OF, el metge prescriptor informará el pacient de les característiques del programa a les OF, de manera que el pacient pugui donar el seu consentiment informat al tractament i comprometre's al seu compliment mitjançant la signatura del contracte terapèutic.

Seguidament, posarà a disposició del pacient una llista actualitzada de farmàcies autoritzades per realitzar el programa, perquè pugui triar-ne una per a la realització del tractament.

Llavors el metge prescriptor contactarà personalment amb el farmacèutic responsable del programa de l'OF escollida per sol·licitar l'admissió del cas. En cas afirmatiu haurà d'enviar al farmacèutic la documentació següent:

- Notificació d'inclusió en tractament amb agonistes opiacis a l'OF.
- Prescripció de la pauta terapèutica de manteniment amb metadona mitjançant recepta oficial d'estupefaents.
- Còpia del contracte terapèutic signat pel pacient.
- Història clínica resumida del pacient.

Si el pacient procedeix de la XAD, el metge haurà d'emplenar una ordre mèdica oficial que s'haurà de renovar mensualment. Amb aquesta ordre mèdica, el pacient anirà a l'OF el primer dia d'inici del tractament.

2.4. Actuacions del farmacèutic d'oficina de farmàcia en un tractament de manteniment amb metadona

Un cop arriba el pacient a l'OF, i abans de donar-lo d'alta en el TMM, el farmacèutic haurà de verificar que la documentació que porta el pacient és la correcta i, si el pacient prové d'un dels centres de la XAD, que la prescripció conté les dades següents:

- a) del pacient:
 - Nom i cognoms
 - Any de naixement
 - DNI /número d'identificació
- b) del metge prescriptor
 - Nom i cognoms
 - Número de col·legiat i col·legi professional
 - Adreça, telèfon i població on exerceix
 - Data de la prescripció
 - Signatura
- c) de la prescripció
 - Solució aquosa oral de clorhidrat de metadona
 - X mg /envàs unitari
 - Nombre d'envasos unitaris (màxim 30 i escrit en lletres)
 - X mg cada 24 hores
 - Prescripció reiterada

Si el pacient és tractat per un metge privat, aleshores, la recepta d'estupefaents s'ha de renovar cada mes, i sempre que hi hagi un canvi en la dosificació.

Si la documentació no és correcta, s'adreça el pacient al CAS de procedència per corregir els possibles errors o mancances.

En el cas que tota la documentació sigui correcta, es dona d'alta en el TMM de l'OF i es notifica a l'OTD del Departament de Salut, amb l'impres oficial.

El farmacèutic ha d'escriure el DNI del pacient, o de la persona autoritzada a recollir el tractament, al dors de la recepta. Després, el farmacèutic ha de signar i segellar la recepta, i anotar la data de la primera dispensació. Després de cada dispensació, el farmacèutic haurà d'escriure, en el full de control mensual de metadona de cada pacient, els mg de clorhidrat de metadona dispensats. En aquest mateix full, en l'apartat corresponent al dia, també caldrà comunicar la informació següent:

- Dia del mes
- Dosi prescrita (mg)
- Dosi dispensada (mg)
- Número de lot
- Signatura del pacient (opcional)
- Incidències.

Si el pacient s'emporta tractament per a més d'un dia, s'hi farà constar la dosi total dispensada.

El farmacèutic farà constar la recepta en el llibre receptari i en el llibre d'estupefaents.

Si el metge considera oportú canviar la dosi de metadona, ho haurà de fer constar per escrit.

La preparació de la solució de metadona s'ha d'ajustar als criteris d'elaboració de formulació magistral consensuats en el conveni subscrit entre el Departament de Salut, el Servei Català de la Salut i el Consell de Col·legis Farmacèutics de Catalunya, al publicat *Formulario Nacional* (Ordre SCO/3262/2003, de 18 de novembre) i al Reial decret 175/2001, de 23 de febrer, pel qual s'aproven les normes de correcta elaboració i control de qualitat de fórmules magistrals i preparats oficials.

2.5. Etiquetatge del *take home*

D'acord amb el Reial decret abans esmentat, els pacients que, d'acord amb la pauta de dispensació establerta pel metge responsable del tractament, s'emportin la solució de metadona a casa per més d'un dia, *take home*, se'ls dispensaran les dosis per emportar en flascons de plàstic opac o de color topazi, de 50 ml, tancats amb un tap precinte i una etiqueta amb la informació següent:

- Denominació de la fórmula magistral tipificada
- Composició qualitativa i quantitativa completa
- Forma farmacèutica, via d'administració i quantitat dispensada
- Número de registre en el llibre receptari
- Data d'elaboració i de caducitat
- Condicions de conservació
- Nom i número de col·legiat del prescriptor
- Nom del pacient
- OF dispensadora (denominació, adreça i número de telèfon)
- Advertiment: Mantingueu-lo fora de l'abast dels nens

2.6. Informació al pacient

En el mateix Decret abans mencionat, s'estableix que el farmacèutic ha de proporcionar al pacient informació oral i escrita, necessària i suficient, per garantir la correcta identificació, conservació, utilització i compliment del tractament prescrit, ajustant-se al que s'estableix en el *Formulario Nacional*.

Un cop preparada la solució, s'ha d'omplir el full de control mensual i tramitar l'alta del pacient a l'OTD del DS.

A partir d'aquest moment, el farmacèutic és responsable de la supervisió del tractament, de la detecció de problemes relacionats amb la medicació (PRM) i de verificar les visites de seguiment al CAS, mitjançant les successives entrevistes que tindrà amb el pacient.

El protocol que segueixen les OF, que volen participar en el TMM, es descriu en la figura 1.

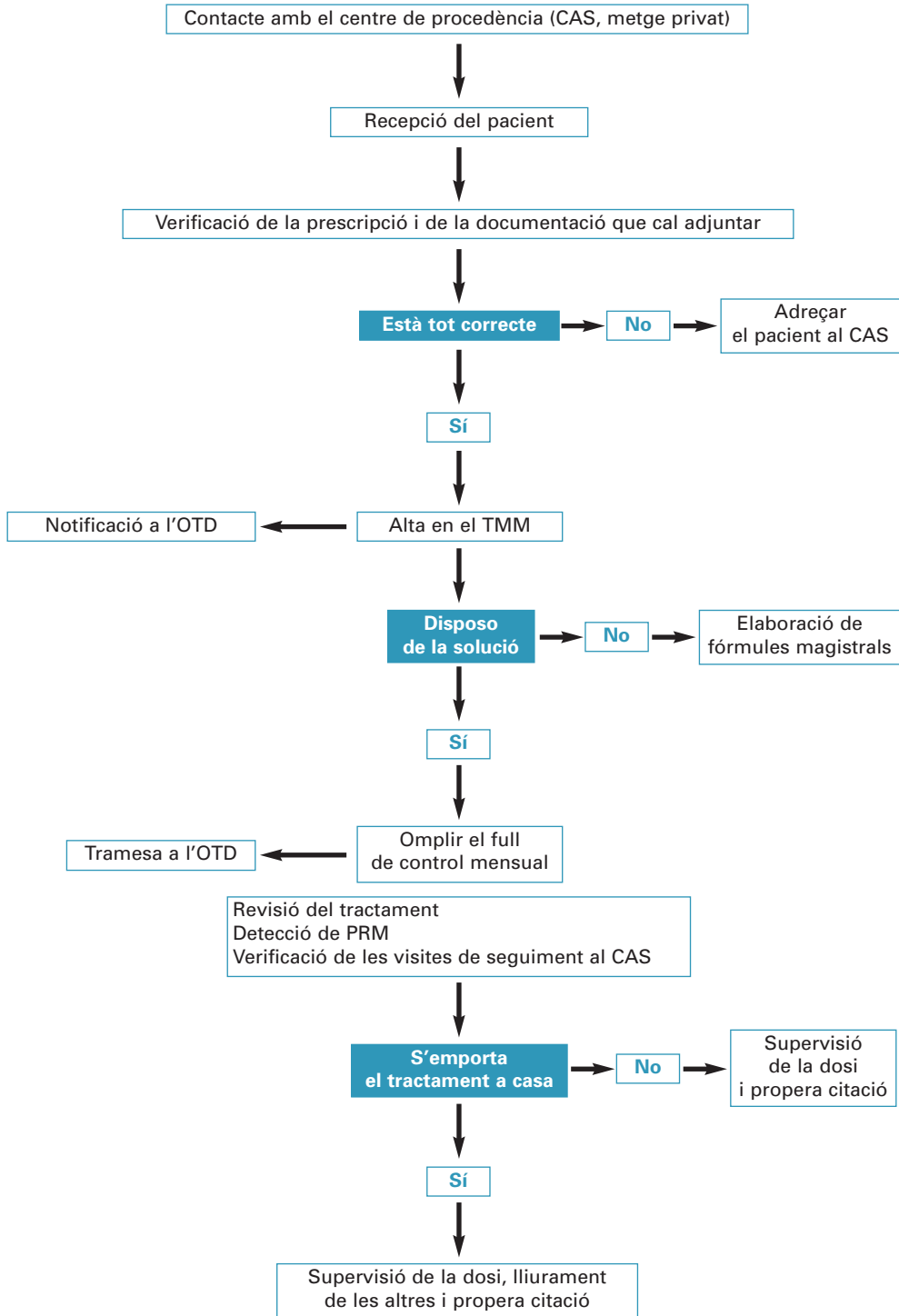
2.7. Autorització d'oficines de farmàcia per participar en els tractaments de manteniment amb metadona

Els farmacèutics comunitaris que vulguin participar en els TMM hauran de cursar una sol·licitud d'autorització l'OTD del DS.

La documentació que s'ha d'adjuntar a l'expedient de sol·licitud és la següent:

1. Dades identificadores de l'OF:
 - Número i adreça
2. Dades identificadores del farmacèutic o farmacèutics titulars
 - Nom i número de col·legiat o col·legiats
3. Dades identificadores del personal en plantilla a l'OF:
 - Nom i titulació
 - Nom i modalitat de col·legiació en cas de ser farmacèutics
4. Memòria descriptiva sobre el TMM que es vol desenvolupar, fent-hi constar:
 - Horari de dispensació
 - Nombre d'usuaris que es preveu poder atendre
 - Activitats complementàries, que es volen dur a terme, a més a més de la dispensació d'agonistes opiacis.
5. Plànol de les instal·lacions de l'oficina de farmàcia on es faci constar:
 - Superfície total de l'OF
 - Distribució d'espais entre la zona de recepció i revisió de mercaderies, zona d'emmagatzemament i reposició, laboratori de farmacotècnia i control i despatx del farmacèutic o zona que permeti una atenció farmacèutica personalitzada.
 - Descripció física detallada de l'equipament del laboratori de farmacotècnia i control on s'elaborin les solucions d'agonistes opiacis, així com els dispositius de seguretat per conservar la medicació elaborada i les matèries primeres necessàries.
 - Descripció física detallada de la zona on s'hagi de realitzar la dispensació de la medicació, així com de l'accés en aquesta àrea.

Figura 1. Protocol del tractament de manteniment amb metadona a les oficines de farmàcia



- Sistema d'arxiu de la documentació relativa als pacients inclosos en el TMM.
- Sistema de comunicació establert entre el farmacèutic i el metge responsable del pacient.
- Còpia dels dos darrers rebuts de lliurament de les receptes d'estupefaents al col·legi de farmacèutics corresponent; declaració del darrer semestre de la dispensació d'estupefaents i els dos darrers fulls de declaració trimestral de subministrament d'estupefaents a dipòsits de medicaments, si escau.

Aquesta documentació és examinada per la Comissió de Seguiment que preveu el Reial decret 75/1990, de 19 de gener, que emet un informe i que pot sol·licitar i tenir en compte informes emesos per la Subdirecció General d'Avaluació i Inspecció d'Assistència Sanitària del Departament de Salut.

A partir de l'informe favorable de la Comissió, abans esmentada, el director general de DGSP publica una resolució que autoritza l'OF a entrar en el TMM. La resolució d'autorització té una vigència màxima de 2 anys i es pot renovar abans que finalitzi aquest període.

En cas d'incompliment d'alguns dels requisits abans esmentats, es pot denegar l'autorització a l'OF per posar en pràctica els TMM.

Tots els documents que facin referència a l'adquisició, preparació, dispensació i administració de metadona s'hauran de conservar durant un termini de 2 anys, d'acord amb el Reial decret 2829/1977, de 6 d'octubre.

2.8. Revocació de l'autorització

D'acord amb el que estableix l'article 8 de l'Ordre, de 20 de febrer de 1991, es podrà revocar l'autorització de qualsevol OF autoritzada, si es demostra l'incompliment de qualsevol dels requisits necessaris per a la seva autorització, o bé per raons sanitàries o socials que així ho recomanin.

Concretament es tenen en compte els criteris següents:

- Iniciar la dispensació d'agonistes opiacis a pacients drogodependents sense tenir tota la documentació establerta.
- No complir la pauta de prescripció i de dispensació establerta.
- Incomplir la normativa vigent d'elaboració i dispensació de medicaments.
- Incomplir la normativa vigent de control d'estupefaents i psicòtrops.
- No observar les mesures de seguretat adequades en la custòdia dels estupefaents elaborats a l'OF.
- No garantir la confidencialitat de les dades dels pacients en tractament.
- No informar l'Òrgan Tècnic de Drogodependències dels tractaments que es porten a terme.
- No facilitar la informació necessària que sol·liciti el metge responsable del tractament per realitzar-ne un seguiment.
- Impedir l'actuació inspectora.

3. Estudi descriptiu dels pacients en tractaments de manteniment amb metadona a les oficines de farmàcia

A Catalunya, l'any 2002, segons les dades que consten al registre de l'Òrgan Tècnic de Drogodependències, hi havia més de 500 pacients en tractament que eren atesos a 183 OF autoritzades.

4. Conclusions

Els TMM en OF han incrementat la cobertura de centres sanitaris on es pot dispensar la metadona, possibilitant d'aquesta manera l'augment de pacients que poden accedir a aquest tractament. Analitzant alguns resultats publicats, es pot dir que els TMM en OF poden incrementar l'adherència als TMM per part dels pacients addictes a opiàcics.

És convenient que la Comissió de Seguiment dels Tractaments amb Agonistes Opiàcics segueixi avaluant les sol·licituds d'autorització de les OF que atenen pacients drogodependents en TMM.

És aconsellable que els farmacèutics comunitaris, que atenen persones amb dependència d'opiàcics, tinguin coneixements específics en l'àrea de drogodependències per donar una millor assistència sanitària a aquests pacients.

Les OF han de coordinar-se amb la resta de l'equip assistencial per tal de donar una atenció integral a la població usuària dels TMM, tal com preveu la Llei 31/1991, i si detecten PRM associats a aquest tractament haurien de comunicar-ho als sistemes de farmacovigilància establerts.

Recomanacions

1. Cal avaluar de manera individualitzada la conveniència de derivar a les oficines de farmàcia els pacients amb determinades característiques psicopatològiques o alteracions de la conducta.
2. És aconsellable per garantir una bona assistència sanitària que els farmacèutics comunitaris que realitzen TMM tinguin coneixements específics de drogodependències.
3. Es constata la necessitat de coordinació entre els farmacèutics d'oficina de farmàcia i la resta de nivells assistencials, especialment amb els centres prescriptors.
4. Cal que el farmacèutic supervisi periòdicament el compliment del TMM.

Capítol 17

Retirada i alta

MIGUEL DEL RÍO MEYER i PERE ANTON SOLER INSA

L'efectivitat del TMM està ben documentada, com s'ha demostrat en anteriors capítols; malgrat això, no s'ha establert la duració òptima que hauria de tenir un TMM (Duro i col·l. 1993), i, ara per ara, seguim sense disposar de criteris clars sobre les condicions idònies per a procedir a una retirada del tractament, o fins i tot, si realment hi ha una raó per fer-ho (Latowsky, 1996). Per altra banda, tant l'entorn dels pacients, com ells mateixos o els professionals que els atenen, poden anteposar, tàcitament o explícitament, l'objectiu de l'abstinència de metadona a objectius molt més importants relacionats amb la qualitat de vida.

Magura i col·l. (2001) han realitzat una metaanàlisi d'una trentena d'estudis publicats des de l'any 1966 en què s'analiza l'evolució dels pacients que acaben el seu tractament, per arribar al final del període previst pel programa, per decisió pròpia o per d'altres motius. La literatura analitzada mostra un elevat índex de recaigudes, fins i tot, entre aquells pacients que es desintoxiquen de manera programada després d'haver aconseguit un grau satisfactori de rehabilitació psicosocial, i una incidència més elevada de mortalitat, recaigudes i condemnes entre els qui van interrompre el tractament per decisió pròpia o per decisió del centre. Finalment, sembla que és freqüent que aquells que acaben el tractament siguin readmesos posteriorment al TMM. Entre les conclusions d'aquests autors destaca el fet que la majoria dels pacients que acaben el tractament no havien estat considerats preparats per fer-ho pels seus terapeutes. Per això, en aquest capítol es posarà més èmfasi en l'anàlisi de les raons que condueixen a posar fi al tractament que a la pauta farmacològica que cal seguir per fer-ho.

Cal tenir present que, de moment, seguim sense disposar de criteris clars per indicar una retirada del tractament de manteniment amb metadona.

1. Motius per desintoxicar-se de la metadona

1.1. Per part del pacient

1.1.1. Desig legítim d'alliberar-se d'un tractament crònic

Entre les raons que justifiquen el desig de posar fi al tractament amb metadona, Rosenbaum (1991) destaca les següents:

- La recompensa que comporta el sentiment d'alliberació, tant a nivell físic com social.
- La llibertat de desplaçament.

- Alliberar-se d'una certa sensació d'espessor mental.
- Alliberar-se de la dependència d'opiacis.
- El reconeixement social i l'increment de l'autoestima obtinguts pel fet d'haver acabat el tractament.
- Més entrega als fills.
- Increment de possibilitats en l'àmbit laboral.

Tot i això, fins i tot en el cas dels pacients que es poden considerar rehabilitats, convé destacar que el fet de posar fi al tractament comporta riscos. A la revisió ja esmentada de Magura i col·l. (2001), una majoria dels pacients que inicien una fi programada del tractament en TMM, l'abandona abans de poder completar la desintoxicació, mentre que una elevada proporció dels qui la completen recaurà en el consum d'heroïna.

Generalment, es consideren factors favorables a una desintoxicació: el manteniment de l'abstinència d'heroïna i d'altres drogues, l'estabilitat laboral i els vincles a esferes socials alienes al consum de drogues; Ball i col·l. (1991) destaquen també la regularitat en la presa de metadona i el seguiment terapèutic com a predictor de bons resultats de la desintoxicació. Rosenbaum (1991) es refereix a la noció de "carrera del toxicòman" per destacar l'avantatge d'una desintoxicació dels pacients que se senten ja cansats de tot el que representa el consum de drogues i que tenen el sentiment de trobar-se en una nova fase de la vida.

Cal considerar com a factors favorables a una desintoxicació: el manteniment de l'abstinència d'heroïna i d'altres drogues, l'estabilitat laboral i els vincles a esferes socials alienes al consum de drogues.

Davant d'un pacient que té, almenys en part, aquests criteris favorables, que es considera preparat per desintoxicar-se amb metadona i ho vol fer esgrimint raons legítimes com les ja exposades, es recomana mantenir un esperit de cooperació acceptant el seu objectiu i proposant-li una reducció lenta segons la pauta que es recomana més endavant.

1.1.2. Idealització de l'abstinència d'opiacis

En d'altres casos, l'abstinència de la metadona apareix com un objectiu poc realista. Si la majoria dels factors favorables esmentats no es donen, la decisió de deixar el tractament sembla més aviat una decisió impulsiva que, amb freqüència, pretén trencar la sensació d'estancament dels pacients que segueixen el tractament sense progressar en d'altres aspectes fonamentals de la seva vida. Aquest estancament es considera una conseqüència d'un passat de toxicomania (i per extensió, del període de TMM) de manera que pot arribar a idealitzar l'abstinència de la metadona com, si amb això, es pogués trencar amb aquest passat. En alguns casos s'esdevé que el subjecte persisteix en el consum de drogues, però espera aconseguir l'abstinència

un cop desintoxicat de la metadona. Òbviament, aquests casos requeriran la nostra més gran dedicació per ajudar el pacient a fixar-se uns objectius més realistes, i a comprendre que no hi ha raons vàlides per suposar que l'abstinença de la metadona millorarà la seva situació. Si tot i això persisteix en el seu objectiu, només es pot recomanar negociar un compromís amb ell, en el qual la reducció de la dosi sigui, com més lenta millor, sempre amb l'esperança que amb el temps acabi desistint d'aquest objectiu.

En la mesura que els factors favorables esmentats hi estan absents, cal intentar negociar amb el pacient objectius més realistes i, si persisteix en el seu desig de desintoxicació, cal negociar una pauta de reducció com més lenta millor.

1.1.3. Pressió de l'entorn

En determinats casos, la família i, finalment, el mateix pacient, confonen el TMM amb una fase activa de drogoaddicció. L'usuari es troba seguint un tractament a llarg termini exposat diàriament a signes més o menys explícits de desaprovació. Una desaprovació que pot dirigir-se a la seva inactivitat professional, a les amistats que l'envolten, a comportaments més vinculats a la seva psicopatologia o a la sensació global de fracàs, aspectes que la família pot atribuir al fet de la seva dependència de la metadona. Sota aquesta pressió, pot prendre la decisió de llençar-se a una desintoxicació que, probablement, sigui prematura i d'alt risc, decisió que pot argumentar utilitzant alguna de les raons esmentades per justificar un desig legítim de posar fi al tractament. Malgrat tot, sense la presència dels factors favorables esmentats anteriorment, correspon al professional detectar les raons subjacents i proposar estratègies que afavoreixin canvis d'actitud en la família. Serà útil mantenir el contacte amb membres de la família, informar-los sobre les característiques del tractament i valorar els progressos del pacient i el recolzament de l'entorn. Sovint aquest tipus d'intervenció és suficient per oblidar progressivament el desig urgent de desintoxicació.

Cal implicar la família si sospitem que desaprova el tractament i això es tradueix en el desig del pacient d'abandonar-lo.

1.1.4. Decisió impulsiva d'abandonar el tractament de manteniment amb metadona relacionada amb trastorns psiquiàtrics associats

Aquests casos solen relacionar-se amb trastorns de la personalitat del clúster B (en especial antisocial, límit i histriònic). Poden correspondre a petits conflictes objectivament irrellevants, amb algun membre de l'equip, que requeriran ser elaborats, al més aviat possible, per evitar que una reacció impulsiva es tradueixi en una desintoxicació inoportuna.

També pot donar-se el cas que trastorns de l'eix I es tradueixin en la decisió d'abandonar el tractament. Una fase hiperitímica pot acompanyar-se d'un excés d'autoconfiança en la qual el pacient sobreestima les seves possibilitats, o contràriament, una fase depressiva amb baixa autoestima pot conduir a una pèrdua d'esperances en el tractament i a la decisió de deixar-lo. Aquests casos han de ser identificats ràpidament i tractats des del punt de vista de la patologia psiquiàtrica concomitant.

1.1.5. Desig legítim d'allunyar-se d'un espai en el qual es concentren usuaris pròxims a l'escena consumidora

Alguns pacients que es troben en una fase avançada del procés de rehabilitació volen alliberar-se del manteniment amb metadona, no tant perquè estigui realment indicat acabar el tractament, aleshores, com pel seu desig (legítim) d'allunyar-se de l'ambient d'usuaris més propers a l'escena de consum. En aquests casos més que optar per una desintoxicació que pot resultar prematura, convindrà que el mateix programa estudiï altres alternatives, com per exemple, la dispensació des de l'oficina de farmàcia, la prescripció de la metadona pel metge de capçalera, o l'existència d'horaris destinats a pacients en fases més avançades del procés.

1.1.6. Incompatibilitat amb altres activitats integrades socialment

De vegades el TMM i els seus condicionants interfereixen amb un dels seus objectius principals: la inserció socioprofessional. Encara que és cert que els TMM s'han d'esforçar, tant com sigui possible, a millorar la seva accessibilitat a nivell geogràfic i d'horaris, també ho és, que sempre tindran algunes limitacions, que poden interferir amb les activitats professionals, formatives o socials d'un pacient. Abans de resignar-se a una desintoxicació prematura, convindrà esforçar-se a buscar solucions creatives que facin compatible el tractament amb aquestes activitats, com seria el fet d'oferir dosis per endur-se, proposar horaris més accessibles o una dispensació des de farmàcia.

1.1.7. Intolerància a la metadona

Com ja s'ha mencionat en altres capítols, els efectes secundaris de la metadona poden resultar excessius per a determinats pacients. Aquests efectes no haurien de condemnar-los a una elecció dicotòmica entre consum i abstinència. En el cas que una regulació del tractament amb metadona com disminuir o fraccionar la dosi, per exemple, no donés resultats, s'hauria de considerar l'opció d'assajar el manteniment amb altres opiacis com la morfina o la buprenorfina.

1.2. Per part del centre

1.2.1. Fracàs del tractament per persistència de l'addicció

Encara que és cert que en determinats casos s'ha plantejat la desintoxicació en aquells pacients que persisteixen en una politoxicomania greu, la literatura indica que globalment un pacient, amb una evolució no satisfactòria, té un millor pronòstic si segueix vinculat al TMM que si se'l dóna d'alta, de manera que, això últim no és una opció recomanable. En principi, aquesta evolució no satisfactòria hauria de suggerir la necessitat de més prestacions a nivell de suport psicològic, social, i eventualment, psicofarmacològic.

La desintoxicació de la metadona no és recomanable en els pacients que persisteixen en una politoxicomania greu.

1.2.2. Sanció a un comportament que transgredeix les normes del centre

Lògicament, hi ha comportaments que els professionals del centre no poden tolerar, i en casos extrems, la sanció última respecte de comportaments greus, com la violència o el tràfic de drogues, serà l'alta administrativa. Aquestes situacions extremes resulten sempre molt delicades i comporten dubtes medicolegals. De forma general, convé que aquesta decisió es prengui amb bon judici i prenent cura dels aspectes següents:

- L'actitud dels professionals, l'amabilitat i la cortesia amb què tracten els pacients, i l'ambient que cultiven al centre poden ser més o menys propicis a comportaments provocadors o violents.
- Els comportaments provocadors i la violència solen aparèixer de forma gradual, i no d'una manera totalment imprevisible. Resulta fonamental dedicar el temps necessari als petits actes inicials de provocació –que normalment es passen per alt per falta de disponibilitat o de reflexos– abans que s'arribi a transgressions que desbordin els límits de la contenció possible.
- La creixent prevalença de patologia dual als TMM fa més freqüent l'aparició de crisis violentes atribuïbles a trastorns psiquiàtrics, en general, i a trastorns psicòtics, en particular: aquests casos requeriran ajuda professional i no la supressió d'un tractament que resulta indicat.

Cal prevenir els actes provocadors que poden conduir a una alta administrativa.

Si, malgrat l'aplicació correcta de les recomanacions precedents, un pacient atempta contra el marc terapèutic i sobrepassa els límits tolerables, l'expulsió del centre és l'últim recurs possible. En aquests casos es recomanarà:

- Explicar amb claredat els motius de la decisió presa per l'equip.
- Aplicar aquesta sanció, amb caràcter temporal en la mesura del possible, i oferir noves oportunitats de tractament després d'un termini definit especificant les condicions requerides.

- Oferir, en la mesura del possible, el trasllat a un altre centre, o bé, en el cas que no es pugui o el pacient no ho vulgui, oferir una desintoxicació en forma de reducció ràpida de la dosi de metadona. El trasllat dels pacients a un altre TMM té l'avantatge de no interrompre el tractament; tot i això, i com que ens referim a casos extrems, es tracta d'una solució delicada que no s'ha de prendre en cap cas sota la pressió o amenaces del pacient, sinó com una proposta constructiva en la qual es garanteixi al centre que prengui el relleu prou marge d'acció per plantejar les condicions segons les quals accepta el trasllat. Si finalment el trasllat es realitza, convé deixar clara la duració de la mesura i les condicions en què es podrà negociar el retorn al programa inicial. Si no és possible retornar al TMM inicial, es pot proposar una desintoxicació ràpida basada en una reducció gradual de la dosi sobre un període de 4 a 8 setmanes.

En el cas extrem d'una expulsió del centre, com a resposta a comportaments violents o provocadors, cal explicar amb claredat els motius de la decisió presa per l'equip i plantejar-se la possibilitat del trasllat a un altre tractament de manteniment amb metadona. Si el trasllat no és factible, cal oferir una desintoxicació en forma de reducció ràpida de la dosi de metadona.

1.2.3. Elaboració d'un final de tractament

Es pot donar el cas que un pacient, amb un llarg període d'estabilització que hagi assolit els objectius mèdics, psicològics i socials proposats, es mostri reticent a acabar el tractament encara que l'equip terapèutic ho consideri indicat. Convé, aleshores, que l'equip abordi amb el pacient les reticències o pors que pugui tenir en relació a l'abstinència de la metadona, i, en cas d'elaboració d'un projecte de desintoxicació lenta, oferir-li les màximes garanties de suport o readmissió al tractament si fracassa.

2. La desintoxicació de metadona

Si a partir del desig exprés del pacient, aquest i l'equip decideixen procedir a una desintoxicació de la metadona, convé seguir les recomanacions següents:

- Negociar un ritme de reducció lent. Atesa la vida mitjana llarga de la metadona, l'efecte d'una reducció pot aparèixer passats més de 7 dies. En conseqüència, no s'haurien de fer reduccions de la dosi de metadona més freqüentment que un cop a la setmana. Cal elaborar amb el pacient la necessitat d'adaptar en tot moment el ritme de reducció de la dosi a la seva resposta a aquesta reducció, i en tot cas, cal especificar que en cas de fracàs de la desintoxicació, se li oferirà la possibilitat de retornar al programa de manteniment.

- Durant el procés de desintoxicació lenta no es pot caure en l'error de pensar que es tracta d'un pacient "ben conegut" i estabilitzat, i mantenir llavors un seguiment espatiat. Ben al contrari, es tracta d'una fase del tractament molt delicada en la qual convé reforçar l'aprenentatge de les tècniques de prevenció de recaigudes i mantenir un estret seguiment que permeti una ràpida identificació de signes d'abstinència, de l'increment de l'apetència per opiacis, l'anomenat deler (*craving*) o de l'aparició de la "síndrome afectiva orgànica" que s'ha associat a la desintoxicació de la metadona (Kanof i col·l. 1993; Latowsky, 1996) que cursa amb disfòria, insomni, pèrdua de la gana i símptomes d'abstinència subjectius. Pot ser útil la participació d'un grup terapèutic per a pacients que es trobin en aquesta fase i que combini l'autoajuda, la informació sobre els riscos i efectes de la mateixa desintoxicació i la prevenció de recaigudes.
- Una reducció de la dosi a un ritme desconegut pel pacient pot tenir certs avantatges, ja que s'ha comprovat que, fins i tot, els pacients que es desintoxiquen voluntàriament magnifiquen els símptomes d'abstinència que anticipen (Eklund i col·l. 1997). Aquesta modalitat, que només s'ha d'adoptar de manera consensuada i revocable, pot protegir certs pacients de l'anticipació dels símptomes de l'abstinència.
- El ritme de reducció s'haurà d'adaptar a cada pacient. Payte i col·l. (1992) recomanen una reducció inferior al 10 % de la dosi precedent amb un interval de 10-14 dies entre cada disminució. Aquesta modalitat suposa un període aproximat d'un any per a la desintoxicació d'una dosi diària de metadona de 100 mg. Partint d'aquesta base, el ritme de desintoxicació pot ser augmentat o reduït en funció de la resposta del pacient, amb una freqüència màxima d'un cop a la setmana. A mesura que avança la desintoxicació i disminueix la saturació dels receptors opiacis, és freqüent l'aparició d'un deler (*craving*) creixent que comporta un risc de recaiguda en el consum d'opiacis o en l'abús d'altres substàncies. Payte i col·l. (1992) suggereixen l'existència d'un llinar individual per a cada pacient a partir del qual es desencadena aquest fenomen que per superar requereix un gran esforç per part dels professionals i del mateix pacient, i amb freqüència un ritme més lent en la reducció de la dosi. S'ha proposat la utilitat en aquesta etapa del tractament coadjuvant amb antagonistes α -2 adrenèrgics del tipus de la clonidina (Duro i col·l. 1993).
- En línies generals, la desintoxicació ràpida en el medi hospitalari només està indicada en aquells casos en els quals resulta indispensable com a pas previ a un projecte terapèutic incompatible amb el manteniment de la metadona o la seva reducció a un ritme lent (per exemple, l'ingrés en una comunitat terapèutica o un canvi geogràfic considerat beneficiós pel pacient i el seu terapeuta). No hi ha cap evidència científica favorable a una desintoxicació hospitalària de la metadona, i, en general, es tracta d'una indicació més relacionada amb la impaciència i la idealització del pacient que en criteris clínics i científics. En el cas que l'evolució d'un pacient en TMM sigui tan poc satisfactòria que faci necessari un ingrés en comunitat terapèutica, sempre serà preferible una comunitat on pugui mantenir o reduir lentament la dosi de metadona. En aquest cas, pot jutjar-se necessari un ingrés hospitalari previ per a la desintoxicació d'altres substàncies i l'estabilització de la dosi de metadona.

3. Fase de postdesintoxicació

Una vegada complerta la desintoxicació convé mantenir un seguiment estret del pacient, durant el qual es puguin consignar les dificultats que vagin apareixent, es reforci la prevenció de recaigudes i s'identifiquin signes de l'anomenada síndrome d'abstinència tardana (Latowsky, 1996). També en aquesta fase pot resultar molt adequada la intervenció grupal. McAuliffe (1990) va comparar en un estudi randomitzat l'evolució d'un grup en un programa estructurat de seguiment (3 hores setmanals durant 6 mesos, combinant sessions terapèutiques i d'autoajuda) amb un altre grup control al qual s'oferí assistència cas que els pacients la sol·licitessin, i van trobar que el grup experimental obtenia millors resultats en l'àmbit de la prevenció de recaigudes, la feina i la reducció de la delinqüència. Aquest autor subratlla l'eficiència d'aquest tipus d'intervenció en la mesura que, cada recaiguda que s'evita, permet evitar un nou tractament.

Wermuth i col·l. (1987) van proposar un model de "xarxa de rehabilitació" que incloïa teràpia individual i grupal, grups d'autoajuda i altres serveis focalitzats en qüestions com la identitat d'extoxicòman, l'aïllament i el que van anomenar la "síndrome de postmetadona", d'uns sis mesos de duració i caracteritzada per la vulnerabilitat i les fluctuacions de l'humor, i van suggerir, fins i tot, l'opció d'assignar a un membre de l'equip la responsabilitat de l'organització del programa de postdesintoxicació.

A mode de conclusió, cal plantejar-se la desintoxicació de la metadona com una etapa del procés, entendre la fase següent com una etapa d'alt risc i desenvolupar models d'intervenció intensiva que permetin completar la desintoxicació amb èxit (Hoffman i col·l. 1994).

Recomanacions

1. Durant el període de retirada del TMM no s'haurien de fer reduccions de la dosi de metadona més freqüentment que un cop a la setmana.
2. En règim ambulatori, durant el període de retirada del TMM, s'hauria de reduir la dosi en un percentatge inferior al 10 % de la dosi precedent fins als 10 mg.
3. Des del punt de vista clínic, l'edat no hauria de ser un criteri d'exclusió.
4. No s'aconsella una retirada ràpida en medi hospitalari excepte en els casos que el projecte terapèutic ho requereixi.
5. Cal considerar com a factors favorables a una retirada: el manteniment de l'abstinència d'heroïna i d'altres drogues, l'estabilitat laboral i els vincles a esferes socials alienes al consum de drogues.
6. És convenient que els equips defineixin respostes clares davant situacions de violència o d'amenaça de violència.
7. En cas extrem d'una expulsió del centre, com a resposta a comportaments violents o provocadors, cal explicar amb claredat els motius de la decisió presa per l'equip i plantejar-se la possibilitat del trasllat a un altre TMM. Si el trasllat no és factible, cal oferir una desintoxicació en forma de reducció ràpida de la dosi de metadona.
8. Una vegada es finalitza la desintoxicació, es recomana un seguiment estret del pacient amb l'objectiu de prevenir les recaigudes.

III. Poblacions especials

Capítol 18

Atenció als pacients amb patologia dual

CARLOS RONCERO I ALONSO, EUGENI BRUGUERA I CORTADA I MIQUEL CASAS I BRUGUÉ

1. Concepte de patologia dual

Es defineix la patologia o el trastorn dual com l'existència simultània de trastorns psiquiàtrics clàssics i trastorns per abús o dependència de substàncies. La comorbiditat entre els trastorns psíquics i les drogodependències és un fenomen molt comú, que pot ser comprovat pels professionals de forma clara i inequívoca. Tanmateix, és freqüent que els pacients amb trastorns psiquiàtrics no siguin diagnosticats d'abús de substàncies, que no es prescrigui un tractament específic i que els que segueixen tractament per dependència de substàncies no rebin tractament pels trastorns mentals.

2. Prevalença de la patologia dual

La detecció dels trastorns psiquiàtrics en els pacients amb dependència d'opiacis és, en ocasions, molt complicada. Així mateix, el tractament i el maneig d'aquests pacients són més complexos que els dels trastorns psiquiàtrics clàssics i les addiccions per separat (Laudet i col·l. 2000).

En els pacients amb dependència a opiacis que segueixen un TMM la comorbiditat detectada amb altres trastorns psiquiàtrics varia àmpliament des del 47 % (Brooner i col·l. 1997) fins al 80 % en estudis previs (Rounsaville i col·l. 1982). Les diferències en les dades de prevalença poden deure's a diferències metodològiques dels diferents estudis epidemiològics (moment en què es realitza l'entrevista diagnòstica, instrument diagnòstic utilitzat, característiques de la mostra, etc.).

3. Diagnòstic

Encara que, a hores d'ara, no hi ha cap instrument que valori específicament la psicopatologia associada als pacients que segueixen tractament de manteniment amb agonistes opiacis, existeixen diversos instruments que avaluen la psicopatologia que presenten els pacients dependents d'opiacis.

El *Psychiatric Research Interview for Substance Abuse and Mental Disorders* de Hasin i col·l (1996) és una entrevista semiestructurada que permet detectar trastorns psiquiàtrics en població toxicòmana. Inicialment es va desenvolupar per realitzar el diagnòstic amb criteris DSM-III-R, encara que posteriorment es va adaptar als criteris diagnòstics del DSM-IV (Hasin i col·l. 1998). S'està realitzant la seva validació en el nostre medi. Els primers informes relatius a aquesta validació documentaven l'adequada validesa de l'entrevista per a la

detecció d'esquizofrènia, trastorns d'ansietat amb agorafòbia i fòbia social (Serrano i col·l. 2001). Els informes més recents assenyalen una major utilitat d'aquest instrument per diagnosticar trastorns mentals en addictes, especialment, depressió major i TLP, abans que el SCID-IV (Torrens i col·l. 2004). El problema de l'entrevista és el temps necessari per aplicar-la que és excessiu, cosa que dificulta el seu ús a la pràctica clínica diària.

El *SCID-Substance Abuse Comorbidity* (SCID-SAC) (Nunes i col·l. 1996) és una entrevista estructurada centrada en la cronologia de l'ús i abstinència de drogues. Es va dissenyar per detectar problemes afectius i d'ansietat en pacients en tractament amb metadona. Utilitza criteris del DSM-III-R, (parcialment també els del DSM-IV) i classifica els trastorns en primaris o secundaris, seguint un criteri purament cronològic. Cal una hora de temps per realitzar l'entrevista breu, per la qual cosa és poc aplicable a la pràctica clínica diària.

4. Pacients en tractament de manteniment amb metadona amb psicosi

4.1. Prevalença de l'esquizofrènia

L'esquizofrènia constitueix un dels diversos tipus de psicosi, la característica fonamental de la qual és la pèrdua del sentit de la realitat, els deliris, les al·lucinacions i un pensament anormal.

La prevalença de l'esquizofrènia en pacients dependents d'opiacis és difícil de valorar, ja que els opiacis poden presentar efectes beneficiosos sobre les psicosis i poden emmascarar els símptomes de l'esquizofrènia (Pérez de los Cobos i Casas, 1992). L'ús d'opiacis, com a tractament per a la psicosi, ja era conegut pels alienistes clàssics. En èpoques recents es van proposar substàncies opiàcies, per exemple la metadona, com a fàrmacs amb efecte antipsicòtic. Aquesta opinió es fonamentava en la capacitat de la metadona d'incrementar els nivells de prolactina (Gold i col·l. 1978).

Es pensa que la prevalença de l'esquizofrènia en dependents d'opiacis podria ser similar a la trobada en la població general (propera a l'1 %). En el nostre medi es va diagnosticar esquizofrènia en l'1,4 % dels pacients dependents d'opiacis que acudien a un programa de tractament amb naltrexona (Ochoa, 1996) i trastorns psicòtics a l'11,8 % dels pacients que seguien TMM (Fernández i col·l. 2001). En diferents estudis s'ha trobat una prevalença d'esquizofrènia en pacients dependents d'opiacis que varia des del 0 % al 5 % (Limbeck i col·l. 1992). La prevalença de l'ús d'heroïna en els pacients esquizofrènics és del 2 % (Shaner i col·l. 1993) i la de l'abús d'opiacis al llarg de la seva vida de l'11,4 % (Regier i col·l. 1990). No sembla que estigui augmentant el consum d'opiacis en els pacients esquizofrènics. En el període comprès entre 1988 i 1996 no es van detectar canvis significatius en el percentatge de pacients amb esquizofrènia o trastorn esquizoafectiu que presentessin consum d'opiacis detectats mitjançant uroanàlisis als serveis d'urgències (Patkar i col·l. 1999).

La comorbiditat d'esquizofrènia amb trastorns addictius està associada amb major incompliment terapèutic, alta incidència de discinèsia tardana i un major nombre d'ingressos hospitalaris. També s'ha relacionat amb l'ús de dosis més altes de neurolèptics i amb l'aparició de major nombre de casos refractaris al tractament amb neurolèptics (Batel, 2000; Laudet i col·l. 2000).

4.2. Tractament

Està ben documentat que, en ocasions, les addiccions són infractades en pacients esquizofrènics, fins i tot, si el diagnòstic és clar, possiblement com a conseqüència de pensar que un trastorn pot ser secundari a l'altre (Batel, 2000).

Els TMM estan especialment indicats en psicòtics que consumeixen opiacis (Ochoa, 2001), i es pot recomanar l'increment de la dosi de metadona, a causa del seu possible efecte antipsicòtic (Brizer i col·l. 1985), a més d'afegir-hi antipsicòtics o augmentar-ne la dosi (Ávila i Álvarez, 1999).

No hi ha evidències obtingudes d'assaigs clínics controlats i aleatoris de la utilitat de fàrmacs neurolèptics en pacients en TMM. La taula 1 mostra la classificació dels neurolèptics utilitzats amb major freqüència per tractar les psicosis. Com es pot veure, hi ha els neurolèptics típics o clàssics i els nous o atípics.

Taula 1. Classificació dels neurolèptics

Neurolèptics típics o clàssics	Neurolèptics nous o atípics	
Fenotiazines (clorpromazina, flufenazina, trifluoperazina, tioridazina)	Clozapina	Quetiapina
Butirofenones (haloperidol, droperidol)	Olanzapina	Risperidona
Tioxantens (zuclopentixol)	Amisulpride	Altres

Els neurolèptics típics o clàssics com, per exemple, l'haloperidol, han estat usats clàssicament per al tractament dels símptomes psicòtics i clínicament no es dubta de la seva eficàcia. Els addictes a opiacis presenten hipersensibilitat a alguns efectes secundaris dels neurolèptics clàssics, com és l'acatisia, per la qual cosa amb molta freqüència s'han utilitzat antiparkinsonians (Ochoa, 2001). Tanmateix, aquests fàrmacs poden convertir-se en substàncies d'abús. A més, els neurolèptics d'alta potència, com l'haloperidol, poden provocar síndromes d'abstinència després de l'inici del tractament (Ávila i Álvarez, 1999).

Es recomana tractar els pacients duals amb les noves generacions d'antipsicòtics (clozapina, risperidona, olanzapina i quetiapina (Ochoa, 2001), amb activitat sobre el sistema serotoninèrgic i millor perfil d'efectes secundaris, com a fàrmacs de primera elecció (Rubio i col·l. 2001; Ochoa, 2001).

Es pot recomanar l'ús dels antipsicòtics atípics com a fàrmacs d'elecció en els pacients en TMM amb psicosi, (especialment els més contrastats en la clínica diària: olanzapina, risperidona, quetiapina a les dosis habituals).

Tampoc hi ha assaigs controlats i aleatoris que valorin específicament la utilitat d'aquests nous fàrmacs antipsicòtics en el control de la simptomatologia psicòtica en pacients en TMM.

En un estudi obert de 6 mesos de durada amb 180 pacients dependents d'opiacis que presentaven patologia psicòtica, (Casas i col·l. 2001), la risperidona es va mostrar útil en el control dels símptomes psicòtics i en la disminució del consum d'opiacis i va ser ben tolerada. En el subgrup de pacients que seguien TMM no es van detectar diferències en els paràmetres de seguretat i tolerància. Tanmateix, hi ha un informe de la possible precipitació d'una síndrome d'abstinència per risperidona a dosis altes, que va remetre en retirar el fàrmac (Wines i col·l. 1999).

Els principals estudis existents (Rubio i col·l. 2001) coincideixen a afirmar que els antipsicòtics atípics en esquizofrènics que consumeixen tòxics són fàrmacs eficaços per a la reducció de la simptomatologia positiva i negativa, i a més, són ben tolerats (especialment fàrmacs com la clozapina, la risperidona i l'olanzapina). Les dosis requerides en els estudis són similars a les utilitzades en pacients esquizofrènics sense abús de substàncies. Aquests resultats contrasten amb els d'altres estudis on s'assenyala que els pacients diagnosticats d'esquizofrènia i abús de drogues reben majors dosis d'antipsicòtics típics i presenten més efectes extrapiramidals (Seibyl i col·l. 1993).

Malgrat haver-se relacionat l'ús de clozapina amb la possible disminució del desig de consumir (Buckley, 1998) i d'haver-se descrit que l'ús de drogues, excepte la cafeïna, no influeix negativament en el fàrmac (Buckley i col·l. 1994), en l'actualitat l'ús de la clozapina està reservat per als esquizofrènics resistents a altres neurolèptics. És necessari realitzar els mateixos controls hematològics i de seguiment protocol·litzats per les autoritats sanitàries (analítiques de sang durant les primeres 16 setmanes i posteriorment mensuals), per tant no és un fàrmac d'ús habitual.

4.3. Antipsicòtics, neurolèptics i tractament antiretroviral

És freqüent que els pacients de TMM siguin seropositius pel VIH i rebin tractament amb antiretrovirals. Aquests fàrmacs poden interaccionar amb els antipsicòtics. En alguns casos és necessari utilitzar dosis menors o les habituals estan contraïndicades. La clorpromacina, perfenacina, tioridacina, haloperidol, risperidona i olanzapina no interaccionen amb els IP plasmàtics, excepte amb RTV. Aquest fàrmac inhibeix el metabolisme dels antipsicòtics, per la qual cosa augmenten les concentracions dels esmentats fàrmacs i del pimozide (Mateu i col·l. 2000).

D'altra banda, s'han descrit interaccions de la clozapina amb zidobudina, didanosina, zalcitabina, lamivudina, estavudina, que poden potenciar la seva toxicitat hematològica. Hi ha contraïndicació d'utilitzar RTV per l'augment de la concentració (Mateu i col·l. 2000).

5. Pacients en tractament de manteniment amb metadona amb trastorns afectius

5.1. Depressió major

5.1.1. Prevalença de la depressió major

La depressió major és un estat emocional caracteritzat per sentiments de tristesa permanent, desvaloració, desànim, pèrdua de l'esperança i d'interès en les activitats quotidianes.

La depressió major és el segon diagnòstic en els pacients en TMM, és més freqüent en dones, i presenta una prevalença que varia des del 15,8 % (Brooner i col·l. 1997) fins al 58 % (Milby i col·l. 1996). Altres estudis de pacients dependents d'opiacis admesos a tractament han documentat prevalences del 30 % per a depressió major i del 2 % per a distímia (Ahmad i col·l. 2001). En el nostre medi s'ha descrit una prevalença dels trastorns afectius propera al 30 % (Fernández i col·l. 2001).

5.1.2. Tractament de la depressió major

Hi ha diversos estudis que avaluen el tractament amb diferents fàrmacs antidepressius, encara que hi ha molt pocs assaigs clínics controlats. La taula 2 mostra la classificació dels diferents tipus de fàrmacs antidepressius.

Taula 2. Classificació dels antidepressius

Antidepressius tricíclics		Antidepressius inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS)			
Doxepina Desipramina Imipramina Amitriptilina		Trimipramina Clomipramina Nortriptilina		Fluvoxamina Fluoxetina Paroxetina	
Sertralina Citalopram					
Antidepressius tetracíclics		Inhibidors de la monoaminoxidasa (IMAO)		Altres	
Mianserina	Maprotilina	Reversibles: Moclobemida	Irreversibles: Tranilcipromina Isocarboxazida Fenelzina	Mirtazapina Nefazodona Venlafaxina Trazodona	Bupropion Reboxetina Amineptina Viloxacina

La majoria dels estudis controlats s'han realitzat amb antidepressius tricíclics possiblement per la seva presència des de fa més temps en la farmacopea.

La doxepina es va mostrar útil en diversos estudis controlats i aleatoris davant de placebo. L'estudi més nombrós incloïa 46 pacients amb depressió i ansietat que segueixen TMM i rebien una dosi mitjana de 200 mg/dia (Titievsky, 1982). Encara que es pot recomanar la doxepina amb un grau A, ja que hi ha evidències del seu resultat, en almenys un estudi controlat i aleatori, a la pràctica clínica habitual és molt infreqüent el seu ús.

La desipramina s'ha estudiat en pacients en TMM, en un assaig doblement cec davant doxepina a la dècada dels anys 1980 (Woody i col·l. 1982), detectant-se que la metadona pot augmentar els seus nivells plasmàtics (Maany i col·l. 1989). Aquest fàrmac va ser retirat en el nostre medi, fa anys, per la qual cosa, a hores d'ara, no té interès clínic.

La imipramina es pot recomanar amb un grau A, ja que hi ha evidències del seu resultat en almenys un estudi controlat i aleatori. Inicialment Kleber i col·l. (1983) varen publicar un estudi obert, amb 17 pacients en TMM, en què es descriuen millores en l'estat d'ànim i en l'abús de drogues. També a l'estudi preliminar de Nunes i col·l. (1991) amb 17 pacients en TMM i depressió crònica, la imipramina va demostrar que millorava els símptomes depressius i reduïa el consum en el 54 % dels casos. Com que el nombre de pacients era reduït, posteriorment, es va realitzar un estudi amb una altra mostra de 137 pacients, dels quals 84 van completar el tractament. La imipramina a dosis màximes de 300 mg ha demostrat ser un antidepressiu eficaç en pacients amb depressió que reben metadona. També podia reduir l'abús de substàncies, encara que aquest efecte no està totalment demostrat (Nunes i col·l. 1998). La imipramina va ser superior al placebo en algunes mesures autoinformades d'ús de substàncies i en el deler (*craving*), encara que pocs pacients van presentar uroanàlisis negatives. Els pacients que no hi van respondre no presentaven diferències sociodemogràfiques, la dosi de metadona era similar, els que no hi responien prenen més BZD i alcohol.

Hi ha menys evidències científiques de l'eficàcia del tractament amb els nous antidepressius inhibidors selectius de la recaptació de serotonina (ISRS), que sí han contrastat la seva utilitat a la població general. Aquests fàrmacs presenten un millor perfil d'efectes secundaris i a la clínica diària són àmpliament utilitzats per al tractament de la simptomatologia depressiva d'aquests pacients. És coneguda la important sensibilitat i intolerància als efectes secundaris dels pacients dependents d'opiacis, per la qual cosa amb l'ús d'aquests fàrmacs es pot facilitar l'adhesió al tractament. Tanmateix, no podem oblidar les possibles interaccions amb les diferents isoenzims responsables del metabolisme de la metadona.

Els antidepressius tricíclics han demostrat la seva utilitat en estudis experimentals, tanmateix, els ISRS s'han de recomanar com a primera elecció, a causa d'un millor perfil d'interaccions i d'efectes secundaris.

Els ISRS són atractius per la seva baixa toxicitat i el baix potencial d'abús. S'han de tenir en compte les possibles interaccions farmacocinètiques entre alguns ISRS i la metadona. La interacció més important es produeix amb la fluvoxamina. Aquest fàrmac incrementa els nivells plasmàtics de la metadona, havent-hi la possibilitat d'aparició de simptomatologia d'abstinència en retirar-lo (Moreno i col·l. 1999). També sembla existir un increment lleu dels nivells de metadona quan s'administra fluoxetina, encara que no sembla tenir una repercussió clínica important (Moreno i col·l. 1999).

Dels ISRS, el més estudiat és la fluoxetina. Aquest fàrmac és ben tolerat en els pacients de TMM (Baño i col·l. 1999). Tanmateix, les dades sobre la seva eficàcia són contradictòries. En una mostra de 22 subjectes la fluoxetina va

disminuir els símptomes depressius en pacients en TMM amb depressió, sense poder ser concloents les dades sobre el consum d'altres substàncies (Petrakis i col·l. 1994). No obstant això, en un assaig controlat amb fluoxetina, utilitzant una dosi mitjana d'uns 50 mg al final de l'estudi, vs placebo, realitzat posteriorment pel mateix grup amb una mostra de 44 pacients en TMM amb depressió, no es van trobar diferències significatives en els pacients tractats amb fluoxetina. Els autors avisen de les precaucions amb les quals s'ha d'interpretar aquesta troballa, atesa l'heterogeneïtat de la mostra, l'alta resposta a placebo i l'existència de diferències significatives quan es van analitzar només els pacients amb depressió major (Petrakis i col·l. 1998). Dean i col·l. (2002), en un estudi doblement cec de fluoxetina 20 mg vs placebo, en què varen participar 49 pacients amb puntuacions superiors a 21 en el Beck Depression Inventory i inclosos en un TMM, com a mínim, 3 mesos abans, tampoc varen detectar efectes diferencials de la fluoxetina sobre els símptomes depressius. En aquest treball es descriu l'associació lineal negativa entre la dosi de metadona i la puntuació a les escales de depressió i la relació positiva entre la millora d'aquestes puntuacions i la disminució del consum de BZD. Els autors conclouen que en aquests pacients la fluoxetina no seria útil, tot i que cal tenir en compte que la dosi utilitzada està en el llindar inferior de la recomanada.

En el nostre medi Landabaso i col·l. (1995), en una mostra de casos i controls de 54 pacients en TMM o en programes lliures de drogues, van administrar a un subgrup de cada mostra, tractament amb ISRS (fluoxetina, 20 mg/dia o paroxetina 20 mg/dia). Els grups que van rebre tractament van detectar millores en l'estat afectiu. Es va valorar la disminució de la simptomatologia amb l'escala HAM-D durant 6 setmanes. La millora no va ser estadísticament significativa, encara que els autors assenyalen que això podria ser per baixa "n" i per la no exclusió de pacients que presentaven baixes puntuacions inicialment.

De la sertralina, hi ha un estudi no controlat (dades no publicades, citades per Nunes, 1996), que assenjala la seva utilitat com a fàrmac antidepressiu en aquesta població. El mateix grup d'autors descriu l'augment dels nivells de metadona en administrar sertralina, per la qual cosa podria ser útil monitorar els seus nivells plasmàtics (Hamilton i col·l. 2000).

Amb la resta de fàrmacs ISRS no es coneixen, fins a la data, estudis controlats. L'evidència clínica suggereix que poden ser útils a les dosis habituals en el tractament de depressió en aquests pacients.

5.1.3. Altres antidepressius

De la mirtzapina hi ha estudis descriptius no experimentals, de fins a 10 mesos de seguiment, que suggereixen la utilitat en la millora de símptomes depressius en pacients en TMM amb síndrome depressiva. La dosi pautaada va ser de 60 mg/dia i va ser ben tolerada (Zueco, 2002).

Amb nefazodona hi ha un informe de la possible utilitat en 4 pacients que no van tenir resposta amb altres antidepressius (Hamilton, 1998). Tanmateix, s'ha

de tenir precaució pels rars quadres descrits d'hepatotoxicitat, i, per això, aquest fàrmac ha estat retirat de la farmacopea.

No hi ha estudis específics sobre el tractament de les depressions resistents en TMM. En els pacients amb trastorns relacionats amb substàncies, en general, s'ha recomanat seguir els protocols habituals de potenciació: combinació de fàrmacs i possible ús de TEC. En aquests pacients pot ser recomanable realitzar un ingrés per reconsiderar el diagnòstic i iniciar els tractaments.

5.2. Trastorn bipolar

5.2.1. Prevalença del trastorn bipolar

El trastorn bipolar és un trastorn caracteritzat per canvis a l'estat d'ànim que van des de la mania, que és un sentiment de benestar exagerat, fins a la depressió. Els pacients bipolars, que tenen comorbiditat amb abús de substàncies tenen un pitjor curs de la malaltia, són més resistents al tractament (Hilty i col·l. 1999) i presenten més incompliment terapèutic. Són freqüents la presència de mania disfòrica amb símptomes mixtos i la necessitat de realitzar més hospitalitzacions (Sherwood i col·l. 2001).

5.2.2. Tractament del trastorn bipolar

No hi ha estudis específics sobre el tractament del trastorn bipolar en pacients dependents d'opiacis que segueixen TMM. La literatura recomana incloure els pacients bipolars que consumeixen diverses drogues en programes que incloquin rehabilitació psicosocial i teràpia cognitiva específica i es proposen els grups dels 12 passos. Dades preliminars apunten la possible utilitat del valproat en aquests pacients (Brady i col·l. 1995a). L'ús d'interdicadors com el disulfiram o fàrmacs antagonistes ha de ser considerat en pacients dependents de substàncies (Hilty i col·l. 1999).

Un dels tractaments utilitzats amb més freqüència en el tractament del trastorn bipolar és el liti. En els pacients que abusen de substàncies s'ha descrit una pitjor resposta al liti (Brady i col·l. 1995b). Hi ha la hipòtesi de la possibilitat que aquest fàrmac modifiqui diverses accions d'alguns opiacis (Moreno i col·l. 1999); a més, el liti té un estret índex terapèutic, per la qual cosa és important realitzar controls exhaustius del compliment terapèutic i evitar hipodosis i hiperdosis.

La carbamazepina és un fàrmac utilitzat en el tractament del trastorn bipolar que pot provocar inducció hepàtica i aparició de simptomatologia d'abstinència, per la qual cosa pot ser necessari incrementar la dosi de metadona.

L'àcid valproic no sembla afectar l'agonisme o antagonisme dels opiacis, per la qual cosa s'ha recomanat com a tractament antiepilèptic en pacients en TMM (Moreno i col·l. 1999).

6. Pacients en TMM amb trastorns d'ansietat

6.1. Prevalença dels trastorns d'ansietat

És un trastorn caracteritzat per un patró de preocupació i ansietat sobre diversos esdeveniments o activitats.

És freqüent l'existència de simptomatologia ansiosa en el pacient dependent d'opiacis que segueix TMM, que pot estar relacionada amb el freqüent ús de substàncies estimulants (cocaïna, etc.). La prevalença de trastorns d'ansietat en pacients que segueixen TMM varia del 8,2 % (Brooner i col·l. 1998) fins al 19,1 % (Fernández i col·l. 2001). Per a alguns autors el trastorn més freqüent és la fòbia simple que apareix en el 3,5 % dels casos (Brooner i col·l. 1998). Tanmateix, Ahmad i col·l. (2001) van detectar comorbiditat amb ansietat generalitzada (4 %), fòbies (4 %) i trastorn de pànic (2 %). Altres estudis assenyalen l'existència de símptomes d'ansietat en pacients dependents de drogues, fonamentalment opiacis, en el 32,3 % dels homes i el 17,5 % de les dones (Marsden i col·l. 2000).

6.2. Tractament dels trastorns d'ansietat

A la població general, l'ús de benzodiazepines (BZD) està recomanat per al tractament d'aquestes patologies. Tanmateix, en els pacients en TMM s'ha de tenir especial precaució, atesa la important comorbiditat d'aquests pacients amb l'abús i/o dependència d'aquestes substàncies. Els pacients en TMM que abusen de BZD tenen significativament més psicopatologia i alteració anímica (Gelkopf i col·l. 1999). La metadona pot potenciar l'efecte sedant de les BZD. L'alprazolam pot potenciar els efectes euforitzants de la metadona, el clonazepam també pot interaccionar amb la metadona (Ávila i Álvarez, 1999). Les BZD preferides per a pacients en TMM són el flunitrazepam i el diazepam (Moreno i col·l. 1999) i les més utilitzades per aconseguir efectes euforitzants són el flunitrazepam, diazepam, lorazepam i triazolam, encara que també existeixen comunicacions sobre el clonazepam i alprazolam, relacionades amb sobredosificacions i, d'aquesta última, fins i tot, casos letals a dosis baixes, és per això que hi ha una preocupació creixent pel seu consum en els pacients en TMM.

S'han proposat medicaments no benzodiazepínic per al tractament de la simptomatologia ansiosa quan estigui desaconsellat l'ús de BZD. En aquest sentit hi ha informes d'estudis descriptius no experimentals, que suggereixen la utilitat de fàrmacs com la gabapentina en la desintoxicació i substitució de BZD en pacients que segueixen TMM (Zueco i col·l. 2001). També s'han proposat fàrmacs antidepressius amb perfil sedatiu en el control de la simptomatologia ansiosa. En un estudi observacional la mirtazapina ha demostrat ser útil i ben tolerada en la reducció del consum de BZP en pacients dependents d'opiacis inclosos en TMM (Zueco, 2002).

7. Pacients en tractament de manteniment amb metadona amb trastorns de personalitat

7.1. Prevalença de trastorns de personalitat

Els trastorns de la personalitat es caracteritzen per establir un patró permanent d'experiència interna i de comportament que s'aparta acusadament de les expectatives de la cultura del subjecte.

L'interval de variació de la prevalença dels trastorns de personalitat en pacients dependents d'opiacis és enorme i se situa des del 35 % (Brooner i col·l. 1997) fins al 60 % - 70 % (San Narciso i col·l. 2000; Gutiérrez i col·l. 1998; Cacciola i col·l. 1996; Fernández i col·l. 2001) o fins i tot més.

El trastorn de personalitat que es presenta amb major prevalença és la personalitat antisocial. Es detecta, aproximadament, en el 25 % i el 50 % dels pacients (San Narciso i col·l. 2000; Cervera i col·l. 1997; Brooner i col·l. 1997; Cacciola i col·l. 1997; García i Ezquiza, 1992; Rounsaville i col·l. 1982), i la prevalença del trastorn límit de la personalitat se situa entre el 7,6 % i el 34 % (San Narciso i col·l. 2000; Cervera i col·l. 1997; Cacciola i col·l. 1996; García i Ezquiza, 1992, Rounsaville i col·l. 1982).

7.2. Tractament del trastorn de personalitat

En un estudi obert en pacients addictes a opiacis amb trastorns de la personalitat s'ha recomanat la seva inclusió en TMM davant la desintoxicació, en presentar millor evolució (Cervera i col·l. 1997). Per tant, la presència de trastorn de personalitat recomanaria la inclusió o el manteniment del tractament amb metadona. Els pacients amb trastorn antisocial es poden beneficiar del tractament amb metadona, fet que redueix l'ús de substàncies d'una manera comparable amb el de la resta de trastorns de la personalitat, encara que els pacients del clúster B (trastorn personalitat antisocial, limítrof, histriònic i narcisista) presenten major grau d'abandonament (Cacciola i col·l. 1996).

No hi ha assaigs clínics controlats específics sobre el tractament amb altres fàrmacs del trastorn de la personalitat en pacients en TMM. Tanmateix, hi ha informes de la utilitat, sèries de casos o notes clíniques, dels antipsicòtics atípics a dosis baixes en el tractament de l'agressivitat i les conductes impulsives en pacients amb trastorn de personalitat que abusen d'alcohol i drogues (Rubio i col·l. 2001), encara que algun estudi ha assenyalat la no disminució del consum de cocaïna en pacients dependents a opiacis, en TMM, quan rebien tractament amb antipsicòtics atípics (Grabowski i col·l. 2004).

8. Conclusions

Com s'ha anat ressenyant, són molt escassos els estudis controlats que aborden específicament aquesta qüestió. La major part de la informació, l'obtenim

d'estudis descriptius no experimentals, principalment de sèries de casos. Una altra font d'informació és l'extrapolació i la inferència de la utilitat dels tractaments quan s'han utilitzat en el tractament de trastorns similars relacionats amb altres drogues o en població general psiquiàtrica. Tampoc podem oblidar l'ús que se'n fa, a hores d'ara, a la clínica diària. Per això s'ha de ressaltar que en l'estat actual del coneixement, les recomanacions s'han de donar, excepte en les excepcions ressenyades, amb un nivell d'evidència B o C (per tant la contundència amb què poden fer-se les recomanacions és relativa i ha d'estar subjecta a revisió permanent).

Abans de pautar un tractament és important valorar la possible aparició d'efectes secundaris, en aquests pacients, que habitualment són mal tolerats i faciliten l'abandonament del tractament, ja alt per si mateix.

Quan es planteja el tractament no es pot oblidar que aquest tipus de pacient té una alta comorbiditat amb malalties mèdiques (hepatitis, VIH, etc.). En els pacients amb VIH/sida s'han d'utilitzar fàrmacs amb pocs efectes anticolinèrgics per evitar el restrenyiment i la sequedat de les mucoses, que facilita la infecció per cànida. S'ha de tenir precaució amb els fàrmacs antipsicòtics blocadors de la dopamina, pel major risc d'aparició d'efectes extrapiramidals.

Atès l'estat actual dels coneixements, a tot quadre psicòtic s'han de prescriure fàrmacs antipsicòtics o neuroleptics a dosis terapèutiques. No està contraindicat cap psicofàrmac. Tenint en compte les possibles interaccions i l'escassa tolerància d'aquests pacients als efectes secundaris, es pot recomanar l'ús dels antipsicòtics atípics com a fàrmacs d'elecció en els pacients en TMM amb psicosi, (especialment els més contrastats a la clínica diària: olanzapina, risperidona, quetiapina a les dosis habituals) i esperar que en el futur es desenvolupin assaigs clínics controlats que confirmin la impressió clínica i els informes incipients actuals.

Els antipsicòtics atípics a dosis baixes poden ser d'utilitat per reduir l'agressivitat i les conductes impulsives.

La intoxicació per opiacis rares vegades produeix símptomes psicòtics i si hi apareixen es produeixen en el context de la retirada de fàrmacs agonistes o en el període d'abstinència. Els símptomes d'abstinència poden quedar emmascarats o no aparèixer els símptomes típics, hi ha informes que recomanen la reintroducció de l'agonista opiaci o la retirada més lenta. (Levinson i col·l. 1995). S'han de tenir en compte les possibles interaccions amb els fàrmacs antiretrovirals (en el cas de ser necessaris).

Malgrat el fet que els antidepressius tricíclics hagin demostrat la seva utilitat en estudis experimentals i que altres antidepressius hagin demostrat la seva utilitat en alguns informes, els ISRS s'han de recomanar com a primera elecció, a causa d'un millor perfil d'interaccions i d'efectes secundaris.

Atesa l'absència d'informació específica quan un pacient presenta un trastorn bipolar es recomana seguir les recomanacions generals per al tractament d'aquest trastorn, amb les precaucions assenyalades anteriorment.

Es desaconsella l'ús de BZD quan hi hagi la sospita clínica que hi ha risc elevat que el pacient incompleixi les recomanacions de dosi i posologies, o quan hi hagi història d'abús o dependència a BZD.

Si valorem que clínicament és necessari el seu ús s'han de recordar les possibles interaccions i la potenciació dels efectes secundaris.

Recomanacions

1. En els pacients amb patologia dual que estiguin en TMM, és fonamental realitzar el tractament específic dels trastorns psicopatològics concomitants.
2. **Quan hi hagi indicació de tractament amb antipsicòtics, els antipsicòtics atípics haurien de ser els fàrmacs d'elecció.**
3. **Els antidepressius tricíclics han mostrat la seva utilitat en estudis experimentals. Tanmateix, els ISRS tenen un millor perfil d'interaccions i d'efectes secundaris.**
4. Es desaconsella l'ús de BZD quan se sospiti que hi ha risc elevat d'incompliment de les recomanacions de dosi (i posologies), o quan hi ha història d'abús o dependència a BZD.
5. En pacients amb trastorn de personalitat addictes a opiàcids, es recomana la seva inclusió i manteniment en TMM.
6. Com a tractament farmacològic del trastorn bipolar es poden utilitzar els eutimitzants habituals, tot i que s'ha descrit una pitjor resposta al liti.
7. En pacients amb depressions resistents en TMM s'ha recomanat la combinació de fàrmacs i possible ús de TEC. També pot ser convenient realitzar un ingrés per revisar el diagnòstic i iniciar el tractament.

Capítol 19

Atenció a la dona embarassada

M. CRISTINA PINET I OGUÉ

Tot i que tradicionalment s'ha considerat l'embaràs com un període de benestar psíquic, les dades reals demostren que no és una situació fisiològica que tingui un efecte protector sobre la salut psíquica, i a més a més, pot resultar estressant i comportar riscos en dones vulnerables.

El fet que la drogadocció sigui un problema crònic, així com que, a hores d'ara, també ho és la majoria de les complicacions de la infecció pel VIH, i que la qualitat de vida dels subjectes afectats hagi millorat de manera substancial, fan que hi hagi un augment del nombre de gestacions. La gestant drogodependent es considera d'alt risc a causa de les múltiples complicacions mèdiques i obstètriques que pot presentar (vegeu la taula 1, modificada de Kaltenbach i col·l. 1997). Tot això, juntament amb la disponibilitat de més recursos terapèutics i un millor control sobre altres patologies psiquiàtriques, concedeix més importància a la confecció de protocols i estratègies de tractaments multidisciplinaris consensuats entre els diferents professionals als quals correspon cada cas.

Taula 1. Complicacions causades pel consum d'opiacis

Complicacions mèdiques	VIH Hepatitis aguda i crònica Endocarditis Desnutrició Anèmia Malalties de transmissió sexual Hipertensió
Complicacions obstètriques	Avortament espontani i part prematur Retard del creixement intrauterí Insuficiència placentària, despreniment placentari Trencament prematur de membranes Increment del risc de distrès fetal Mort intrauterina
Complicacions perinatals	Síndrome d'abstinència neonatal

1. Objectius

El primer objectiu davant d'una pacient addicta a opiacis i embarassada és aconseguir l'adherència al tractament per afavorir la seva assistència periòdica, amb el compliment més racional possible de les visites obstètriques generals.

Durant el seguiment, el clínic ha de dissenyar un pla terapèutic que prevegi l'estabilització en diferents àmbits (Robador i col·l. 2001):

- Millorar la salut maternofetal, portant a terme un seguiment estret de l'embaràs, amb control dels símptomes d'abstinència d'intoxicació, i procurant, si cal, un tractament farmacològic per tal d'evitar la supressió brusca de les substàncies d'abús.
- Controlar o disminuir els factors de risc, la infecció del VIH, i la possible transmissió maternofetal.
- Revisar la farmacoteràpia que puguin aportar aquestes pacients, amb efectes potencialment perillosos per al fetus.
- Detectar altres patologies psiquiàtriques que puguin presentar-se i que, en alguns casos, implicaran un deteriorament sever de les relacions familiars, i, fonamentalment en el cas que ens ocupa, un deteriorament de la capacitat de procurar atencions prenatales i postnatales.
- Unificar els criteris de tractament de la dona heroïnòmana embarassada, i considerar les possibilitats més adequades de tractament, els riscos de la desintoxicació i dels programes lliures de drogues, i la conveniència del tractament de manteniment amb metadona.
- Realitzar un seguiment de les possibles alteracions en el nounat. Més del 60 % de nounats de mares dependents d'opiacis tenen símptomes d'abstinència neonatal.

2. Recomanacions del tractament de manteniment amb metadona

El TMM ha estat recomanat en el tractament de la dependència dels opiacis en dones embarassades des de començament dels anys 1970. Atès que és la forma més saludable de portar l'embaràs i sempre és la millor per al fill (California Society of Addiction Medicine 1998). La dona embarassada amb TMM sol viure en unes condicions socioeconòmiques més estables, mostra una reducció de la conducta antisocial i autodestructiva, millora les atencions prenatales, així com l'assistència postnatal a les visites de control.

Tot i això, el TMM durant l'embaràs continua sent objecte de controvèrsia. Algunes revisions actuals ens mostren que encara que el manteniment amb metadona és el tractament més habitual en dones embarassades, queden dubtes sobre la seva eficàcia i beneficis en les dones que continuen consumint drogues il·legals, sobre la possibilitat de desintoxicació, sobre la dosi més adequada, i també sobre la severitat de la simptomatologia d'abstinència del nounat. A més a més, les conseqüències perinatales i el desenvolupament de les criatures després de l'exposició intrauterina també són motiu de preocupació; de la mateixa manera que ho són la manca de guies específiques de tractament en aquesta població (Wang, 1999).

Els aspectes més contrastats són els següents:

- Com més aviat l'embarassada entri en un programa de metadona millor serà l'evolució, considerant el descens del consum d'altres opiacis, de cocaïna

i també l'adherència al tractament i als controls de tòxics en orina (Jarvis i col·l. 1999).

- Les intervencions psicosocials específiques per a dones amb fills i l'ús d'incentius milloren la participació al tractament i la retenció d'aquests programes (Van Beusekom i col·l. 2001).
- La desintoxicació d'opiàcics no s'aconsella per al període anterior a la setmana 14, a causa de l'elevat risc d'avortament, i tampoc després de la setmana 32, per l'estrès fetal i el risc de part prematur (Kaltenbach i col·l. 1997). Si fos necessari procedir a la desintoxicació, s'haurà d'efectuar sota el control de metges experimentats i, idealment, haurà de tenir lloc sota la direcció d'una unitat equipada amb mitjans de control fetal, amb la finalitat d'interrompre-la en cas que es provoqui estrès fetal o risc de part prematur.

La reducció màxima de la dosi diària hauria de ser d'entre 2,5 i 10 mg cada 1 o 2 setmanes, dependent de la resposta de la dona (Kaltenbach i col·l. 1997).

- Les dones que escullen la desintoxicació durant l'embaràs normalment són les més difícils de portar, tant en els aspectes mèdics com en els socials i psicològics.
- La dosificació de la metadona encara és un punt conflictiu. Sembla clar que els nivells subòptims s'associen amb una pitjor evolució i el consum de drogues il·lícites amb els conseqüents riscos tant per a la dona com per al fetus. Tots els autors estan d'acord sobre la importància d'administrar la "dosi més baixa" de metadona, però suficient, per reduir de forma significativa el consum de drogues il·lícites (Van Beusekom i col·l. 2001). La contrapartida de les dosis altes és l'augment del risc de la síndrome d'abstinència neonatal. Així doncs, la dosificació, que haurà de trobar el punt mitjà entre una dosi baixa i una de massa alta, caldrà que sigui suficient per garantir una disminució significativa del consum d'altres drogues.

Les dones que ja estan en TMM en quedar embarassades, inicialment, poden seguir amb la mateixa dosi; mentre que les dones que no hagin iniciat el tractament haurien de ser prèviament controlades per avaluar el seu estat de salut i el grau de dependència.

La dosi inicial recomanada és de 10-20 mg/dia, fent ajustaments individualitzats en funció de les reaccions observades. Si hi ha símptomes d'abstinència, s'administraran dosis suplementàries cada 4-6 hores. En la majoria dels casos s'aconsegueix un control adequat al cap de 48-72 hores amb una dosi diària de 20 a 35 mg/dia.

En l'embarassada sense tractament previ cal iniciar el tractament amb metadona a dosis baixes (10-20 mg), i augmentar la dosi fins aconseguir el control de la simptomatologia d'abstinència i acabar amb el consum il·legal.

Moltes dones requeriran augments de la dosi al llarg de l'embaràs (entre 10 i 30 mg). Per valorar la dosi més adequada se segueixen els mateixos criteris que amb la resta d'addictes: cal prevenir l'aparició de símptomes d'abstinència, i l'apetència pels opiacis, així com aconseguir el bloqueig dels efectes euforitzants. La dosi "més baixa possible" pot variar entre els 35 i 80 mg/dia, dependent de la duració de l'addicció, del metabolisme individual i dels tractaments associats (Kaltenbach i col·l. 1997).

Dins aquest mateix punt cal considerar els canvis farmacocinètics a la metadona dependents de l'embaràs. Als estudis, hi consten notables diferències, tant interindividuals com intraindividuals. Per a una mateixa dosi administrada, la concentració plasmàtica és més baixa durant l'embaràs que després del part. Aquesta disminució de la metadona disponible sembla ser deguda a diversos factors, entre els quals destaquen l'increment del volum sanguini, l'augment del reservori tissular per l'emmagatzemament de metadona, i el metabolisme de la placenta i del fetus (Kaltenbach i col·l. 1997).

La metadona presenta, en les embarassades, una constant d'eliminació significativament més elevada, una menor vida mitjana que en les no embarassades i un aclariment significativament més alt. Tots aquests factors ens porten a considerar la necessitat d'increments de dosi i, fins i tot, la disminució dels intervals de dosificació durant tot l'embaràs (Humenink i col·l. 1999). Encara que els beneficis de la dosificació fraccionada només semblen fer-se evidents durant l'últim trimestre, amb controls positius per a opiacis significativament menors, fet que es podria interpretar com una dosificació més còmoda. La comprensió d'aquests canvis específics de l'embaràs és extremadament important, ja que les dones mantingudes amb metadona desenvolupen amb molta freqüència signes i símptomes d'abstinència que van en augment a mesura que l'embaràs avança, i per això, la dona embarassada pot tenir un risc més gran d'ús d'altres drogues com a mecanisme de compensació d'uns nivells sanguinis menors.

La lactància materna és també un dels aspectes no resolts en el TMM. Alguns autors la defensen com a mesura de disminució de la síndrome d'abstinència neonatal (SAN) pel pas de la metadona a la llet materna; d'altres discuteixen sobre la insuficiència de la quantitat excretada de metadona per prevenir l'abstinència, però no s'observen efectes adversos atribuïbles a la metadona excretada a la llet, i per això es valora que no s'ha de desaconsellar la lactància, fins i tot, a dones que en prenguin dosis altes (Van Beusekom i col·l. 2001). Resumint, cal recomanar la lactància materna a les dones estabilitzades en metadona, sempre que no hi hagi altres contraindicacions.

3. Avantatges i inconvenients dels tractaments de manteniment amb metadona en dones embarassades

Els principals avantatges dels TMM a l'embaràs en els quals hi ha consens clínic són els següents (Drugs in pregnancy 2001):

- Provisió d'una dosi de metadona estable diària en contraposició als nivells sanguinis fluctuants amb el consum d'heroïna experimentats tant per a la mare com per al fetus.
- Embarassos més perllongats, amb menys complicacions obstètriques i nens amb més pes per a l'edat gestant que els de poblacions similars sense tractament. Alguns estudis mostren que dosis altes de metadona durant el tercer trimestre s'associen a un augment de la circumferència cranial del fetus, això mostra tant l'augment de la duració de la gestació com una millora del creixement general, i es relaciona, alhora, amb un desenvolupament neuroconductual més favorable (Van Beusekom i col·l. 2001).
- Disminució significativa de la possibilitat d'exposició fetal a drogues i contaminants.
- Accés de la dona a atenció prenatal, educació parentiva i suport psicològic, molt important en una població estigmatitzada i amb poc suport.

El principal inconvenient dels TMM és l'aparició de la SAN, que augmenta en freqüència i en gravetat en tractaments amb dosis altes (Ziegler i col·l. 2000). La SAN és molt més intensa en els nens nascuts de mares en tractament amb metadona que en els nascuts de mares únicament consumidores d'heroïna.

La duració dels ingressos hospitalaris i del tractament dels nens de mares en metadona augmenta de manera significativa a majors dosis de metadona (Van Beusekom i col·l. 2001). La majoria de les criatures nascudes de mares en tractament amb metadona experimenten alguna forma de SAN (vegeu la taula 2), generalment dins de les primeres 72 hores després del part. Aquesta síndrome es descriu com un trastorn generalitzat que comporta signes i símptomes d'irritabilitat del sistema nerviós central (SNC), disfunció gastrointestinal, distrès respiratori i simptomatologia neurovegetativa.

Taula 2. Signes i símptomes de la síndrome d'abstinència neonatal (SAN)

A. Síntomes comuns	B. Síntomes menys comuns
Tremolors	Suors
Lleugers, induïts per estimulació	Excoriacions
Lleugers, d'aparició espontània	Erupcions
Marcats, induïts per estimulació	Dificultat respiratòria nasal
Marcats, d'aparició espontània	Badalls freqüents
Crisis de plor, en to agut	Febre inferior a 38,5°
Plor continuat, en to agut	Freqüència respiratòria superior a 60 per minut
Esternuts	Reflex de Moro marcadament hiperactiu
Augment del to muscular	Vòmits en projectil o a raig
Succió frenètica del puny	Deposicions líquides
Regurgitació	Febre superior a 38,5°
Son postprandial inferior a 3 hores	Deshidratació
Son postprandial inferior a 2 hores	Convulsions generalitzades
Son postprandial inferior a 1 hora	
Freqüència respiratòria superior a 60 per minut	
Mala alimentació	
Reflex de Moro hiperactiu	
Deposicions toves	

L'estat d'abstinència del nounat canvia en funció de diferents factors, com el tipus de drogues consumides per la mare, les característiques del part, la maduresa i l'estat nutricional del bebè i la presència d'altres malalties (Kaltenbach i col·l. 1997). L'estat pot ser lleu i passatger, aparèixer amb retard o presentar un augment progressiu, manifestar-se de forma intermitent o presentar una evolució bifàsica, amb una reacció d'abstinència subaguda.

Tot i que la SAN pot ser més accentuada i/o perllongada per la metadona que per l'heroïna, es pot tractar satisfactòriament mitjançant la farmacoteràpia adequada. Per al monitoratge del nounat, es recomana l'ús d'un sistema d'escales d'abstinència per avaluar l'aparició, la progressió i disminució dels símptomes d'abstinència (Finnegan 1990).

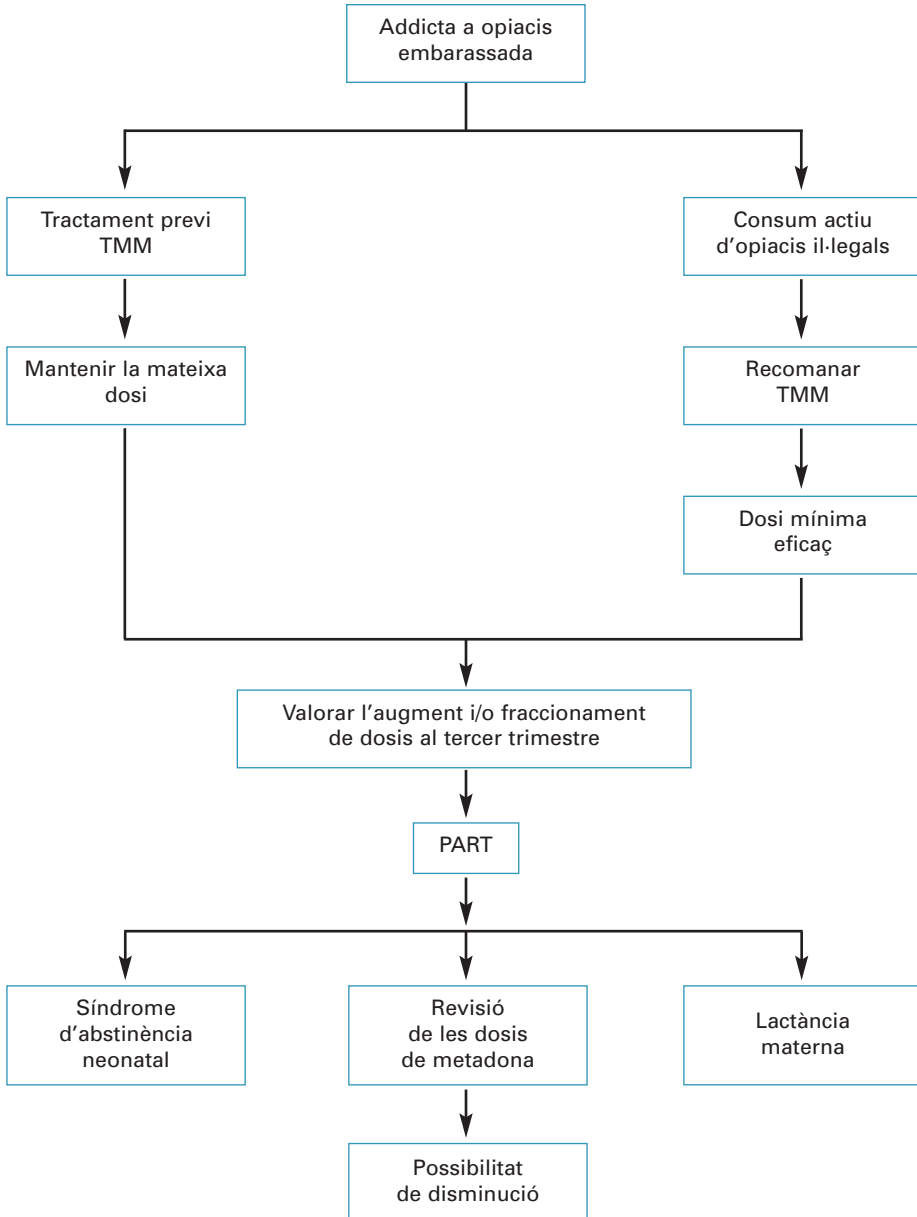
El nounat sempre està exposat a la síndrome d'abstinència neonatal, per tant, cal un control estricte del nounat després del part.

Una darrera qüestió són les característiques neurològiques i de comportament del nounat en abstinència d'opiacis. En el comportament de les criatures acabades de néixer de dones dependents d'opiacis, s'hi han trobat diferències. En general, els bebès es mostren més irritables i menys afables, presenten més tremolors i un augment del to muscular, amb una resposta menor als estímuls visuals i una capacitat de mantenir l'atenció més petita (Kaltenbach i col·l. 1997). És freqüent que l'alimentació es vegi dificultada per aquests canvis conductuals que, en darrer terme, resulten ser un empobriment de la relació mare i fill. Aquest fet podria constituir l'efecte perinatal més insidiós i devastador de la toxicomania (Hoegerman i col·l. 1990).

Recomanacions

1. El TMM és el tractament d'elecció en dones embarassades amb dependència a opiacis i consum actiu.
2. En la gestant drogodependent en TMM s'hauria de valorar l'augment de la dosi de metadona davant qualsevol consum d'heroïna.
3. Es recomana afavorir la retenció en TMM durant el període d'un any després del part.
4. En general no s'aconsella la desintoxicació d'opiacis durant l'embaràs, en cas que sigui necessària, cal realitzar-la sempre durant el segon trimestre, amb un monitoratge estricte.
5. Es recomana la lactància materna a les dones estabilitzades en metadona, sempre que no hi hagi altres contraindicacions.

Figura 1. Algorisme d'actuació



Capítol 20

Joves i tractaments de manteniment amb metadona

PILAR DURO HERRERO i MARTA CORONADO i PIQUERAS

En els darrers anys ha augmentat la mitjana d'edat de les persones que inicien tractament per heroïna com a substància principal. El nombre total de menors de 19 anys que van iniciar tractament per heroïna l'any 2003 van ser de 39 casos a tot Catalunya, cosa que representa l'1,6% del total d'inicis de tractament per heroïna.

El consum d'heroïna en la població general, i en concret en els joves, és minoritari. L'última enquesta escolar a Catalunya realitzada l'any 2002 mostrava que un 0,3 % del joves entre 14 i 18 anys referia haver consumit alguna vegada a la vida heroïna, un 0,2 % l'últim any i un 0,05 % l'últim mes.

El consum de drogues en l'adolescència constitueix una àrea d'especial interès per les polítiques sanitàries. La promoció de la informació i l'educació sanitària sobre el consum de drogues adreçada a la població general, però especialment a joves i adolescents, és una des les intervencions prioritàries recollides en el Pla de salut 2002-2005 de la Generalitat de Catalunya.

Les intervencions amb adolescents consumidors ha de tenir en compte, juntament amb el tractament específic de la drogodependència, el moment evolutiu en el qual es troba el jove. La dinàmica familiar, l'entorn social més pròxim, el rendiment escolar, les relacions amb els iguals i la possible necessitat de protecció són aspectes que cal analitzar en l'abordatge del jove consumidor.

Tradicionalment, els models de tractament s'han centrat en població adulta i no en adolescents, cal evitar l'aplicació directa d'aquest models que, en alguns dels seus aspectes, no són adequats per al jove, com per exemple, promoure una prematura independència i autonomia dels pares que pot estar en alguns casos contraindicat. En el cas dels consumidors d'heroïna cal considerar, a més i de manera especial, el paper dels tractaments de manteniment amb metadona i els dilemes ètics respecte a la seva indicació.

El manteniment amb agonistes opiacis, en general, no es considera un tractament de primera d'elecció en el cas dels joves ja que és poc probable que es doni un consum d'opiacis problemàtic, de llarga evolució i amb una tolerància significativa (Preston, 1997, Verster, 1999). Malgrat això, cal tenir present que, com en el cas dels adults, excessives restriccions en la prescripció de metadona poden afavorir el fracàs ja que repetides desintoxicacions no sempre són efectives, poden reforçar futures recaigudes i prolongar els curs de l'addicció (Hopfer, 2000).

Les publicacions existents sobre el TMM en adolescents són escasses, la majoria d'estudis amb joves exclouen els menors de 18 anys (Ward, 1996; Hser, 2001). Tot i això, sembla raonable pensar que es poden extrapolar els resultats obtinguts en adults, tant pel que fa a l'efectivitat del TMM en la reducció del consum d'opiacis i l'activitat delictiva, com per a l'obtenció de beneficis per la salut i l'assoliment d'una elevada retenció en tractament, per

tant, cal esperar que els joves puguin també beneficiar-se d'aquesta modalitat terapèutica.

Els programes lliures de drogues en comunitat terapèutica amb una permanència mínima de sis mesos sembla que és la modalitat de tractament que obté millors resultats. De totes maneres, es necessiten més estudis en aquest grup de població per arribar a conclusions determinants (Hopfer, C.F 2002).

Els punts clau en el debat ètic i moral sobre el TMM per a joves són, d'una banda, el mateix objectiu del tractament, és a dir la reducció de danys o l'abstinència, i d'altra, la seva durada.

El tractament de substitució amb metadona en adults ha mostrat els seus beneficis més com un tractament a llarg termini que com un tractament a curt termini i, en general, està orientat més a la disminució dels danys associats a l'addicció que a l'abstinència. En contraposició, les decisions en la planificació del tractament en gent jove són per definició decisions a curt termini, atès que la seva pròpia condició de joves és limitada en el temps i la història de l'addicció en general és curta, per tant l'objectiu primer és l'abstinència.

Per tot això, el tractament de manteniment amb metadona en gent jove no hauria de ser una primera elecció terapèutica però en el cas d'estar indicat hauria de ser prescrit sempre en el context d'un pla terapèutic integral que incorporés tota la varietat d'intervencions (educatives, psicoterapèutiques i d'altres) adequades per cobrir les seves necessitats específiques. Encara que això és similar, en principi, als serveis d'adults, la naturalesa d'aquestes intervencions i el seu pes en el tractament són necessàriament de major importància.

La normativa vigent al nostre país sobre els tractaments de manteniment amb agonistes opiacis no estableix cap restricció per criteris d'edat i, per tant, es pot indicar aquests tipus de tractament a un menor si existeixen criteris clínics per fer ho. Tampoc determina la necessitat de comptar amb el consentiment informat del pares, i, per tant, aquest només s'hauria de requerir obligatòriament en els supòsits que preveu la Llei 41/2002, de 14 de novembre, bàsica reguladora de la autonomia del pacient i de drets i obligacions en matèria d'informació i documentació clínica, és a dir, si el pacient menor d'edat no és ni intel·lectualment ni emocionalment competent per comprendre l'abast de la intervenció.

Malgrat això, és convenient comptar amb el consentiment dels pares o tutors i cas que no es pugui obtenir seria aconsellable demanar una segona opinió mèdica relativa a la indicació del tractament en el jove.

Conclusions

Tenint en compte la relativa falta d'evidència i la limitada experiència en el tractament de manteniment amb metadona de menors, els reptes en la seva aplicació són considerables i inclouen aspectes ètics, legals i de bona pràctica clínica. A més, els professionals responsables d'aquests tractaments han

d'estar capacitats no només per prescriure metadona sinó també per valorar els problemes particulars dels joves, com el consentiment per al tractament, la responsabilitat dels pares o la necessitat de protecció.

Encara que la investigació sobre la utilització de metadona en gent jove és escassa, un nombre substancial de professionals està prescrivint metadona a menors de 18 anys. És necessària, per tant, l'estandardització del tractament, amb l'elaboració de protocols de prescripció, l'especificació de competències, la claredat en els objectius i la planificació de la cura integral del jove que inclou qüestions, tant del marc de tractament com de les intervencions específiques, segons les seves necessitats.

Recomanacions

1. Atenció de l'adolescent consumidor en centres, programes o espais especialment dissenyats.
2. Valoració global de les necessitats del menor, segons la seva maduresa, la situació familiar i el risc de danys relacionats amb les drogues.
3. Abordatge integral i multidisciplinari de la problemàtica de l'adolescent.
4. Implicació en el tractament d'un familiar responsable sempre que sigui possible.
5. En cas de menors de 18 anys és recomanable informar la família sobre la situació.
6. Diagnòstic de la dependència d'opiacis en el menor segons els criteris generals de dependència.
7. Encara que el tractament de manteniment amb metadona no s'ha de considerar de primera elecció per als joves consumidors d'opiacis, tampoc s'ha de descartar aquesta indicació terapèutica.
8. Demanar el consentiment informat dels pares per al tractament de manteniment amb metadona sempre que el menor no sigui capaç ni intel·lectualment ni emocionalment per comprendre l'abast de la intervenció o quan sigui menor de 16 anys.
9. Cas de no comptar amb el consentiment dels pares o tutors, encara que el menor sigui capaç intel·lectualment i emocionalment i sigui major de 16 anys i, per tant, legalment pugui donar el seu consentiment per al tractament, sol·licitar consulta mèdica a un altre professional per confirmar la indicació del tractament de manteniment amb metadona i consultar el cas a fiscalia.
10. Cas de no comptar amb el consentiment dels pares o tutors registrar en la història clínica els criteris pels quals el metge considera que el menor és madur per donar el consentiment per al tractament.

Capítol 21

Tractaments de manteniment amb metadona a centres penitenciaris

ANDRÉS MARCO MOURIÑO i PILAR SARDÀ i USTRELL

Des del punt de vista de la "seguretat ciutadana" o de la "salut pública", és impossible analitzar l'evolució del consum d'heroïna a Espanya i del seu tractament, sense tenir present el rol de la institució penitenciària (lloc d'estada periòdica de nombrosos drogodependents al nostre país des de la dècada dels anys 1980) i el de la intervenció assistencial dels serveis sanitaris penitenciaris.

1. Consum de drogues i presó

Malgrat la transcendència del consum de drogues, no existeix cap registre fiable (a causa del consum ocult) que permeti saber amb exactitud quants heroïnòmans hi ha actualment a Catalunya, a la resta de l'Estat o a la Unió Europea. Algunes estimacions calculaven fa pocs anys que a Espanya hi havia entre 100.000 i 200.000 consumidors d'heroïna, encara que és possible que aquestes xifres s'hagin reduït a causa de la pandèmia de la sida. Alguns indicadors indirectes (sol·licituds de tractament, admissions hospitalàries, morts per reacció aguda, etc.) semblen apuntar cap una disminució de la incidència i la prevalença del consum d'heroïna.

Per una altra part, quants dels ADVP existents ingressen a la presó és una qüestió també difícil de precisar amb exactitud, encara que un estudi realitzat a Madrid el 1990 estimava que el 52 % dels ADVP tenia antecedents penitenciaris (Zunzunegui i col·l. 1993) i un altre estudi realitzat en pacients amb sida de la ciutat de Barcelona (Caylà i col·l. 1995) va confirmar, uns anys després, que el 50 % dels ADVP diagnosticats de sida havia ingressat, almenys en una ocasió, en una presó espanyola.

Generalment els drogodependents ingressats en centres penitenciaris són condemnats per delictes contra la propietat, amb estades habitualment curtes i ingressos repetits, a causa en gran part, del elevat cost de l'heroïna i, d'altres, pel seu caràcter il·legal [el 68,9 % dels ADVP amb sida del centre penitenciar d'homes de Barcelona admestia gastar el 1994 més de 14.000 pessetes diàries en la compra d'aquesta substància quan estava en llibertat (Caylà, 1995)], la qual cosa explica, almenys en part, les reiterades activitats delictives d'un gran nombre de drogodependents a fi d'obtenir diners per mantenir la seva addicció; així com la seva participació, directa o indirecta, al mercat de distribució i tràfic de substàncies que va generar a Espanya 89.994 detinguts l'any 1999 (Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, 2000).

Pel que fa al consum de substàncies dins la presó, en l'àmbit penitenciari català existeix un registre estadístic sanitari que ha permès confirmar la reducció de l'ús de drogues, sobretot endovenoses, en els ingressats a la presó, passant del 40 % d'ADVP actius, el 1990, al 20 %, l'any 2000. En aquesta reducció hi ha implicats presumiblement diversos factors, entre els quals la major percepció de risc associat a l'ús intravenós (que ha originat canvis en el patró de consum), i l'extensió dels programes de manteniment amb metadona, que han mostrat la seva eficàcia no solament en la disminució de l'hàbit de compartir material d'injecció, sinó també en la reducció de l'ús d'heroïna (Marco i col·l. 1995), i possiblement en el descens d'activitats delictives que ocasionen ingressos a la presó.

2. Polítiques de tractament de drogodependències a la presó

El Plan Nacional sobre Drogas, els plans autonòmics i, fins i tot, alguns plans municipals es van implementar a partir de 1985 i en anys posteriors (Miranda i col·l. 1996). Aquests plans van apostar inicialment per estratègies d'intervenció orientades i basades, gairebé exclusivament, en la llei del tot o res i el criteri de "tolerància zero".

Es va trigar temps a reconèixer que algunes formes de consum eren més segures que altres i que, per tant, era possible reduir almenys una part substancial del dany associat al consum de drogues sense necessàriament eliminar o, fins i tot, reduir el consum en si mateix (Trujols i Marco, 1999; CCSA, 1996).

Paral·lelament, a les presons, els programes assistencials reglats per a drogodependents es van iniciar també en els últims anys de la dècada dels anys 1980 i, com ocorria extrapenitenciàriament, l'oferta es va basar inicialment en els models "lliures de droga", ja fossin ambulatoris (habitualment realitzats de forma conjunta per professionals intrapenitenciaris i extrapenitenciaris) o d'estada en comunitat terapèutica per aplicació del reglament penitenciari de 1981. Més tard, l'oferta es va ampliar amb la utilització de recursos aliens a la presó (centres de dia i instal·lacions de reinserció social, bàsicament) i, fins i tot, (com ha ocorregut a Catalunya) amb la implantació de dues comunitats terapèutiques a l'espai d'una presó, encara que amb un funcionament independent.

Encara que els programes assistencials per a drogodependents s'han diversificat i ampliat, els centres penitenciaris, històricament s'han mostrat, com era previsible, incapaços de donar resposta a una població que, el 1991, estava formada més del 50 % per consumidors d'heroïna i/o cocaïna (Marco, 1991) i que, a més, manté una estada a la presó molt curta, només un terç de la població reclusa infectada pel VIH, per exemple, roman actualment en el centre penitenciari anomenat "la Model" de Barcelona als sis mesos del seu ingrés (Marco i col·l. 2002)], la qual cosa dificulta enormement la intervenció terapèutica.

2.1. TMM, presó i sida

L'epidèmia de la sida va ser el principal motiu pel qual l'Administració pública espanyola va permetre la implementació dels TMM. A les nacions industrialitzades, com Espanya i la resta de l'Europa occidental, Estats Units, Canadà i Austràlia, les taxes d'infecció pel VIH en els reclusos eren un reflex de les taxes d'infecció pel VIH trobades en els ADVP de la comunitat on es trobava la presó (Edwards i col·l. 1999; WHO 1992; Dolan i col·l. 1999; van Haastrecht i col·l. 1998; Pérez-Agudo i col·l. 1998; Pallás i col·l. 1999; Carpenter i col·l. 1999; Dean-Gaitor i col·l. 1999; Stark i col·l. 1997; Dufour i col·l. 1996). A Espanya, a hores d'ara, aproximadament el 20 % dels reclusos està infectat pel VIH (Secretaria del Plan Nacional sobre el Sida (SPNS) 1999), encara que hi ha centres amb prevalences més altes (Pérez-Agudo i col·l. 1998; Marco i col·l. 1998) perquè acullen habitualment un major percentatge de pacients drogodependents. La prevalença d'infecció pel VIH entre els ADVP presos espanyols oscil·la, tanmateix, entre el 47 % - 67 % (Pérez-Agudo i col·l. 1998; Marco i col·l. 1998; Martín i col·l. 1998) i presenten taxes més altes els consumidors més antics (Payas i col·l. 1999). La prevalença global d'infecció pel VIH en els interns catalans i de la resta de l'Estat és encara la més alta de tots els països desenvolupats.

Un dels temes més controvertits és la possibilitat de transmissió del VIH intrapenitenciàriament, especialment, a través de l'ús compartit de material d'injecció. Referent a això, un estudi multicèntric penitenciar recent (Marco i col·l. 1999) mostra que la inclusió dels interns en TMM era un factor protector de seroconversió al VIH.

2.2. Tractaments amb metadona en institucions penitenciàries

Els tractaments amb metadona no van començar a aplicar-se fins al 1992, any en el qual es va implementar un programa pilot al centre penitenciar d'homes "la Model" que després dels seus satisfactoris resultats (Marco i col·l. 1995), es va estendre al conjunt de les presons catalanes i pràcticament a la totalitat de la resta de l'Estat. Actualment, a Catalunya hi ha més de 1.000 interns (aproximadament una sisena part de la població penitenciària catalana) en TMM i, en algunes presons, com a "la Model", aquesta proporció és encara més elevada.

Els tractaments amb metadona, a més de ser segurs i eficaços, han mostrat una extraordinària utilitat, ja que permeten donar una resposta immediata a la demanda de gran part dels heroïnòmans internats, estableixen la seva conducta i els atreen a la xarxa sociosanitària normalitzada, intrapenitenciària i extrapenitenciària. Per aquest motiu i altres, els TMM aplicats a les presons de Catalunya s'han desenvolupat de forma pal·liativa i s'han destinat especialment a la captació i retenció de pacients i a la reducció de la morbiditat i mortalitat associada a la dependència de l'heroïna. S'emmarquen, per tant, en els anomenats programes de baixa exigència o programes de "llindar baix", fins al punt que la mera sol·licitud pel pacient constitueix habitualment,

per si mateixa, un criteri d'admissió en el programa. S'ha observat, no obstant això, que alguns pacients demanen l'admissió com un factor atenuant per causes judicials i en aquests casos o d'altres semblants es recomana abans d'iniciar el tractament amb metadona confirmar el diagnòstic de dependència d'opiàcics en mostres biològiques (per exemple: orina) si existeixen dubtes sobre la presència d'una dependència real. Quan els criteris d'ingrés en TMM són clars, la inclusió hauria de produir-se ràpidament, preferiblement en un o dos dies, i mai hauria de superar el termini màxim d'una setmana després de la indicació del tractament.

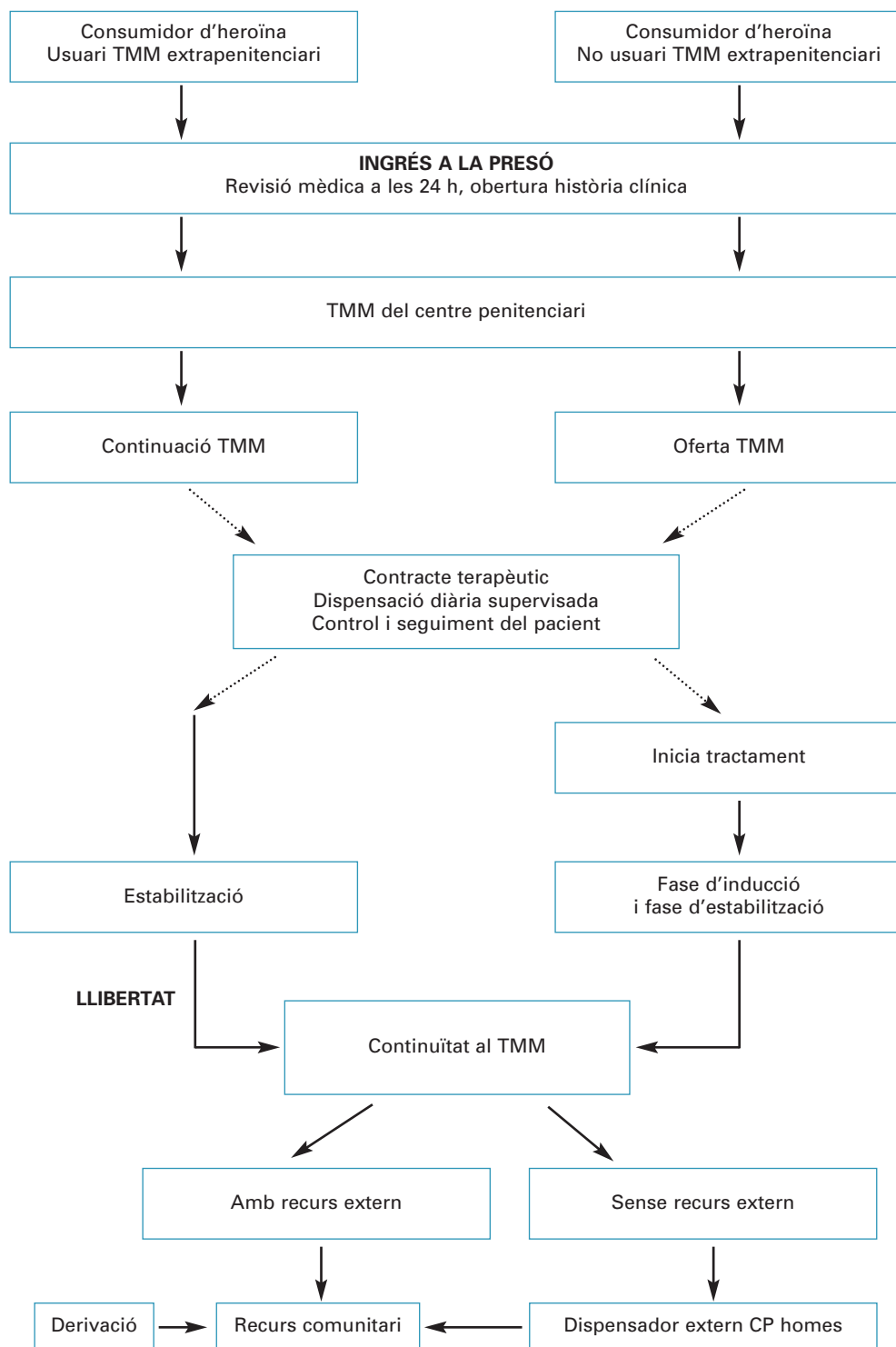
No és infreqüent tampoc la demanda d'ingrés en TMM d'interns policonsumidors o amb tractament farmacològic que pot afectar a la metabolització de la metadona. En el cas de consum d'altres substàncies, aquest no pot ser motiu d'exclusió de PMM sinó d'abordatge específic. Quan hi ha tractaments farmacològics que poden alterar la metadona (per exemple, alguns fàrmacs antiretrovirals o d'altres) es recomanable augmentar el control ja sigui durant el procés d'inducció o en el moment de la indicació i prescripció d'aquests fàrmacs.

Els criteris de funcionament dels TMM aplicats a les presons tenen algunes particularitats derivades del empresonament (dispensació diària i supervisada, freqüents trasllats entre presons i conseqüentment canvis de professionals, prioritització del desig de llibertat sobre el de la salut, allunyament de la família, poques i inestables perspectives laborals, etc.) que dificulten el procés terapèutic i el fan complicat i diferent. Tècnicament no difereixen gaire dels programes aplicats extrapenitenciàriament. Són poc rígids: escassos els controls analítics d'orina i excepcionals les expulsions, com correspon a programes de baixa exigència. En la majoria dels casos, el temps mínim recomanable de permanència en TMM és de dos anys sense consum. Però la durada del tractament en ocasions està mediatitzada per les creences del pacient o per les influències de l'entorn i, sobretot, del grup familiar. De vegades hi ha abandons voluntaris i, després d'un període de recaiguda en el consum d'heroïna, es produeix una sol·licitud de reingrés en tractament, que s'aconsella fer ràpidament i l'equip terapèutic ha d'entendre com una opció idònia després d'una sobreestimació prèvia de la capacitat de control i no com una conducta, obligatòriament voluble, del drogodependent.

Com ocorre sovint amb els TMM de baixa exigència, la intervenció en el medi penitenciari s'ha medicalitzat en excés per diverses raons (baixes demandes d'altres atencions i, en ocasions, escassa predisposició d'altres serveis a implicar-se en aquest tipus d'intervencions). Presumiblement, una millor oferta –en quantitat i qualitat– de serveis (socials, psicològics, familiars i legals) pot generar una major eficàcia, com s'ha observat en alguns treballs publicats (Joe i col·l. 1991; McLellan i col·l. 1993) i haurien de fer-se esforços per poder oferir aquests serveis. D'igual manera hauria de potenciar-se la coordinació intrapenitenciària i extrapenitenciària, ja que es habitual el traspàs de pacients entre les dues xarxes assistencials.

A la figura 1 pot observar-se el circuit d'ingrés i manteniment en programa aplicat a les presons de Catalunya.

Figura 1. Circuit d'ingrés i manteniment en TMM als centres penitenciaris de Catalunya



3. Conclusions

El desenvolupament dels TMM en institucions penitenciàries ha seguit, en definitiva, un model paral·lel al del medi extrapenitenciari, amb cert retard en algunes comunitats autònomes (CA) i amb un major desenvolupament, com ha ocorregut a Catalunya, en d'altres (De la Fuente 2001). El nombre de persones que s'han beneficiat d'aquest tipus d'intervencions ha crescut espectacularment els últims anys. Els TMM aplicats a les presons són tècnicament semblants als que es desenvolupen extrapenitenciàriament, però de vegades amb una inferior oferta de serveis (socials, laborals, psicològics, familiars, etc.), que convé potenciar, i condicionats pel fet de l'empresonament que fa molt més complicat el procés terapèutic. Cal millorar també la coordinació intrapenitenciària i extrapenitenciària, ja que el traspàs de pacients és molt freqüent entre les dues xarxes. Sorprenentment, en ocasions, el problema és garantir que una persona en programa dins de la presó pugui seguir el tractament immediatament després de ser excarcerat, atesa la dificultat per conèixer amb anterioritat quan es produirà l'excarceració. Per evitar aquestes situacions, a Catalunya es va crear un centre de coordinació penitenciària que garanteix la continuïtat del tractament fins que l'exreclús és derivat a un centre extern de dispensació (Tarrés i col·l. 1998), cosa que sol ocórrer en un termini inferior a cinc dies. Seria convenient que iniciatives com aquesta, o altres que asseguressin la continuïtat del TMM després de l'excarceració, s'apliquessin en altres CA, de manera que s'evitessin situacions anòmales que puguin ocasionar recaigudes en el consum en pacients prèviament en tractament.

Recomanacions

1. Els TMM als centres penitenciaris són programes de baixa exigència o de llindar baix: destinats principalment a la captació i retenció de pacients i a la reducció de la morbidimortalitat associada a la dependència a l'heroïna.
2. La sol·licitud de reingrés en tractament, després d'un període de recaiguda en el consum d'heroïna, ha de ser ràpid i entès per l'equip terapèutic com l'opció idònia.
3. S'hauria de potenciar la coordinació intrapenitenciària i extrapenitenciària, ja que és habitual el traspàs de pacients entre les dues xarxes assistencials.

IV. Normativa

Capítol 22

Viatjar amb metadona

MONTSE ALMENDROS I PLANA

Els TMM són, a hores d'ara, els tractaments més utilitzats per les persones amb problemes d'addició a opiacis i la metadona està inclosa en les llistes de medicaments d'aproximadament uns 35 països (Gerlach, 1997). L'expansió d'aquests programes i l'augment del nombre de persones que els segueixen determinen que cada vegada es planteji més la necessitat de viatjar amb la medicació, ja sigui per motius laborals o d'oci.

Per a una persona, en TMM, viatjar pot constituir un problema, atesa la diferència de la legislació que regula aquest tipus de tractament en els diferents països. La dificultat es troba en el fet que la metadona és una medicació que no es prescriu en tots els països, i, alguns ni tan sols en permeten la importació. Cal saber, però, que no tots els que prohibeixen la prescripció, prohibeixen l'entrada amb metadona, sempre que es compleixin els requisits legals de prescripció del país d'origen.

Respectant les normatives nacionals i internacionals sobre fiscalització d'estupefaents, hi ha dues possibilitats a l'hora de viatjar:

a) El transport de la substància a càrrec del mateix pacient en quantitat suficient per continuar el tractament durant la seva estada en el país de destinació.

Les substàncies que haurien de transportar aquests pacients estan sotmeses a una fiscalització nacional i internacional, d'acord amb els articles de les Nacions Unides de dos tractats internacionals (la Convenció Única d'Estupefaents de 1961, esmenada pel protocol de 1972; i el Conveni sobre substàncies psicotròpiques de 1971). En ambdós tractats no es preveuen les circumstàncies especials d'un pacient a qui s'hagi prescrit aquest tipus de substàncies i que pretén transportar-lo en petites quantitats per al seu consum.

Amb l'objectiu de corregir aquesta mancança, els estats que van firmar l'Acord de Schengen (Alemanya, Àustria, Bèlgica, Espanya, França, Grècia, Itàlia, Luxemburg, Països Baixos i Portugal) apliquen les mesures previstes en el seu article 75, sobre transport d'estupefaents i/o substàncies psicotròpiques per a residents dels estats Schengen que viatgen a un altre estat membre i estan sotmesos a un tractament mèdic. Aquest article preveu que si una persona resident a Espanya en tractament amb metadona desitja viatjar a un altre estat Schengen, pot transportar la seva medicació prèvia expedició del permís corresponent. La tramitació del permís corresponent és competència del Servei de Restricció d'Estupefaents del Ministeri de Sanitat i Consum (C/ Príncipe de Vergara, 54, 28006 Madrid, tel. 34 91 822 41 53/58, fax 34 91 822 41 62). Aquest procediment pot necessitar un cert temps, motiu pel qual el pacient ha d'avisar de la seva intenció de viatjar amb certa antelació.

b) La inclusió del pacient en un programa de metadona del país on es dirigeix:

Per a ciutadans o residents de qualsevol país, la posada en contacte amb els centres o individus sol·licitants amb els centres/programes de destinació en la pràctica es realitza de dues formes: una de directa; i l'altra mitjançant la gestió dels plans autonòmics sobre drogues:

- Integració temporal d'un pacient en un programa del país de destinació mitjançant contacte directe amb els centres. Mitjançant línia telefònica, fax o carta, els centres d'un país, sol·liciten la integració circumstancial del seu pacient en un programa d'un altre país amb les garanties de identificació oportunes.
- Integració temporal d'un pacient en un programa del país de destinació mitjançant la gestió dels plans autonòmics sobre drogues. Per a això, es requereix que quan aquests serveis siguin sol·licitats, s'acompanyin de la informació següent:
 - Nre. de persones i destinacions (país i ciutat)
 - Nom i cognoms del/s pacient/s
 - Dosis que pren el pacient en l'actualitat
 - Període exacte en què es realitzarà el viatge
 - Adreça, telèfon, fax i nom del responsable del centre en el qual es troben en tractament els pacients que volen viatjar.

Si una persona en TMM vol viatjar, és important que ho comuniqui al centre on li dispensen la medicació amb tanta antelació com sigui possible, ja que els tràmits requerits per continuar el tractament en el país de destinació no són immediats. Per tant, quan una persona inicia aquest tipus de programes hauria d'estar assabentada d'aquest fet.

A continuació, donem una sèrie d'adreces d'interès, on es pot trobar la legislació vigent en diferents països. En el cas de la primera adreça: Euro-Methwork, hi ha tota la informació referent a països europeus. La segona, Indro, conté informació sobre 150 països del món i l'entitat de contacte de cadascun sol ser el consolat o l'ambaixada.

1. EURO-METHWORK és una xarxa europea amb seu a Amsterdam. Han creat el Methadone Assistance Point (MAP) on es pot trobar un útil mapa d'Europa que permet seleccionar el país d'on voleu tenir informació. Hi apareixen les ciutats més importants amb els seus punts de prescripció i/o dispensació de metadona detallats. L'adreça és:
www.q4q.nl/methwork/home.htm.
2. INDRO ha editat una guia sobre "Regulació per viatjar per a pacients en tractament amb metadona", amb informació sobre 150 països, pel que fa a les possibilitats de mantenir el tractament en el país de destinació, de la prohibició o no d'entrar al país amb la medicació del país d'origen, així com d'adreces de contacte d'interès. INDRO va publicar l'estiu de 1996 una

guia en alemany (Gerlach, 1996) i, ara, és la primera vegada que s'edita una guia en llengua anglesa. La persona i l'adreça de contacte són:

Sr. Ralf Gerlach
INDRO e.V.
Bremer Platz 18-20
48145 Münster, Germany
Phone: +49 (0) 251- 60123
Fax: +49 (0) 251- 666580
Email: INDROeV@t-online.de

Per a qualsevol informació, podeu consultar: www.indro-online.de.

Capítol 23

Legislació sobre els tractaments de manteniment amb metadona

PILAR DURO HERRERO i NORMA GARRIGA i GARRIGA

1. Antecedents

El marc legislatiu que regula els tractaments de manteniment amb agonistes opiacis és determinant per al seu desenvolupament. Segons l'evolució de la normativa, al nostre país, hi podem diferenciar tres grans períodes pel que fa a les característiques d'aquests tractaments: abans de 1985, de 1985 a 1990 i de 1990 fins a l'actualitat.

A Espanya, no va haver-hi una regulació específica sobre els tractaments amb agonistes opiacis adreçats a pacients drogodependents fins a l'any 1983. Malgrat això, la Llei 17/1967, de 8 d'abril, per la qual s'actualitzaren les normes vigents sobre estupefaents ni feia referència, ja que a l'article 27.1 establia que només els serveis de l'Òrgan Tècnic de Sanitat podien autoritzar dosis extra-terapèutiques d'estupefaents a toxicòmans en una pauta de deshabitució. Els pacients havien de disposar d'un carnet d'extradosis de vigència bimensual que s'havia de sol·licitar al Servei de Control d'Estupefaents, de l'anteriorment citat Òrgan Tècnic, en què s'havia d'adjuntar un certificat mèdic que confirmés el diagnòstic de dependència d'opiacis.

La prescripció de metadona en aquells moments estava pràcticament limitada a la pràctica mèdica privada i la seva administració es realitzava a les oficines de farmàcia en forma de comprimits o inyectables.

El mes de maig de l'any 1983 es va promulgar la primera ordre ministerial per regular els tractaments amb metadona adreçats a toxicòmans dependents d'opiacis. En aquell moment, va quedar establert que, a diferència del període anterior, la metadona només podia ser prescrita en forma de solució extemporània i quedava prohibida la utilització d'injectables i de formes orals no líquides. A més, els tractaments s'havien dur a terme en el context d'una pauta de deshabitució justificada mitjançant la definició d'un pla terapèutic individual per part del facultatiu responsable del cas.

En aquells moments, l'expedició del carnet d'extradosis a càrrec del Servei de Control d'Estupefaents estava condicionada a la presentació, des dels Serveis de Salut Pública, de la sol·licitud juntament amb el pla terapèutic individual i els informes trimestrals de l'evolució de la teràpia. La dispensació es realitzava a les oficines de farmàcia. La desviació cap al mercat il·legal que ja s'havia observat anteriorment continuava en ascens.

L'any 1985 es va publicar l'Ordre del Ministeri de Sanitat i Consum, de 31 d'octubre, per la qual es regulaven els tractaments de deshabitució amb metadona adreçats a toxicòmans dependents d'opiacis, la qual creava un nou marc jurídic que preveia la participació de les diferents comunitats autònomes (CA) en la planificació i l'organització dels tractaments de manteniment amb metadona.

Per a això establia la constitució per part de cada CA d'un òrgan col·legiat, una comissió territorial, amb competències per emetre informes amb relació a les sol·licituds de centres, per aprovar plans terapèutics i per coordinar i avaluar la informació relativa als TMM de la comunitat.

A més, aquesta Ordre, complementada amb una resolució posterior de novembre del mateix any, va regular aspectes de gran rellevància per portar a terme aquests tipus de programes, en determinar els centres que podien desenvolupar-los, els criteris d'inclusió en tractament, els límits de la dosificació i els criteris per endur-se la medicació a casa entre d'altres. Els criteris establerts eren els següents:

- Els tractaments només podien ser realitzats en centres autoritzats.
- El pla terapèutic individual havia de ser aprovat per una comissió territorial
- Les pautes de dosificació s'havien d'establir intentant l'estabilització a les dosis mínimes necessàries i en cap cas podien ser superiors a 40 mg/dia, excepte en cas d'autorització expressa de la comissió territorial.
- L'assistència del pacients al centre havia de ser diària, els tres primers mesos de tractament inclosos els festius, i passat aquest temps es podia facilitar la medicació, com a màxim per a 3 dies, amb una prèvia autorització de la comissió territorial i mai amb una dosi superior a 15 mg/dia.
- Els criteris d'inclusió, molt estrictes, eren els següents:
 - tenir més de 18 anys,
 - dependència d'opiacis d'almenys tres anys d'evolució,
 - complicacions orgàniques greus,
 - no concomitància amb politoxicomanies greus (alcohol, fàrmacs...),
 - absència de patologia psiquiàtrica greu i
 - garantia d'haver realitzat almenys dos tractaments lliures de drogues.

A Catalunya, l'Ordre, de 10 de gener de 1986, del Departament de Sanitat i Seguretat Social, modificada per l'Ordre, de 3 de juliol del mateix any, va establir les condicions per crear la Comissió per al Tractament de Deshabitució amb Metadona de Toxicòmans Dependents d'Opiacis.

2. Normativa vigent

Quatre anys després, l'aparició de la sida va obligar a reconsiderar alguns dels enfocaments terapèutics dels tractaments de manteniment amb metadona, que, en alguns aspectes, s'havien mostrat molt restrictius. Amb aquesta finalitat es va dictar el Reial decret 75/1990, de 19 de gener, pel qual es regulaven els tractaments amb opiacis de persones que en són dependents.

La normativa del mes gener de l'any 1990 (modificada en algun dels seus articles, primerament, el mes de setembre del mateix any i, posteriorment, l'any 1996), actualment vigent, superava àmpliament la regulació anterior

i establia un marc d'actuació molt més ampli. Els punts principals eren i són els següents:

- Preveu la utilització d'altres opiàcids a més de la metadona en tractaments de manteniment i encara que prioritza la utilització de la solució oral extemporània no n'exclou d'altres.
- Els tractaments han de ser realitzats per centres o serveis sanitaris autoritzats encara que també de forma excepcional preveu que puguin ser realitzats per facultatius no integrats en centres o serveis acreditats.
- La Comissió ha d'emetre informes relatius a les sol·licituds d'autorització de centres però no té la funció d'aprovar plans terapèutics individuals.
- Com a criteri d'inclusió únicament s'exigeix el diagnòstic confirmat de dependència.
- La dosificació es considera que ha d'estar subjecta a criteri clínic i per tant no es regula.

A Catalunya la normativa vigent, que desplega la normativa bàsica anteriorment citada, és l'Ordre, de 20 de febrer de 1991, reguladora dels tractaments que preveu el Reial decret 75/1990, de 19 de gener.

Capítol 24

Metadona i conducció de vehicles de motor

JOAQUIM M. SOLÉ I MONTSERRAT I JOSEP M. OLLÉ I OLTRA

El considerable nombre de persones, que, a hores d'ara, està en tractament amb metadona, ha generat un seguit de qüestions al voltant dels efectes d'aquesta substància sobre la capacitat de conduir vehicles de motor, d'aquestes persones, i el risc d'accidents (De Gier, 2003).

Encara que hi ha un cert acord que la conducció sota els efectes de les drogues i l'alcohol és un risc inacceptable, existeixen diferents opinions amb relació al fet que les persones que estan en situació de tractament substitutiu amb metadona condueixen o obtinguin el permís de conduir (Krüger, 2003).

A hores d'ara, hi ha un ampli consens a considerar que els programes de tractament amb metadona tenen efectes beneficiosos sobre la salut física i mental dels pacients ja que permeten l'abstinència o la disminució de l'ús d'altres substàncies, alhora que són una eina de normalització. S'entén que aquesta situació es relaciona amb la integració sociolaboral dels pacients, i no es vincula tant amb contextos lúdics i recreatius, com passa amb algunes substàncies d'abús (Bell i col·l 2002).

Per altra banda, diversos estudis, sobre indicadors de normalització social, consideren un requisit necessari la possessió del permís de conduir per assolir els estàndards adequats (Battista, 1999).

Així doncs, es planteja un enorme dilema, perquè, d'una banda, els pacients són tractats amb metadona, d'acord amb les guies de pràctica clínica, amb l'objectiu de la màxima normalització possible i, de l'altra, la major part de la legislació i les normatives dels diferents països són restrictives amb relació a la conducció i l'ús de substàncies. Aquest dilema encara es complica més si es preveu l'existència de pacients amb patologia dual, que, a més a més del tractament amb metadona, tenen prescrits altres tractaments, com ara tractaments amb antipsicòtics, antidepressius, o ansiolítics (De Gier, 2003).

Malgrat aquest estat de la qüestió, d'estudis realitzats, per avaluar l'efecte que el tractament amb metadona té sobre la capacitat de conducció, no n'hi ha gaires, i tot i així, les metodologies utilitzades i les variables que cal avaluar no han estat homogènies. En aquest sentit, els estudis que s'han realitzat han estat fonamentalment de tipus epidemiològic i experimental (Simpson i col·l. 1992).

Pel que fa als epidemiològics són prioritàriament de dos tipus (Simpson i col·l. 1992):

- 1. Descriptius.** El seu objectiu és avaluar la magnitud del problema.
- 2. Analítics.** Intenten determinar els factors de risc implicats en els accidents.

Han estat publicats tres estudis de cohorts fins a l'actualitat. En cap dels tres hi havia diferències significatives quant a la freqüència d'accidents de subjectes

en tractament amb metadona, respecte de la de conductors de la població general (Babst i col·l. 1973; Blomberg i col·l. 1974; Maddux i col·l. 1977).

Els estudis experimentals, iniciats a partir de l'any 1975, pretenen descriure els efectes que les diferents dosis de metadona tenen sobre determinades variables psicomotores implicades en la conducció de vehicles de motor (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 1999; Berghaus, 2002).

Aquests estudis experimentals són controlats en diferents situacions (Vermeeren, 1995):

1. L'aplicació de tests de resposta psicomotora en el laboratori.
2. L'ús de simuladors de conducció en el laboratori.
3. La conducció de vehicles en un circuit tancat.
4. La conducció de vehicles en situació de trànsit real.

Les variables avaluades són, entre d'altres, el temps de reacció respecte del d'acceleració, la desacceleració i d'altres situacions imprevistes; la velocitat d'anticipació; el seguiment d'una trajectòria; el nivell de vigilància, etc. (Vermeeren, 1995; Berghaus, 2002; Rothenberg, 1997; Rothenberg, 1980a; Rothenberg, 1980b; Appel, 1982).

Les condicions experimentals són diverses: grups experimentals oberts; grup experimental i grup control; dosi i temps d'evolució del tractament amb metadona diversos, etc. (Vermeeren, 1995).

Alguns estudis calibren els efectes negatius d'aquesta substància en la conducció, però altres avaluen modificacions positives de paràmetres específics de l'aptitud per conduir (European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction, 1999; Berghaus, 2002; Rothenberg i col·l. 1997; Curran i col·l. 2001).

Les diferents condicions experimentals avaluades han estat les següents:

- a) Dosi única de metadona, en persones sense cap antecedent d'ús de substàncies.
Aquests estudis, que han utilitzat dosis de metadona d'entre 10 mg i 20 mg, han mostrat un increment en el temps de reacció, una disminució dels moviments de seguiment horitzontal d'una trajectòria i una disminució de la vigilància en els subjectes de l'estudi (Rothenberg i col·l. 1997; Rothenberg i col·l. 1980a; Rothenberg i col·l. 1980b; Jasinski i col·l. 1986).
- b) Dosi única de metadona en usuaris crònics d'opiacis.
Els efectes observats en la situació experimental anterior no han estat confirmats en els usuaris crònics d'opiacis. Es proposa com a possible explicació la presència de tolerància (Rothenberg i col·l. 1997; Curran i col·l. 2001).
- c) Efectes de la metadona en pacients en tractament de manteniment. No s'han observat desviacions significatives en els resultats dels tests realitzats (Kelley 1978; Moskowitz i col·l. 1985; 16).
- d) Capacitat de conducció de pacients en tractament de manteniment amb metadona, en comparació amb grups control abstinents.
En aquest tipus d'estudis, els resultats obtinguts han estat molt diversos i fins i tot contradictoris. Així, alguns estudis descriuen que els pacients en

tractament de manteniment amb metadona obtenen pitjors resultats en diferents paràmetres neuropsicològics i psicomotrius (manteniment de l'atenció, latència de la resposta, processament de la informació, memòria visual i verbal a curt termini, memòria visual i verbal a llarg termini, resolució de problemes, control del moviment, memòria de treball, presa de decisions, metamemòria, agudesa visual, acomodació, visió perifèrica, etc.) que els grups control. En altres estudis, els pacients en tractament de manteniment amb metadona, fins i tot, obtenen millors resultats que els grups control (Moskowitz i col·l. 1985; Gritz i col·l. 1975; Appel, 1976; Grevert i col·l. 1977; Kubitzki, 1997; Staak i col·l. 1993; Dittert i col·l. 1999; Specka i col·l. 2000; Darke i col·l. 2000; Mintzer i col·l. 2002; Hauri-Bionda i col·l. 1998).

- e) Comparació en les habilitats de conducció de pacients amb poc temps de tractament amb metadona i pacients de llarga evolució en el tractament. Els pacients de llarga evolució del tractament, i amb dosis elevades, obtenen pitjors resultats en paràmetres de memòria de processament (Grevert i col·l. 1977).

En conclusió, els resultats dels diferents estudis no semblen aportar una evidència substancial que la metadona modifiqui algunes funcions importants per a una conducció segura (De Gier, 2003).

No obstant això, la important diversitat dels subjectes inclosos en els estudis i la manca d'una metodologia estandaritzada per als diferents estudis experimentals obliguen a ser prudents en la generalització dels resultats (Krüger, 2003).

Se suggereix que les condicions necessàries, perquè un pacient en TMM pugui conduir sense risc, es donen si el pacient s'implica en el tractament de forma responsable, i si s'absté del consum d'altres medicaments no prescrits o de drogues i d'alcohol, de forma absoluta (Battista, 1999).

La major part dels autors recomanen que el permís de conduir d'aquests pacients tingui una validesa limitada en el temps i que els pacients siguin sotmesos a valoracions periòdiques d'aptituds (Mørland i col·l. 2002; De Gier, 2002).

La legislació espanyola vigent, a hores d'ara, en concret el Reial decret legislatiu 339/1990, de 2 de març, pel qual s'aprova el text articulat de la Llei sobre trànsit, circulació de vehicles de motor i seguretat viària (cap. 1, art. 12.1 i 12.3), així com el Reial decret 13/1992, de 17 de gener, pel qual s'aprova el reglament general de circulació per a l'aplicació i el desenvolupament del text articulat de la Llei sobre trànsit, circulació de vehicles de motor i seguretat viària (cap. 4, art. 21; cap. 5, art. 27 i 28) prohibeix la circulació per les vies objecte de la legislació sobre trànsit, circulació de vehicles de motor i seguretat viària, del conductor de vehicles de motor, ciclomotors i bicicletes, quan aquest ha ingerit o incorporat al seu organisme drogues tòxiques o estupefaents, o

es troba sota els efectes de medicaments o d'altres substàncies que alterin l'estat físic o mental apropiats per conduir sense perill.

A més, s'estableix l'obligatorietat de sotmetre's a proves per a la detecció de substàncies estupefaents, psicòtrops, estimulants o d'altres substàncies anàlogues, quan hi concorrin determinades circumstàncies.

Les infraccions al precepte legislatiu tenen consideració de molt greus (Llei 5/1997, de 24 de març, de reforma del text articulat de la Llei sobre trànsit, circulació de vehicles de motor i seguretat viària).

Quant a l'obtenció de l'autorització administrativa per conduir, el Reial decret 772/1997, de 30 de maig, pel qual s'aprova el Reglament general de conductors assenyala la necessitat de realitzar proves d'aptitud psicofísica, amb l'objectiu de comprovar que no existeix malaltia o deficiència que pugui suposar incapacitat per conduir, associada, entre d'altres, a trastorns mentals i de la conducta o a trastorns relacionats amb substàncies.

El Reial decret 1110/1999, de 25 de juny, pel qual es modifica l'article 41 del Reglament general de conductors, aprovat pel Reial decret 772/1992, de 30 de maig, preveu el procediment per a la declaració de pèrdua de vigència de l'autorització administrativa per conduir, quan el subjecte no compleix alguns dels requisits que sobre coneixements, habilitats, aptituds psicofísiques o comportaments s'exigeixen per atorgar l'esmentada autorització.

Capítol 25

Drets dels pacients

JAUME ROIG I LLAVERIA

La infecció per VIH va condicionar l'aparició de noves estratègies de contenció del problema generat per l'epidèmia d'heroïna i va accelerar la constatació de les insuficiències en les estratègies d'abordatge existents com, per exemple, el Programa lliure de drogues (PLLD). Els programes de substitució s'implementen amb l'objectiu de reduir els danys generats pel consum.

El consum ha estat i està estigmatitzat pel fet de deteriorar la personalitat, restringir la llibertat i alterar les relacions socials. La primera actitud davant aquest fenomen ha estat la condemna i el rebuig. El toxicòman havia estat considerat culpable d'una situació amenaçant i se li havien ofert dues alternatives: la reintegració social mitjançant l'abandonament o la consideració de marginat o pària social.

La via de control mitjançant drogues de substitució ha estat viable quan les conseqüències de la marginació han començat a plantejar problemes greus de seguretat i salut pública.

A hores d'ara, es comença a acceptar socialment que tractem un fenomen extremadament complex, en què intervenen factors genètics, biològics, socials, laborals, culturals, etc., que complica molt la distribució de responsabilitats i exigeix un major respecte social per als afectats. Lluny d'estigmatitzar-los cal una integració, respectar-los en els seus drets i ajudar-los si ho sol·liciten i és possible. Es tracta d'una nova actitud i exigència ètica.

La legislació espanyola sempre ha considerat objecte de sanció penal la producció i el tràfic de drogues il·legals. Les normes reguladores dels programes de substitució van començar tenint un caràcter molt restrictiu però, en l'actualitat, s'han implementat d'una manera generalitzada.

Així, ens trobem amb moltes persones que no poden o no volen abandonar el consum de drogues i no per aquest motiu hem de deixar de lluitar per conservar la seva qualitat de vida i la seva dignitat. El principi bàsic de tota la vida moral es troba en el respecte de la dignitat inherent a tot ésser humà (encara que siguin molt recriminables les seves accions). És per aquest motiu que no podem condemnar les persones dependents als opiacis i castigar-les amb la "no assistència", ni considerar l'abstinència com a condició prèvia a l'inici de qualsevol activitat assistencial.

Una actitud responsable respecte del tema de les drogues comporta acceptar un cert grau de dolor, frustració i fracàs com a elements ineludibles de la vida. Quan ens trobem amb persones dependents que volen i poden abandonar el consum, podem ajudar-les amb tots els mitjans amb què comptem, però en el cas d'altres, que no poden o no volen abandonar la seva dependència, hem de respectar-les com a persones que són i cuidar-les, intentant conservar tant com es pugui la seva qualitat de vida.

Hem d'assegurar-nos que tots els usuaris que entren en un TMM tenen un coneixement molt acurat de la substància que prendran (consentiment informat) i també pensem que el més ètic és que l'usuari conegui la dosi de metadona que prendrà.

És important anar reflexionant sobre algunes qüestions que es donen en els centres de tractament i que no estan resoltes com, per exemple: es poden donar motius per negar la inclusió d'un pacient en un TMM?; és ètica l'existència de les llistes d'espera?; són justes les expulsions d'un TMM per raons no mèdiques?

Les següents recomanacions estan extretes del Seminari Interdisciplinari d'Experts realitzat l'any 1998 a la FAD:

- Els tractaments de substitució constitueixen una alternativa terapèutica tant per al tractament de les drogodependències com també per a la reducció de riscos i danys associats. En l'estat actual dels nostres coneixements aquests tractaments són formes eficaces i imprescindibles d'assistència a molts drogodependents. En alguns casos, poden ser l'alternativa més eficaç. Els tractaments haurien de ser, doncs, una terapèutica accessible a tota persona que els necessita.
- L'eficàcia d'aquests tractaments ha de valorar-se pels beneficis que aporta a la mateixa persona dependent. D'aquí la importància que es realitzi sempre amb el consentiment informat i voluntari de les persones.
- Secundàriament, aquest tipus de tractament pot generar beneficis de divers ordre per a la col·lectivitat (major control dels problemes de salut pública, millora de l'ordre social, maneig més adequat de certes malalties infeccioses, etc.). Però la recerca de beneficis per a l'estructura social no ha d'anul·lar el respecte dels drets humans dels drogodependents.
- La instrumentació dels programes de substitució no hauria de limitar-se, quan això sigui possible, a la mera dispensació de la droga, sinó que aquesta hauria d'anar acompanyada de totes les altres mesures de tipus psicològic, social i de recolzament que permetin el millor desenvolupament de la vida social i humana d'aquestes persones, la conformació d'un millor projecte d'integració de la llibertat personal, i, si això és possible, l'eliminació de la situació de dependència.
- La incorporació del doble objectiu d'aquests programes en un únic model de compromís assistencial, referit a persones en situacions molt diferents, crea la necessitat d'individualitzar els plantejaments terapèutics.
- El desenvolupament estratègic d'aquests programes ha d'estar determinat pels objectius anteriorment exposats. Aquests objectius són els que han de marcar les exigències de dotació de personal, serveis i mitjans.
- Els programes de substitució han d'establir-se, fins i tot, encara que no sigui possible cobrir totes les exigències exposades anteriorment. La mera estratègia de substitució té efectes beneficiosos en molts casos, encara que no sigui possible complementar-la amb un adequat recolzament psicològic, social i humà. No obstant això, encara que l'estratègia de substitució mitjançant la dispensació controlada de la droga tingui en aquests casos precisos un efecte terapèutic, s'ha de treballar perquè l'assistència del drogodependent

cobreixi objectius més amplis i integrals, i abasti aspectes psicològics, socials, laborals i familiars. De fet, no cobrir aquests objectius més amplis, quan així ho demanda i requereix la situació del subjecte, és un dèficit assistencial important que cal evitar.

- En qualsevol cas, els programes de substitució tampoc poden veure's, per això mateix, com la solució definitiva dels problemes de la drogodependència, ni de la infecció pel VIH / sida entre usuaris de drogues.
- Per a l'adequat acompliment de tots els objectius anteriors són indispensables l'avaluació i la reavaluació, com més completes millor, de tots i cada un dels programes i de l'acompliment dels seus objectius, fugint de maximalismes i diferenciant nivells d'intervenció. Aquesta avaluació no ha de limitar-se al compliment d'objectius respecte als destinataris dels programes, sinó que ha de tenir en compte l'impacte i els efectes indesitjables possibles sobre els implicats, sobre l'entorn i sobre terceres parts afectades. S'hauran d'atendre contínuament aquests possibles efectes indesitjables.
- Com en tot recurs assistencial, i en coherència amb les responsabilitats socials de qualsevol intervenció humana, en els programes de substitució han de respectar-se uns límits en l'assistència; límits que mai no han d'estar marcats per intencions sancionadores de cara al subjecte, sinó per la defensa dels interessos del bé comú.
- Els programes de substitució són justificables èticament encara que no hi hagi problemes associats tan greus com el del VIH / sida. No obstant això, en les circumstàncies actuals, la implantació i l'accessibilitat d'aquests programes i de tots aquells que persegueixen també una reducció real dels riscos i danys associats constitueixen una prioritat preventiva i terapèutica de primer ordre.
- El rebuig absolut i indiscriminat dels programes de substitució ha de considerar-se no només tècnicament incorrecte sinó també èticament inadequat o imprudent.

1. El consentiment informat

El document del consentiment informat (DCI) informa els pacients de la naturalesa, els objectius, riscos i beneficis dels procediments diagnòstics i terapèutics convenients per al seu cas per poder prendre les decisions més adequades i de manera lliure.

La dimensió ètica de la relació metge-pacient requereix, primerament i juntament amb l'aspecte tècnic, un tracte humà basat en la seva llibertat o decisió amb un previ coneixement del risc que la decisió comporta. El DCI garanteix al pacient el seu dret d'autonomia personal i de decisió sobre el seu propi cos.

1.1. Definició, importància i implicacions del DCI

El DCI és el compliment per part del metge de l'exigència de deixar constància escrita de l'explicació que ha facilitat a un pacient a fi i efecte que aquest

emeti un consentiment vàlid amb relació a les decisions clíniques que se li apliquen.

Els metges tenen l'obligació, per tant, de prestar una assistència tècnica de qualitat com també de respectar i protegir la resta dels drets, que a més del dret a la vida i la integritat física i psíquica, poden resultar afectats amb la prestació de l'assistència (llibertat religiosa, intimitat, imatge, autonomia, etc.).

Aquesta exigència garanteix el dret d'autonomia personal i de decisió sobre el propi cos del pacient.

Conseqüentment, la importància del DCI rau en el fet que és una activitat i un mitjà de prova del compliment de l'obligació d'informar sobre qualsevol aspecte i de no tractar cap pacient sense la seva autorització prèvia. Alhora té l'efecte jurídic de traslladar la responsabilitat al pacient, i, per tant, determina la seva obligació d'haver de suportar els danys que se li derivin per l'aparició de qualsevol fet o circumstància assistencial previsible però inevitable lligada al seu procés patològic o a la intervenció mèdica aplicada, dels quals ha estat prèviament informat amb constància al DCI.

És un dret del pacient l'accés a la seva història clínica, i a decidir sobre les actuacions clíniques que l'afecten, després d'haver rebut la informació adequada sobre: procés, riscos típics i personalitzats, molèsties, efectes secundaris possibles, posologia i característiques de la substància.

QUÈ s'ha d'informar? Segons la Llei, la informació ha d'incloure: els riscos típics i els personalitzats, les molèsties i els efectes secundaris possibles. La informació ha d'ampliar-se, tant com es pugui, si la intervenció mèdica té una finalitat no curativa, o si el binomi beneficis que esperen obtenir-se i riscos de la intervenció és similar.

En la resta de situacions, els requeriments d'extensió i contingut de la informació es relativitzen proporcionalment a la necessitat clínica de la intervenció, arribant a la situació d'urgència en la qual no es requereix cap tipus d'informació prèvia.

COM s'ha d'informar? Resulta imprescindible que tota la informació s'expressi i es redacti en un llenguatge assequible i comprensible per al pacient. Cal considerar que la rellevància estadística no es correspon amb la rellevància clínica, i que aquesta és l'única que el pacient pot valorar.

QUAN s'ha d'utilitzar? És necessari que els metges entenguin que la història clínica continua sent el lloc físic per antonomàsia per registrar els processos d'informació i consentiment.

És recomanable que els metges adquireixin l'hàbit d'incloure en els fulls d'evolució clínica, els comentaris i les anotacions sobre què parlen amb els seus pacients perquè els fulls tenen valor probatori a efectes jurídics.

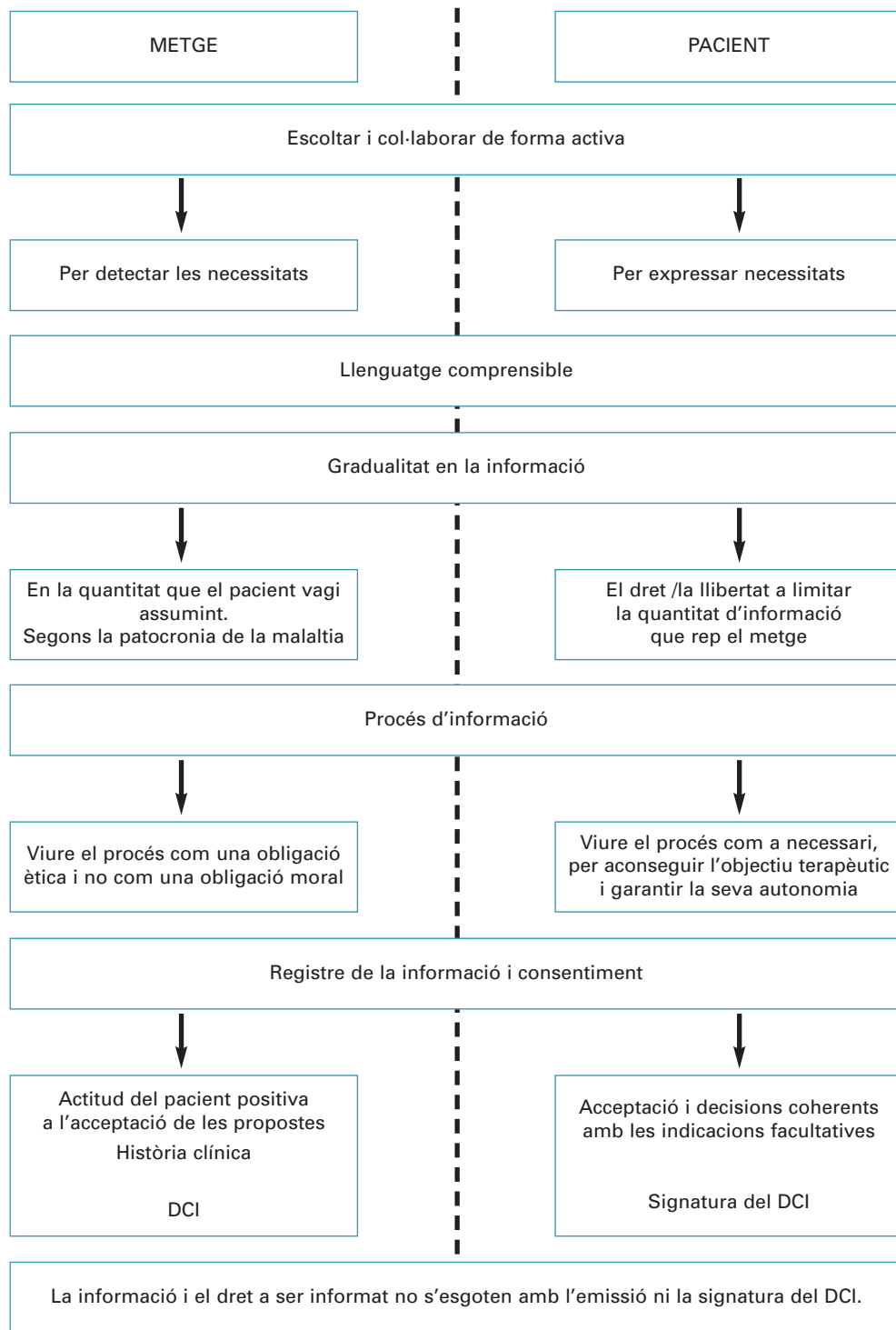
Conseqüentment, es pot concloure que un formulari escrit de DCI independent dels fulls d'evolució clínica (història clínica) haurà d'utilitzar-se sempre que es realitzin procediments invasors o que suposin riscos i inconvenients notoris i previsibles, susceptibles de repercutir de forma important en les activitats de la vida quotidiana, per exemple, prescripció d'interdictor, etc.

1.2. Consells pràctics

Com ha de ser un document de consentiment informat per tenir en compte tots els requeriments legals i jurídics?

- S'aconsella no utilitzar impresos. Cas de fer-ho s'han d'adaptar a les situacions més habituals en el nostre àmbit laboral (prescripció de metadona) i haurien d'estar consensuats per tot l'equip terapèutic.
- S'aconsella la incorporació del text del DCI a l'ordinador personal del metge.
- Cal individualitzar aquest text per a cada pacient i complementar-ne el contingut segons les dades que constin a la història clínica corresponent.
- Cal que el contingut (extensió) de la informació mèdica que s'hi incorpora s'ajusti a les recomanacions vigents que trobareu en aquest capítol.
- Cal tenir en compte que, en cap cas, s'inclouran al DCI, clàusules d'exoneració de la responsabilitat.

Figura 1. Algorisme d'actuació en el procés d'informació en la relació metge-pacient



Referències

- ABBOTT PJ, MOORE B, DELANEY H, WELLER S. Retrospective analyses of additional services for methadone maintenance patients. *J Subst Abuse Treat* 1999; 17: 129-37.
- ABDUL-QUADER AS, FRIEDMAN SR, DES JARLAIS D, MARMOR MM, MASLANSKY R, BARTELME S, Methadone maintenance and behavior by intravenous drug users that can transmit HIV. *Contemp Drug Probl* 1987; 14: 425-34.
- ACORD DE SCHENGEN.URL:<http://www.mir.es/extranje/schengen/acuschen.htm>
- AHMAD B, MUFTI KA, FAROOQ S. Psychiatric comorbidity in substance abuse (opioids). *J Pak Med Assoc* 2001 May; 51(5): 183-6.
- ALLEN LV, STILES ML. Specificity of the EMIT drug abuse urine assay methods. *Clin Toxicol* 1981; 18: 1043-65.
- ALONSO J, PRIETO L, ANTO JM. The Spanish version of the Nottingham Health Profile: a review of adaptation and instrument characteristics. *Qual Life Res* 1994; 3: 385-93.
- ALTICE FL, FRIEDLAND GH, COONEY EL. Nevirapine induced opiate withdrawal among injection drug users with HIV infection receiving methadone. *AIDS* 1999; 13: 957-62.
- AMERICAN PSYCHIATRIC ASSOCIATION (APA). *Guía clínica para el tratamiento de los trastornos por consumo de sustancias: alcohol, cocaína, opiáceos*. Barcelona: Ars Médica; 2001.
- AMERICAN THORACIC SOCIETY. Treatment of tuberculosis and tuberculosis infection in adults and children. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149: 1358-74.
- ANGELO HR, BECK N, KRISTENSEN K. Enantioselective high-performance liquid chromatographic method for the determination of methadone and its main metabolite in urine using an AGP and a C8 column coupled serially. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1999; 724: 35-40.
- ANGLIN MD, ALMOG IJ, FISHER DG, PETERS KR. Alcohol use by heroin addicts: evidence for an inverse relationship study of methadone maintenance and drug-free treatment samples. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1989; 15: 191-207.
- AOKI K, SHIKAMA Y, YOSHIDA T, KUROIWA Y. Enzyme-linked immunosorbent assay and latex agglutination inhibition reaction test for cocaine and benzoylecgonine in urine. *Forensic Sci Int* 1996; 77: 151-7.
- AOKI K, SHIKAMA YS, KOKADO A, YOSHIDA T, KUROIWA Y. Enzyme-linked immunosorbent assay and latex agglutination inhibition reaction test for morphine in urine. *Forensic Sci Int* 1996; 81: 125-32.
- APPEL PW, GORDON NB. Digit-symbol performance in methadone-treated ex-heroin addicts. *Am J Psychiatry* 1976; 133: 1337-9.
- APPEL PW. Sustained attention in methadone patients. *Int J Addict* 1982; 17: 1313-27.
- ARMBRUSTER DA, HUBSTER EC, KAUFMAN MS, RAMON MK. Cloned enzyme donor immunoassay (CEDIA) for drugs-of-abuse screening. *Clin Chem* 1995; 41: 92-8.
- ARMBRUSTER DA, KROLAK JM. Screening for drugs of abuse with the Roche ONTRAK assays. *J Anal Toxicol* 1992; 16: 172-5.
- ASHTON J, SEYMOUR H. *The new public health*. Milton Keynes: Open University Press; 1988.
- AUSTRIALIAN GOVERNMENT. Department of Health and Ageing. [homepage on the Internet] Sidney: The Government; copyright 1998-2003 [updated 15 may 2003]. *Handbook for*

- medical practitioners and other health care workers on alcohol and other drug problems. Drugs in pregnancy. URL disponible:
http://www.health.gov.au/pubs/drug/alc_hand/alc_c12.htm
- DRUMMER OH, OPESKIN K, SYRJANEN M, CORDNER SM. Methadone toxicity causing death in ten subject starting on a methadone maintenance program. *Am J Forensic Med Pathol* 1992;13:346-50.
- AVANTS SK, MARGOLIN A, KOSTEN TR, ROUNSAVILLE BJ, SCHOTTENFELD RS. When is less treatment better? The role of social anxiety in matching methadone patients to psychosocial treatments. *J Consult Clin Psychol* 1998; 66: 924-31.
- AVANTS SK, MARGOLIN A, SINDELAR JL, ROUNSAVILLE BJ, SCHOTTENFELD R, STINE S. et al. Day treatment versus enhanced standard methadone services for opioid-dependent patients: a comparison of clinical efficacy and cost. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 27-33.
- AVILA JJ, ÁLVAREZ A. Tratamiento de los trastornos comórbidos en pacientes dependientes de opiáceos. *Monografías Psiquiat* 1999; 4: 41-8.
- BABST DV, NEWMAN S, GORDON N, WARNER A. Driving records of methadone maintenance patients in New York State. *J Drug Issues* 1973; 3: 285-92.
- BAIKER C, SERRANO L, LINDNER B. Hypochlorite adulteration of urine causing decreased concentration of delta 9-THC-COOH by GC/MS. *J Anal Toxicol* 1994; 18: 101-3.
- BALL JC, CORTY E, ERDLER DL, NURCO DN. Major patterns of polydrug abuse among heroin addicts. En: Harris L.S. (Ed.). Proceedings of the 47th Annual Scientific Committee on Problems: problems of drug dependence, 1985. *NIDA Res Monogr Series* N° 67; 1986. p. 256-62.
- BALL JC, ROSS A. *The effectiveness of methadone maintenance treatment: Treatment: Patients, Programs, Services, and Outcome*. New York: Springer-Verlag; 1991.
- BALL W, LICHTENWALNER M. Ethanol production in infected urine. *N Engl J Med* 1979; 301: 614.
- BAÑO MD, LÓPEZ ML, AGUJETAS M, MILLÁN I, GULLEM JL. Niveles plasmáticos de metadona. Resultados después de 15 meses de seguimiento en el Programa Municipal de Drogas de Majadahonda. *Adicciones* 2001; 13: 17-30.
- BANYS P, TUSEL DJ, SEES KL, REILLY PM, DELUCCHI LL. Low (40 mg) vs. high (80 mg) dose methadone in a 180-day heroin detoxification programme. *J Subst Abuse Treat* 1994; 11: 225-32.
- BARNETT PG, RODGERS JH, BLOCH DA. A meta-analysis comparing buprenorphine to methadone for treatment of opiate dependence. *Addiction* 2001; 96: 683-90.
- BATEL P. Addiction and schizophrenia. *Eur Psychiatry* 2000; 15: 115-22.
- BATTISTA HJ. Substitution programme (methadone) and driving ability. Road traffic and driving. *Proceedings seminar of the Co-operation Group to Combat Drug Abuse and Illicit Trafficking in Drugs* (Pompidou Group). Strasbourg, France: Council of Europe Publishing; 1999. p. 287-92.
- BAUGH LD, ALLEN EE, LIU RH, LANGNER JG, FENTRESS JC, CHADHA SC. et al. Evaluation of immunoassay methods for the screening of cocaine metabolites in urine. *J Forensic Sci* 1991; 36: 79-85.
- BEAUVERIE P, TABURET MC, DESSALLES V, FURLAN V, TOUZEAU D. Therapeutic drug monitoring of methadone in HIV-infected patients receiving protease inhibitors. *AIDS* 1998; 12: 2510-1.
- BECK O, BOREUS LO, LAFOLIE P, JACOBSSON G. Chiral analysis of methadone in plasma by high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr* 1991; 570: 198-202.

- BELL J, CAPLEHORN JR, McNEIL DR. The effect of intake procedures on performance in methadone maintenance. *Addiction* 1994; 89: 463-71.
- BELL J, DIGIUSTO E, BYTH K. Who should receive methadone maintenance? *Br J Addict* 1992; 87: 689-94.
- BELL J, DRU A, FISCHER B, LEVIT S, SARFRAZ MA. Substitution therapy for heroin addiction. *Subst Use Misuse* 2002; 37: 1149-78.
- BELLIS DJ. Reduction of AIDS risk among 41 heroin addicted female street prostitutes: effects of free methadone maintenance. *J Addictive Dis* 1993; 12: 7-23.
- BERGHAUS G. Methadon-Substitution und Fahrsicherheit/Fahreignung - Überblick über die experimentellen Forschungsergebnisse. *Suchtmed* 2002; 4: 169-74.
- BERMEJO AM, LUCAS AC, TABERNERO MJ. Saliva/plasma ratio of methadone and EDDP. *J Anal Toxicol* 2000; 24: 70-2.
- BERMEJO AM, SEARA R, DOS SANTOS LUCAS AC, TABERNERO MJ, FERNANDEZ P, MARSILI R. Use of solid-phase microextraction (SPME) for the determination of methadone and its main metabolite, EDDP, in plasma by gas chromatography-mass spectrometry. *J Anal Toxicol* 2000; 24: 66-9.
- BICKEL WK, AMASS L. The relationship of mean daily blood alcohol levels to admission MAST, clinic absenteeism and depression in alcoholic methadone patients. *Drug Alcohol Depend* 1993; 32: 113-8.
- BLOMBERG RD, PREUSSER DF. Narcotic use and driving behaviour. *Accid Anal Prev* 1974; 6: 23-32.
- BORG L, KREEK MJ. Clinical problems associated with interactions between methadone pharmacotherapy and medications used in the treatment of HIV-1-positive and AIDS patients. *Curr Opin Psychiatry* 1995; 8: 199-202.
- BOUDORIS J. Criminality and addiction. *Int J Addict* 1976; 11: 951-66.
- BRADY KT, SONNE SC, ANTON R, BALLENGER JC. Valproate in the treatment of acute bipolar affective episodes complicated by substance abuse: a pilot study. *J Clin Psychiatry* 1995a; 56(3): 118-21.
- BRADY KT, SONNE SC. The relationship between substance abuse and bipolar disorder. *J Clin Psychiatry*. 1995b; 56(3): 19-24.
- BRIZER DA, HARTMAN N, SWEENEY J, MILLMAN RB. Effect of methadone plus neuroleptics on treatment-resistant chronic paranoid schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1985 Sep; 142(9): 1106-7.
- BROONER RK, KING VL, KIDORF M, SCHMIDT CW JR, BIGELOW GE. Psychiatric and substance use comorbidity among treatment-seeking opioid abusers. *Arch Gen Psychiatry* 1997 Jan; 54(1): 71-80.
- BROWN GA, NEYLAN D, REYNOLDS WJ, SMALLDON KW. The stability of ethanol in stored blood. Important variables and interpretation of results. *Anal Chim Acta* 1973; 66: 271-83.
- BROWN LS, SAWYER RC, LI R, COBB MN, COLBORN DC, NARANG PK. Lack of a pharmacologic interaction between rifabutin and methadone in HIV-infected former injecting drug users. *Drug Alcohol Depend* 1996;43:71-7.
- BUCKLEY P, THOMPSON P, WAY L, MELTZER HY. Substance abuse among patients with treatment-resistant schizophrenia: characteristics and implications for clozapine therapy. *Am J Psychiatry* 1994 Mar;151(3):385-9.
- BUCKLEY PF. Substance abuse in schizophrenia: a review. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 3:26-30.

- CACCIOLA JS, RUTHERFORD MJ, ALTERMAN AI, MCKAY JR, SNIDER EC. Personality disorders and treatment outcome in methadone maintenance patients. *J Nerv Ment Dis* 1996 Apr;184(4):234-9.
- CALIFORNIA SOCIETY OF ADDICTION MEDICINE. *Guideline for the role and responsibilities of physicians in narcotic treatment programs*;1998.
- CALSYN DA, SAXON AJ. An innovative approach to reducing cannabis use in a subset of methadone maintenance clients. *Drug Alcohol Depend* 1999;53(2):167-9.
- CANADIAN CENTRE ON SUBSTANCE ABUSE (CCSA) National Working Group on Policy. *Harm reduction: Concepts and practice*. A policy discussion paper. Ottawa: Canadian Centre on Substance Abuse;1996.
- CAPLAN YH, LEVINE B. Abbott phencyclidine and barbiturates abused drug assays: evaluation and comparison of ADx FPIA, TDx FPIA, EMIT, and GC/MS methods. *J Anal Toxicol* 1989;13:289-92.
- CAPLEHORN JR, BELL J. Methadone dosage and retention of patients in maintenance treatment. *Med J Aust*. 1991;154:195-9.
- CAPLEHORN JR, DALTON MS, HALDAR F, PETRENAS AM, NISBET JG. Methadone maintenance and addicts' risk of fatal heroin overdose. *Subst Use Misuse* 1996 Jan;31(2):177-196.
- CAPLEHORN JR, HARTEL DM, IRWIG L. Measuring and comparing the attitudes and beliefs of staff working in New York methadone maintenance clinics. *Subst Use Misuse* 1997;32:399-413.
- CAPLEHORN JR, IRWIG L, SAUNDERS JB. Attitudes and beliefs of staff working in methadone maintenance clinics. *Subst Use Misuse* 1996;31:437-52.
- CAPLEHORN JR, IRWIG L, SAUNDERS JB. Physicians' attitudes and retention of patients in their methadone maintenance programs. *Subst Use Misuse* 1996;31:663-77.
- CAPLEHORN JR, LUMLEY TS, IRWIG L. Staff attitudes and retention of patients in methadone maintenance programs. *Drug Alcohol Depend* 1998;52(1):57-61.
- CAPLEHORN RM, LUMLEY TS, IRWIG L, SAUNDERS JB. Changing attitudes and beliefs of staff working in methadone maintenance programs. *Aust N Z J Public Health* 1998;22:505-8.
- CARBALLO-DIEGUEZ A, SAHS J, GOETZ R, SADR WE, SORELL S, GORMAN J. The effect of methadone on immunological parameters among HIV-positive and HIV-negative drug users. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1994;20:317-29.
- CAREY KB, PURNINE DM, MAISTO SA, CAREY MP. Assessing readiness to change substance abuse: A critical review of instruments. *Clinical Psychology: Science and Practice*. 1999;6:245-266.
- CARPENTER CL, LONGSHORE D, ANNON K, ANNON JJ, ANGLIN MD. Prevalence of HIV-1 among recent arrestees in Los Angeles County, California: serial cross-sectional study, 1991-1995. *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1999;21:172-7.
- CASAS M, GUTIÉRREZ M, GIBERT J, BOBES J, RONCERO C, OCTAVIO I. Seguridad y tolerancia de risperidona en el tratamiento de pacientes con abuso y dependencia de opiáceos y trastornos psicóticos. *Actas Esp de Psiquiatr* 2001;29(6):380-5.
- CATALANO RF, GAINEY RR, FLEMING CB, HAGGERTY KP, JOHNSON NO. An experimental intervention with families of substance abusers: One-year follow-up of the focus on families project. *Addiction*. 1999;94:241-254.
- CAYLÀ JA, MARCO A, BEDOYA A, GUERIC ASSOCIATION (APA). etet(art al. Differential characteristics of AIDS patients with a history of imprisonment. *Int J Epidemiol* 1995;24:1188-96.

- CDC. Hepatitis B virus: a comprehensive strategy for eliminating transmission in the United States through childhood immunization: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1991;40 (Nº RR-13):1-25.
- CDC. HIV prevention through early detection and treatment of other sexually transmitted diseases – United States. *MMWR* 1998; 47 (Nº RR-12): 1-24.
- CDC. Initial therapy for tuberculosis in the era of multidrug resistance. Recommendations of the Advisory Council for the Elimination of Tuberculosis. *MMWR* 1993; 42 (Nº RR-7): 1-8.
- CDC. Prevention of hepatitis A through active or passive immunization. recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 1996; 45: (Nº RR-15) 1-30.
- CERVERA G, VALDERRAMA JC, BOLINCHES F, MARTÍNEZ J. Pauta de desintoxicación frente a estabilización y mantenimiento con metadona en adictos a opiáceos con trastornos de personalidad. *Psiquiatría biológica* 1997;4(5):181-186.
- CHANG RB, SMITH WA, WALKIN E, REYNOLDS PC. The stability of ethyl alcohol in forensic blood specimens. *J Anal Toxicol* 1984;8:66-7.
- Changes to the testing cut-off levels for opiates for federal workplace drug testing programs. *Fed Regist* 1995;60:57587.
- CHEN XH, FRANKE JP, WIJSBEEK J, DE ZEEUW RA. Determination of basic drugs extracted from biological matrices by means of solid-phase extraction and wide-bore capillary gas chromatography with nitrogen-phosphorus detection. *J Anal Toxicol* 1994;18:150-3.
- CHING MS et al. Stability of methadone mixture with methylhydroxybenzoate as a preservative. *Aust J Hosp Pharmacy* 1989;19(3):159-161.
- CHUTUAPE MA, SILVERMAN K, STITZER M. Contingent reinforcement sustains post-detoxification abstinence from multiple drugs: a preliminary study with methadone patients. *Drug Alcohol Depend* 1999;54(1):69-81.
- CHUTUAPE MA, SILVERMAN K, STITZER ML. Effects of urine testing frequency on outcome in a methadone take-home contingency program. *Drug Alcohol Depend* 2001; 62(1):69-76.
- CHUTUAPE MA, SILVERMAN K, STITZER ML. Survey assessment of methadone treatment services as reinforcers. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1998;24(1):1-16.
- CHUTUAPE MA, SILVERMAN K, STITZER ML. Use of methadone take-home contingencies with persistent opiate and cocaine abusers. *J Subst Abuse Treat* 1999;16(1):23-30.
- CLARKE SM, MULCAHY FM, TJIA J, REYNOLDS HE, GIBBONS SE. The pharmacokinetics of methadone in HIV –positive patients receiving the non-nucleoside reverse transcriptase inhibitor efavirenz. *Br J Clin Pharmacol* 2001Mar;51(3):213-217.
- CLEELAND R, CHRISTENSON J, USATEGUI-GOMEZ M, HEVERAN J, DAVIS R, GRUNBERG E. Detection of drugs of abuse by radioimmunoassay: a summary of published data and some new information. *Clin Chem* 1976;22:712-25.
- CLEVELAND WH, BOWLES B, HICKS W, BURKS C, ROGERS KD. Outcomes of methadone treatment of 300 innercity addicts. *Public Health Reports* 1974;89:563-8.
- CODY JT, VALTIER S, KUHLMAN J. Analysis of morphine and codeine in samples adulterated with Stealth. *J Anal Toxicol* 2001;25:572-5.
- COLLÈGE DES MÉDECINS DU QUÉBEC. Ordre des Pharmaciens du Québec. *The use of Methadone in the treatment of opiate addiction*. Febrer 2000.

- COMPTON WM, LAMB RJ, FLETCHER BW. Results of the NIDA treatment demonstration grants cocaine workgroup: characteristics of cocaine users and HIV risk behaviors. *Drug Alcohol Depend* 1995;37(1):1-6.
- CONDELLI WS. Strategies for increasing retention in methadone programs. *J Psychoactive Drugs* 1993;25:143-7.
- CONE EJ, HILLSGROVE MJ, JENKINS AJ, KEENAN RM, DARWIN WD. Sweat testing for heroin, cocaine, and metabolites. *J Anal Toxicol* 1994;18:298-305.
- CONE EJ, LANGE R, DARWIN WD. In vivo adulteration: excess fluid ingestion causes false-negative marijuana and cocaine urine test results. *J Anal Toxicol* 1998;22:460-73.
- CONE EJ, WELCH P, MITCHELL JM, PAUL BD. Forensic drug testing for opiates: Detection of 6-acetylmorphine in urine as an indicator of recent heroin exposure; drug and assay considerations and detection times. *J Anal Toxicol* 1991;15:1-7.
- CONNORS GJ, DONOVAN DM, DICLEMENTE CC. *Substance abuse and the stages of change: Selecting and planning interventions*. New York: Guilford Press; 2001.
- Conveni de col·laboració entre el Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya, el CatSalut i el Consell de Col·legis Farmacèutics de Catalunya, signat el 3 de juliol de 1998.
- CURRAN HV, KLECKMAN J, BEARN J, STRANG J, WANIGARATNE S. Effects of methadone on cognition, mood and craving in detoxifying opiate addicts: a dose-response study. *Psychopharmacology* 2001;154:153-60.
- CUSHMAN P. Methadone maintenance in hard-core criminal addiction: economic effects. *N Y State J Med*. 1971;71:1768-74.
- CUSHMAN P. Methadone maintenance treatment of narcotic addiction: analysis of police records of arrests before and during treatment. *N Y State J Med*. 1972 Jul 1;72(13):1752-5.
- CUSHMAN P. Ten years of methadone maintenance treatment: some clinical observations. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1977;4:543-553.
- D'AUNNO T, VAUGHN TE. Variations in methadone treatment practices. Results from a National Study. *JAMA* 1992;267:553-8.
- DARKE S, SIMS J, McDONALD S, WICKS W. Cognitive impairment among methadone maintenance patients. *Addiction* 2000;95:687-95.
- DARKE S, SWIFT W, HALL W, ROSS M. Drug use, HIV risk-taking and psychosocial correlates of benzodiazepines use among methadone maintenance clients. *Drug Alcohol Depend* 1993;34:67-70.
- DARKE S, SWIFT W, HALL W. Prevalence, severity and correlates of psychological morbidity among methadone maintenance clients. *Addiction* 1994;89:211-7.
- DAVIS GL, RODRIGUE JR. Treatment of chronic hepatitis C in active drug users. *N Engl J Med* 2001; 345:215-7.
- DE GIER JJ. Methadone and Driving. *Problems raised related to driving under the influence of methadone or other substances*. Strasbourg, France: Pompidou Group, Council of Europe, Social Cohesion;2003.
- DE GIER JJ. *Problems raised by the use/abuse of psychoactive drugs by drivers. Report on the situation in 24 European countries*. Strasbourg, France: Pompidou Group, Council of Europe;2002.
- DE LA FUENTE L. Programas de reducción de daños en consumidores de drogas. *Manejo de pacientes en tratamiento con metadona en centros penitenciarios*. Madrid: Ministerio del Interior y Ministerio de Sanidad y Consumo; 2001.

- DE LA TORRE R, SEGURA J, CORCIONE S, DE ZEEUW R, WILLIAMS J. Recomendaciones para la fiabilidad en la detección de drogas de abuso en orina en el ámbito de la Unión Europea, de especial aplicación en el medio laboral (Diciembre 1996). *Rev Toxicol* 1997;14:16-21.
- DEAN-GAITOR HD, FLEMING PL. Epidemiology of AIDS in incarcerated persons in the United States, 1994-1996. *AIDS* 1999;13:2429-35.
- DEANGELIS GG, MCCASLIN C, KAPLAN S, UNGERLEIDER JT. The impact of methadone and drug-free treatment on criminal behavior. *Drug Alcohol Depend* 1975/76;1:399-413.
- DELEGACIÓN DEL GOBIERNO PARA EL PLAN NACIONAL SOBRE DROGAS. *Plan Nacional sobre Drogas. Memoria año 1999*. Madrid: Ministerio del Interior;2000.
- DEPARTMENT OF HEALTH SCOTTISH OFFICE. Welsh Office & Department of Health and Social Services Northern Ireland. *Drug misuse and Dependence Guidelines on Clinical Management*. Colegate, Norwich: Department of Health on behalf of the Controller of her Majesty's Stationery Office;1999.
- DEXTRAZE P, GRIFFITHS WC, CAMARA P, AUDETTE L, ROSNER M. Comparison of fluorescence polarization immunoassay, enzyme immunoassay, and thin-layer chromatography for urine cannabinoid screening. Effects of analyte adsorption and vigorous mixing of specimen on detectability. *Ann Clin Lab Sci* 1989;19:133-8.
- DITBERT S, NABER D, SOYKA M. Methadonsubstitution und Fahrtauglichkeit. *Nervenarzt* 1999;70:457-62.
- DOLAN KA, WODAK A. HIV transmission in a prison system in an Australian State. *Med J Aust* 1999;1:14-7.
- DOLE VP, NYSWANDER M. A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction: a clinical trial with methadone hydrochloride. *JAMA* 1965;193:80-84.
- DOLE VP, NYSWANDER ME, WARNER A. Successful treatment of 750 criminal addicts. *JAMA* 1968;12:2708-11.
- DOLE VP, ROBINSON W, ORRACA J, TOWNS E, SEARCY P, CAINE E. Methadone treatment and randomly selected criminal addicts. *N Engl J Med* 1969;280:1372-5.
- DROST RH, PLOMP TA, MAES RA. EMIT-st drug detection system for screening of barbiturates and benzodiazepines in serum. *J Toxicol Clin Toxicol* 1982;19:303-12.
- DUFOUR A, ALANY M, POULIN C, ALLARD F, NOEL L, TROTTIER G. al. Prevalence and risk behaviours for HIV injection among inmates of a provincial prison in Quebec city. *AIDS* 1996;10:1009-15.
- DUPONT RL, KATON RN. Development of a heroin-addiction treatment program. *JAMA* 1971;216:1320-4.
- DURO P, CASAS M. Programas de mantenimiento con agonistas opiáceos. En: Cadafalch J, Casas M (eds): *El paciente heroinómano en el Hospital General*. Madrid: PNSD; 1993.
- EAP CB, BOURQUIN M, MARTIN J, SPAGNOLI J, LIVOTI S, POWELL K. et al. Plasma concentrations of the enantiomers of methadone and therapeutic response in methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend* 2000 Dec 22;61(1):47-54.
- EDWARDS A, CURTIS S, SHERRARD J. Survey of risk behaviour and HIV prevalence in a English prison. *Int J STD AIDS* 1999;7:464-6.
- EDWARDS C, FYFE MJ, LIU RH, WALIA AS. Evaluation of common urine specimen adulteration indicators. *J Anal Toxicol* 1993;17:251-2.
- EDWARDS ED, GOLDNER NS. Criminality and addiction: decline of client criminality in a methadone treatment program. En: Senay, E. i Shorty, V. (eds). *Developments in the field of drug abuse*. Cambridge (MA): Schenkman; 1975, p.878-885.

- EKLUND C, HILTUNEN AJ, MELIN L, BORG S. Abstinence fear in methadone maintenance withdrawal: a possible obstacle for getting off methadone. *Subst Use Misuse* 1997;32(6):779-92.
- ELSOHLY HN, ELSOHLY MA, STANFORD DF. Poppy seed ingestion and opiates urinalysis: a closer look. *J Anal Toxicol* 1990;14:308-10.
- ERICKSON PG. Introduction: the three phases of harm reduction. An examination of emerging concepts, methodologies, and critiques. *Subst Use Misuse* 1999;34(1):1-7.
- EUROPEAN MONITORING CENTRE FOR DRUGS AND DRUG ADDICTION. Literature review on the relation between drug use, impaired driving and traffic accidents (CT.97.EP.14). Lisbon: *EMCDDA* publishing; 1999.
- FARRÉ M, MAS A, TORRENS M, MORENO V, CAMÍ J. Retention rate and illicit opioid use during methadone maintenance interventions: a meta-analysis. *Drug Alcohol Depend* 2002; 65:283-290.
- FARRELL M, HOWE S, VESTER A I COLS (EDS). Insights: Reviewing Current Practice in Drug Substitution Treatment in European. Luxemburgo *EMCCDA*; 2000. p.106-18.
- FARRELL M, WARD J, MATTICK R, HALL W, STIMSON GV, DES JARLAIS D. al. Fortnightly Review: Methadone maintenance treatment in opiate dependence: a review. *BMJ* 1994;309:997-1001.
- FELDER C, UEHLINGER C, BAUMANN P, POWELL K, EAP CB. Oral and intravenous methadone use: some clinical and pharmacokinetic aspects. *Drug Alcohol Depend* 1999; 55(1-2):137-43.
- FERNÁNDEZ JJ, GONZÁLEZ MP, SAÍZ PA, GUTIÉRREZ E, BOBES J. Influencia de los trastornos psiquiátricos en la efectividad de un programa de tratamiento prolongado con metadona. *Actas Esp de Psiquiatr* 2001;29(4):228-232.
- FERNÁNDEZ JJ. Methadone maintenance programs effectiveness. An outcome evaluation studies review. *Med Clin* 2001;116(4):150-4.
- FERRARA SD, TEDESCHI L, CASTAGNA F, MARIGO M. Comparison of GLC-EMIT analysis for the assay of methadone and its major metabolite in urine. *Forensic Sci* 1978; 11:181-8.
- FINNEGAN LP. Neonatal abstinence Syndrome. : Nelson NM. Ed. *Current Therapy In Neonatal-Perinatal Medicine*. Philadelphia: BC Becker, Inc; 1990.
- FLETCHER SM. Urine screening for drugs by EMIT. *J Forensic Sci Soc* 1981; 21:327-32.
- FOGERSON R, SCHOENDORFER D, FAY J, SPIEHLER V. Qualitative detection of opiates in sweat by EIA and GC-MS. *J Anal Toxicol* 1997;21:451-8.
- FOSTER DJ, SOMOGYI AA, BOCHNER F. Stereoselective quantification of methadone and its major oxidative metabolite, 2-ethylidene-1,5-dimethyl-3,3-diphenylpyrrolidine, in human urine using high-performance liquid chromatography. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 2000;744:165-76.
- FOUNTAIN J, STRANG J, GOSSOP M, FARRELL M, GRIFFITHS P. Diversion of prescribed drugs by drug users in treatment: analysis of the UK market and new data from London. *Addiction* 2000;95(3):393-406.
- FRANCOM P, ANDRENYAK D, LIM HK, BRIDGES RR, FOLTZ RL, JONES RT. Determination of LSD in urine by capillary column gas chromatography and electron impact mass spectrometry. *J Anal Toxicol* 1988;12:1-8.
- FRARE F, PERUGI G. Managing benzodiazepine withdrawal. *Heroin Add &Rel Clin Probl* 2000;2(2):1-18.
- FRASER AD, BRYAN W. Evaluation of the Abbott TDx serum benzodiazepine immunoassay for the analysis of lorazepam, adinazolam, and N-desmethylnadinazolam. *J Anal Toxicol* 1995;19:281-4.

- FRIEDMAN LIN, WILLIAMS MT, SINGH TP, FRIEDEN TR. Tuberculosis, AIDS, and death among substance abusers of welfare in New York city. *N Engl J Med* 1996;334:828-33.
- FRINGS CS, QUEEN CA. Stability of certain drugs of abuse in urine specimens. *Clin Chem* 1972; 18:1442.
- Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV. Washington DC: *American Psychiatric Association*; 1994.
- GARCÍA A , EZQUIAGA E. Psicopatología asociada al consumo de drogas. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr* 1992;20(4):175-182.
- GAUGHIN M, SOLOMON P, ALI R. Correlates of retention on the South Australian Methadone Program 1981-91. *Aust N Z J Public Health* 1998;22(7):771-6.
- GEARING FR, SCHWEITZER MD. An epidemiologic evaluation of long-term methadone maintenance treatment for heroin addiction. *Am J Epidemiol* 1974;100:102-12.
- GEARING FR. Evaluation of methadone maintenance treatment program. : Einstein S. (ed.) *Methadone maintenance*. New York: Marcel Dekker; 1971. p.171-97.
- GELKOPF M, BLEICH A, HAYWARD R, BODNER G, ADELSON M. Characteristics of benzodiazepine abuse in methadone maintenance treatment patients: a 1 year prospective study in an Israeli clinic. *Drug Alcohol Depend* 1999 Jun;55(1-2):63-8.
- GENERALITAT DE CATALUNYA. Departament de Sanitat i Seguretat Social. *Protocols per a la prevenció i el control de la tuberculosi en l'atenció primària de salut*. Barcelona: La Generalitat; 1994
- GERLACH, R. Einstellung und Informationsdefizite substituierender Ärzte - Erste Ergebnisse einer Studie mit prospektiver Absicht. Vortragsmanuskript zu der Fachtagung "Methadon am Ende? - Am Ende Methadon?! Eine kritische Bestandsanalyse der Methadontherapie" am 13. Novembre 1996 in Münster. INDRO e.V. 1996.
- GERLACH, R. Methadonsubstitution: Einige Anmerkungen zu einer oft mißverstandenen Therapieform der Heroinabhängigkeit. In: Schneider, W. (Hg.): Brennpunkte akzeptanzorientierter Drogenarbeit. *Verlag für Wissenschaft und Bildung*. Berlin 1997, 69-82.
- GIBSON DR, FLYNN NM, MCCARTHY JJ. Effectiveness of methadone treatment in reducing HIV risk behavior and HIV seroconversion among injecting drug users. *AIDS* 1999;13:1807-18.
- GIBSON DR, MCCUSKER J, CHESNEY M. Effectiveness of psychosocial interventions in preventing HIV risk behaviour in injecting drug users. *AIDS* 1998;12(8):919-29.
- GIROD C, STAUB C. Methadone and EDDP in hair from human subjects following a maintenance program: results of a pilot study. *Forensic Sci Int* 2001;117:175-84.
- GLANZ M, KLAWANSKY S, MCAULLIFE W, CHALMERS T. Methadone vs. L-alpha-acetylmethadol (LAAM) in the treatment of opiate addiction. *Am J Addict* 1997; 4:339-49.
- GLEZEN LA, LOWERY CA. Practical issues of program organization and operation. En: Strain E.C, Stitzer M.L. (eds.). *Methadone treatment for opioid dependence*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1999. p.223-50.
- GOLD MS, REDMOND DE JR, DONABEDIAN RK, GOODWIN FK, EXTEIN I. Increase in serum prolactin by exogenous and endogenous opiates: evidence for antidopamine and antipsychotic effects. *Am J Psychiatry* 1978 Nov;135(11):1415-6.
- GOLDBERGER BA, DARRAJ AG, CAPLAN YH, CONE EJ. Detection of methadone, methadone metabolites, and other illicit drugs of abuse in hair of methadone-treatment subjects. *J Anal Toxicol* 1998;22:526-30.

- GRABOWSKI J, RHOADES H, STOTTS A, COWAN K, KOPECKY C, DOUGHERTY A, MOELLER FG, HASSAN S, SCHMITZ J. Agonist-Like or Antagonist-Like Treatment for Cocaine Dependence with methadone for Heroin Dependence: Two Double-Blind Randomized Clinical Trials. *Neuropsychopharmacology*. 2004
- GRELLA CE, ANGLIN MD, WUGALTER SE. Cocaine and crack use HIV risk behaviors among high-risk methadone maintenance clients. *Drug Alcohol Depend* 1995;37: 15-21.
- GREVERT P, MASOVER B, GOLDSTEIN A. Failure of methadone and levomethadyl acetate (levo-alpha-acetylmethadol, LAAM) maintenance to effect memory. *Arch Gen Psychiatry* 1977;34:849-53.
- GRITZ ER, SHIFFMANN SM, JARVIK ME, HABERS JH, DYMONDS AM, COGER R. et al. Physiological and psychological effects of methadone in man. *Arch Gen Psychiatry* 1975;32:237-42.
- GRÖNDBLADH L, ÖHLUND LS, GUNNE LM. Mortality in heroin addiction: impact of methadone treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1990;82:223-7.
- GUTIÉRREZ E, SAÍNZ P, GONZALEZ P. Trastornos de personalidad en adictos a opiáceos en tratamiento con agonistas vs antagonistas. *Adicciones* 1998;10(2):121-130.
- HADDAD M, INCH C, GLAZIER, RH, WILKINS AL, URBSHOTT, GB, BAYOUMI A. et al. Patient support and education for promoting adherence to highly active antiretroviral therapy for HIV/AIDS. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(3):CD001442.
- HAGAN H, DES JARLAIS DC. HIV and HCV infection among injecting drug users. *Mt Sinai J Med* 2000;67:423-8.
- HAILER M, GLIENKE Y, SCHWAB IM, VON MEYER L. Modification and evaluation of Abuscreen OnLine assays for drug metabolites in urine performed on a COBAS FARA II in comparison with EMIT d.a.u. Cannabinoid 20. *J Anal Toxicol* 1995;19:99-103.
- HAMILTON SP, KLIMCHAK C, NUNES EV. Treatment of depressed methadone maintenance patients with nefazodone. A case series. *Am J Addict* 1998 Fall;7(4):309-12.
- HAMILTON SP, NUNES EV, JANAL M, WEBER L. The effect of sertraline on methadone plasma levels in methadone-maintenance patients. *Am J Addict* 2000 Winter;9(1):63-9.
- HASIN D, TRAUTMAN K, ENDICOTT J. Psychiatric research interview for substance and mental disorders: phenomenologically based diagnosis in patients who abuse alcohol or drugs. *Psychopharmacol Bull* 1998;34(1):3-8.
- HASIN DS, TRAUTMAN KD, MIELE GM, SAMET S, SMITH M, ENDICOTT J. Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM): reliability for substance abusers. *Am J Psychiatry* 1996 Sep;153(9):1195-201.
- HAURI-BIONDA R, BÄR W, FRIEDRICH-KOCH A. Beitrag zur Frage der Fahrfähigkeit/Fahreignung Methadonsubstituierter. *Schweiz Med Wochenschrift* 1998;128:1538-47.
- HAYMIN GJ. Changes in the criminal behavior of heroin addicts under treatment corporation: interim report on the first year of treatment. En: *National Institute of Law Enforcement and Criminal Justice. Heroin Use and Crime in a Methadone Maintenance Program*. Washington, DC: US Department of Justice, 1973. p.1-56.
- HEINEMANN A, IVERSEN-BERGMANN S, STEIN S, SCHMOLDT A, PUSCHEL K. Methadone-related fatalities in Hamburg 1990-1999: implications for quality standards in maintenance treatment?. *Forensic Sci Int* 2000;113(1-3):449-55.
- HENDERSON DR, FRIEDMAN SB, HARRIS JD, MANNING WB, ZOCOLI MA. CEDIA, a new homogeneous immunoassay system. *Clin Chem* 1986;32:1637-41.
- HENDRA T, GERRISH S, FORREST A. Lesson of the week: fatal methadone overdose. *BMJ* 1996;313: 481-2.

- HILTY DM, BRADY KT, HALES RE. A review of bipolar disorder among adults. *Psychiatr Serv* 1999 Feb;50(2):201-13.
- HOEGERMAN G, WILSON C, THURMOND E, SCHNOLL S. Drug-exposed neonates. *West J Med* 1990;152:559-64.
- HOFFMAN JA, MOOLCHAN ET. The phases-of-treatment model for methadone maintenance: implementation and evaluation. *J Psychoactive Drugs* 1994 Apr-Jun;26(2):181-97.
- HSU A, GRANNEMAN GR, CAROTHERS L. *Ritonavir does not increase methadone exposure in healthy volunteers*. 5th Conference on Retrovirus and Opportunistic infections. Chicago February 1-5;1998.
- HUESTIS MA, CONE EJ, WONG CJ, UMBRICH A, PRESTON KL. Monitoring opiate use in substance abuse treatment patients with sweat and urine drug testing. *J Anal Toxicol* 2000; 24:509-21.
- HUMENINK R, ALI R, WHITE J, HALL W, FARRELL M. Findings of an expert workshop. Proceedings of expert workshop on the induction and stabilisation of patients onto methadone. Adelaide, South Australia. January 28-29 1999. Monograph Series n° 39, Evidence based clinical guidelines. *Commonwealth of Australia*; 2000.
- HUNT DE, LIPTON DS, GOLDSMITH D, STURG D. Street pharmacology: uses of cocaine and heroin in the treatment of addiction. *Drug Alcohol Depend* 1984;13:375-87.
- HUNT DE, LIPTON DS, SPUNT B. Patterns of criminal activity among methadone clients and current narcotics users not in treatment. *J Drug Issues* 1984;14:687-702.
- HYMAN SE, ARANA GW, ROSENBAUM. *Handbook of psychiatric drug therapy*. Third edition. Boston: Little, Brown & Company;1995.
- HYMAN SE. *Manual de urgencias psiquiátricas 2ª edición*. Barcelona: Salvat editores S.A.;1990.p.273-282.
- INSÚA P. *Manual de Educación Sanitaria*. Programa de formación para la prevención de los problemas de salud asociados al consumo de drogas. Delegación del gobierno para el Plan Nacional sobre drogas;1999.
- IRAURGI I, AIZPURU A, PINILLA E, MARCOS JJ, UNDA J, ORMAETXEA B. et al. Consumo de sustancias durante un programa de mantenimiento con metadona. *Psiquiat Biol* 2002;9(3):109-15.
- IRIBARNE C, BERTHOU F, CARLHANT D. Inhibition of methadone and buprenorphine N-dealkylation by three HIV-1 protease inhibitors. *Drug Metabol Dispos* 1998;26:257-60.
- IRUÍN A, AIZPURU I, RUIZ DE APODACA, ZAPIRAÍN E, AIZPURU A. Revisión de la evidencia científica sobre las alternativas a la metadona en el tratamiento psicofarmacológico de la dependencia a opiáceos. *Rev Esp Salud Pública* 2001;75(3):207-20.
- JAFFE C, COMTOIS KA, CALSYN DA, SAXON AJ. A pilot study comparing severely and persistently mentally ill opiate-addicted patients in dual-diagnosis treatment with patients in methadone maintenance. *Am J Addict* 1998;7(4):288-98.
- JAFFE JH, SENAY EC, SCHUSTER CR, RENAULT PR, SMITH B, DIMENZA S. Methadyl acetate vs methadone. *JAMA* 1972;222:437-442.
- JAFFE JH, ZAKS MS, WASHINGTON EN. Experience with the use of methadone in a multi-modality program for the treatment of narcotics users. *Int J Addict* 1969;4:481-490.
- JARVIS MA, WU-PONG S, KNISELEY JS, SCHNOLL SH. Alterations in methadone metabolism during late pregnancy. *J Addict Dis* 1999;18(4):51-61.
- JASINSKI DR, PRESTON KL. Comparison of intravenously administered methadone, morphine and heroin. *Drug Alcohol Depend* 1986;17:301-10.

- JOE GW, SIMPSON DD, HUBBARD RL. Treatment predictors of tenure in methadone maintenance. *J Subst Abuse* 1991;73-84.
- JOHNSON CA, CARY PL. Intentional adulteration of urine specimens for drugs of abuse testing to produce false positive results. *J Anal Toxicol* 1990;14:195-6.
- JOHNSON RE, JAFFE JH, FUDALA PJ. A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence. *JAMA* 1992;267:2750-2755.
- JOSEPH RE, HOLD KM, WILKINS DG, ROLLINS DE, CONE EJ. Drug testing with alternative matrices II. Mechanisms of cocaine and codeine deposition in hair. *J Anal Toxicol* 1999; 23:396-408.
- KALTENBACH K, SILVERMAN N, WAPNER R. Mantenimiento con metadona i embarazo. En Parrino MW. *Manual de tratamiento con metadona*. Barcelona: Publicaciones Grup Igia;1997.
- KANOF PD, ARONSON MJ, NESS R. Organic mood syndrome associated with detoxification from methadone maintenance. *Am J Psychiatry* 1993;150(3):423-8.
- KELLEY D. Methadone maintenance: an assessment of potential fluctuations in behavior between doses. *Int J Addict* 1978;13:1061-8.
- KERRIGAN S, PHILLIPS JR WH. Comparison of ELISAs for opiates, methamphetamine, cocaine metabolite, benzodiazepines, phencyclidine, and cannabinoids in whole blood and urine. *Clin Chem* 2001;47:540-7.
- KIDORF M, BROONER RK, KING VL, STROLLER KB, WERTZ J. Predictive validity of cocaine, sedative, and alcohol dependence diagnoses. *J Consult Clin Psychol* 1998;66: 168-73.
- KIDORF M, BROONER RK, KING VL. Motivating methadone patients to include drug-free significant others in treatment: A behavioral intervention. *J Subst Abuse Treat* 1997;14:23-8.
- KIM HJ, CERCEO E. Interference by NaCl with the EMIT method of analysis for drugs of abuse. *Clin Chem* 1976;22:1935-6.
- KINTZ P, MACHART D, JAMEY C, MANGIN P. Comparison between GC-MS and the EMIT II, Abbott ADx, and Roche OnLine immunoassays for the determination of THCCOOH. *J Anal Toxicol* 1995; 19:304-6.
- KINTZ P, TRACQUI A, JAMEY C, MANGIN P. Detection of codeine and phenobarbital in sweat collected with a sweat patch. *J Anal Toxicol* 1996;20:197-201.
- KINTZ P, TRACQUI A, MANGIN P. Sweat testing for benzodiazepines. *J Forensic Sci* 1996;41:851-4.
- KINTZ P, TRACQUI A, MARZULLO C, DARREYE A, TREMEAU F, GRETH P. et al. Enantioselective analysis of methadone in sweat as monitored by liquid chromatography/ion spray-mass spectrometry. *Ther Drug Monit* 1998;20:35-40.
- KIPNIS SS, HERRON A, PÉREZ J, JOSEPH H. Integrating the methadone patient in the traditional addiction inpatient rehabilitation program-problems and solutions. *Mt Sinai J Med* 2001;68:28-32.
- KNOBEL H, CODINA C, MIRÓ JM, CARMONA A, GARCIA B, ANTELA A. et al. *Recomendaciones GESIDA / SEFH / PNS para mejorar la adherencia al tratamiento antirretroviral*. Madrid: Gesida; 1999.
- KOESTER S, ANDERSON K, HOFFER L. Active heroin injectors' perceptions and use of methadone maintenance treatment: Cynical performance or self-prescribed risk reduction? *Subst Use Misuse* 1999;34:2135-53.

- KOPETZKI E, LEHNERT K, BUCKEL P. Enzymes in diagnostics: achievements and possibilities of recombinant DNA technology. *Clin Chem* 1994;40:688-704.
- KOSTEN TR, SCHOTTENFELD R, ZIEDONIS D, FALCIONI J. Buprenorphine vs. methadone maintenance for opioid dependence. *J Nerv Ment Dis* 1993;181:358-364.
- KOSTEN TR, MORGAN CM, FALCIONE J, SCHOTTENFELD RS. Pharmacotherapy for cocaine-abusing methadone-maintained patients using amantadine or desipramine. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:894-898.
- KOSTEN TR. Client issues in drug abuse treatment: addressing multiple drug abuse. *NIDA Res Monogr* 1991;106:136-51.
- KRAFT MK, ROTHBARD AB, HADLEY TR, McLELLAN AT, ASCH DA. Are supplementary services provided during methadone maintenance really cost-effective? *Am J Psychiatry* 1997 Sep;154(9):1214-9.
- KRAFT MK. A programme of methadone maintenance combined with moderate counselling services was cost-effective [Therapeutics]. *Evid Based Med* 1998; 3:94.
- KRÜGER HP. *Approaches in preventing driving under the influence of drugs*. Seminar on Road Traffic and psychoactive substances. Pompidou Group, Council of Europe, Social Cohesion: Strasbourg, France;2003.
- KUBITZKI JH. Driving behavior and personality in methadone patients. *Proceedings of the 14th Int Conference on Alcohol, Drugs and Traffic Safety* 1997, 1:391-9.
- KWIATKOWSKI CF, BOOTH RE. Methadone maintenance HIV risk reduction recruited injecting users. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2001;(5):483-9.
- LANDABASO MA, SANZ J, AIZPURU A, JIMÉNEZ JM, RUIZ DE APODACA J, FÉRNANDEZ DE CORRES B. et al. Inhibidores de la recaptación de serotonina (ISRS) en adictos a opiáceos. *Psiquiat Biol* 1995;2(5):166-170.
- LANGENDAM MW, VAN BRUSSEL GH, COUTINHO RA, VAN AMEIJDEN EJ. The impact on harm reduction based methadone treatment on mortality among heroin users. *Am J Public Health* 2001 May;91(5):774-80.
- LANGROD J. Admission Policies and Procedures. En: Parrino MW. *State Methadone Maintenance Treatment Guidelines*. U.S. Department of Health and Human Services. Rockville: SAMHSA; 1992.
- LANGTON D, HICKEY A, BURY G, SMITH M, O'KELLY F, BARRY J. et al. Methadone maintenance in general practice: impact on staff attitudes. *Ir J Med Sci* 2000;169(2): 133-6.
- LATOWSKY M, MADDUX JF, DESMOND DP, ESQUIVEL M. Rapid admission and retention on methadone. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1995;21(4):533-47.
- LATOWSKY M. Improving detoxification outcomes from methadone maintenance treatment: the interrelationship of affective states and protracted withdrawal. *J Psychoactive Drugs* 1996; 28(3):251-7.
- LAUDET AB, MOGURA S, VOGEL HS, KNIGHT E. Recovery challenges among dually diagnosed individuals. *J Subst Abuse Treat* 2000;18:321-9.
- LAURIE D, MANSON AJ, ROWELL FJ, SEVIOUR J. A rapid, qualitative ELISA test for the specific detection of morphine in serum or urine. *Clin Chim Acta* 1989;183:183-95.
- LEAVITT SB, SHINDERMAN M, MAXWELL S, EAP CB, PARIS P. When "Enough" is not enough. New perspectives on optimal methadone maintenance dose. *Mt Sinai J Med* 2000; 67: 404-411.

- LENNE MG, DIETZE PM, RUMBOLD GR, CVETKOVSKI S, REDMAN JR, TRIGGS T. Proceedings of the 15th Int Conference on Alcohol, Drugs and Traffic Safety, 2000 3:974-979.
- LEVINE B, BLANKE RV, VALENTOUR JC. Postmortem stability of benzodiazepines in blood and tissues. *J Forensic Sci* 1983;28:102-15.
- LEVINE BS, BLANKE RV, VALENTOUR JC. Postmortem stability of barbiturates in blood and tissues. *J Forensic Sci* 1984;29:131-8.
- LEVINSON I, GALYNKER II, ROSENTHAL RN. Methadone withdrawal psychosis. *J Clin Psychiatry* 1995 Feb;56(2):73-6.
- LEY 17/1967, de 8 de abril por la que se actualizan las normas vigentes sobre estupefacientes, y adaptándolas a lo establecido en el convenio de 1961 de las Naciones Unidas. BOE nº 86 de 11 de abril.
- LI L, LEVINE B, SMIALEK JE. Fatal methadone poisoning in children: Maryland 1992-1996. *Subst Use Misuse* 2000;35(9):1141-8.
- LIMBECK JV, WOUTERS L, KAPLAN CD, GEERLINGS PJ, ALEM VV. Prevalence of psychopathology in drug-addicted. *Dutch J Subst Abuse Treat* 1992;9:43-52.
- LIN Z, LAFOLIE P, BECK O. Evaluation of analytical procedures for urinary codeine and morphine measurements. *J Anal Toxicol* 1994;18:129-33.
- LING W, CHARUVASTRA C, KAIM SC, KLETT CJ. Methadyl acetate and methadone as maintenance treatments for heroin addicts. A Veterans Administration Cooperative Study. *Arch Gen Psychiatry* 1976;33:709-720.
- LING W, WESSON DR, CHARUVASTRA C, KLETT CJ. A controlled trial comparing buprenorphine and methadone maintenance in opioid dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:401-407.
- LIU S-J, WANG RIH. Case report of barbiturate-induced enhancement of methadone metabolism and withdrawal syndrome. *Am J Psychiatry* 1984;141:127-28.
- Llei 31/1991 de 13 de desembre d'ordenació farmacèutica de Catalunya.
- LONGSHORE D, HSIEH S, ANGLIN MD. Reducing HIV risk behavior among injecting drug users: effect of methadone maintenance treatment on number of sex partners. *Int J Addict* 1994;29:741-757.
- LOWINSON JH, MARION IJ, JOSEPH MA, DOLE VP. Methadone Maintenance. En: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG, eds. *Substance Abuse. A Comprehensive Textbook*. 2nd ed. Baltimore: Williams & Wilkins; 1992. p.550-61.
- LUKOFF IF, QUATRONE D. Heroin use and crime in a methadone maintenance treatment program: a two year follow-up of the addiction research and treatment corporation program. En: *National Institute of Law Enforcement and Criminal Justice*. Heroin Use and Crime in a Methadone Maintenance Program: an interim report. Washington, DC: US Department of Justice, 1973. p.62-110.
- LYNN RK, OLSEN GD, LEGER RM, GORDON WP, SMITH RG, GERBER N. The secretion of methadone and its major metabolite in the gastric juice of humans: comparison with blood and salivary concentrations. *Drug Metab Dispos* 1976;4:504-9.
- MAANY I, DHOPESH V, ARNDT IO, BURKE W, WOODY G, O'BRIEN CP. Increase in desipramine serum levels associated with methadone treatment. *Am J Psychiatry* 1989;146:1611-3.
- MADDUX JF, DESMOND DP, ESQUIVEL M. Rapid admission and retention on methadone. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1995;21:533-47.
- MADDUX JF, WILLIAMS TR, ZIEGLER JA. Driving records before and during methadone maintenance. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1977;4:91-100.

- MAGURA S, FREEMAN RC, SIDDIQI Q, LIPTON DS. The validity of hair analysis for detecting cocaine and heroin use among addicts. *Int J Addict* 1992;27:51-69.
- MAGURA S, NWAKEZE PC, KANG SY, DEMSKY S. Pre- and in-treatment predictors of retention in methadone treatment using survival analysis. *Addiction* 1998;93:51-60.
- MAGURA S, ROSENBLUM A. Leaving Methadone Treatment. Lessons learned, lessons forgotten, lessons ignored. *Mt Sinai J Med* 2001;68(1):62-74.
- MAGURA S, ROSENBLUM A. Modulating effect of alcohol use on cocaine use. *Addict Behav* 2000;25:117-22.
- MARCO A, CADAFALCH J, PEDROL E, VALLS I, FUSTER M, SOLER A et al. *Clinical and Pharmacokinetic interactions between Methadone and Nelfinavir (NEMESIA study)*. 9th European AIDS Conference. Octubre. Varsovia; 2003.
- MARCO A, CAYLA JA, HUMET V, MANGUÉS J, VAROCHA C, QUINTERO S et al. En: Variables asociadas a la seroconversión del VIH en prisiones de Barcelona (España). (abstract 504). París: IV Conferencia internacional sobre la atención extrahospitalaria y comunitaria de personas que viven con VIH/SIDA;1999.
- MARCO A, CAYLA JA, SERRA M, PEDRO R, SANRAMA C, GUERRERO R et al. Predictors of adherence to tuberculosis treatment in a supervised therapy program for prisoners before and after release. *Eur Resp J* 1998;12:967-71.
- MARCO A, GALLEGU C, LONCA M, PÉREZ-AMIGÓ P, MONFORT A, GRAMUNT J et al. Estudio multicéntrico penitenciario sobre adherencia a corto plazo de una pauta antirretroviral con Nelfinavir y/o Saquinavir. *Rev Esp Sanid Penit* 2002;4:4-9.
- MARCO A, MALLADA P, GARCÍA J, BOGUÑA J, BALLESTER J. Incorporación de los programas de metadona a la atención de drogodependientes en las prisiones de Cataluña. *JANO Monográfico: Drogodependencias diez años después del SIDA* 1995;49:789-92.
- MARCO A. Drogodependencias e Ingreso en el Centro Penitenciario de Hombres de Barcelona. En: *Libro de las IV Jornadas de la Comisión Droga-Delincuencia del Ilustre Colegio de Abogados de Barcelona*. Barcelona: 1991.
- MARGOLIN A, AVANTS SK, ROUNSAVILLE B, KOSTEN TR, SCHOTTENFELD RS. Motivational factors in cocaine pharmacotherapy trials with methadone-maintained patients: problems and paradoxes. *J Psychoactive Drugs* 1997;29(2):205-12.
- MARLATT GA, GORDON JR (eds). *Relapse prevention: Maintenance strategies in the treatment of addictive behaviors*. New York: Guilford Press; 1985.
- MARSCH LA. The efficacy of methadone maintenance interventions in reducing illicit opiate use, HIV risk behavior and criminality: a meta-analysis. *Addiction* 1998;93(4):515-32.
- MARSDEN J, GOSSOP M, STEWART D, ROLFE A, FARRELL M. Psychiatric symptoms among clients seeking treatment for drug dependence. Intake data from the National Treatment Outcome Research Study. *Br J Psychiatry* 2000 Mar;176:285-9.
- MARSH A, EVANS MB, STRANG J. Radioimmunoassay of drugs of abuse in hair. Part 2: The determination of methadone in the hair of known drug users. *J Pharm Biomed Anal* 1995;13:829-39.
- MARSH A, EVANS MB. Radioimmunoassay of drugs of abuse in hair. Part 1: Methadone in human hair, method adaptation and the evaluation of decontamination procedures. *J Pharm Biomed Anal* 1994;12:1123-30.
- MARTIN V, CAYLA JA, MORÍS ML, ALONSO LE, PÉREZ R. Predictive factors of HIV-infection in injecting drug users upon incarceration. *Eur J Epidemiol* 1998;14:327-31.

- MATEU G, CENDROS P, MARTÍN-SANTOS R, TORRENS M. Fármacos antirretrovirales: interacciones con agentes psicotropos y efectos secundarios neuropsiquiátricos. *Psicofarmacología* 2000;4:23-32.
- MATTICK RP, BREEN C, KIMBER J. et al. Methadone maintenance versus no methadone maintenance for opioid dependence. [Protocol] Cochrane Drugs and Alcohol Group. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3).
- MCAULIFFE WE. A randomized controlled trial of recovery training and self-help for opioid addicts in New England and Hong Kong. *J Psychoactive Drugs* 1990;22(2): 197-209.
- MCCANCE-KATZ EF, RAINEY PM, JATLOW P, FRIEDLAND G. Methadone effects on zidovudine disposition (AIDS Clinical Trial Group 262). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998;18:435-43.
- MCINTYRE JA, ARMANDI AE. Letter: Improved detection of morphine on TLC plates. *Clin Chem* 1976;22:396.
- MCLELLAN AT, ARNDT IO, METZGER DS, WOODY GE, O BRIEN CP. The effects of psychosocial services in substance abuse treatment. *JAMA* 1993;269:1953-9.
- MEANDZIJA B, O'CONNOR PG, FITZGERALD B, ROUNSAVILLE BJ, KOSTEN TR. HIV infection and cocaine use in methadone maintained and untreated intravenous drug users. *Drug Alcohol Depen* 1994;36:109-3.
- MEATHERALL RC, FRASER AD. CEDIA dau Benzodiazepine screening assay: a reformulation. *J Anal Toxicol* 1998;22:270-3.
- METZGER DS, WOODY GE, MCLELLAN A, O'BRIEN CP, DRULEY P, NAVALINE H. Human Immunodeficiency Virus seroconversion among intravenous drug users in-and out-of-treatment: an 18 month prospective follow-up. *J Acq Immun Def Synd* 1993;6: 1049-1056.
- MICHALEK RW, REJENT TA. Utilization of thin-layer chromatography and enzyme immunoassay systems to screen and confirm the presence of morphine, codeine, phencyclidine and benzoylecgonine. *J Anal Toxicol* 1980;4:215-6.
- MIKKELSEN SL, ASH KO. Adulterants causing false negatives in illicit drug testing. *Clin Chem* 1988; 34:2333-6.
- MILBY JB, SIMS MK, KHUDER S, SCHUMACHER JE, HUGGINS N, MCLELLAN AT, et al. Psychiatric comorbidity: prevalence in methadone maintenance treatment. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1996 Feb;22(1):95-107.
- MILLER WR, ROLLNICK S. *La entrevista motivacional*. Barcelona: Paidós; 1999.
- MILLER WR. Motivation for treatment: A review with special emphasis on alcoholism. *Psychol Bull* 1985;98:84-107.
- MINTZER MZ, STITZER ML. Cognitive impairment in methadone maintenance patients. *Drug Alcohol Depend* 2002;67:41-51.
- MIRANDA P, MARCO A, MARTÍN V, CAYLÀ JA. Influencia de las instituciones penitenciarias en el tratamiento de las toxicomanías en España. A propósito de la reforma del Código Penal. *Quadern CAPS* 1996;24:64-8.
- MOODY DE, MEDINA AM. OnLine kinetic microparticle immunoassay of cannabinoids, morphine, and benzoylecgonine in serum. *Clin Chem* 1995;41:1664-5.
- MOODY DE, MONTI KM, SPANBAUER AC. Long-term stability of abused drugs and antiabuse chemotherapeutic agents stored at -20 degrees C. *J Anal Toxicol* 1999;23:535-40.

- MORENO BREA MR, ROJAS CORRALES O, GIBERT-RAHOLA JMICÓ JA. Interacciones medicamentosas de metadona con Psicofármacos. *Actas Esp Psiquiatr* 1999;27(2):103-110.
- MØRLAND J, RIPEL Å, ØGAARD T. Methadone detections in blood samples from apprehended drugged drivers. Proceedings 16th Int Conference on Alcohol, *Drugs and Traffic Safety* 2002;2:565-9.
- MOSKOWITZ H, ROBINSON CD. Methadone maintenance and tracking performance. Washington DC: *Alcohol, Drugs and Traffic Safety*, US Dept of Transportation;1985. p.995-1004.
- MUCKLOW JC, BENDING MR, KAHN GC, DOLLERY CT. Drug concentration in saliva. *Clin Pharmacol Ther* 1978;24:563-70.
- MURPHY SM, TYRER P. A double-blind comparison of the effects of gradual withdrawal of lorazepam, diazepam and bromazepam in benzodiazepine dependence. *Br J Psychiatry* 1991; 158:511-6.
- MUSSHOFF F, BANASCHAK S, MADEA B. Verkehrsteilnehmer unter dem Einfluss von Methadone - Ein aktueller Zustandsbericht. *Blutalkohol* 2001;38:325-35.
- NEUTEBOOM W, ZWEIPFENNING PG. The stability of the alcohol concentration in urine specimens. *J Anal Toxicol* 1989;13:141-3.
- NEWMAN RG, BASHKOW S, CATES M. Arrest histories before and after admission to a methadone maintenance treatment program. *Contemp Drug Probl* 1973;2:417-430.
- NEWMAN RG, WHITEHILL WB. Double-blind comparison of methadone and placebo maintenance treatments of narcotic addicts in Hong Kong. *Lancet* 1979;2:485-488.
- NUNES EV, GOEHL I, SERACINI A i cols. Evaluation of depression and panic disorder in methadone patients using a modification of the structured clinical interview for DSM-III-R: test-retest reliability. *Am J Addict* 1996;5:241-8.
- NUNES EV, QUITKIN FM, BRADY R, STEWART JW. Imipramine treatment of methadone maintenance patients with affective disorder and illicit drug use. *Am J Psychiatry* 1991 May;148(5):667-9.
- NUNES EV, QUITKIN FM, DONOVAN SJ, DELIYANNIDES D, OCEPEK-WELIKSON K, KOENIG T. et al. Imipramine treatment of opiate-dependent patients with depressive disorders. A placebo-controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1998 Feb;55(2):153-60.
- NURCO DN, SHAFFER JW, HANLON TE, KINLOCK TW, DUSZYNSKI KR, STEPHENSON P. Attitudes toward narcotic addiction. *J Nerv Ment Dis* 1987;175:653-60.
- OCHOA E, VICENTE N. Esquizofrenia en una población de adictos a opiáceos en tratamiento con naltrexona. *Psiquiat Biol* 1996;3(3):85-89.
- OCHOA MANGADO E. Uso de antipsicóticos en drogodependientes. *Actas Esp Psiquiatr*. 2001 May-Jun;29(3):172-85.
- ORDEN, de 20 de mayo de 1983, que regula los tratamientos con metadona. BOE nº 127, de 28 de mayo.
- ORDEN, de 31 de octubre de 1985, por la que se regulan los tratamientos de deshabitación con metadona dirigidos a toxicómanos dependientes de opiáceos. BOE nº 269, de 9 de noviembre.
- Ordre de 20 de febrer de 1991, reguladora dels tractaments que preveu el Reial Decret 75/1990, de 19 de gener.
- ORDRE, de 10 de gener de 1986, de creació de la Comissió per al Tractament de Deshabitació amb Metadona a Toxicòmans Dependents d'Opiacis. DOGC núm. 651, de 19 de febrer.

- ORDRE, de 20 de febrer de 1991, reguladora dels tractaments que preveu el Reial decret 75/1990, de 19 de gener. DOGC núm. 1414, de 4 de març.
- ORDRE, de 3 de juliol de 1986, per la qual es modifica l'Ordre, de 10 de gener de 1986, de creació de la Comissió per al Tractament de Deshabitució amb Metadona a Toxicòmans Dependents d'Opiacis. DOGC núm. 713, de 14 de juliol, pàg. 2332, 1986.
- ORTELLI D, RUDAZ S, CHEVALLEY AF, MIINO A, DEGLON JJ, BALANT L. et al. Enantioselective analysis of methadone in saliva by liquid chromatography-mass spectrometry. *J Chromatogr A* 2000;871:163-72.
- PACIFICI R, FARRE M, PICHINI S, ORTUNO J, ROSET PN, ZUCCARO P. et al. Sweat testing of MDMA with the Drugwipe analytical device: a controlled study with two volunteers. *J Anal Toxicol* 2001 Mar;25(2):144-6.
- PALLÁS J, FARIÑAS C, PRIETO D, DELGADO M, DELGADO M. Factores de riesgo asociados a ser usuario de drogas intravenosas en la población penitenciaria. *Rev Esp Sanid Penit* 1999;1:80-7.
- PALLÁS J, FARIÑAS C, PRIETO D, LLORCA J, DELGADO M. Risk factors for mono-infections and coinfections with HIV, hepatitis B and hepatitis C viruses in northern Spanish prisoners. *Epidemiol Infect* 1999;123:95-102.
- PANELL J, CHARUVA STRA VC, OUREN J. Methadyl acetate vs. methadone: the experience of one hospital. *Med J Aust* 1977;2:150-152.
- PANI PP, PIRASTU R, RICCI A, GESSA GL. Prohibition of take-home dosages: negative consequences on methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend* 1996;41(1): 81-4.
- PATKAR AA, ALEXANDER RC, LUNDY A, CERTA KM. Changing patterns of illicit substance abuse among schizophrenic patients: 1984-1996. *Am J Addict* 1999;8(1):65-71.
- PAYTE JT, KHURI ET. Treatment Duration and Patient Retention. En: Parrino MW, Consensus Panel Chair (eds). *State Methadone Maintenance Treatment Guidelines*. U.S. Department of Health and Human Services. Rockville: SAMHSA; 1992.
- PEAT M, DAVIS AE. Analytical considerations and approaches for drugs. En: Karch SB, ed. *Drug abuse handbook*. Boca Raton: CRC Press; 1998:751-64.
- PÉREZ DE LOS COBOS J, CASAS M. Opiáceos y esquizofrenia. En: Casas M, coor. *Trastornos psíquicos en las toxicomanías*. Barcelona: Citran; 1992.
- PÉREZ-AGUDO F, ALONSO FJ, URBINA J. Prevalencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 1 y de Mycobacterium tuberculosis en una población reclusa entre los años 1989 y 1995. *Med Clin (Barc)* 1998;110:167-70.
- PERKINS ME, BLOCH HI. Survey of a methadone maintenance treatment program. *Am J Psychiatry* 1970;126:1389-1396.
- PETRAKIS I, CARROLL K, GORDON L, CUSHING G, ROUNSAVILLE B. Fluoxetine treatment for dually diagnosed methadone-maintained opioid addicts: a pilot study. *J Addict Dis* 1994;13(3):25-32.
- PETRAKIS I, CARROLL KM, NICH C, GORDON L, KOSTEN T, ROUNSAVILLE B. Fluoxetine treatment of depressive disorders in methadone-maintained opioid addicts. *Drug Alcohol Depend* 1998 May 1;50(3):221-6.
- PETRAKIS IL, CARROLL KN, NICH C, GORDON LT, McCANCE-KATZ EF, FRANKFORTER. et al. Disulfiram treatment for cocaine dependence in methadone-maintained opioid addicts. *Addiction* 2000;95:219-28.
- PHAM-HUY C, CHIKHI-CHORFI N, GALONS H, SADEG N, LAQUEILLE X, AYMARD N. et al. Enantioselective high-performance liquid chromatography determination of methadone enantiomers and its major metabolite in human biological fluids using a new

- derivatized cyclodextrin-bonded phase. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1997 Oct 24;700(1-2):155-63.
- POKLIS A, JORTANI S, EDINBORO LE, SAADY JJ. Direct determination of benzoylecgonine in serum by EMIT d.a.u. cocaine metabolite immunoassay. *J Anal Toxicol* 1994;18:419-22.
- POSER W, KOC J, EHRENREICH H. Letter. *Br Med J* 1995;310:463.
- PRESTON A. Drug Team West Dorset Community alcohol and drug advisory service, Dorchester. *The methadone briefing*. UK: ISDD. 1996.
- PULIDO F, MIRALLES C, ANTELA A. *Últimas recomendaciones de tratamiento antirretroviral*. Simposio DuPont Pharma. Santiago de Compostela: SEISIDA; 1999.
- RAINEY PM, MC CANCE EF, MITCHELL SM, JATLOW P, ANDREWS L, FRIEDLAND G. Interaction of methadone with didanosine (ddi) and stavudine (d4T)[abstract]. En: *6th Conference on Retroviruses and Opportunistic Infections*. Chicago Jan 31-Feb 4; 1999.
- RAJANANDA V, NAIR NK, NAVARATNAM V. An evaluation of TLC systems for opiate analysis. *Bull Narc* 1985;37:35-47.
- RATCLIFFE WA, FLETCHER SM, MOFFAT AC, RATCLIFFE JG, HARLAND WA, LEVITT TE. Radioimmunoassay of lysergic acid diethylamide (LSD) in serum and urine by using antisera of different specificities. *Clin Chem* 1977;23:169-74.
- Real Decreto 1131/1990, de 14 de septiembre, por el que se modifica el artículo 3º.3 del REAL DECRETO 75/1990, de 19 de enero de 1990, que regula los tratamientos con opiáceos de personas dependientes de los mismos.
- Real Decreto 5/1996, de 15 de enero, sobre modificación del Real Decreto 75/1990, de 19 de enero, por el que se regulan los tratamientos con opiáceos de personas dependientes de los mismos y de ampliación de su anexo. BOE nº 44, de 20 de febrero.
- Real Decreto 75/1990, de 19 de enero, por el que se regulan los tratamientos con opiáceos de personas dependientes de los mismos. BOE nº 20 de 23 de enero.
- REGIER DA, FRAMER ME, RAE DS, LOCKE BZ, KEITH SJ, JUDD LL, GOODWIN FK. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse Results from the epidemiologic catchment area (ECA). *J Am Med Assoc* 1990;264:2511-2518.
- Reial decret 75/1990, modificat pel R.D. 5/1996.
- Reial Decret legislatiu 2829/1977 de 6 d'octubre pel que es regulen les substàncies i preparats medicinals psicotròpics.
- Reial Decret. 5/1996, de 15 de Gener, Sobre modificació del Reial Decret 75/1990, de 19 de Gener, pel qual es regulen els tractaments amb opiàcis de persones dependents i ampliació del seu annex.
- REISINGER M, *Methadone as normal medicine*. European Methadone Association Forum; 1995.
- RESOLUCIÓN, de 22 de noviembre de 1985, de la Dirección General de Salud Pública, sobre dosificación y criterios de aplicación de los tratamientos de metadona a toxicómanos dependientes de opiáceos. BOE nº 284, de 27 de noviembre.
- RHOADES HM, CRESON D, ELK R, SCHMITZ J, GRABOWSKI J. Retention, HIV risk, and illicit drug use during treatment: methadone dose and visit frequency. *Am J Public Health* 1998;88(1):34-9.
- ROBADOR A, ALDAMA E, SEGARRA R, FERNANDEZ J. Embarazo i toxicomanías. En Pichot P ed. *Diagnóstico diferencial y racionalización del tratamiento psicofarmacológico*. Madrid: Aula médica ediciones;2001.

- RODRÍGUEZ-MARTOS A. Reflexiones sobre los programas de mantenimiento con metadona. *Adicciones* 1994;6:353-72.
- ROMBERG RW, PAST MR. Reanalysis of forensic urine specimens containing benzoyllecgonine and THC-COOH. *J Forensic Sci* 1994;39:479-85.
- ROSENBAUM M. Staying Off Methadone Maintenance. *J Psychoactive Drugs* 1991; 23(3):251-60.
- ROSS J, DARKE S. The nature of benzodiazepine dependence among heroin users in Sydney, Australia. *Addiction* 2000;95(12),1785-1793.
- ROTHENBERG S, SCHOTTENFELD S, GROSS K, SELKOE D. Specific oculomotor deficit after acute methadone I. Saccadic eye movements. *Psychopharmacology* 1980a;67: 221-7.
- ROTHENBERG S, SCHOTTENFELD S, MEYER RE, KRAUS. Performance differences between addicts and non-addicts. *Psychopharmacology* 1997;52:299-306.
- ROTHENBERG S, SCHOTTENFELD S, SELKOE D, GROSS K. Specific oculomotor deficit after acute methadone II. Smooth pursuit eye movements. *Psychopharmacology* 1980b; 67:229-34.
- ROUNSANVILLE BJ, KOSTEN TR. Treatment for opioid dependence. Quality and access. *JAMA* 2000;283(10):1337-9.
- ROUNSAVILLE BJ, WEISSMAN MM, KLEBER H, WILBER C. Heterogeneity of psychiatric diagnosis in treated opiate addicts. *Arch Gen Psychiatry* 1982 Feb;39(2):161-8.
- ROWAN-SZAL GA, CHATAM LR, Simpson DD: Importance of identifying cocaine and alcohol dependent methadone clients. *Am J Addict* 2000; 9: 38-50.
- RUBIO VALLADOLID G, CASAS M. Revisión del tratamiento de la esquizofrenia en individuos con abuso de drogas. *Actas Esp Psiquiatr* 2001;29(2):124-130.
- RUDAZ S, VEUTHEY JL. Chiral stationary phases in HPLC for the stereoselective determination of methadone. *Chirality* 1999;11:319-25.
- SALAR L, DUALDE E, BERNARDEAU E, GARCÍA F. Programa TOD (Tratamiento de Observación Directa) de Valencia. Implantación i experiencia iniciales. *Pharm Care Esp* 2000;2: 28-41.
- SAN NARCISO GI, GUTIÉRREZ E, SAÍNZ PA, GONZALEZ MP, BUSCARRÁN MT, BOBES J. Evaluación de trastorno de personalidad en pacientes heroínómanos mediante el IPDE. *Adicciones* 2000 1;12:43-6.
- SAUNDERS B, WILKINSON C, PHILLIPS M. The impact of a brief motivational intervention with opiate users attending a methadone programme. *Addiction* 1995;90:415-24.
- SAXON AJ, WHITTAKER S, HAEKER CS. Valproic Acid, unlike other anticonvulsants, has no effect on methadone metabolism: two cases. *J Clin Psychiatry* 1989;50:228-9.
- SCHILLING RF, EL-BASEL N, HADDEN B, GILBERT L. Skills-training groups to produce HIV transmission and drug use among methadone patients. *Soc Work* 1995;40:91-101.
- SCHLATTER J, MADRAS JL, SAULNIER JL, POUJADE F. Interactions médicamenteuses avec la méthadone. *Presse Med* 1999;28:1381-4.
- SCHMITZ JM, RHOADES HM, ELK R, CRESON D, HUSSEIN I, GRABOWSKI J. Medication take-home doses and contingency management. *Exp Clin Psychopharmacol* 1998;6(2): 162-8.
- SCHOTTENFELD RS, PAKES JR, OLIVETO A, ZIEDONIS D, KOSTEN TR. Buprenorphine vs methadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:713-20.

- SCHUT J, STEER RA, GONZALEZ FI. Types of arrests recorded for methadone maintenance patients before, during, and after treatment. *Br J Addiction* 1975;70:89-93.
- SCHWARTZ EL, BRECHBÜLH AB, KAHL P, MILLER MA, SELWYN PA, FRIEDLAND GH. Pharmacokinetic interactions of zidovudine and methadone in intravenous drug-using patients with HIV infection. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1992;5/6: 619-26.
- SCHWARTZ RP, BROONER RK, MONTOYA ID, CURRENS M, HAYES M. A 12-year follow-up of a methadone medical maintenance program. *Am J Addict* 1999;8(4):293-9.
- SCHWARZHOFF R, CODY JT. The effects of adulterating agents on FPIA analysis of urine for drugs of abuse. *J Anal Toxicol* 1993;17:14-7.
- SCIMECA MM, SAVAGE SR, PORTENOY R, LOWINSON J. Treatment of pain in methadone-maintained patients. *Mt Sinai J Med* 2000;67:412-22.
- SEES KL, DELUCCHI KL, MASSON C. Methadone maintenance vs. 180-day psychosocially enriched detoxification for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial. *JAMA Mar* 2000;283(10):1303-10.
- SEGURA J, STRAMESI C, REDON A, VENTURA M, SANCHEZ CJ, GONZALEZ G. et al. Immunological screening of drugs of abuse and gas chromatographic-mass spectrometric confirmation of opiates and cocaine in hair. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl* 1999 Mar 5;724(1):9-21.
- SEIBYL JP, SATEL SL, ANTHONY D, SOUTHWICK SM, KRYSTAL JH, CHARNEY DS. Effects of cocaine on hospital course in schizophrenia. *J Nerv Ment Dis* 1993;181:31-7.
- SEIVEWRIGHT N. *Community treatment of drug misuse: more than methadone*. Cambridge University Press. 2000.
- SELWYN PA, BUDNER NS, WASSERMAN WC, ARNO PS. Utilization of on-site primary care services by HIV-seropositive and seronegative drug users in a methadone maintenance program. *Public Health Rep* 1993;108:492-500.
- SERRANO D, PÉREZ G, ASTALS M, MARTÍN-SANTOS R, CASTILLO C, TORRENS M. Validación de la versión española de la psychiatric research interview for substance and mental disorders (PRISM). *Trastornos Adictivos* 2001;3(4):293.
- SHANER A, KHALSA M, ROBERTS L, WILKINS J, ANGLIN D, HSIEH S. Unrecognised cocaine used among schizophrenic patients. *Am J Psychiatry* 1993;150:758-62.
- SHEKELLE PG, WOOLF SH, ECCLES M, GRIMSHAW J. Clinical guidelines: developing guidelines. *BMJ* 1999;318:593-6.
- SHERWOOD E, SUPPES T, ADINOFF B, RAJAN N. Drug abuse and bipolar disorder: comorbidity or misdiagnosis? *J Affect Disord* 2001 Jul;65(2):105-15.
- SIMPSON HM, VINGILIS E. Epidemiology and special population surveys. En: Ferrara SD and Giorgetti R (Eds.) *Methodology in man-machine interaction and epidemiology on drugs and traffic safety*. Addiction Research Foundation of Italy. (ARFI)-Research Monograph Series Nr. 6. Padova, Italy; 1992. p. 51-94.
- SMITH DE, WESSON DR. Benzodiacepinas y otros sedantes hipnóticos. En: Galanter M, Kleber HD (Eds.). *Tratamiento de los trastornos por abuso de sustancias de la American Psychiatric Press*. Barcelona: Masson SA;1997.
- SMITH P, KEARNEY BP, CLOEN D, BOOKER B, LIAW S, YALE K et al. Tenofovir does not affect the Pharmacokinetics or Pharmacodinamics of Methadone. *The 2nd IAS Conference on HIV Pathogenesis and Treatment*; Julio. Paris; 2003.
- SORENSEN. Methadone treatment for opiate addicts. *BMJ* 1996;313:245-6.

- SPANBAUER AC, CASSEDAY S, DAVOUDZADEH D, PRESTON KL, HUESTIS MA. Detection of opiate use in a methadone maintenance treatment population with the CEDIA 6-acetylmorphine and CEDIA DAU opiate assays. *J Anal Toxicol* 2001;25:515-9.
- SPECKA M, FINKBEIER T, LODEMANN E, LEIFERT K, KLUWIG J, GASTPAR M. Cognitive-motor performance of methadone-maintained patients. *Eur Addict Res* 2000;6:8-19.
- SPORER KA. Acute heroin overdose. *Ann Intern med* 1999;130:584-90.
- SPUNT BJ, GOLDSTEIN PJ, BELLUCI PA, MILLER T. Drug relationships in violence among methadone maintenance treatment clients. *Adv Alcohol Subst Abuse* 1990;9:81-99.
- STAAK M, BERGHAUS G, GLAZINSKI R, HÖHER K, JOÓ S, FRIEDEL B. Empirische Untersuchungen zur Fahreignung von Methadon-Substitutionspatienten. *Blutalkohol* 1993;30:321-33.
- STANTON MD, SHADISH WR. Outcome, attrition, and family-couples treatment for drug abuse: a meta-analysis and review of the controlled, comparative studies. *Psychol Bull* 1997;122(2):170-91.
- STARK K, BIENZLE U, VONK R, GUGGENMOOS-HOLZMANN I. History of syringe shaming in prison and risk of hepatitis B virus, hepatitis C virus, and human immunodeficiency virus infection among injecting drug users in Berlin. *Int J Epidemiol* 1997;26:1359-66.
- STARK MJ, CAMPBELL BK, BRINKERHOFF CV. "Hello, may we help you?" A study of attrition prevention at the time of the first phone contact with substance-abusing clients. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1990;16:67-76.
- STASTNY D, POTTER M. Alcohol abuse by patients undergoing methadone treatment programmes. *Br J Addict.* 1991; 86:307-310.
- STEVENS HM. The stability of some drugs and poisons in putrefying human liver tissues. *J Forensic Sci Soc* 1984;24:577-89.
- STIMSON GV, LART R. HIV, Drugs and Public Health in England: new words, old tunes. *Int J Addict* 1991;26:1263-77.
- STITZER ML, BIGELOW GE, LIEBSON IA. Single-day methadone dose alteration: detectability and symptoms. *Clin Pharmacol Ther* 1984;36:244-50.
- STITZER ML, CHUTUAPE MA. Other substance use disorders in methadone treatment. En: Strein EC & Stitzer ML editores. *Methadone treatment for opioid dependence*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press; 1999. p.87-117.
- STRAIN EC, EC, BIGELOW GE, LIEBSON IA, STITZER ML. Moderate- vs high-dose methadone in the treatment of opioid dependence. *JAMA* 1999;281:1000-5.
- STRAIN EC, STITZER ML, LIEBSON IA, BIGELOW GE. Buprenorphine vs. methadone in the treatment of opioid-dependent cocaine users. *Psychopharmacology* 1994;116: 401-406.
- STRAIN EC, STITZER ML, LIEBSON IA, BIGELOW GE. Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. *Am J Psychiatry* 1994;151: 1025-30.
- STRAIN EC, STITZER ML, LIEBSON IA, BIGELOW GE. Dose-response effects of methadone in the treatment of opioid dependence. *Ann Intern Med* 1993;119:23-27.
- STRANG J, POWIS B, BEST D, VINGOE L, GRIFFITHS P, TAYLOR C, et al. Preventing opiate overdose fatalities with take-home naloxone: pre-launch study of possible impact and acceptability. *Addiction* 1999;94(2):199-204.
- TARRÉS Y, MARCO A, TOBIÁS F. El centro de dispensación externa (CDE) de TMM en la coordinación intra-extrapenitenciaria. En: *II Congreso Nacional de Sanidad Penitenciaria y II Jornadas de la Sociedad Española de Sanidad Penitenciaria (SESP). Libro de Ponencias y Comunicaciones*; 1998 Barcelona.

- THOMSON O'BRIEN, MA, OXMAN, AD, DAVIS, DA, HAYNES, RB, FREEMANTLE, N, HARVEY, et al. Educational outreach visits: effects on professional practice and health care outcomes. [Systematic Review] Cochrane Effective Practice and Organisation of Care Group. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; 3.
- Titievsky J, Seco G, Barranco M, Kyle EM. Doxepin as adjunctive therapy for depressed methadone maintenance patients: a double-blind study. *J Clin Psychiatry* 1982 Nov;43(11):454-6.
- TONG TG, POND SM, KREEK MJ, JALLERY NF, BERNOWITZ NL. Phenytoin-induced methadone withdrawal. *Ann Intern Med* 1981;94:349.
- TORRENS M, CASTILLO C, SAN L, DEL MORAL E, GONZALEZ ML, DE LA TORRE R. Plasma methadone concentrations as an indicator of opioid withdrawal symptoms and heroin use in a methadone maintenance program. *Drug Alcohol Depend* 1998; 52: 193-200.
- TORRENS M, DOMINGO-SALVANY A, ALONSO J, CASTILLO C, SAN L. Methadone and quality of life (Letter). *Lancet* 1999;353:1101.
- TORRENS M, SAN L, MARTÍNEZ A, CASTILLO C, DOMINGO-SALVANY A, ALONSO J. Use of the Nottingham Health Profile for measuring health status of patients in methadone maintenance treatment. *Addiction* 1997;92:707-16.
- TORRENS M, SAN L, PERI JM, OLLE JM. Cocaine abuse among heroin addicts in Spain. *Drug Alcohol Depend* 1991;27(1):29-34.
- TORRENS M, SERRANO D, ASTALS M, PÉREZ-DOMÍNGUEZ GP, MARTÍN-SANTOS R. Diagnosing Psychiatric Comorbidity in Substance Abusers. Validity of the Spanish Versions of Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM-IV) and the Structured Clinical Interview for DSM-IV (SCID-IV) *Am J Psychiatry* (pendent de publicació)
- TRAUTMANN F, BARENDREGT C. *The European Peer Support Manual*. Utrecht: National Institute for Alcohol and Drugs;1994.
- TRUJOLS J, MARCO A. Los programas de reducción de daños en el medio penitenciario (I): encuadre a partir del análisis de su desarrollo en el contexto extrapenitenciario. *Rev Esp Sanid Penit* 1999;2:32-46.
- VALVERDE O, MALDONADO R, MICÓ JA, GIBERT-RAHOLA J. Study of the mechanisms involved in the behavioral changes induced by flunitrazepam in morphine withdrawal. *Prog Neuro-Psychopharmacol Biol Psychiat* 1995;19:73-991.
- VAN BEUSEKUM I, IGUCHI M. A review of recent advances in knowledge about methadone maintenance treatment. <www.rand.org/publicat/MR/MR1396> 2001.
- VAN HAASTRECHT HJ, BAX JS, VAN DEN HOEK AA. High rates of drug use, but low rates of HIV risk behaviours among injecting drug users during incarceration in Dutch prisons. *Addiction* 1998;93:1417-25.
- VENTO S, GAROFANO T, RENZINI C, CAINELLI F, CASALI F, GHIRONZI G, et al. Fulminant hepatitis associated with hepatitis A virus superinfection in patients with chronic hepatitis C. *N Engl J Med* 1998;338:286-90.
- VERMEEREN A, DE GIER JJ. Methodological guidelines for experimental research in drugs and driving: accomplishments and future needs. En: Krüger H-P, Kohnen R, Schoch H. *Medikamente im Strassenverkehr: Auftreten, Risiken, Konsequenzen*. Stuttgart: Gustav Fischer Verlag;1995.p.49-59.
- VERSTER A, BUNING E. *Manual de Metadona*. Roma: Euromethwork; 2000.
- VON MEYER L, HANSELER E, LARDET G, SCHOLER A, SIEGHART W. European multicentre evaluation of the analytical performance of the Abbott AxSYM Abused Drugs Assays. *Eur J Clin Chem Clin Biochem* 1997;35:133-40.

- WANG EC. Methadone treatment during pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 1999;28(6):615-22.
- WARD J, MATTICK RP, HALL W. How long is long enough? Answers to questions about the duration of methadone maintenance treatment. En: J Ward, R.P. Mattick i W. Hall (eds.), *Methadone maintenance treatment and other opioid replacement therapies.* Amsterdam: Harwood Academic Publishers;1998.p.305-36.
- WEDDINGTON WW. Towards a rehabilitation of methadone maintenance: Integration of relapse prevention and aftercare. *Int J Addict* 1990-91;25:1201-24.
- WERMUTH L, BRUMMETT S, SORENSEN JL. Bridges and barriers to recovery: clinical observations from an opiate recovery project. *J Subst Abuse Treat* 1987;4:189-96.
- WESSON DR, SMITH DE, LING W, SEYMOUR RB. Sedative-hypnotics and tricyclics. En: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG. *Substance abuse. A comprehensive Textbook.* Baltimore (U.S): Williams and Wilkins; 1997.
- WEST SL, O'NEAL KK, GRAHAM CW. A meta-analysis comparing the effectiveness of buprenorphine and methadone. *J Subst Abuse* 2000; 12: 405-14.
- WESTERLING D, PERSSON C, HOGLUND P. Plasma concentrations of morphine, morphine-3-glucuronide, and morphine-6-glucuronide after intravenous and oral administration to healthy volunteers: relationship to nonanalgesic actions. *Ther Drug Monit* 1995;17:287-301.
- WHO. *Global Programme on AIDS, HIV/AIDS and Prisons: A Survey Covering 55 Prison Systems in 31 Countries.* Geneva: University Institute of Legal Medicine;1992.
- WILKINS DG, NAGASAWA PR, GYGI SP, FOLTZ RL, ROLLINS DE. Quantitative analysis of methadone and two major metabolites in hair by positive chemical ionization ion trap mass spectrometry. *J Anal Toxicol* 1996;20:355-61.
- WILLIAMS AB, McNELLY EA, WILLIAMS AE, D'AQUILA RT. Methadone maintenance treatment and HIV type 1 seroconversion among injecting drug users. *AIDS Care* 1992;4:35-41.
- WINECKER RE, GOLDBERG BA. Urine specimen suitability for drug testing. En: Karch SB, ed. *Drug abuse handbook.* Boca Raton: CRC Press; 1998:764-72.
- WINEK CL, PAUL LJ. Effect of short-term storage conditions on alcohol concentrations in blood from living human subjects. *Clin Chem* 1983;29:1959-60.
- WINES JD JR, WEISS RD. Opioid withdrawal during risperidone treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1999 Jun;19(3):265-7.
- WOLFF K, SHANAB MA, SANDERSON MJ, HAY AW. Screening for drugs of abuse: effect of heat-treating urine for safe handling of samples. *Clin Chem* 1990;36:908-10.
- WOODY GE, O'BRIEN CP, McLELLAN AT, MARCOVICI M, EVANS BD. The use of antidepressants with methadone in depressed maintenance patients. *Ann N Y Acad Sci* 1982;398:120-7.
- WOOLF SH, GROL R, HUTCHINSON A, ECCLES M, GRIMSHAW J. Clinical guidelines: potential benefits, limitations, and harms of clinical guidelines. *BMJ* 1999;318:527-30.
- YANCOVITZ SR, DES JARLAIS DC, PEYSER NP, DREW E, FREIDMANN P, TRIGG HL, et al. A randomized trial of an interim methadone maintenance clinic. *Am J Public Health* 1991;81:1185-91.
- ZIEGLER M, POUSTKA F, VON LOEWENICH V, ENGLER E. Postpartum risk factors in the development of children born to opiate- addicted mothers: comparison between mothers with and without methadone treatment. *Nervenarzt* 2000;71(9):730-6.
- ZUECO PL, VERGER K, MORRALLA C, HERNÁNDEZ G. Gapentina en el tratamiento de la dependencia a benzodiacepinas en pacientes en TMM. Estudio prospectivo de 17 casos. Congreso Nacional de Psiquiatría 2001 Zaragoza, España.
- ZUECO PL. Mirtazapina en el tratamiento de la dependencia de cocaína en pacientes con metadona. *Actas Esp Psiq* 2002; 30(6):337-342.

Annex 1

Recomanacions per a l'administració i el control de Metasedin® comprimits per a tractaments de manteniment amb metadona

Introducció

A hores d'ara, existeixen comercialitzades tres presentacions de Metasedin® comprimits aptes per al seu ús en tractaments de manteniment amb metadona en dosis de mitjanes a altes, en forma oral sòlida:

Metasedin® 30 mg comp. Envàs clínic de 800 comprimits

Metasedin® 40 mg comp. Envàs clínic de 800 comprimits

Metasedin® 5 mg comp. Envàs clínic de 100 comprimits

L'aplicació de Metasedin® en comprimits per al manteniment de drogodependents a opiacis requereix tenir en compte certes consideracions, per al seu correcte ús, des del punt de vista tècnic, i, per al seu millor control legal com a estupefaent.

S'ha considerat oportuna la inclusió d'aquestes recomanacions per facilitar la correcta dosificació i normalitzar el sistema d'ús i control d'aquesta especialitat.

Les recomanacions estan especialment dirigides als prescriptors de metadona en règim de manteniment i als qui duen a terme la dispensació, ja sigui en medi hospitalari o en els centres de dispensació.

Els comprimits de Metasedin® 30 mg i 40 mg estan ranurats per facilitar el seu fraccionament i permetre una gamma més àmplia de dosis mitjançant les diferents combinacions de comprimits sencers i fraccionats.

El laboratori fabricant ofereix una taula per facilitar la dosificació de Metasedin® des de 15 mg a 150 mg, amb increments de 5 mg, utilitzant combinacions de comprimits sencers i/o fraccionats.

El fraccionament manual de comprimits, com ja s'ha demostrat en diferents estudis, produeix amb freqüència porcions desiguals i provoca l'adopció de mesures per a la conservació de les fraccions no utilitzades.

Per evitar l'ús de 1/2 comprimits i reduir, tant com es pugui, les possibilitats d'error es proposa una taula de dosificació calculada de manera que **no es manegen fraccions de comprimits en cap cas**.

Taula 1. Equivalències entre metadona solució i metasedin® comprimits

Metadona CIH	Solució 0,5 %	Metasedin® comprimits		
		5 mg	30 mg	40 mg
2,5mg	0,5	1/2	-	-
5 mg	1	1	-	-
10 mg	2	2	-	-
15 mg	3	3	(1/2)*	-
20 mg	4	4	-	(1/2)*
25 mg	5	5 (1)*	-	(1/2)*
30 mg	6		1	
35 mg	7	1	1	
40 mg	8			1
45 mg	9	1		1
50 mg	10	2		1
55 mg	11	3		1
60 mg	12		2	
65 mg	13	1	2	
70 mg	14		1	1
75 mg	15	1	1	1
80 mg	16			2
85 mg	17	1		2
90 mg	18		3	
95 mg	19	1	3	
100 mg	20		2	1
105 mg	21	1	2	1
110 mg	22		1	2
115 mg	23	1	1	2
120 mg	24			3
125 mg	25	1		3
130 mg	26		3	1
135 mg	27	1	3	1
140 mg	28		2	2
145 mg	29	1	2	2
150 mg	30		1	3
155 mg	31	1	1	3
160 mg	32			4
165 mg	33	1		4
170 mg	34		3	2
175 mg	35	1	3	2
180 mg	36		2	3
185 mg	37	1	2	3
190 mg	38		1	4

Els comprimits es poden triturar i/o dissoldre en aigua o suc de fruites.

* excepcionalment, només en el cas que no es disposi de la presentació de comprimits de 5 mg. D'altra banda, per a dosis de 25 mg o inferiors, és més adequada la dispensació en solució.

Equivalències entre metadona solució i metasedin® comprimits (continuació)

Metadona CIH	Solució 0,5 %	Metasedin® comprimits		
		5 mg	30 mg	40 mg
195 mg	39	1	1	4
200 mg	40			5
205 mg	41	1		5
210 mg	42		3	3
215 mg	43	1	3	3
220 mg	44		2	4
225 mg	45	1	2	4
230 mg	46		1	5
235 mg	47	1	1	5
240 mg	48			6
245 mg	49	1		6
250 mg	50		3	4
255 mg	51	1	3	4
260 mg	52		2	5
265 mg	53	1	2	5
270 mg	54		1	6
275 mg	55	1	1	6
280 mg	56			7
285 mg	57	1		7
290 mg	58		3	5
295 mg	59	1	3	5
300 mg	60		2	6
305 mg	61	1	2	6
310 mg	62		1	7
315 mg	63	1	1	7
320 mg	64			8
325 mg	65	1		8
330 mg	66		3	6
335 mg	67	1	3	6
340 mg	68		2	7
345 mg	69	1	2	7
350 mg	70		1	8
355 mg	71	1	1	8
360 mg	72			9
365 mg	73	1		9
370 mg	74		3	7
375 mg	75	1	3	7
380 mg	76		2	8
385 mg	77	1	2	8
390 mg	78		1	9
395 mg	79	1	1	9
400 mg	80			10

Els comprimits es poden triturar i/o dissoldre en aigua o suc de fruites.

Equivalències entre metadona solució i metasedin® comprimits (continuació)

Metadona CIH	Solució 0,5 %	Metasedin® comprimits		
		5 mg	30 mg	40 mg
405 mg	81	1		10
410 mg	82		3	8
415 mg	83	1	3	8
420 mg	84		2	9
405 mg	81	1		10
410 mg	82		3	8
415 mg	83	1	3	8
420 mg	84		2	9
425 mg	85	1	2	9
430 mg	86		1	10
435 mg	87	1	1	10
440 mg	88			11
445 mg	89	1		11
450 mg	90		3	9
455 mg	91	1	3	9
460 mg	92		2	10
465 mg	93	1	2	10
470 mg	94		1	11
475 mg	95	1	1	11
480 mg	96			12
485 mg	97	1		12
490 mg	98		3	10
495 mg	99	1	3	10
500 mg	100		2	11
505 mg	101	1	2	11
510 mg	102		1	12
515 mg	103	1	1	12
520 mg	104			13
525 mg	105	1		13
530 mg	106		3	11
535 mg	107	1	3	11
540 mg	108		2	12
545 mg	109	1	2	12
550 mg	110		1	13

Nota: S'ha de recordar que els comprimits de Metasedin® de 30 mg i 40 mg són dissolubles (es poden administrar diluïts fàcilment en aigua o sucs). En canvi, els comprimits de Metasedin® 5 mg no són dissolubles, per la qual cosa, en posar-los en aigua o sucs deixen el residu dels excipients insolubles. L'aparició d'aquest residu, tanmateix, no altera la dosi preparada.

Annex 2

Ordre, de 20 de febrer de 1991, reguladora dels tractaments que preveu el Reial decret 75/1990, de 19 de gener

ORDRE de 20 de febrer de 1991, reguladora dels tractaments que preveu el Reial decret 75/1990, de 19 de gener

El Reial decret 75/1990, de 19 de gener, regula els tractaments amb opiacis de persones dependents, tenint en compte l'experiència que havia suposat l'aplicació de l'Ordre del Ministeri de Sanitat i Consum de 31 d'octubre de 1985 i la nova situació creada per l'aparició de la síndrome d'immunodeficiència adquirida.

Atès que el Reial decret esmentat aborda, entre d'altres, les qüestions referides a les funcions d'inspecció i control sobre l'elaboració, la conservació, la dispensació i l'administració dels medicaments emprats en aquest tipus de tractaments, com també les relacionades amb l'autorització dels centres o serveis en els quals es podran dur a terme –aspectes que són, tots ells, competència de la Generalitat de Catalunya–, s'escau, ara, dictar la norma que reguli les qüestions esmentades i que fixi els instruments per dur-les a terme.

Per tot això, de conformitat amb la Llei 13/1989, de 14 de desembre, d'organització, procediment i règim jurídic de l'Administració de la Generalitat de Catalunya, i amb el Decret 118/1982, de 6 de maig, sobre autorització de centres i serveis sanitaris assistencials,

Ordeno:

Article 1

Objecte

Constitueix l'objecte d'aquesta Ordre regular els tractaments adreçats a persones toxicòmanes dependents d'opiacis que es duguin a terme amb qualsevol dels principis actius inclosos a l'annex del Reial decret 75/1990, de 19 de gener, en aquelles pautes en què la seva durada excedeixi de vint-i-un dies.

Article 2

Centres o serveis de tractament

2.1 Els tractaments podran realitzar-se només en centres o serveis sanitaris o sòciosanitaris públics o privats sense afany de lucre.

2.2 Sens perjudici del que estableix l'apartat anterior, per poder dur a terme els tractaments regulats per aquesta Ordre es podran autoritzar serveis als centres penitenciaris i, excepcionalment, en altres establiments de caràcter no estrictament sanitari.

2.3 En tot cas, qualsevol que sigui la naturalesa del centre, establiment o servei dins els grups assenyalats en els apartats anteriors, restaran subjectes al procediment d'autorització que preveu aquesta Ordre.

Article 3

Prescripció, elaboració, conservació, dispensació i administració

3.1 Els tractaments als quals fa referència aquesta disposició només podran prescriure's pels facultatius mèdics dels centres i serveis de tractament autoritzats.

3.2 L'elaboració, quan s'escaigui, de la medicació emprada per aquests tractaments, com també la conservació, la dispensació i l'administració, es portaran a terme als serveis farmacèutics dels centres autoritzats, d'acord amb el que preveu l'article anterior i, si de cas hi manquen, a les unitats que a aquests efectes creïn el Departament de Sanitat i Seguretat Social, el Servei Català de la Salut, l'Institut Català de la Salut, o a les oficines de farmàcia autoritzades per a aquesta funció.

3.3 Als efectes del que preveu l'apartat anterior, els centres autoritzats per a tractament que no tinguin la consideració de centres hospitalaris i, en conseqüència, no comptin amb serveis farmacèutics hospitalaris podran tenir, amb l'autorització prèvia del director general de Recursos Sanitaris, un dipòsit de medicaments que haurà de complir els requisits que preveu l'annex d'aquesta Ordre.

3.4 La conservació, la dispensació i l'administració de la medicació estaran subjectes a la normativa vigent sobre estupefaents.

3.5 La Direcció General de Recursos Sanitaris exercirà, en l'àmbit de les seves competències, la vigilància i el control sobre l'elaboració, quan s'escaigui, la conservació, la dispensació i l'administració d'aquest tipus de medicaments.

Article 4

Creació de la Comissió de seguiment dels tractaments que preveu el Reial decret 75/1990, de 19 de gener

De conformitat amb l'article 4 del Reial decret 75/1990, de 19 de gener, es crea, adscrita a la Direcció General de Recursos Sanitaris del Departament de Sanitat i Seguretat Social, la Comissió de seguiment dels tractaments que preveu el Reial decret 75/1990, de 19 de gener, els membres de la qual seran el següents:

- a) President: el director de l'Òrgan Tècnic de Drogodependències.
- b) Vocals: un representant de la Direcció General de Recursos Sanitaris; un representant designat per l'Administració central (al qual fa referència l'article 4 del Reial Decret 75/1990); i tres persones d'experiència reconeguda en matèria de drogodependències designades pel conseller de Sanitat i Seguretat Social.
- c) Secretari: el nomenarà el conseller de Sanitat i Seguretat Social d'entre els tres experts designats per ell mateix.

Article 5

Funcions de la Comissió

5.1 La Comissió tindrà les funcions següents:

- a) Emetre informes sobre les sol·licituds d'autorització, i si s'escau sobre les revocacions, que presentin els centres o els serveis que preveu aquesta Ordre.

- b) Coordinar i avaluar la informació sobre la matèria objecte de les seves competències.
- c) Crear, a partir del "Document de notificació", al qual fa referència l'article 10.2 d'aquesta Ordre, un registre de pacients.
- d) Dirimir les controvèrsies que en particular sorgeixin pel que fa a la interpretació i aplicació d'aquesta disposició, i en general de la resta de normativa vigent sobre aquest tipus de tractaments.
- e) Facilitar al Departament de Sanitat i Seguretat Social tota la informació disponible que sol·liciti.
- f) Totes les altres que es considerin necessàries per al compliment d'aquesta Ordre.

5.2 En tots el casos es preservarà la confidencialitat de les dades incloses en el registre de pacients.

Article 6

Règim de funcionament de la Comissió

6.1 La Comissió fixarà les seves normes de funcionament intern i es reunirà, mitjançant convocatòria del seu president, en sessions de caràcter ordinari i extraordinari.

- a) Les sessions ordinàries es duren a terme una vegada al mes.
- b) Les sessions extraordinàries es convocaran a instància del president o quan ho sol·licitin, almenys, quatre membres de la Comissió.

6.2 Per tal d'assessorar la Comissió en tot el que es consideri convenient, podran assistir a les seves reunions les persones que, a títol individual o en representació d'entitats interessades en la matèria, determini el president.

Article 7

Procediment d'autorització

7.1 Les sol·licituds d'autorització dels centres, serveis i establiments que vulguin portar a terme tractaments amb els principis actius esmentats a l'article 1 d'aquesta Ordre, com també les dels que els elaborin, conservin, dispensin i administrin, hauran de ser presentades de forma conjunta pels seus responsables davant el director general de Recursos Sanitaris.

7.2 Als escrits de sol·licitud s'haurà d'adjuntar o fer constar, si s'escau, la documentació següent:

- a) Nom i adreça del centre o servei on es dugui a terme el tractament, com també de la seva dependència patrimonial i, si s'escau, funcional.
- b) Nom, adreça, número de col·legiat, certificació de l'experiència professional i títol d'especialista, si escau, del responsable mèdic dels programes de tractament.
- c) Memòria on es descriguin els programes de tractament que es pretengui aplicar, i que inclogui els criteris sobre les seves indicacions, la durada aproximada prevista i les activitats complementàries a aquests tractaments.
- d) Model del document emprat per fixar els compromisos que adquireixen el centre, l'establiment o el servei i la persona que desitja seguir el tractament.

e) Enumeració dels mitjans materials i personals del laboratori, propi o de referència, on s'efectuïn el diagnòstic analític i el seguiment i el control terapèutic de les persones en tractament.

f) Servei farmacèutic o oficina de farmàcia encarregats de l'elaboració, la dispensació i l'administració, com també el nom i el número de col·legiació del farmacèutic responsable de l'elaboració.

g) Descripció física dels locals i de les instal·lacions on s'hagi de dur a terme l'elaboració, la conservació, la dispensació i l'administració dels medicaments.

7.3 Per tal d'atorgar l'autorització, serà preceptiu l'informe favorable de la Comissió que es preveu a l'article 5.1.a) d'aquesta Ordre. Podran ser tinguts en compte, igualment, els informes que emetin les delegacions territorials respectives del Departament de Sanitat i Seguretat Social.

7.4 Per tal que es puguin dur a terme els tractaments, caldrà que la resolució que dicti el director general de Recursos Sanitaris autoritzi el centre o servei on aquests s'han d'efectuar i el servei o establiment farmacèutic que té encomanada l'elaboració, la dispensació i l'administració dels medicaments.

Article 8

Revocació de l'autorització

8.1 Quan s'hagi fet constar l'incompliment d'aquesta norma o de la resta de normativa existent sobre la matèria, o quan raons d'índole sanitària o social ho aconsellin, es procedirà a revocar l'autorització.

8.2 En aquests casos, serà preceptiu l'informe de la Comissió que es preveu a l'article 5.1.a) d'aquesta Ordre.

Article 9

Requisits de l'admissió a tractament

9.1 La inclusió en els programes de tractament regulats per aquesta norma exigirà un diagnòstic previ confirmat de dependència dels opiacis i haver realitzat, com a mínim, un tractament amb una altra modalitat terapèutica.

9.2 No obstant això, es podran incloure en aquests programes de tractament les persones dependents dels opiacis que, tot i no complir els requisits de l'apartat anterior, es trobin en alguns dels supòsits següents:

- a) Hagin contret la infecció pel virus d'immunodeficiència humana.
- b) Estiguin afectades per una patologia orgànica severa.

Article 10

Document de notificació

10.1 El responsable mèdic del centre, establiment o servei autoritzat haurà d'informar la Direcció General de Recursos Sanitaris, amb una periodicitat mensual, dels tractaments que s'hagin realitzat.

10.2 La informació esmentada s'instrumentarà mitjançant un "document de notificació", en el qual hauran de constar les dades següents: el nombre de

pacients en tractament, amb el número d'història clínica, el sexe i el seu codi d'identificació del sistema d'informació sobre drogodependències, indicant les dades d'alta i baixa i els motius d'aquestes; el principi actiu emprat, com també la seva via d'administració i la seva dosi mitjana.

Disposició derogatòria

Es deroga l'Ordre del Departament de Sanitat i Seguretat Social de 10 de gener de 1986 (DOGC núm. 651, de 19.2.1986) i totes les altres disposicions de rang igual o inferior que s'hi oposin o la contradiguin.

Disposicions finals

1. Es faculta el director general de Recursos Sanitaris per adoptar les mesures adients per al desplegament i el compliment d'aquesta Ordre.
2. Aquesta Ordre entrarà en vigor l'endemà de la seva publicació al Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya.

Barcelona, 20 de febrer de 1991

Xavier Trias i Vidal de Llobatera

Conseller de Sanitat i Seguretat Social

Annex

Requisits dels dipòsits de medicaments que preveu l'article 3.3 d'aquesta Ordre

1.1 El dipòsit de medicaments haurà d'estar vinculat a una oficina de farmàcia oberta al públic, preferentment en el mateix municipi, o a un servei de farmàcia d'un hospital, per mitjà dels quals es realitzarà el subministrament i el control de medicaments que continguin els principis actius que preveu el Reial decret 75/1990, de 19 de gener.

1.2 El titular de l'oficina de farmàcia o, si s'escau, el cap del servei de farmàcia al qual estigui vinculat el dipòsit, es responsabilitzarà de l'existència i del moviment dels medicaments esmentats.

2. Independentment de la seva vinculació, el dipòsit de medicaments serà atès directament per un farmacèutic, amb una dedicació setmanal mínima de cinc hores.

2.1 Aquest farmacèutic, que haurà d'estar col·legiat en el col·legi oficial de farmacèutics corresponent, podrà ser el titular o l'agregat de l'oficina de farmàcia, pertanyer al servei de farmàcia hospitalària amb el qual existeixi la vinculació, o bé ser una persona aliena a aquests. En el primer cas, les cinc hores de dedicació setmanal mínima, les haurà de fer de manera que pugui garantir la presència farmacèutica a l'establiment al qual pertanyi.

2.2 Quan el farmacèutic sigui aliè a l'oficina de farmàcia o al servei de farmàcia hospitalària, es responsabilitzarà, juntament amb el titular de l'oficina o, si s'escau, amb el cap del servei al qual el dipòsit estigui vinculat, del que preveu el punt 1.2. d'aquest annex.

2.3 El centre també haurà de comptar amb un nombre de personal auxiliar suficient per afrontar l'atenció adequada del dipòsit.

3. El farmacèutic del dipòsit tindrà les funcions següents:

- a) Garantir la qualitat i la conservació correcta dels medicaments.
- b) Dur a terme activitats formatives sobre qüestions que siguin de la seva competència i col·laborar amb l'equip assistencial en els programes d'educació sanitària que s'estableixin.
- c) Col·laborar en qualsevol altra activitat de caire assistencial, docent o d'investigació en la qual, pels seus coneixements específics, pugui ser útil la seva participació.
- d) Portar la comptabilitat estricta dels medicaments del dipòsit.

4.1 Hi haurà una normativa escrita d'organització i funcionament del dipòsit de medicaments, que com a mínim haurà d'incloure: l'horari, la definició dels perfils dels llocs de treball i les responsabilitats del personal que tingui adscrit.

4.2 Es disposarà d'una llista de signatures pels metges del centre, amb especificació del nom complet i del número de col·legiació.

5.1 La superfície del dipòsit estarà en relació amb el nombre de tractaments a realitzar i haurà de permetre exercir, com a mínim, les funcions i les activitats següents:

Dispensació i administració.

Gestió administrativa.

Informació del tractament.

5.2 Es disposarà de l'equipament i del material necessaris per exercir les funcions professional, tècnica i de gestió que garanteixin una assistència farmacèutica correcta. Així mateix es disposarà, en concret, de:

Armari de seguretat.

Picota/prestatge.

Accés a un punt d'aigua.

Annex 3

Real Decreto 75/1990, de 19 enero, que regula los tratamientos con opiáceos de personas dependientes de los mismos

Real Decreto 75/1990, de 19 enero, que regula los tratamientos con opiáceos de personas dependientes de los mismos

Capítulo I. Disposiciones generales

Artículo 1.º Objeto.

Constituye el objeto de la presente norma regular los tratamientos con los principios activos que se incluyen en la lista del anexo al presente Real Decreto, cuando se prescriban para el tratamiento de la dependencia de opiáceos en aquellas pautas cuya duración exceda de veintiún días.

Art. 2.º Centros o Servicios de tratamiento.

1. Los tratamientos a que hace referencia la presente norma serán realizados únicamente por Centros o Servicios sanitarios públicos o privados sin ánimo de lucro, debidamente acreditados para ello por los órganos competentes de la Administración Sanitaria de la Comunidad Autónoma correspondiente o, en su caso, por los órganos competentes del Ministerio de Sanidad y Consumo.

2. A los efectos que establece el presente Real Decreto, y siempre que se considere oportuno, las autoridades sanitarias de aquellas Comunidades Autónomas que tengan atribuciones en esta materia o en su caso, el Ministerio de Sanidad y Consumo, a través de sus órganos competentes, podrán acreditar servicios en Centros penitenciarios o en otros establecimientos de carácter no estrictamente sanitario.

Art. 3.º Prescripción, elaboración, conservación, dispensación, administración y formulación.

1. La prescripción de los tratamientos regulados en la presente norma será realizada por los facultativos de los Centros o Servicios acreditados.

2. La medicación utilizada para estos tratamientos será elaborada, cuando proceda, conservada, dispensada y administrada por los servicios farmacéuticos de los Centros acreditados, de acuerdo con lo previsto en el artículo 2.º o, en su defecto, por los órganos competentes del Ministerio de Sanidad y Consumo o por las oficinas de Farmacia acreditadas al efecto.

3. En todo caso, la elaboración, conservación o dispensación de la medicación a que hace referencia el apartado anterior estará sujeta a la normativa vigente sobre estupefacientes, quedando sometida al control de la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios.

4. Los medicamentos utilizados para estos tratamientos serán prescritos, formulados, dispensados y administrados en solución oral extemporánea, siempre que sea posible.

Capítulo II. Comisiones de acreditación, evaluación y control de Centros o Servicios

Art. 4.º Constitución de las Comisiones.

1. Para el ejercicio por las Comunidades Autónomas de lo establecido en el presente Real Decreto se tendrá en cuenta:

a) En aquellas Comunidades Autónomas donde no se ha establecido todavía ninguna Comisión de acreditación, los órganos competentes fijarán su composición y régimen de funcionamiento, incorporando, en todo caso, algún miembro en representación tanto de los Planes Autonómicos sobre Drogas como de la Administración Central.

b) En las Comunidades Autónomas en las que ya se encuentran establecidas, al amparo de la Orden de 31 de octubre de 1985 (RCL 1985\2681 y APNDL 1975-85, 5045), los órganos competentes podrán modificar la composición y normativa reguladora de las mismas, adaptándola a las directrices del presente Real Decreto.

2. Las Comisiones deberán quedar constituidas en un plazo no superior a dos meses a partir de la publicación del presente Real Decreto.

Art 5.º Facultades.

Las Comunidades Autónomas fijarán las facultades que tendrán las Comisiones en su ámbito territorial. Entre éstas habrán de figurar las siguientes:

1. Emitir informe en relación con las solicitudes de acreditación presentadas por los Centros o servicios ante el órgano competente de la Administración Sanitaria.

2. Coordinar y evaluar la información sobre la materia objeto de sus competencias.

3. Suministrar a los órganos competentes de la Administración Sanitaria de la Comunidad Autónoma correspondiente o, en su caso, a los órganos competentes del Ministerio de Sanidad y Consumo la información que les sea solicitada, de tal forma que se garantice siempre la confidencialidad de la misma.

4. Establecer un registro de pacientes, con mecanismos que garanticen el derecho a la confidencialidad.

La información mínima que debe contener se prevé en el artículo 10.

Capítulo III. Acreditación de los Centros o servicios

Art. 6.º Criterios generales para la acreditación de Centros o Servicios de tratamiento.

1. El responsable del Centro o Servicio sanitario que desee obtener acreditación para realizar tratamientos con los principios activos a que hace referencia

el artículo 1 de la presente norma remitirá a las autoridades sanitarias de la Comunidad Autónoma correspondiente o, en su caso, a los órganos competentes del Ministerio de Sanidad y Consumo, la solicitud con la información que les sea requerida.

2. Las Comisiones de Acreditación, Evaluación y Control de Centros o Servicios emitirán informe sobre la solicitud de acreditación realizada por los responsables de los Centros o Servicios. El informe emitido deberá ser favorable para que pueda otorgarse la acreditación.

3. Sin perjuicio del régimen de funcionamiento que fijen en cada caso las Comunidades Autónomas, y a efectos de la emisión del informe citado en el número anterior, las Comisiones deberán tener en cuenta los criterios siguientes: a) La consecución de un equilibrio entre la demanda y la oferta de este tipo de servicio asistencial en el área territorial correspondiente.

b) La prioridad para la acreditación de los Centros o Servicios sanitarios de titularidad pública.

c) La experiencia en el tratamiento de toxicómanos por parte del equipo del Centro o Servicio.

d) La existencia de adecuación entre los recursos disponibles y los objetivos propuestos.

Art. 7.º Tiempo de vigencia de la acreditación.

Las autoridades de las Comunidades Autónomas o, en su caso, los órganos competentes del Ministerio de Sanidad y Consumo, previo informe de la Comisión, podrán acreditar Centros de tratamiento y oficinas de farmacia por un período no superior a dos años. La renovación de la acreditación tendrá que ser solicitada antes de que expire dicho período.

Art. 8.º Revocación de la acreditación.

Las autoridades de las Comunidades Autónomas o, según proceda, los órganos competentes del Ministerio de Sanidad y Consumo, previo informe de la Comisión, podrán revocar la acreditación cuando se evidencie ausencia de cumplimiento de la presente norma o de aquellas que la desarrollen y cuando razones de índole sanitario o social así lo aconsejen.

Capítulo IV. Admisión a tratamiento

Art. 9.º Admisión a tratamiento.

1. A efectos de la inclusión en los programas de tratamiento regulados por la presente norma se exigirá previamente diagnóstico confirmado de dependencia a opiáceos y haber realizado al menos un tratamiento en otra modalidad terapéutica.

Podrán ser solicitados por las Comisiones documentos acreditativos del cumplimiento de tales requisitos.

2. Sin perjuicio de lo dispuesto en el párrafo anterior, podrán ser incluidas en estos programas de tratamiento aquellas personas dependientes de opiáceos

que no cumplan las condiciones exigidas, siempre y cuando hayan contraído la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana o se encuentren afectados por patología orgánica severa.

Capítulo V. Notificación

Art. 10. Notificación.

El responsable facultativo del Centro o Servicio acreditado para realizar los tratamientos regulados en el presente Real Decreto informará trimestralmente a la Comisión o, en su caso, a los órganos competentes del Ministerio de Sanidad y Consumo, del número de pacientes en tratamiento, señalando también los inicios, interrupciones y finalizaciones de los mismos que se hayan producido, así como las razones que los justifican y los opiáceos empleados. Esta información es considerada como mínima y cada Comisión Autonómica de Acreditación podrá solicitar información adicional.

Disposición Adicional

Los Centros o Servicios que han sido acreditados al amparo de la Orden de 31 de octubre de 1985 (RCL 1985\2681), reguladora de los tratamientos de deshabitación con metadona, se consideran, asimismo, acreditados para los tratamientos con los principios activos incluidos en la lista del anexo de este Real Decreto, salvo en aquellas Comunidades Autónomas en las que las normativas que lo desarrollen dispongan lo contrario.

Disposición Derogatoria

Quedan derogadas: la Orden del Ministerio de Sanidad y Consumo de 31 de octubre de 1985 («Boletín Oficial del Estado» número 269 de 9 de noviembre) (RCL 1985\2681 y APNDL 1975-85, 5045), «por la que se regulan los tratamientos de deshabitación con metadona dirigidos a toxicómanos dependientes de opiáceos»; la Resolución de 22 de noviembre de 1985 («Boletín Oficial del Estado» del 27) (RCL 1985\2811 y APNDL 1975-85, 5045 nota), de la Dirección General de Salud Pública sobre «dosificación y criterios de aplicación de los tratamientos de metadona a toxicómanos dependientes de opiáceos», y cuantas otras disposiciones de igual o inferior rango se opongan a lo establecido en este Real Decreto.

Disposición Final

El presente Real Decreto entrará en vigor el día siguiente de su publicación en el «Boletín Oficial del Estado».

Anexo

Lista de principios activos sometidos a lo dispuesto en el Real Decreto por el que se regulan los tratamientos con opiáceos de personas dependientes de los mismos Buprenorfina. Metadona. Butorfanol. Morfina.

Codeína. Noscapina. Dextropropoxifeno. Opio extracto. Dihidrocodeína. Pentazocina. Etilmorfina. Petidina. Folcodina. Tilidina.

Afectado por:

- Real Decreto 5/1996, de 15 enero (RCL 1996\576) - art. 1.1: modifica art. 3.2 - art. 1.3: modifica art. 9 - art. 2º: añade disp. adic. 2ª - art. 3: modifica Anexo
- Real Decreto 1131/1990, de 14 sep-tiembre (RCL 1990\1920) - modifica art. 3.º.3
- Orden de 2 abril 1990 (LRM 1990\37) - Disp. adic.: aplica.
- Orden de 15 mayo 2000 (LG 2000\196) - desarrolla.
- Resolución de 22 noviembre 1985 (RCL 1985\2811) - derogado.
- Orden de 31 octubre 1985 (RCL 1985\2681) - derogado.

Annex 4

Real Decreto 5/1996, de 15 de enero, sobre modificación del Real Decreto 75/1990, de 19 de enero, por el que se regulan los tratamientos con opiáceos de personas dependientes de los mismos, y de ampliación de su anexo

Real Decreto 5/1996, de 15 de enero, sobre modificación del Real Decreto 75/1990, de 19 de enero, por el que se regulan los tratamientos con opiáceos de personas dependientes de los mismos, y de ampliación de su anexo

La experiencia acumulada a lo largo de cinco años de vigencia del Real Decreto 75/1990, de 19 de enero, ha demostrado el acierto y la oportunidad de su promulgación como lo demuestra tanto el creciente número de personas afectadas por drogodependencias que se han ido incorporando a programas de sustitución con opiáceos, como el también creciente número de centros que disponen de este tipo de programas para el tratamiento de aquellas personas, habiendo superado el carácter restrictivo de la normativa anterior.

No obstante ello, se han puesto también de manifiesto algunas dificultades, en cuanto a la estricta aplicación y operatividad de alguna de sus disposiciones, particularmente en cuanto parece exigir la presencia de un profesional farmacéutico hasta en la fase de tratamiento referida a la administración de la medicación.

Igualmente, durante los últimos años ha quedado demostrada la eficacia de este tipo de tratamientos para el control de las patologías infecciosas asociadas, particularmente del VIH como problema grave de salud pública, con lo que se hace preciso proceder a una ampliación y diversificación de los dispositivos asistenciales competentes para llevar a cabo aquellos, posibilitándose la participación en los mismos no sólo de los centros o servicios acreditados para ello, sino también de aquellos facultativos singularmente considerados que soliciten la correspondiente acreditación.

Finalmente se considera preciso revisar los requisitos establecidos en el artículo 9 del Real Decreto 75/1990, para la admisión a este tipo de tratamiento, en el sentido de que constaba la existencia de personas que aun no habiendo realizado un tratamiento en otra modalidad terapéutica son tributarias de una indicación de tratamiento con opiáceo. Asimismo suprimir la excepción contenida en el apartado 2 del mismo artículo parece aconsejable, dada la potencialidad preventiva de estos tratamientos en cuanto a la transmisión de la infección por VIH en aquellos individuos que son todavía negativos, pero usuarios de drogas por vía parenteral.

Por otra parte, la reciente aparición en los mercados farmacéuticos internacionales de un nuevo producto, como el LAAM (Levo alfa acetilmetadol), con eficacia ya contrastada en varios países en el tratamiento de los adictos a la heroína, y cuya principal ventaja sobre la metadona, radica en que no requiere

una administración diaria como ocurre con esta última, hace que sea necesario proceder a su inclusión en la lista de principios activos que como anexo recoge la norma de referencia.

La presente norma se dicta al amparo de lo previsto en el artículo 149.1.1. y 16. de la Constitución, al participar sus preceptos de la naturaleza de normas básicas en materia de sanidad o bien constituir legislación sobre productos farmacéuticos, materia de la exclusiva competencia estatal. Todo ello, no obstante, debe entenderse sin perjuicio de las facultades de que disponen las Comunidades Autónomas para promulgar la oportuna normativa de desarrollo en el ejercicio de sus competencias.

En su virtud, a propuesta de los Ministros de Justicia e Interior y de Sanidad y Consumo, de acuerdo con el Consejo de Estado y previa deliberación del Consejo de Ministros en su reunión del día 12 de enero de 1996, dispongo:

Artículo 1.

1. Se modifica el apartado 2 del artículo 3 del Real Decreto 75/1990, de 19 de enero, quedando redactado de la siguiente forma:

“2. La medicación utilizada para estos tratamientos será elaborada, cuando proceda, conservada y dispensada por los servicios farmacéuticos de los centros acreditados, de acuerdo con lo previsto en el artículo 2. En defecto de los mismos, así como también en el supuesto previsto en la disposición adicional segunda, dicha medicación será elaborada, cuando proceda, conservada y dispensada por los órganos de la Administración sanitaria competente o por las oficinas de farmacia acreditadas al efecto. El control de la administración de la indicada medicación será llevado a cabo por profesionales del equipo sanitario que reúnan los requisitos exigidos por las normas vigentes en cada Comunidad Autónoma”.

2. Se modifica el artículo 9 del Real Decreto 75/1990, de 19 de enero, quedando redactado de la siguiente forma:

“A efectos de la inclusión en los programas de tratamiento regulados por la presente norma se exigirá previamente diagnóstico confirmado de dependencia a opiáceos. Podrán ser solicitados por las Comisiones documentos acreditativos del cumplimiento de dicho requisito”.

Artículo 2.

Se añade al Real Decreto 75/1990, de 19 de enero, como disposición adicional segunda, el texto siguiente:

“Disposición adicional segunda.

1. No obstante lo dispuesto en los artículos 2.1 y 3.1 del presente Real Decreto, los órganos competentes de la Administración sanitaria de las Comunidades Autónomas correspondientes podrán otorgar, con carácter excepcional, autorización para la prescripción de los tratamientos regulados en esta norma a aquellos facultativos no integrados en centros o servicios acreditados que lo

soliciten ante dichos órganos aportando, además de la correspondiente solicitud, la información adicional que les sea requerida.

2. La concesión de la autorización a que se refiere el apartado anterior deberá contar previamente con el informe favorable de la Comisión de acreditación, evaluación y control de centros y servicios de la Comunidad Autónoma correspondiente, teniendo en cuenta los criterios establecidos en el artículo 6.3 de este Real Decreto, siendo su régimen de vigencia y, en su caso, de renovación el establecido por el artículo 7.

3. Los facultativos que obtengan la correspondiente autorización quedarán sometidos a las mismas obligaciones que establece el presente Real Decreto respecto a los centros y servicios acreditados con el mismo fin, pudiendo las autoridades de las Comunidades Autónomas no renovar la autorización, cuando no resulte oportuna su continuación, o revocarla en los supuestos que establece el artículo 8”.

Artículo 3.

1. Se adiciona a la lista de principios activos sometidos a lo dispuesto en el Real Decreto 75/1990, de 19 de enero, recogida como anexo de éste, el denominado Levo alfa acetilmetadol (LAAM).

2. No obstante lo establecido en el apartado anterior, la prescripción, conservación, dispensación y administración del citado principio activo en los tratamientos regulados por el Real Decreto 75/1990, de 19 de enero, quedarán condicionadas a la inscripción de la especialidad que contenga dicho principio activo en el Registro Comunitario de Medicamentos o en el Registro de Especialidades Farmacéuticas del Ministerio de Sanidad y Consumo.

Disposición final única.

El presente Real Decreto entrará en vigor el día siguiente al de su publicación en el “Boletín Oficial del Estado”.

Dado en Madrid a 15 d enero de 1996

Juan Carlos R.

El Ministro de la Presidencia
ALFREDO PEREZ RUBALCABA

Annex 5

Notificació d'inclusió en tractament amb agonistes opiàcis


 Generalitat de Catalunya
 Departament de Salut
 Òrgan Tècnic de Drogodependències

NOTIFICACIÓ D'INCLUSIÓ EN TRACTAMENT AMB AGONISTES OPIACIS

B5.1

INFORMACIÓ A FACILITAR PEL CENTRE PRESCRIPTOR

Usuari (Nom i Cognoms):

Núm. de DNI o Passaport

Data de Naixement

Codi Província de Naixement

Sexe

1. Home 2. Dona

Municipi de residència

Codi municipal:

Nom del Municipi:

Motiu principal de la inclusió (senyalar només un)

- | | |
|---|---|
| 1. Gestació. | 8. Desintoxicació. |
| 2. SIDA. | 9. Trasllat des d'un altre centre. |
| 3. Tuberculosi. | 10. Reaiguda (ja havia estat en el programa). |
| 4. Altera patologia orgànica. | 11. HIV negatiu (per evitar seroconversió) |
| 5. Patologia psiquiàtrica diferent de la drogodependència. | 12. Pendent de desintoxicació hospitalària |
| 6. A petició del pacient sense que hi hagi contraindicació. | 13. Altres motius (especificar) |
| 7. Fracàs d'altres tractaments. | |

Centre que Prescriu Codi del Centre:

Nom del Centre:

Data de Derivació al Centre Dispensador

Nom del metge responsable

Número de col·legiat Signatura

INFORMACIÓ A FACILITAR PEL CENTRE DISPENSADOR

Data d'inclusió

Centre Dispensador Codi del Centre:

Nom del Centre:

Substància (si és metadona, podeu deixar el camp en blanc)

Nom i Signatura del responsable del programa de dispensació

Informació confidencial d'ús exclusivament sanitari

Annex 7

Notificació d'inclusió en tractament amb agonistes opiàcis a oficines de farmàcia

 Generalitat de Catalunya
 Departament de Salut
 Òrgan Tècnic de Drogodependències

NOTIFICACIÓ D'INCLUSIÓ EN TRACTAMENT AMB AGONISTES OPIÀCIS A OFICINES DE FARMÀCIA

Usuari (Nom i Cognoms): _____

Núm. de DNI o Passaport _____ **CIP** _____

Data de Naixement _____

Codi Província de Naixement _____

Sexe
 1. Home _____ 2. Dona _____

Municipi de residència _____ **Codi municipal:** _____

Nom del municipi: _____

Motiu principal de la inclusió (senyalar només un) _____

1. Gestació. 2. SIDA. 3. Tuberculosi. 4. Altira patologia orgànica. 5. Patologia psiquiàtrica diferent de la drogodependència. 6. A petició del pacient sense que hi hagi contraindicació. 7. Fracàs d'altres tractaments.	8. Desintoxicació. 9. Trasllet des d'un altre centre. 10. Recajuda (ja havia estat en el programa). 11. HIV negatiu (per evitar seroconversió) 12. Pendent de desintoxicació hospitalària 13. Altres motius (especificar)
--	--

Centre prescriptor _____ **Codi del Centre:** _____

Nom del centre _____

Telèfon _____ **Fax** _____

Metge/essa (cognoms i nom) _____

Núm. de col·legiat/da _____ **Signatura** _____

Data de derivació a l'oficina de farmàcia _____

INFORMACIÓ A FACILITAR PER L'OFICINA DE FARMÀCIA

Data d'inclusió _____

Nom de l'oficina de farmàcia _____ **Codi de la farmàcia:** _____

Població _____

Farmacèutic/a (cognoms i nom) _____

Núm. de col·legiat/da _____ **Signatura** _____

Full blanc per a l'Òrgan Tècnic de Drogodependències/full blau per a la farmàcia

Informació confidencial d'ús estricteament sanitari

Annex 9

Guia breu dels tractaments de manteniment amb metadona

XAVIER CASTELLS I CERVELLÒ I PILAR DURO HERRERO

Procés d'inducció al tractament de manteniment amb metadona		
Període	Dosis (mg)	Observacions
1r dia	10 mg-40 mg	Si la tolerància és baixa o dubtosa: dosi inicial de 10 mg-20 mg Si la tolerància és alta: dosi inicial de 25 mg a 40 mg Observar el pacient durant 2-3 h per detectar signes d'intoxicació en el cas d'abstinència opiàcia afegir-hi dosis suplementàries*
Cada 3-5 dies	Augmentar 5 mg-10 mg/dia fins a la dosi d'estabilització**	No augmentar més de 20 mg a la setmana

Vegeu el capítol 2.

* En cas de simptomatologia moderada augmentar la dosi 5 mg-10 mg. En cas de simptomatologia greu augmentar 20 mg-30 mg.

** La dosi d'estabilització és la que permet que no hi hagi símptomes d'abstinència opiàcia ni desig de consum sense que apareguin signes de sobredosificació (miosi, sedació, etc.).

Equivalències d'opiacis			
Opiaci	Tipus d'equivalència	Via	Dosi diària d'opiaci en mg equivalent a 1 mg diari de metadona po
Buprenorfina	SOISA	sl	0,2
Buprenorfina	DAE	iv	0,02 - 0,03
Codeïna fosfat	DAE	po	3 - 20*
Codeïna	DAE	iv	1 - 15*
Dextropropoxifè			ND
Diacetilmorfina	SOISA	iv	2 - 3
Diacetilmorfina (en dosi única)	SOISA	iv	1
Diacetilmorfina	SOISA	pulm.	36
Diacetilmorfina (en dosi única)	SOISA	pulm.	12
Dihidrocodeïna	SOISA	po	10 - 15
Hidrocodona	DAE	po	5
Hidromorfona	DAE	po	0,75
Hidromorfona	DAE	iv	0,15
Levorfanol	DAE	po	0,2
Levorfanol	DAE	iv	0,1
LAAM	SOISA	po	1 - 1,2**
Metadona	SOISA	iv	1
Morfina***	SOISA	po	6
Morfina (en dosi única)	SOISA	po	3
Morfina retard	SOISA	po	6
Morfina	SOISA	iv	4,5
Morfina (en dosi única)	SOISA	iv	1,5
Petidina o meperidina	DAE	po	45
Petidina o meperidina	DAE	iv	10 - 15
Oxicodona	DAE	po	2,5 - 3
Oxicodona retard	DAE	po	2
Pentazocina	DAE	po	12,5
Tramadol	DAE	po	1 - 1,2

Adaptat de Preston (1996), Seivewright (2000), Ballantyne (2003), White (2002) i Seidenberg (2000).

SOISA: dosi equivalent per un efecte de saturació opioide inhibidora de la síndrome d'abstinència. DAE: dosi analgèsica equivalent. sl: sublingual; iv: intravenosa; po: via oral; pulm: via pulmonar, fumada; ND: no disponible. No s'ha trobat cap equivalència directa amb l'MTD.

* Les xifres de bioequivalència són molt variades entre les fonts consultades. ** Bioequivalència amb LAAM / 48 h. *** La dosi equianalgèsica iv entre la morfina i l'MTD és d'1, això ha fet que a molts tractats aparegui aquesta xifra com a dosi de SOISA.

	Fàrmac	Efecte
ADT	Desipramina	↑ nivells plasmàtics de l'antidepressiu
ISRS	Fluoxetina	↑ nivells plasmàtics MTD
	Paroxetina	↑ nivells plasmàtics MTD
	Fluvoxamina	↑ nivells plasmàtics MTD
Barbitúrics	Fenobarbital	↓ nivells plasmàtics MTD SAO
Antiepilèptics	Carbamazepina	↓ nivells plasmàtics MTD SAO
	Fenitoïna	↓ nivells plasmàtics MTD SAO
Antitussígens	Dextrometorfan	Augment de la concentració plasmàtica de dextrometorfan
Anticoagulants orals	Acenocumarol	Augment de l'efecte anticoagulant amb el conseqüent augment del risc d'hemorràgia
Antifúngics	Fluconazole	↑ nivells plasmàtics MTD
Antagonistes H2	Cimetidina	↑ nivells plasmàtics MTD. Intoxicació per MTD
Tuberculostàtics	Rifampicina	↓ nivells plasmàtics MTD SAO
	Rifabutina	↓ nivells plasmàtics MTD SAO
Inhibidors de la transcriptasa inversa anàlegs dels nucleòsids (NRTI)	Zidovudina	↑ nivells plasmàtics zidovudina
	Didanosina	↓ concentració de didanosina (ddl)
	Estavudina	↓ concentració d'estavudina (d4t)
Inhibidors de la transcriptasa inversa no anàlegs dels nucleòsids (NNRTI)	Nevirapina	↓ nivells plasmàtics MTD SAO moderada-severa generalment en la 2a setmana de tractament
	Efavirenz	↓ nivells plasmàtics MTD SAO
Inhibidors de la proteasa (IP)	Ritonavir	↓ nivells plasmàtics MTD
	Nelfinavir	↓ nivells plasmàtics MTD
	Amprenavir	↓ nivells plasmàtics MTD No evidència de SAO
	Lopinavir	↓ nivells plasmàtics MTD SAO

Per a més informació sobre el mecanisme d'acció, vegeu el text del capítol 3.

Interaccions de la metadona

Observacions
Monitoratge dels nivells plasmàtics de desipramina
Poca rellevància clínica
Estereoselectivitat cap a la (R) MTD
Probablement es tracti de l'ISRS amb més interaccions amb l'MTD. Possible SAO si s'interromp l'ISRS Possible intoxicació per MTD quan s'introdueix la fluvoxamina
↑ dosi MTD Alternativa terapèutica en cas d'epilèpsia àc. valproic
Cal evitar-ne la coadministració
↑ dosi MTD Alternativa terapèutica àc. valproic
Sense rellevància clínica establerta
Monitoratge del temps de protrombina i ajustar la dosi d'acenocumarol segons el temps
Rellevància clínica NO establerta
Substituir la cimetidina per ranitidina o per un inhibidor de la bomba de H ⁺
↑ dosi MTD
↑ dosi MTD
Es recomana no administrar dosis superiors a 500 mg/dia de ZVD en pacients tractats amb metadona Monitorar l'estat clínic i la concentració de zidovudina
Monitorar l'estat clínic i augmentar la dosi de didanosina, si cal
Rellevància clínica NO establerta
↑ dosi MTD
↑ dosi MTD
Sense rellevància clínica
↑ dosi MTD
S'ha observat en l'administració conjunta amb abacavir
↑ dosi MTD

