



# **UNIVERSIDAD DE MURCIA**

## **ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO**

**Análisis Sociodemográfico y Caracterización  
del Receptor GABRB3 en Pacientes  
Heroinómanos en Tratamiento de Deshabitación**

**D<sup>a</sup> Raquel Gambín Follana**

**2019**





**UNIVERSIDAD DE MURCIA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Tesis Doctoral**

**ANALISIS SOCIODEMOGRÁFICO Y CARACTERIZACIÓN  
DEL RECEPTOR GABRB3 EN PACIENTES  
HEROINÓMANOS EN TRATAMIENTO DE  
DESHABITUACIÓN**

Dirigida por:

Dra. Dña Isabel Legaz Pérez

**Raquel Gambín Follana**

**2019**



## **AGRADECIMIENTOS**

Son muchas las personas que han contribuido al desarrollo y conclusión de este trabajo. En primer lugar, quiero agradecer a Isabel Legaz Pérez, directora y tutora de esta tesis por el gran esfuerzo que ha realizado y paciencia que ha tenido conmigo en todo momento. Ya que me apoyó y me alentó para que finalizara esta investigación. A Jose Miguel Bolarín, por ayudarme en la inmensa combinación de datos a través de la estadística.

A mi amiga Elena, por resolverme mil dudas, ya que me ha servido de ejemplo desde que comencé a estudiar medicina y éramos compañeras de piso.

A la UCA de Orihuela y la asociación ACAT de Callosa de Segura, por su participación. Así como a su enfermera, cuando en 2015 comenzábamos a realizar extracciones y pasar cuestionarios, Arantxa Sáenz Mateos, una de las personas que han participado activamente en este trabajo, sin su ayuda no se hubiera podido llevar a cabo.

A mi mejor amiga Marina, sin ella parte del trabajo no se hubiese podido realizar, siempre dispuesta a ayudarme, aunque ahora vivamos lejos, siempre puedo contar con ella.

A todas las personas que de una forma u otra han participado en este trabajo y que no he mencionado.

A toda mi familia, por poder contar con ellos siempre de forma incondicional. Por motivarme en todo momento y apoyarme en cada decisión tomada.

A Fran, mi media mitad, gracias por acompañarme en el camino de la vida, comprenderme, escucharme, quererme y amarme. Por el gran padre que eres. Por la paciencia que a veces tienes que tener conmigo y sobretodo por la familia que estamos aprendiendo a construir con Manuel, una personita que nos ha llenado de alegría, es el mejor niño que habíamos podido imaginar, siempre sonriendo, gracias Manuel por toda esa felicidad y alegría que me transmites, no cambies nunca, tu mamá que te quiere.



---

## ÍNDICE





|                                                                                |           |
|--------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>1. RESUMEN.....</b>                                                         | <b>11</b> |
| <b>2. ABSTRACT.....</b>                                                        | <b>16</b> |
| <b>3. ABREVIATURAS.....</b>                                                    | <b>20</b> |
| <b>4. INTRODUCCIÓN.....</b>                                                    | <b>28</b> |
| 4.1. Características de la heroína.....                                        | 30        |
| 4.2. Historia de la heroína.....                                               | 31        |
| 4.3. Epidemiología del consumo de opioides.....                                | 31        |
| 4.3.1. Epidemiología en España del consumo de opioides.....                    | 32        |
| 4.3.2. Epidemiología mundial del consumo de opioides.....                      | 34        |
| 4.4. Clasificación de los opioides.....                                        | 39        |
| 4.1. Clasificación de los opioides según origen.....                           | 39        |
| 4.4.2. Clasificación de los opioides según localización de los receptores..... | 41        |
| 4.4.3. Clasificación de los opioides según efectos farmacológicos.....         | 42        |
| 4.4.3.1. Agonistas puros.....                                                  | 43        |
| 4.4.3.2. Agonistas parciales.....                                              | 43        |
| 4.4.3.3. Antagonistas puros.....                                               | 44        |
| 4.5. Efectos centrales y periféricos de los opioides.....                      | 44        |
| 4.6. Farmacocinética de los opioides.....                                      | 46        |
| 4.6.1. Absorción y distribución de la heroína.....                             | 49        |
| 4.6.2. Biotransformación de la heroína.....                                    | 50        |
| 4.6.3. Excreción de la heroína.....                                            | 51        |
| 4.6.3.1. Farmacocinética del fentanilo.....                                    | 52        |
| 4.6.3.2. Farmacocinética de la metadona.....                                   | 53        |
| 4.7. Interacciones farmacológicas de los opioides.....                         | 54        |
| 4.8. Farmacodinamia de los opioides.....                                       | 57        |

|                                                                                     |           |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.9 Neuroanatomía de la adicción.....                                               | 59        |
| 4.10. Tratamiento integral de la adicción a opioides.....                           | 63        |
| 4.10.1. Principales tratamientos de deshabituación a opioides.....                  | 65        |
| 4.10.2. Metadona.....                                                               | 65        |
| 4.10.3. Buprenorfina.....                                                           | 69        |
| 4.10.4. Naloxona.....                                                               | 71        |
| 4.10.5 Naltrexona.....                                                              | 72        |
| 4.11. Farmacogenética de los opioides.....                                          | 73        |
| 4.12. Características del neurotransmisor GABA (ácido $\gamma$ -aminobutírico)..... | 75        |
| 4.12.1. Características del receptor ionotrópico GABA-A.....                        | 77        |
| 4.12.2. Estudio del gen GABRB3.....                                                 | 81        |
| 4.12.3. Estudio de la proteína GABRB3.....                                          | 84        |
| 4.12.4. Polimorfismo de la subunidad de GABRB3 del receptor GABA-A.....             | 85        |
| 4.12.5 Polimorfismo T897C (rs4906902) de GABRB3.....                                | 87        |
| <b>5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS.....</b>                                | <b>92</b> |
| <b>6. PACIENTES Y MÉTODOS.....</b>                                                  | <b>98</b> |
| 6.1. Población a estudio.....                                                       | 99        |
| 6.1.1. Características de los pacientes y controles.....                            | 99        |
| 6.2 Tratamientos de deshabituación a heroína.....                                   | 99        |
| 6.3. Toma de muestra biológica.....                                                 | 100       |
| 6.4. Extracción del ADN genómico.....                                               | 100       |
| 6.5. Cuantificación del ADN genómico.....                                           | 102       |
| 6.6. Preparación de las placas con el material genético.....                        | 103       |
| 6.7. Genotipaje mediante ensayo uniplex/kasp.....                                   | 103       |

|                                                                                                                                          |            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| 6.8 Análisis del polimorfismo rs4906902 del gen                                                                                          | 107        |
| GABRB3.....                                                                                                                              | 108        |
| 6.8.1. Protocolo para la genotipificación.....                                                                                           | 109        |
| 6.8.2. Optimización del proceso PCR para el genotipaje del polimorfismo rs7208505 del gen SKA2.....                                      |            |
| 6.9. Escalas y cuestionarios utilizados.....                                                                                             | 110        |
| 6.9.1. Cuestionario sociodemográfico.....                                                                                                | 110        |
| 6.10. Análisis estadístico.....                                                                                                          | 117        |
| <b>7. RESULTADOS.....</b>                                                                                                                | <b>119</b> |
| 7.1. Características sociodemográficas de la población a estudio.....                                                                    | 121        |
| 7.2. Antecedentes personales de la población.....                                                                                        | 123        |
| 7.3. Autopercepción del estado de salud de la población adicta a la heroína.....                                                         | 124        |
| 7.4. Datos de consumo de heroína previos a ser tratados por servicios CAD.....                                                           | 125        |
| 7.5. Datos de consumo actual en los pacientes en tratamiento de deshabituación en CAD                                                    | 128        |
| 7.6. Autopercepción de los pacientes.....                                                                                                | 121        |
|                                                                                                                                          | 138        |
| 7.7. Características sociodemográficas y su relación con el tratamiento de deshabituación.....                                           |            |
| 7.7.1. Situación laboral de los pacientes y el tratamiento de deshabituación.....                                                        | 142        |
| 7.7.2. Principal fuente de ingresos y su relación con el tratamiento de deshabituación.....                                              | 143        |
| 7.7.3. Análisis de la situación económica según tratamiento de deshabituación.....                                                       | 144        |
| 7.7.4. Situación judicial según tratamiento de deshabituación.....                                                                       | 145        |
| 7.8 Autopercepción del estado de salud de la población adicta a la heroína y su relación con el tratamiento de deshabituación.....       | 146        |
| 7.8.1 Análisis de la relación entre el tratamiento psiquiátrico del paciente adicto a la heroína y el tratamiento de deshabituación..... | 147        |
| 7.8.2 Análisis de la relación entre enfermedades infecciosas presentes en el adicto a la heroína y el tipo de tratamiento de             | 148        |

|                                                                                                                                                                        |     |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|
| desaabitación.....                                                                                                                                                     |     |
| 7.9 Antecedentes familiares de consumo de drogas y enfermedades psiquiátricas y su relación con el tipo de tratamiento de deshabitación.....                           | 149 |
| 7.10 Características de los pacientes en tratamiento de deshabitación a heroína.....                                                                                   | 150 |
| 7.11 Análisis de relación entre las características del consumo de heroína en el pasado del paciente y su relación con los tratamientos actuales de deshabitación..... | 154 |
| 7.12 Análisis de la relación entre distintas variables de autopercepción del paciente y su relación con el tratamiento de deshabitación.....                           | 159 |
| 7.13 Análisis genético del polimorfismo T897C (rs4906902) del gen GBRB3 de la subunidad $\beta$ del receptor GABA-A.....                                               | 163 |
| 7.14 Distribución genotípica dependiendo de dosis de metadona consumida.....                                                                                           | 166 |
| 7.15 Análisis del polimorfismo T897C (rs4906902) y su relación con la ansiedad en el paciente heroínómano.....                                                         | 169 |
| 7.16 Análisis de la relación entre la distribución genotípica del paciente adicto a la heroína y dosis diaria de heroína.....                                          | 171 |
| 7.17 Análisis de la relación entre la distribución genotípica del paciente adicto a la heroína y la frecuencia de consumo diario de heroína.....                       | 173 |
| 7.18 Análisis de la relación entre la distribución genotípica del paciente adicto a la heroína y el consumo de otras drogas.....                                       | 175 |
| 7.19 Análisis de la relación entre la distribución genotípica del paciente adicto a la heroína y el consumo de diferentes drogas.....                                  | 177 |
| 7.20 Análisis de la relación entre la distribución genotípica del paciente adicto a la heroína y grado de abstinencia.....                                             | 179 |
| 7.21 Análisis de la relación entre la distribución genotípica del paciente adicto a la heroína y enfermedades psiquiátricas.....                                       | 180 |
| 7.22 Análisis de la relación entre la distribución genotípica del paciente adicto a la                                                                                 | 182 |

|                                                                                                                                        |            |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|
| heroína y satisfacción con el tratamiento actual de deshabituación.....                                                                |            |
| 7.23 Análisis de la relación entre la distribución genotípica del paciente adicto a la heroína y la ansiedad.....                      | 183        |
| 7.24 Análisis de la relación entre la distribución genotípica del paciente adicto a la heroína y tipo de enfermedad psiquiátrica.....  | 185        |
| 7.25 Análisis de la relación entre la distribución genotípica del paciente adicto a la heroína y tiempo de abstinencia.....            | 187        |
| 7.26 Análisis de la relación entre la distribución genotípica del paciente adicto a la heroína y número de abandonos del programa..... | 188        |
| 7.27 Análisis de la relación entre la distribución genotípica del paciente adicto a la heroína y número de abandonos CAD .....         | 189        |
| <b>8. DISCUSIÓN.....</b>                                                                                                               | <b>192</b> |
| <b>9. CONCLUSIONES.....</b>                                                                                                            | <b>214</b> |
| <b>10. ANEXOS.....</b>                                                                                                                 | <b>222</b> |
| 10.1. Anexo I. Información para el paciente.....                                                                                       | 224        |
| 10.2. Anexo II. Consentimiento informado.....                                                                                          | 227        |
| <b>11. BIBLIOGRAFÍA.....</b>                                                                                                           | <b>232</b> |
| <b>12. FIGURAS.....</b>                                                                                                                | <b>247</b> |
| <b>13. PÁGINAS WEB.....</b>                                                                                                            | <b>252</b> |



---

## RESUMEN





## RESUMEN

**Introducción:** La heroína es una sustancia tremendamente adictiva cuyo consumo genera graves problemas tanto para el que la consume como para el conjunto de la sociedad. La adicción viene impuesta por una serie de cambios moleculares y epigenéticos a nivel cerebral, que provocan la aparición de afecciones físicas que componen el llamado síndrome de abstinencia, y que, junto a factores psicológicos, fuerzan al adicto a la búsqueda compulsiva de la droga. Esta necesidad de consumir no solo afecta a la salud física y mental del individuo, sino también a su vida social, laboral y familiar, llevándole en ocasiones a cometer acciones delictivas para conseguir la sustancia. La situación actual de tratamiento de sustitución y estabilización de la dependencia a la heroína está generando una cohorte de pacientes sometidos a tratamientos crónicos que en un porcentaje sustantivo terminan derivándose hacia tratamientos con fármacos agonistas opiáceos. Aunque la metadona y la buprenorfina muestran cierta eficacia en el tratamiento de mantenimiento en la dependencia a opiáceos, la respuesta al tratamiento varía entre distintos individuos. Hasta el momento son reducidos los conocimientos genéticos y clínico-epidemiológicos que apoyen la utilización de una u otra medicación. El gen GABRB3, codifica la subunidad  $\beta 3$  del receptor GABA-A ubicado en neuronas dopaminérgicas, el cual actúa como receptor del GABA, el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso. El gen GABRB3 está implicado en varios trastornos neuropsiquiátricos tales como autismo, esquizofrenia y epilepsia de ausencia, así como el riesgo de dependencia a ciertas sustancias como son la heroína o el alcohol. Este gen está localizado en el brazo largo del cromosoma 15 (15q11.2-q13). Estudios anteriores corroboraron la existencia de que ciertos polimorfismos en la región promotora 5' de GABRB3 podrían regular su expresión.

**Objetivo:** El objetivo de esta tesis fue estudiar las características sociodemográficas, clínicas y genéticas en pacientes adictos a heroína y en tratamiento de deshabituación del sureste español con la finalidad de conocer las variables que influyen en el consumo inicial de heroína y la adecuación de los distintos tratamientos de deshabituación. Además, se analizó la influencia y susceptibilidad de adicción a la heroína en función de las variables genotípicas del polimorfismo T897C ubicado en la subunidad  $\beta 3$  del receptor GABA-A.

**Pacientes y métodos:** Las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes fueron recogidas en una encuesta. Para el análisis genético, un total de 288 ADN genómicos extraídos de sangre periférica de individuos fueron analizados, de los cuales 181 fueron pacientes con adicción a la heroína y 107 controles sanos nos procedentes del Centro de Hemodonación de la Región de Murcia y UCA de Orihuela. Para el análisis del polimorfismo T897C se realizó la técnica de biología molecular KASP. Los individuos sanos y los pacientes fueron clasificados en base a sus genotipos específicos en tres grupos (TT, TC y CC) y en base a su tratamiento de deshabituación (metadona o buprenorfina). El análisis estadístico fue llevado a cabo mediante el test de Fisher de dos colas y analizado mediante el paquete estadístico SPSS 15.0. Los valores de P inferiores a 0,05 fueron considerados estadísticamente significativos aplicando en todos los casos la corrección de Bonferroni.

**Resultados:** Nuestros resultados muestran que los pacientes en tratamiento con metadona tienen mayor tasa de desempleo, menos ayuda por parte de familiares, ingresos insuficientes y antecedentes judiciales frente aquellos que toman buprenorfina. Al centrarnos en las enfermedades infecciosas, podemos afirmar con resultados estadísticamente significativos ( $P < 0.0025$ ) casi la mitad de los participantes no padecían enfermedad alguna, sobretodo aquellos que en la actualidad se trataban con buprenorfina. Al analizar la frecuencia de consumo, cuando el consumo de heroína superaba más de tres ocasiones al día, si se puede afirmar con una  $P < 0.005$ , que se trataba en su mayoría de pacientes que en la actualidad seguían tratamiento con metadona. Se puede afirmar que el tratamiento inicial de deshabituación en la mayoría de los casos fue la metadona, muchos de los que consumían metadona cambiaron a buprenorfina durante su tratamiento de deshabituación, y fueron muy poquitos lo que lo hicieron al contrario ( $P < 0.001$ ). Se puede afirmar, que aquellos que ocupan un lugar de hermano mayor o mediano, utilizan en mayor porcentaje como tratamiento de deshabituación la buprenorfina y los pequeños de la familia optan por un tratamiento con metadona, con una  $P < 0.040$ . Al analizar el polimorfismo de la subunidad T897C (rs4906902) de GABRB3 y diferenciar los dos grupos de tratamiento de deshabituación, el genotipo CC representa en mayor porcentaje a los pacientes que siguen tratamiento con metadona ( $P < 0.050$ ) y el genotipo TT es más representativo por aquellos que se tratan con buprenorfina. Según los resultados con una ( $P = 0.032$ ), que el genotipo CC se presenta mayoritariamente en pacientes sanos. Y el alelo T, se aprecia en pacientes

adictos y altamente frecuentadores de consumo diario de heroína ( $P < 0.032$ ). Con una ( $P = 0.020$ ) se puede corroborar, que de nuevo el alelo T guarda alguna relación con el padecimiento de enfermedades psiquiátricas y la adicción a la heroína.

**Conclusiones:** Al relacionar las diferentes características sociodemográficas y las variantes del polimorfismo de la subunidad T897C (rs4906902) de GABRB3, de la cohorte de pacientes sanos y adictos a la heroína en tratamiento con metadona o buprenorfina, encontramos cierto tipo de asociación entre los factores genéticos y un patrón que se repite a la hora de seguir con uno u otro tratamiento de deshabituación según antecedentes personales y de historia pasada de consumo.

**Palabras clave:** adicción, buprenorfina, GABRB3, heroína, medicina legal, polimorfismos, toxicología clínica humana.

## ABSTRACT

**Introduction:** Heroin is a tremendously addictive substance whose consumption generates serious problems for both the consumer and the whole society. Addiction is imposed by a series of molecular and epigenetic changes at the brain level, which cause the appearance of physical conditions that make up the so-called withdrawal syndrome, and which, together with psychological factors, force the addict to compulsively search for the drug. This need to consume not only affects the physical and mental health of the individual, but also their social, work and family life, sometimes leading to committing criminal actions to get the substance. The current situation of substitution treatment and stabilization of heroin dependence is generating a cohort of patients undergoing chronic treatments that in a substantive percentage end up being referred to treatments with opioid agonist drugs. Although methadone and buprenorphine show some efficacy in the maintenance treatment of opioid dependence, the response to treatment varies among different individuals. Until now, genetic and clinical-epidemiological knowledge that supports the use of one or another medication is limited. The GABRB3 gene encodes the  $\beta 3$  subunit of the GABA-A receptor located in dopaminergic neurons, which acts as a receptor for GABA, the main inhibitory neurotransmitter of the nervous system. The GABRB3 gene is involved in several neuropsychiatric disorders such as autism, schizophrenia and absence epilepsy, as well as the risk of dependence on certain substances such as heroin or alcohol. This gene is located on the long arm of chromosome 15 (15q11.2-q13). Previous studies corroborated the existence that certain polymorphisms in the 5' promoter region of GABRB3 could regulate their expression.

**Objective:** The objective of this thesis was to study the sociodemographic, clinical and genetic characteristics in heroin addicts and treatment of detoxification in southeastern Spain in order to know the variables that influence the initial consumption of heroin and the adequacy of the different Detoxification treatments. In addition, the influence and susceptibility to heroin addiction was analyzed in terms of the genotypic variables of the T897C polymorphism located in the  $\beta 3$  subunit of the GABA-A receptor.

**Patients and methods:** The sociodemographic and clinical characteristics of the patients were collected in a survey. For genetic analysis, a total of 288 genomic DNAs extracted from peripheral blood of individuals were analyzed, of which 181 were

patients with heroin addiction and 107 healthy controls came from the Hemodonation Center of the Region of Murcia and UCA of Orihuela . For the analysis of the T897C polymorphism, the KASP molecular biology technique was performed. Healthy individuals and patients were classified based on their specific genotypes into three groups (TT, TC and CC) and based on their treatment of detoxification (methadone or buprenorphine). The statistical analysis was carried out by the Fisher two-tailed test and analyzed by means of the statistical package SPSS 15.0. The values of P less than 0.05 were considered statistically significant, applying in all cases the Bonferroni correction.

**Results:** Our results show that patients on methadone treatment have a higher rate of unemployment, less help from family members, insufficient income and legal background against those who take buprenorphine. By focusing on infectious diseases, we can affirm with statistically significant results ( $P < 0.0025$ ) almost half of the participants did not suffer from any disease, especially those that were currently treated with buprenorphine. When analyzing the frequency of consumption, when the heroin consumption exceeded more than three times a day, it can be affirmed with a  $P < 0.005$ , it was mostly patients who were currently undergoing methadone treatment. It can be affirmed that the initial treatment of detoxification in the majority of cases was methadone, many of those who consumed methadone switched to buprenorphine during their treatment of detoxification, and there were very few who did the opposite ( $P < 0.001$ ). It can be affirmed that those who occupy the position of older or middle-aged siblings use buprenorphine as a detoxification treatment and the children of the family opt for a methadone treatment, with a  $P < 0.040$ . When analyzing the polymorphism of the T897C subunit (rs4906902) of GABRB3 and differentiating the two groups of treatment of detoxification, the CC genotype represents in greater percentage the patients who are treated with methadone ( $P < 0.050$ ) and the TT genotype is more representative by those who are treated with buprenorphine. According to the results with one ( $P = 0.032$ ), the CC genotype mostly occurs in healthy patients. And the T allele is seen in addicted and highly frequent patients with daily heroin consumption ( $P < 0.032$ ). With one ( $P = 0.020$ ) it can be corroborated, that again the T allele bears some relationship with the suffering of psychiatric illnesses and heroin addiction.

**Conclusions:** When we relate the different sociodemographic characteristics and variants of the polymorphism of the T897C subunit (rs4906902) of GABRB3, of the

cohort of healthy patients addicted to heroin in treatment with methadone or buprenorphine, we found a certain type of association between genetic factors and a pattern that is repeated at the time of continuing with one or another treatment of detoxification according to personal history and past history of consumption.

**Key words:** addiction, buprenorphine, GABRB3, heroin, legal medicine, polymorphisms, human clinical toxicology.



---

## **ABREVIATURAS**





|                                                 |                                                                                           |
|-------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------|
| Receptor $\mu$                                  | Receptor opioide tipo “mu”                                                                |
| 5-HT                                            | Proyecciones serotoninérgicas                                                             |
| 6-MAM                                           | 6-monoacetilmorfina                                                                       |
| A                                               | Adenosina                                                                                 |
| Å                                               | Amperio                                                                                   |
| A118G                                           | Cambio de adenina por guanina en la posición 118 del receptor opioide tipo mu opioide     |
| ACAT                                            | Asociación Contra Adictos a Tóxicos                                                       |
| ADN                                             | Ácido desoxirribonucleico                                                                 |
| ARN                                             | Ácido ribonucleico                                                                        |
| ACTH                                            | Corticotropina (del inglés “Adrenocorticotropic hormone”)                                 |
| ADVP                                            | Adictos a drogas por vía parenteral                                                       |
| AMPc                                            | 3',5' cíclico-adenosín monofosfato                                                        |
| ASW                                             | Ascendencia africana en Suroeste                                                          |
| ATP                                             | Adenosín trifosfato                                                                       |
| ATV                                             | Área Tegmental Ventral                                                                    |
| BUP                                             | Buprenorfina                                                                              |
| C                                               | Citosina                                                                                  |
| CAD                                             | Centro de Ayuda a la Drogradicción                                                        |
| C <sub>21</sub> H <sub>23</sub> NO <sub>5</sub> | Diacetato de (5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-7,8-didehidro-4,5-epoxi-17-metilmorfinan-3,6-diol. |
| CEU                                             | (del inglés “Residentes de Utah con ascendencia de Europa occidental”)                    |

|                 |                                                                                              |
|-----------------|----------------------------------------------------------------------------------------------|
| Cl <sup>-</sup> | Anión cloruro                                                                                |
| CO <sub>2</sub> | Dióxido de carbono                                                                           |
| CPF             | Corteza prefrontal                                                                           |
| C-terminal      | Extremo carboxilo terminal                                                                   |
| CYP1A2          | Citocromo P450 tipo 1A2                                                                      |
| CYP2D6          | Citocromo P450 tipo 2D6                                                                      |
| CYP3A4          | Citocromo P450 tipo 3A4                                                                      |
| DA              | Dopaminérgico                                                                                |
| DCI             | Diacetilmorfina                                                                              |
| DOR             | Receptor opioide dopaminérgico ( del inglés “Dopaminergic Opioid Receptor”)                  |
| DT              | Desviación típica                                                                            |
| ECA5            | Epilepsia de ausencia en la niñez 5                                                          |
| EDDP            | 2-etileno-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina                                                 |
| FAM             | Colorante fluorescein (6-Carboxyfluorescein)                                                 |
| FCG             | Farmacogenética                                                                              |
| FQ              | Receptor nociceptina / orfanina o kappa de tipo 3 del receptor de opioides                   |
| FRET            | Transferencia de energía entre fluorocromos (del inglés “Förster resonance energy transfer”) |
| G               | Guanina                                                                                      |
| G               | Gramo                                                                                        |
| GABA            | ácido γ -aminobutírico                                                                       |

|               |                                                                                                                                      |
|---------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| GABA-A        | Receptor GABA tipo A                                                                                                                 |
| GABA-B        | Receptor GABA tipo B                                                                                                                 |
| GABA-C        | Receptor GABA tipo C                                                                                                                 |
| GABRA1-A6     | Subunidad alfa del receptor GABA (Subtipo A1-A6)                                                                                     |
| GABRB1-B3     | Subunidad beta del receptor GABA (Subtipo B1-B3)                                                                                     |
| GABRD         | Subunidad delta del receptor GABA                                                                                                    |
| GABRE         | Subunidad épsilon del receptor GABA                                                                                                  |
| GABRG1-G3     | Subunidad gamma del receptor GABA (Subtipo G1-G3)                                                                                    |
| GABRP         | Subunidad pi del receptor GABA                                                                                                       |
| GABRQ         | Subunidad theta del receptor GABA                                                                                                    |
| GAD           | Glutamato descarboxilasa                                                                                                             |
| GDP           | Guanosín difosfato                                                                                                                   |
| GIRK          | Canales iónicos de potasio hacia el interior del rectificador (del inglés “G protein-coupled inwardly-rectifying potassium channel”) |
| GLU           | Glutamato                                                                                                                            |
| GTP           | Guanosin trifosfato                                                                                                                  |
| HEX           | Colorante HEX                                                                                                                        |
| i.m.          | Intramuscular                                                                                                                        |
| IMAO          | Inhibidores de la monoaminooxidasa                                                                                                   |
| IMC           | Índice de masa corporal                                                                                                              |
| Intervalo QT  | Intervalo del segmento que va desde la onda Q a la onda T del electrocardiograma                                                     |
| Intervalo QTc | Intervalo de la Onda Q a la onda T corregido del electrocardiograma                                                                  |

|                |                                                                                                                 |
|----------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| IUPAC          | Unión Internacional de Química Pura y Aplicada (del inglés “International Union of Pure and Applied Chemistry”) |
| i.v.           | Intravenoso                                                                                                     |
| K <sup>+</sup> | Potasio                                                                                                         |
| KASP           | PCR específica de alelo competitivos                                                                            |
| KDa            | KiloDalton                                                                                                      |
| KOR            | Receptor opioide kappa                                                                                          |
| M3G            | Morfina 3-glucurónido                                                                                           |
| M6G            | Morfina 6-glucurónido                                                                                           |
| MEX            | Población de ascendencia mexicana en Los Angeles, California                                                    |
| MGPA           | Materia gris periacueductal                                                                                     |
| ml             | Mililitro                                                                                                       |
| MSH            | Metanotropina                                                                                                   |
| NAc            | Núcleo Accumbens                                                                                                |
| NE             | Neuronas noradrenérgicas                                                                                        |
| NMDA           | N-metil-D-aspartato                                                                                             |
| NOR            | Receptor opioide noradrenérgico                                                                                 |
| N-terminal     | Extremo amino terminal                                                                                          |
| OMIN           | Online Mendelian Inheritance in Man (herencia mendeliana en el hombre)                                          |
| OP1-4          | Receptores de tipo opioide (1-4)                                                                                |
| PCR            | Reacción en cadena de la polimerasa (del inglés “Polymerasa Chain Reaction”)                                    |

|                     |                                                                                                      |
|---------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| PFC                 | Corteza prefrontal ( del inglés “Prefrontal cortex”)                                                 |
| pH                  | Potencial hidrógeno o Potencial Hidrónes                                                             |
| POMC                | Proopiomelanocortina                                                                                 |
| R1                  | Subunidad del receptor GABA-B, que tiene el sitio de unión al agonista                               |
| R2                  | Subunidad del receptro GABA-B, que es necesaria para el acoplamiento a la proteína G y la activación |
| Receptor $\epsilon$ | Receptor opioide tipo épsilon                                                                        |
| RFLP                | Polimorfismo de fragmentos de restricción                                                            |
| s.l.                | Sublingual                                                                                           |
| SIDA                | Síndrome de inmunodeficiencia adquirida (del inglés “acquired immunodeficiency síndrome”)            |
| SNC                 | Sistema nervioso central                                                                             |
| SNP                 | Polimorfismo de un solo nucleótido                                                                   |
| T                   | Timina                                                                                               |
| TdP                 | Torsade de Pointes                                                                                   |
| TMM                 | Terapia de Mantenimiento con Metadona                                                                |
| UCA                 | Unidad de Conductas Adictivas                                                                        |
| UNODC               | Oficina Nacional de las Naciones Unidas contra la Droga y el Delito                                  |
| USA                 | Estados Unidos de América                                                                            |
| v.o.                | Vía oral                                                                                             |
| VHC                 | Virus hepatitis C                                                                                    |
| VIH                 | Virus de Inmunodeficiencia Humana                                                                    |



---

## INTRODUCCIÓN





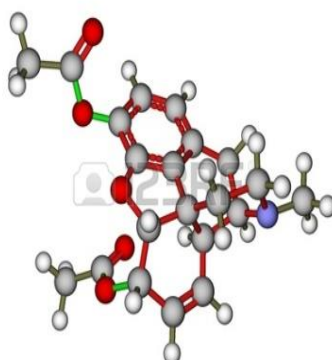
#### 4.1. CARACTERÍSTICAS DE LA HEROÍNA

La **heroína** o **diacetilmorfina**, originada a partir de la planta llamada adormidera (*Papaver somniferum*), como se aprecia en la Figura 1, de la que se extrae el opio, la diamorfina es un derivado de la morfina, una droga semisintética. La heroína tiene mayor liposolubilidad que la morfina, por lo que llega rápidamente al cerebro, alcanzando allí mayores concentraciones y ejerciendo una intensa acción euforizante en el individuo. En el organismo la heroína es transformada en monoacetilmorfina y morfina que son los auténticos compuestos activos.



**Figura 1.** Imagen de la planta de la adormidera (Imagen extraída de web 1).

Su estructura molecular es  $C_{21}H_{23}NO_5$  (Figura 2), y su nomenclatura en la IUPAC es diacetato de (5 $\alpha$ ,6 $\alpha$ )-7,8-didehidro-4,5-epoxi-17-metilmorfinan-3,6-diol.



**Figura 2.** Estructura molecular de la heroína (Imagen extraída de web 2).

## **4.2. HISTORIA DE LA HEROÍNA**

El opio se conoce desde los egipcios y romanos por su efecto analgésico y antidiarreico. En 1874 cuando el químico inglés C.R. Wright hirvió morfina con ácido acético produjo derivados entre ellos la heroína. Los primeros ensayos con el producto se llevaron a cabo en 1898 por Strübe quien publicó los resultados del uso de la heroína como antituberculoso. Ese mismo año la industria farmacéutica Bayer, inició la comercialización de la heroína como antitusígeno.

En un principio se pensó que se había conseguido un potente medicamento que ayudase a curar definitivamente la tuberculosis. Fue necesario que pasasen casi cuatro años para que comenzasen a denunciar los peligros del fármaco, y más de diez años para que se llegase al acuerdo de denunciar la heroína como una droga más peligrosa y adictiva que la morfina.

En 1920 en los EEUU se prohibió la importación, producción y venta de heroína, tras demostrarse su capacidad adictiva extendieron su prohibición a otros países salvo en el Reino Unido, donde actualmente puede utilizarse de forma controlada como analgésico y tratamiento de sustitución en la dependencia de opioides (Gustein HB y col., 2001). Recientemente han realizado ensayos clínicos y programas controlados de la utilización de heroína en el tratamiento de la dependencia a la heroína en Suiza, Holanda y España (UN, 2007).

Transcurridos unos años llegó a Europa y posteriormente a España, donde las consecuencias del consumo se hicieron evidentes a finales de los años 70 y 80, donde el síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA) acabó con la vida de multitud de heroinómanos. Provocando un problema multifactorial, con problemas sanitarios, sociales y de comportamiento.

Durante esta época aumentaron además otras enfermedades debidas a la adicción a drogas por vía parenteral como la hepatitis o tuberculosis (Camprubí J., 1986; Aguilar E y col., 1987).

## **4.3. EPIDEMIOLOGÍA DEL CONSUMO DE OPIOIDES**

Según datos y cifras recientes de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2014), se estima que en el mundo mueren cada año 69.000 personas por sobredosis

de opioides y que existen alrededor de 15 millones en el mundo que tienen dependencia de los opioides (es decir, adicción a los opioides). La mayoría de esas personas consume heroína producida y fabricada de forma ilícita, aunque hay un porcentaje cada vez mayor que consume opioides sujetos a prescripción médica. Si bien existen tratamientos eficaces para luchar contra la dependencia de los opioides, únicamente el 10% de las personas que necesitan tratamiento lo recibe (OMS, 2014).

#### **4.3.1. EPIDEMIOLOGÍA EN ESPAÑA DEL CONSUMO DE OPIOIDES**

La adicción a la heroína constituyó un grave problema de salud pública en nuestro país durante la década de los años 80. El consumo de heroína se extendió alcanzando elevadas cifras en toda España, disparándose no solo el número de adictos a la sustancia sino también el índice de casos de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH). Las campañas de concienciación en contra del consumo de heroína surtieron un efecto considerable (la droga comenzó a verse como una sustancia tremendamente nociva que tenía consecuencias fatales, lo que hizo que se redujera mucho el consumo (Torrens y col., 2013). Sin embargo, en la actualidad parece haber habido un repunte del consumo de esta droga en nuestro país. En el año 2014, unas 90.000 personas (en torno al 0,2% de la población española) estaban “enganchadas” a la heroína (OEDT., 2015).

Es de destacar que, dado a que la heroína en los años 80 tuvo su principal impacto (al menos en el caso español) entre familias de clase media trabajadora, a lo largo de estos años se ha tenido una visión estereotipada del adicto a esta sustancia: el de una persona generalmente de bajos recursos y con una apariencia física determinada marcada por la enfermedad. Sin embargo, cada vez es más frecuente encontrar casos entre personas que tienen un elevado poder adquisitivo o que simplemente no levantan ningún tipo de “sospecha” por su aspecto ni por sus hábitos de vida. Hace falta, por tanto, continuar con las campañas contra la drogadicción para mantener a raya el consumo de heroína.

Según el Observatorio Nacional sobre Drogas, en su último informe de 2015, puede observarse como la heroína es una droga en desuso desde el 1995 (0,6% del total de la población), va disminuyendo, entre otros factores por el fallecimiento de los

adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) bien sea por patología orgánica como efecto colateral de la toma de la droga, o complicaciones y enfermedades infecciosas como el SIDA.

El consumo de heroína muestran mucha menor extensión, entre la población residente en España, que los de otras sustancias psicoactivas. Las prevalencia no alcanzan el punto porcentual (0,6%) para los consumos “alguna vez en la vida” y se sitúan en el 0,1% para los consumos en el último año como se observa en la Figura 3.



**Figura 3.** Evolución de la prevalencia de consumo de heroína en España desde 1995 a 2013 y edad media de inicio en el consumo de la heroína (Imagen extraída de OEDT., 2015).

En el caso de la heroína, las prevalencias se mantienen constantes desde 2007. La edad de inicio de consumo es en torno a los 19 años hasta los 22 años aproximadamente, valorado desde 1999 hasta el 2013, con un incremento de la edad en el año 2003 y 2009, y habiendo un descenso de casi el 0.3% de la prevalencia en 2011 (OEDT., 2015).

Por otro lado, la prevalencia del consumo en los últimos 12 meses gira en torno el 0.13% entre los jóvenes de 18 a 20 años. Finalmente, en la gráfica podemos observar que los jóvenes entre 22 y menores de 26 años reconocen haber consumido heroína alguna vez en su vida con una prevalencia menor del 1% (OEDT., 2015).

#### **4.3.2. EPIDEMIOLOGÍA MUNDIAL DE OPIOIDES**

La prevalencia mundial del consumo de opiáceos es del 0,7% de la población adulta mundial, (32,4 millones de personas) y el consumo de opiáceos el 0,4%, (16,5 millones de personas) ha permanecido estable, si bien, en 2014, el cultivo mundial de opiáceos alcanzó su nivel más alto desde finales de la década de 1930 (UNODC Research., 2015).

El principal país en que se cultiva es Afganistán, desde 1998. La producción mundial de opio alcanzó 7.554 toneladas en 2014, el segundo nivel más alto en tres decenios en este país (UNODC Research., 2015).

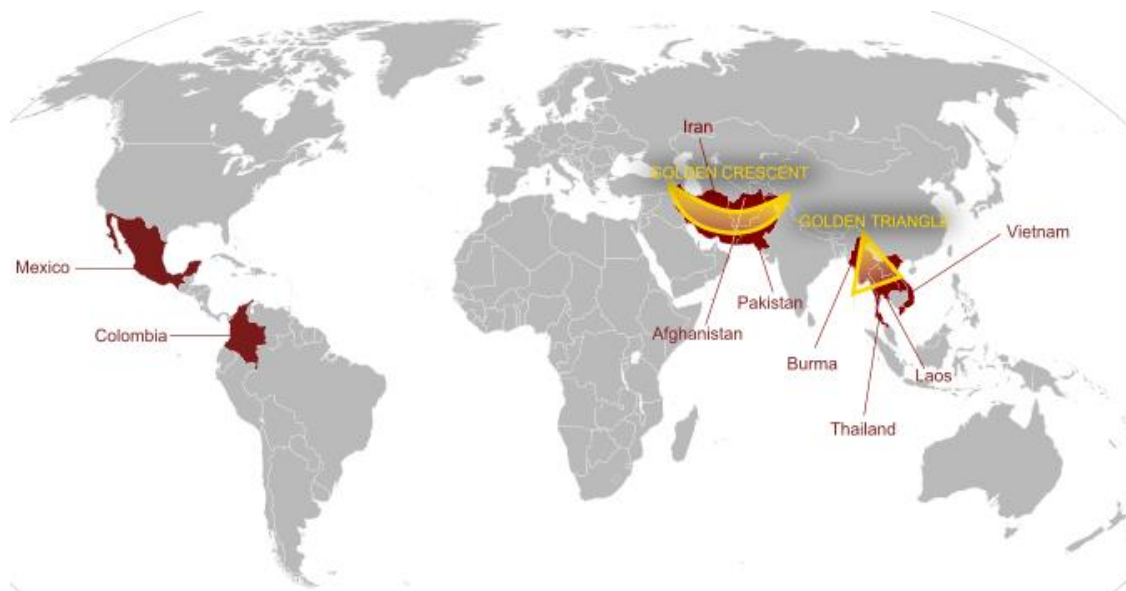
En 2016, la producción mundial de opio aumentó un tercio en comparación con el año anterior. Si bien también aumentó la superficie dedicada al cultivo de adormidera, el gran aumento de la producción de opio se debió principalmente al mayor rendimiento obtenido de la adormidera en el Afganistán en comparación con el año anterior. Con todo, la producción total de opio a nivel mundial (6.380 toneladas) todavía fue un 20% menor que la cifra máxima registrada en 2014 y se acercó al promedio registrado en los cinco años anteriores (UNODC Research., 2015).

Tanto la incautación de opio como la de heroína se han mantenido estables en todo el mundo en los últimos años, lo que indica que ha habido una oferta sostenida de heroína, independientemente de los cambios que se hayan producido de año en año en la producción de opio.

En 2015 el volumen de incautación de heroína aumentó bruscamente en América del Norte. Paralelamente, se informó de un número creciente de casos fatales por consumo de heroína y relacionados con esa droga en la subregión (UNODC Research., 2017).

Por otro lado, México produce opio y se ha convertido en el segundo productor de opio en el mundo para mercado ilegal con un 5% de la producción mundial, que abastece principalmente al mercado norteamericano (Figura 4) (UNODC Research.,

2011). Esta sustancia cuyo consumo local se había mantenido en la frontera del norte del país se ha extendido a otras localidades. Estos antecedentes ponen el escenario para un incremento de hepatitis B, C y de VIH. (Encuesta Nacional de Adicciones., 2008; Distrito Federal, México., 2009; Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones., 2009).



**Figura 4.** Mapa donde se representan en color burdeos los países productores de opio (Imagen extraída de web 3).

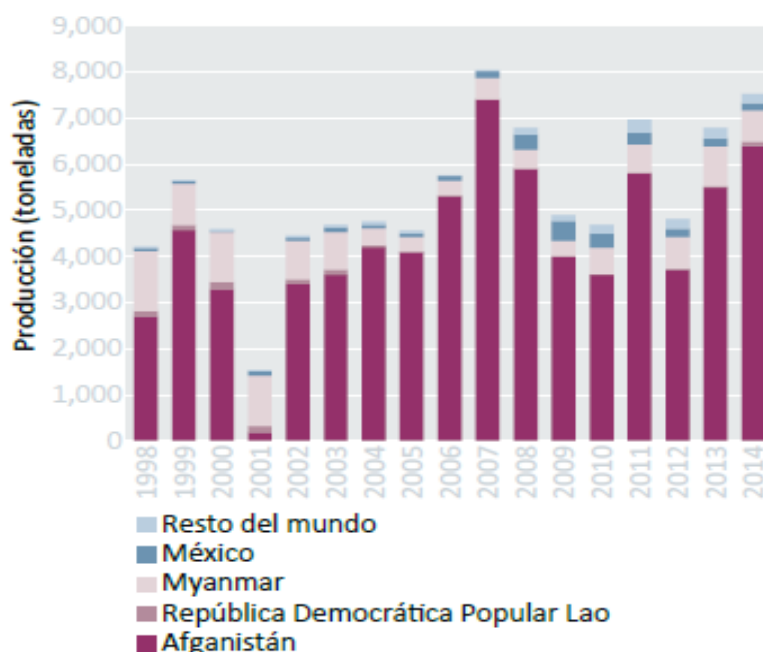
En la Figura 4 se representa el Triángulo de Oro, el cual es una de las dos principales zonas productoras de opio de Asia. Es un área de aproximadamente 950,000 kilómetros cuadrados (367,000 millas cuadradas) que se superpone a las montañas de tres países del sudeste asiático: Myanmar , Laos y Tailandia.

Junto con Afganistán en la Media Luna Dorada (Figura 4) , ha sido una de las zonas productoras de opio más extensas de Asia y del mundo desde la década de 1950. La mayor parte de la heroína mundial provenía del Triángulo Dorado hasta principios del siglo XXI, cuando Afganistán se convirtió en el mayor productor mundial.

El Triángulo de Oro designa la confluencia del río Ruak y el río Mekong , ya que el término ha sido apropiado por la industria turística tailandesa para describir el tripo de fronterizo cercano de Tailandia, Laos y Myanmar.

Si realizamos un breve repaso desde 2001, que Myanmar tuvo su máxima producción de opiáceos en unas 1000 toneladas, fue el segundo mayor productor de opio ilícito, después de Afganistan y ha sido una pieza importante en el tráfico transnacional de drogas desde la Segunda Guerra Mundial. Según la UNODC 2015., se estima que en 2005 hubo 430 kilómetros cuadrados (167 millas cuadradas) de cultivos de opio en Myanmar.

Como se muestra en la Figura 5, tanto en 2007 como en 2014 Afganistán fue el país que más toneladas produjo. Y el segundo país del mundo con mayor producción de opiáceos fue México desde 2007 a 2010. Aunque el volumen de incautación mundial de opio, heroína y morfina ilícita disminuyó en un 6,4% entre 2012 y 2013 a nivel mundial (UNODC Research., 2015).



**Figura 5.** Producción potencial de opio a nivel mundial desde 1998 hasta 2014. (UNODC Research, 2015).

En 2015 el 40% de la incautación mundial de heroína y morfina tuvo lugar en países de la llamada “ruta de los Balcanes”, esta parece seguir siendo la principal ruta de tráfico de opiáceos. Si bien ese año disminuyó la cantidad global de drogas incautadas en la ruta de los Balcanes, en los últimos años ha venido adquiriendo importancia otro ramal de esa ruta que pasa a través de los países caucásicos.



Esa ruta circunvala a Turquía, donde el reciente aumento de las corrientes de refugiados de camino hacia los países de la Unión Europea puede haber obligado a los traficantes a buscar otras opciones.

Los datos muestran que la incautación de heroína y morfina disminuyó en Bulgaria, Grecia y Turquía durante el período 2014-2015, en comparación con el período 2012-2013. En cambio, el número de remesas interceptadas en la ruta de tráfico que pasa por Armenia, Azerbaiyán y Georgia, y a través del Mar Negro, a Ucrania y Rumania, aumentó notablemente entre esos dos períodos ( UNODC Research, 2017).

Por otro lado, las rutas de tráfico de opiáceos representadas en la Figura 6 deben considerarse como indica en líneas generales; se basan en los análisis de datos y no en un trazado definitivo de las rutas.

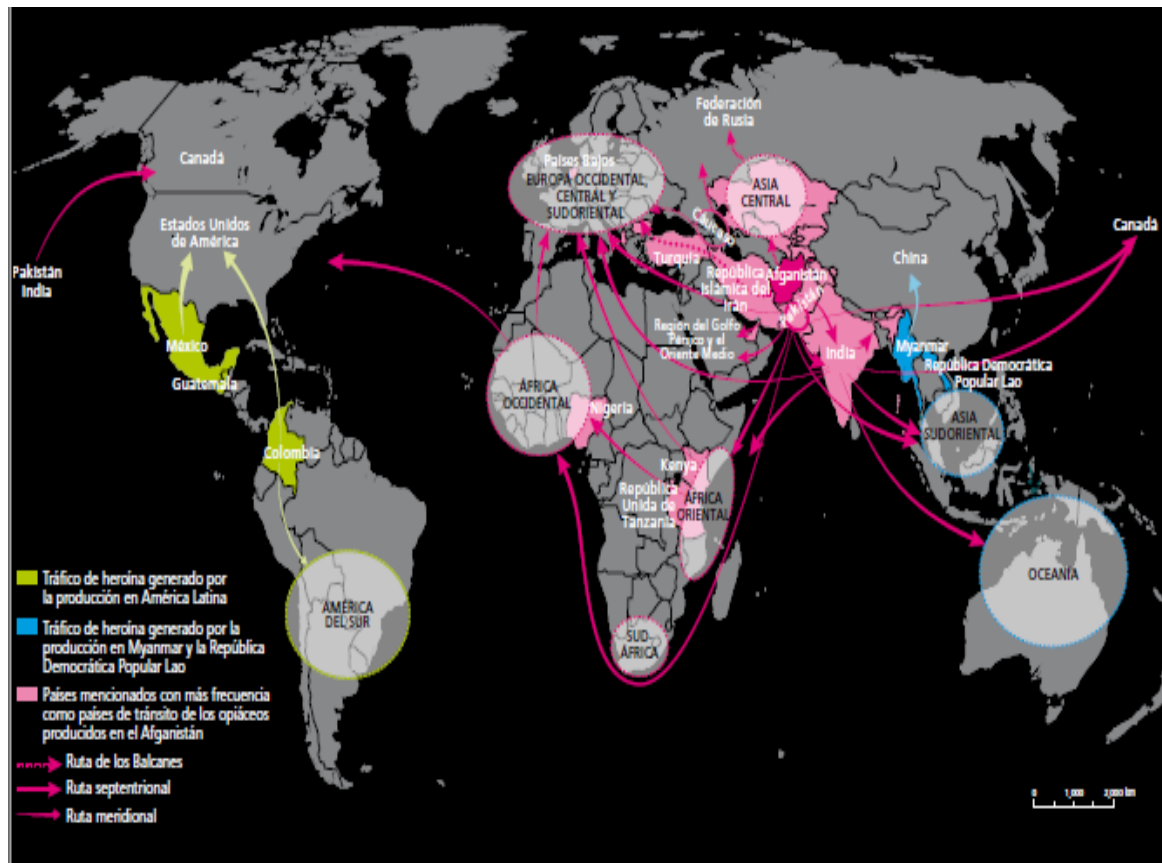
Los análisis parten de datos sobre incautaciones oficiales de drogas efectuadas a lo largo de las rutas de tráfico, así como de los informes oficiales de los países y las respuestas de los cuestionarios para los informes anuales. Las rutas pueden desviarse hacia otros países que se encuentran a lo largo del trayecto; además, existen numerosos itinerarios secundarios que pueden no estar reflejados.

Las corrientes de tráfico se determinan teniendo en cuenta el país de origen o salida, tránsito y destino de las remesas de drogas incautadas, a partir de la información presentada por los Estados Miembros en el cuestionario para los informes anuales y la base de datos sobre casos de incautación de drogas; así pues, deben considerarse aproximadamente indicativas de las rutas de tráfico existentes, y puede haber varias corrientes secundarias que no hayan quedado reflejadas (UNODC Research., 2017).

Las flechas que representan las corrientes indican la dirección del tráfico; el punto en que se originan las flechas indica la zona de fabricación o la de la última procedencia; el punto en que terminan las flechas indica la zona de consumo o la del siguiente destino del tráfico. Los límites geográficos que figuran en el mapa no implican la aprobación o aceptación oficial por parte de las Naciones Unidas.

Las líneas discontinuas representan límites por determinar. La línea de puntos representa aproximadamente la línea de control en Jammu y Cachemira convenida por la India y el Pakistán. Las partes todavía no han llegado a un acuerdo definitivo sobre el estatuto de Jammu y Cachemira. Aún no se ha determinado la frontera definitiva entre el Sudán y Sudán del Sur. Existe una controversia entre el Gobierno de la Argentina y el

Gobierno del Reino Unido de Gran Bretaña e Irlanda del Norte con respecto a la soberanía sobre las Islas Malvinas (Falkland).



**Figura 6.** Principales corrientes de tráfico mundial de opiáceos 2017 (Imagen extraída de UNODC Research., 2017).

No está muy claro cuál es el destino de las cantidades producidas de heroína, pero en algunos países hay indicios de una mayor disponibilidad de esta droga y de un aumento de los indicadores relacionados con la heroína, como la mortalidad y las emergencias médicas. La prevalencia del consumo de opiáceos sigue siendo elevada en América del Norte (3,8%) con relación a la media mundial (UNODC Research, 2015).

El número de muertes relacionadas con la heroína está experimentando un aumento considerable (pasó de 5.925 muertes en 2012 a 8.257 muertes en 2013) y se ha situado en su nivel más alto en un decenio a nivel mundial. Actualmente, el número de muertes relacionadas con las drogas sigue aumentando en los Estados Unidos (UNODC Research, 2015).

En Europa, el mercado de heroína también ha estado sometido a variaciones, aunque a nivel subregional. En Europa occidental y central, el consumo de heroína parece seguir una tendencia bien estable o a la baja, en tanto que las incautaciones de heroína han aumentado recientemente en Europa oriental y sudoriental, donde la falta de nuevos datos impide evaluar las tendencias más recientes en lo que respecta a la prevalencia del consumo de drogas (UNODC Research, 2015).

Asia sigue siendo el mayor mercado de opiáceos del mundo, pues concentra aproximadamente dos tercios de los consumidores de opiáceos del planeta, por otra parte el número total de consumidores de heroína registrados en China está aumentando. (UNODC Research, 2015).

Los datos sobre África siguen siendo escasos, pero es probable que la creciente importancia de África como zona de tránsito de la heroína afgana destinada a los mercados de otras regiones haya tenido efectos en el consumo de opiáceos en África. (UNODC Research, 2015).

#### **4.4. CLASIFICACIÓN DE LOS OPIOIDES**

Los opioides se pueden clasificar en tres grandes apartados según su origen, localización de receptores opiodes y según los efectos que producen dependiendo de su mecanismo de acción.

##### **4.4.1. CLASIFICACIÓN OPIOIDES SEGÚN ORIGEN**

Los opioides se pueden clasificar según su origen, estructura químico o su efecto farmacológico. Según su origen se pueden distinguir tres grandes grupos: naturales, semisintéticos y sintéticos. Como se observa en la Tabla 1 en el grupo de los opioides naturales podemos encontrar dos subclasificaciones los fenantrenos (morfina, codeína y tebaína) y las benzilisoquinolinas (papaverina y noscapina).

**Tabla 1.** Clasificación de opioides según su origen.

| NATURALES   |                     | SEMISINTÉTICOS          |                         | SINTÉTICOS              |                      |
|-------------|---------------------|-------------------------|-------------------------|-------------------------|----------------------|
| Fenantrenos | Benzilisoquinolinas | Derivados de la morfina | Derivados de la tebaína | Derivados de la morfina | Serie de la metadona |
| Morfina     | Papaverina          | Heroína                 | Buprenorfina            | Levorfanol              | Metadona             |
| Codeína     | Noscapina           | Nalorfina               | Oxicodona               | Butorfanol              | Propoxifeno          |
| Tebaína     |                     | Naloxona                | Etorfina                |                         |                      |

Por otro lado dentro del grupo de los opioides semisintéticos encontramos aquellos derivados de la morfina (heroína, nalorfina y naloxona) y los derivados de la tebaína (buprenorfina, oxicodona y etorfina).

La heroína es considerada un tipo de opioide **exógeno**. Según el origen, pertenece al grupo de los **semisintéticos** derivados de la morfina como se puede ver en la Tabla 1

Finalmente en el tercer grupo, como opioides sintéticos hallamos los derivados de la morfina (levorfanol y butorfanol) y los de la serie de la metadona (metadona y propoxifeno).

Según la Tabla 2 se puede apreciar que la morfina, metadona y fentanilo son agonistas puros con gran afinidad por receptores mu, agonistas parciales en receptores deltas.

**Tabla 2.** Acción de distintos fármacos opioides sobre los receptores opioides. Tabla extraída de Flórez J y col., 2003).

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

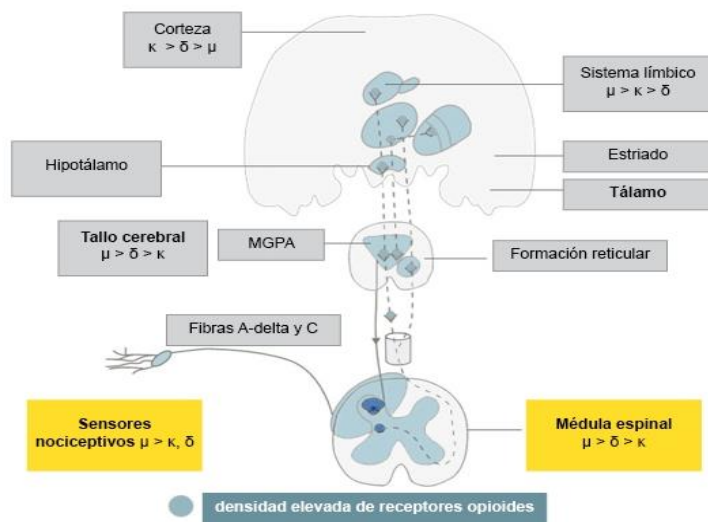
(Ag = agonista; An = antagonista; AP = agonista parcial; +/+++ = magnitud de la acción; - = acción débil o nula).

La morfina es la única de los tres que es a su vez agonista parcial por receptores kappa, teniendo, los otros dos, acción nula sobre este mismo receptor. La buprenorfina se puede apreciar que es un agonista parcial sobre receptores mu y posee una acción media sobre receptores kappa. La naloxona y la naltrexona, son por excelencia los que ejercen un papel de antagonistas puro sobre receptores mu y el receptor Kappa, siendo menos potente la acción antagonista sobre el receptor delta.

#### 4.4.2. CLASIFICACIÓN OPIOIDES SEGÚN LOCALIZACIÓN DE LOS RECEPTORES

La distribución de los receptores opiodes en el tejido nervioso, muestra que éstos se sitúan en las capas más superficiales del asta posterior de la medula espinal y a nivel cerebral, siendo su mayor disposición en las estructuras límbicas, núcleos del tálamo y áreas de control de funciones viscerales.

En la figura 7 se observa como los receptores opioides tipo mu, se localizan mayoritariamente en el hipotálamo, ganglios sensoriales del sistema nervioso periférico, en los pinealocitos de la glándula pineal y en los ojos. Los receptores opioides tipo delta, se encuentran en el SNC (en la glándula pineal) y en el SNP en los



ganglios espinales. Los receptores opioides tipo kappa, se localizan al igual que el resto tanto en SNC como en SNP aunque en menor cantidad, encargados de alteraciones de la percepción del dolor, de la consciencia, del control motriz y del humor

(extraído de web 4).

**Figura 7.** Localización de los receptores opioides; ( $\mu$ ; Mu,  $\kappa$ ; Kappa,  $\delta$ ; Delta, MGPA materia gris periacueductal) (Imagen extraída de Seguí C., 2012).

En la Tabla 3, se observan los subtipos de receptores tipo Mu ( $\mu$ ) tienen tres subtipos  $\mu 1$ ,  $\mu 2$ ,  $\mu 3$ ; localizados en partes específicas del cerebro como son: la corteza, tálamo, sustancia gris periacueductal y en la médula espinal, concretamente en la sustancia gelatinosa.

Los receptores tipo delta ( $\delta$ ), al igual que los receptores mu, se subdividen en tres grupos  $\delta 1$ ,  $\delta 2$ ,  $\delta 3$ . Localizados solamente en cerebro, específicamente en amígdala, bulbo olfatorio y corteza.

Finalmente, los receptores kappa ( $\kappa$ ) también clasificados en tres grupos diferenciados  $\kappa 1$ ,  $\kappa 2$ ,  $\kappa 3$  localizados en el tálamo, sustancia gris periacueductal y sistema límbico del cerebro; y en la sustancia gelatinosa de la médula espinal.

**Tabla 3.** Clasificación de los distintos receptores opioides, los diferentes subtipos y su localización en el sistema nervioso central (Extraída de página web 5).

| Receptor                                                                                      | Subtipos                             | Localizacion                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Mu ( $\mu$ ) por el agonista morfina                                                          | $\mu 1$ , $\mu 2$ , $\mu 3$          | Cerebro (corteza, tálamo, sustancia gris, periacueductal)<br>medula espinal (sustancia gelatinosa)           |
| Delta ( $\delta$ ) por el tejido(vaso deferente) en el cual fue caracterizado por primera vez | $\delta 1$ , $\delta 2$ , $\delta 3$ | Cerebro (amígdala, bulbo olfatorio y corteza)                                                                |
| Kappa (K) por el agonista ketaciclazocina                                                     | $\kappa 1$ , $\kappa 2$ , $\kappa 3$ | Cerebro (hipotálamo, sustancia gris periacueductal, sistema límbico) y medula espinal (sustancia gelatinosa) |

#### 4.4.3. CLASIFICACIÓN OPIOIDES SEGÚN EFECTOS FARMACOLÓGICOS

La clasificación de opioides según efectos farmacológicos, los podemos diferenciar en tres grandes grupos: los agonistas puros (como la morfina), los agonistas parciales (como la buprenorfina), y antagonistas puros (como la naloxona y la naltrexona) (Figura 8).

#### 4.4.3.1. Agonistas Puros

El fármaco prototipo de agonista puro es la morfina. Los opioides agonistas del receptor mu, con elevada eficacia (actividad intrínseca). Pertenecen a este grupo además de la morfina; la heroína, la etidina, la metadona, el fentanilo y sus derivados.

#### 4.4.3.2. Agonistas Parciales

El fármaco más característico de este grupo es la buprenorfina, 25 veces más potente que la morfina. Tienen afinidad por los receptores mu ( $\mu$ ), aunque también muestra afinidad por receptores Kappa. Se une de forma intensa y duradera a los receptores mu (como muestra la Figura 8), por este motivo su acción es más prolongada.

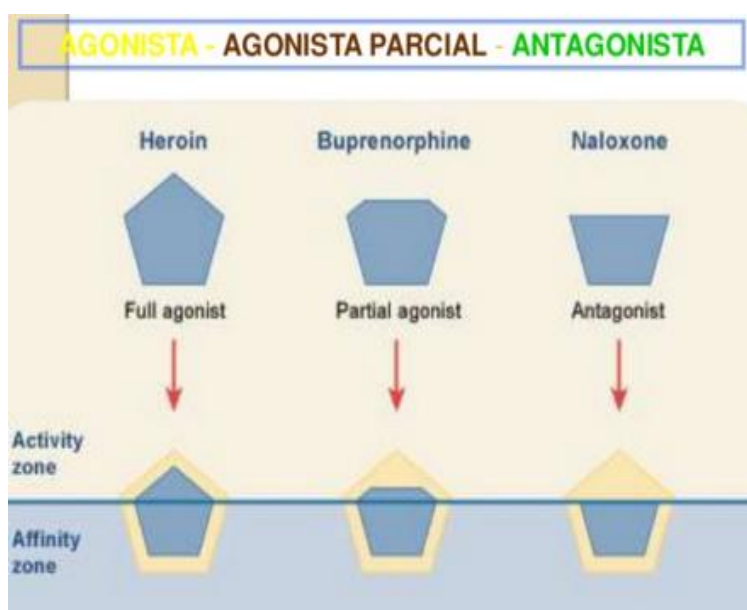
La naloxona no antagoniza totalmente sus efectos. Provoca menos depresión respiratoria. Puede crear dependencia, aunque su abstinencia es menos intensa y aparece de forma más retrasada.



**Figura 8.** Fisiología de receptores opioides Agonista-Antagonista (Imagen extraída de J.J.Softward de Medicina S.A., 2002).

#### 4.4.3.3. Antagonistas Puros

Los fármacos más conocidos clasificados como antagonistas puros de los opioides son la naloxona y la naltrexona. Son antagonistas de los tres tipos de receptores (Figura 9). Bloquean tanto la acción de los opiodes endógenos como los exógenos por lo tanto revierten los efectos de los agonistas y de los agonistas-antagonistas. Estas dos formas, son formuladas conjuntamente con la buprenorfina con la finalidad de evitar una sobredosificación en el caso de que el paciente consuma heroína.



**Figura 9.** Extraída de intoxicación por opioides (Anillo M. y col., 2013).

#### 4.5. EFECTOS CENTRALES Y PERIFÉRICOS DE LOS OPIOIDES

Los efectos que causan los opioides en el organismo pueden dividirse en centrales y periféricos. Algunos de estos efectos disminuyen tras la administración repetida de opioides (**tolerancia**) de tal manera que el paciente tiene que ir aumentando la dosis para conseguir los mismos efectos. La administración continuada de opiodes puede producir por tanto **adicción** (dependencia de opioides) que, cursa con dependencia física y síndrome de abstinencia, tolerancia, deseo irrefrenable de consumo a pesar del daño, así como el abandono de actividades personales, familiares y sociales diferentes de las



relacionadas con la obtención y el consumo de la sustancia (Gutstein HB y col., 2001; Flórez J y col., 2003; Rang HP y col., 2004).

La sintomatología general que parece que está relacionada con la hiperactividad noradrenérgica del núcleo locus ceruleus, que puede atenuarse o desaparecer con la administración de agonistas de los receptores  $\alpha_2$  (clonidina) o agonistas opioides (metadona), produciendo así dos tipos de efectos según la localización de los receptores (Álvarez Y. y col., 2005).

**A. Efectos centrales:** sedación, euforia, analgesia, depresión respiratoria, supresión de la tos, miosis, náuseas y vómitos, acciones neuroendocrinas y otros efectos centrales (hipotermia y rigidez muscular).

**B. Efectos periféricos:** gastrointestinales, cardiovasculares, renales y urinarios, liberación de histamina.

En la Tabla 4 podemos observar los cambios clínicos y sintomáticos del síndrome de abstinencia a la heroína dependiendo del tiempo, medido en horas, que se esté sin consumir (Álvarez Y. y col., 2005). Clasificamos cuatro grandes grupos de síntomas:

**A. Grado I (4-8 horas):** donde sería característico que se presentase ansiedad, inquietud, irritabilidad, bostezos, lagrimeo, rinorrea e insomnio. Cabe destacar que no es preciso tener todos los síntomas para pertenecer al primer grupo.

**B. Grado II (8-12 horas):** la segunda fase, en la cual a partir de las 8 horas se acentúan los síntomas de la primera fase y podrían comenzar algunos de los siguientes midriasis, piloerección, temblores, sensación de frío/calor, mialgias, artralgias, anorexia.

**C. Grado III (12-24 horas):** en dicha fase todavía se puede encontrar más acentuación de los síntomas del grado I junto hipertensión, taquicardia, hipertermia, inquietud, náuseas y/o insomnio.

**D. Grado IV (24-36 horas):** en la cuarta fase se presentan los síntomas de la fase uno más agravados junto fiebre, vómitos, diarrea, pérdida de peso, orgasmo y/o eyaculación espontánea.

**Tabla 4.** Curso temporal de los síntomas de la abstinencia a la heroína (Tabla extraída de Álvarez Y y col., 2005).

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

#### 4.6. FARMACOCINÉTICA DE LOS OPIOIDES

La **metadona** es un derivado de 3,3-difenilpropilamina, es ligeramente más potente que la morfina, con la que comparte todas sus propiedades farmacológicas (Tabla 4). No hay un buen paralelismo entre su actividad analgésica, depresión respiratoria y niveles plasmáticos, por lo que dosis sucesivas administradas con el ritmo impuesto por la reaparición del dolor llegan a producir acumulación e intensa depresión respiratoria. Posiblemente esto se deba a una distribución y fijación heterogéneas en los núcleos cerebrales.

En tratamiento crónico, la metadona se fija ampliamente a los tejidos donde se acumula como reservorio y desde donde se redistribuye al plasma y los tejidos, de ahí que, en tratamientos prolongados, la semivida se prolongue y la frecuencia de administración sea menor.

La disparidad entre duración de la analgesia y semivida hace que exista peligro de acumulación y toxicidad. La insuficiencia hepática o renal no parecen obligar a modificar las pautas de administración de metadona, pero los fármacos inductores (fenitoína y rifampicina) pueden reducir la duración de la analgesia (Dhawan BN y col., 1996; Faura CC y col., 1996; Fields HL y col., 1991).

Por un lado la heroína, se trata de un derivado diacetilado de la morfina, tiene mayor liposolubilidad que ésta, por lo que llega antes al cerebro y alcanza allí mayores concentraciones: quizá por eso ejerce una intensa acción euforizante. Es un poderoso analgésico que puede emplearse por vía oral y parenteral, pero no está admitido en la mayoría de los países por temor a su poderosa adictogénesis. En el organismo se convierte en monoacetilmorfina, morfina y M-6-G, que son los auténticos compuestos activos. No ofrece especiales ventajas prácticas (Dhawan BN y col., 1996; Faura CC y col., 1996; Fields HL y col., 1991).

La buprenorfina, es un opioide potente con actividad agonista sobre receptores mu-opioides y actividad antagonista sobre los receptores kappa opioides. La buprenorfina parece tener las características generales de la morfina, pero tiene su propia farmacología específica y sus propios atributos clínicos. Adicionalmente, numerosos factores, por ejemplo: indicación y situación clínica, vía de administración y variabilidad interindividual, influyen sobre la analgesia y por lo tanto, deben ser tenidos en cuenta cuando se comparen analgésicos. En la práctica clínica diaria, los diferentes opioides se clasifican en función de su potencia relativa, aunque generalmente se considera una simplificación.

La potencia relativa de buprenorfina (BUP) se ha descrito en la literatura en diferentes formas de aplicación y situaciones clínicas, tal y como se describe a continuación: morfina vía oral (v.o.): BUP vía intramuscular (i.m.) en relación 1: 67-150 (modelo de dolor agudo), morfina v.o.: BUP vía sublingual (s.l.) en relación 1: 60-100 (modelo de dolor agudo, dosis múltiple, dolor crónico, dolor oncológico) Morfina v.o.: BUP transdérmica en relación 1: 75-115 (dosis múltiple, dolor crónico). Los efectos adversos son similares a los de otros analgésicos opioides potentes.

La buprenorfina parece tener una propensión menor a la dependencia que la morfina, en una proporción 10 de 12 según la Agencia Española del Medicamento., 2014.

En cuanto a las características generales del principio activo, la buprenorfina se une a proteínas plasmáticas en un 96%. La buprenorfina se metaboliza en el hígado en N-dealquilbuprenorfina (norbuprenorfina) y en metabolitos glucuronido-conjugados. Dos tercios del principio activo se eliminan inalterados por las heces y un tercio se

elimina a través del aparato urinario como buprenorfina conjugada o de-alquilada. Existen indicios de recirculación enterohepática.

Los estudios en ratas gestantes y no gestantes han mostrado que la buprenorfina atraviesa la barrera hematoencefálica y placentaria. Las concentraciones en el cerebro (que contenían solamente buprenorfina inalterada) después de la administración parenteral fueron de 2 a 3 veces mayores que tras la administración oral. Después de la administración intramuscular u oral la buprenorfina se acumula aparentemente en la luz gastrointestinal fetal, presumiblemente debido a la excreción biliar, ya que la circulación enterohepática no se ha desarrollado totalmente (Agencia Española del Medicamento., 2014).

En la Tabla 5, se resumen las propiedades farmacocinéticas de los principales analgésicos opioides (Gutstein H y col. 2001; Flórez J y col., 2003). La mayoría de opioides se absorben bien en la mucosa bucal y por la piel, como son buprenorfina y fentanilo; por la piel (buprenorfina, fentanilo) y también existen preparados transnasales para opioides como el butorfanol.

**TABLA 5.** Propiedades farmacocinéticas de los principales opioides utilizados en la clínica.

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

t<sub>1/2</sub> = tiempo de semivida de eliminación; UPP= unión a proteínas plasmática; po: vía oral; im: vía intramuscular; sl: vía sublingual; td: vía transdérmica (Tabla extraída de Gutstein HB y col., 2001).

#### **4.6.1. ABSORCIÓN Y DISTRIBUCIÓN DE LA HEROÍNA**

Los modos de administración son las vías por las cuales la droga entra en el organismo. Tienen una gran importancia porque condicionan la velocidad con que la droga llega al cerebro, y por tanto, produce su efecto. Además, influyen en el riesgo de dependencia y tienen un papel determinante en la aparición de cuadros de intoxicación.

Por un lado la vía oral, es la vía más lenta y la que comporta menor riesgo de intoxicación y dependencia. Se utiliza preferentemente para el consumo de productos farmacéuticos. Asimismo, es la vía de administración del alcohol, caso en el que sí comporta riesgo de intoxicación y dependencia (Álvarez Y. y col., 2005).

Otro tipo de vía es la inhalación, vía inhalatoria la cual permite que la sustancia tóxica inhalada llegue en poquísimos segundos al cerebro, con lo que se puede decir que su efecto es casi inmediato. Genera cuadros de dependencia muy graves y severas complicaciones orgánicas en los pulmones y el cerebro. En esta categoría entraría también la forma de administración fumada (tabaco, cannabis...)

Administración intranasal o esnifada. La sustancia es absorbida a través de la mucosa nasal. Se utiliza principalmente para el consumo de la cocaína, aunque va siendo progresivamente utilizada con otros tóxicos, como la heroína, con el fin de minimizar el riesgo de infección por VIH y produce alteraciones en la mucosa y tabique nasal (Álvarez Y. y col., 2005).

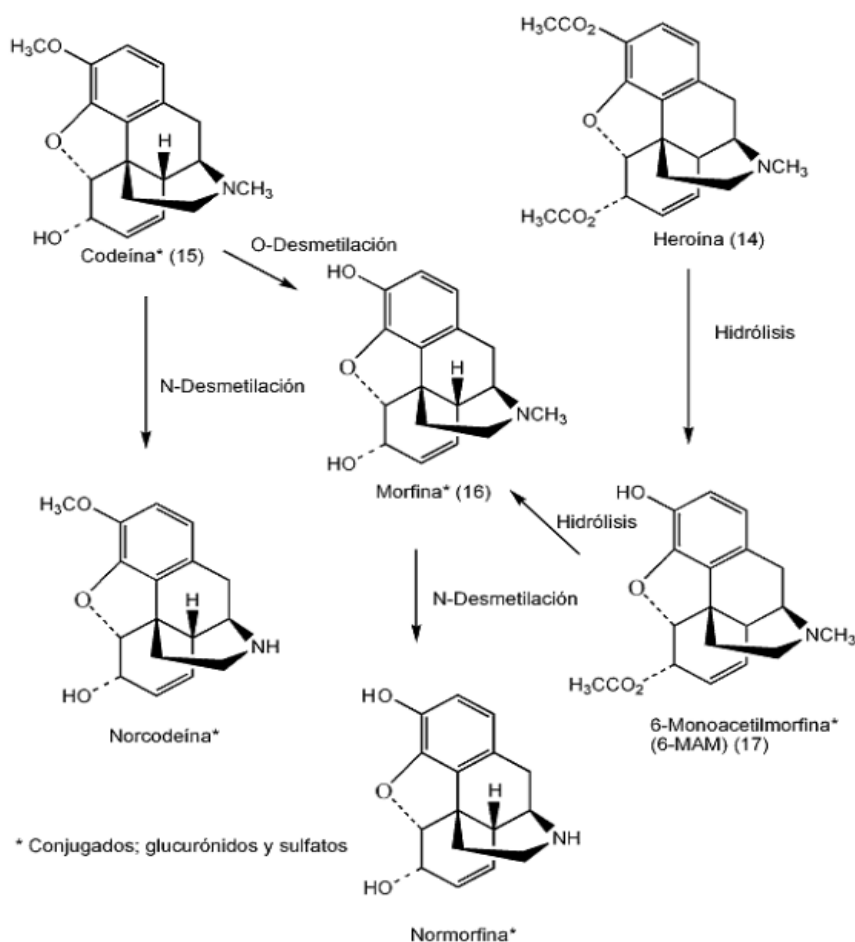
Por último, la administración intravenosa, es la forma de administración que produce un mayor rendimiento coste/beneficio para el consumidor de heroína. En cambio, se expone a múltiples riesgos de sobredosis, intoxicación e infección. Junto a la inhalación es la vía más rápida a la hora de crear una dependencia (Florez J. y col., 1992).

Como se observa en la Tabla 5, por vía oral, la mayoría de opioides presenta una baja biodisponibilidad oral (<50%) debido a metabolismo de primer paso hepático. Tras su absorción, se distribuyen rápidamente en el organismo, variando su volumen de distribución entre 1.5 y 4.7 l/kg.

#### 4.6.2. BIOTRANSFORMACIÓN DE LA HEROÍNA

El mecanismo principal de transformación de opioide es el metabolismo hepático que suele consistir en una oxidación microsomal hepática y la conjugación posterior en fase II con ácido glucurónico. Se ha observado como la desmetilación mediante el sistema enzimático del citocromo P450 2D6 (CYP2D6) es relevante en el metabolismo de la heroína, codeína, tramadol y el dextrometorfano (Gourlay GK y col., 1998; Gutstein HB y col., 2001; Flórez J. y col., 2003;).

Tal y como se observa en la Figura 10, la heroína (diacetilmorfina, diamorfina) se transforma mediante desacetilación por esterasas plasmáticas y la carboxilesterasa hepática en 6-monoacetilmorfina (6-MAM) y después en morfina (Gourlay GK y col., 1998; Gutstein HB y col., 2001; Flórez J. y col., 2003;).



**Figura 10.** Metabolismo hepático de la heroína y la codeína (Imagen extraída de web 6).

La morfina se transforma en dos glucurónidos, uno mayoritario que es la morfina 3-glucurónido (M3G) y un 10% en morfina 6-glucurónido (M6G). La M6G tiene una semivida de eliminación más prolongada que la morfina (4 horas frente a 2 horas) y posee una acción analgésica mayor que la de la morfina.

#### **4.6.3. EXCRECIÓN DE LOS OPIOIDES**

Se excretan fundamentalmente por la orina (por lo que las dosis deben ser menores en los pacientes con insuficiencia renal porque tiende a acumularse) y también por la bilis, experimentando circulación entero-hepática.

Se ha observado como la presencia de morfina en orina a concentraciones superiores a 300 ng/ml se considera positiva e indicativa del consumo reciente de heroína o morfina. Tras la administración de un opioide, la morfina puede presentar concentraciones por encima del umbral de positividad durante unos 3-4 días (Gutstein HB y col., 2001; Flórez J y col., 2003).

La semivida de eliminación de los opioides, es generalmente corta, exceptuando la de la buprenorfina y metadona para evitar una rápida eliminación. En el caso de la morfina, se prolongan sus efectos con la administración de preparados de liberación sostenida o retardada. Lo mismo ocurre en el caso de parches de liberación retardada de fentanilo (Gutstein HB y col., 2001).

Parece ser que los efectos de la heroína se deben a la 6-MAM y la morfina. La heroína y la 6-MAM tienen una mayor liposolubilidad que la morfina, por lo que si se administra la heroína por vía parenteral puede llegar antes al cerebro y alcanzar allí mayores concentraciones de morfina.

Las semividas de eliminación de la heroína y de la 6-MAM son de 3-5 min. y 3-12 min., respectivamente (Rentsch KM y col., 2001; Girardin F y col., 2003).

Cuando la heroína se administra por vía intravenosa se observan concentraciones máximas en el primer minuto para la heroína y 6-MAM, y durante los cinco primeros minutos de la administración de heroína se observarán las concentraciones máximas de la morfina. Si la heroína se administra por vía fumada, las concentraciones máximas de la heroína, se observaría durante los dos primeros minutos; para 6-MAM, se observa durante el segundo minuto de la administración y para la morfina, se observarían concentraciones máximas durante los primeros siete minutos de su administración.

Cuando la heroína se administra por vía intranasal, las concentraciones máximas de heroína y 6-MAM se observan a los cinco minutos y la concentración máxima de morfina se apreciaría a los doce minutos de la administración (Gyr E y col., 2000; Girardin F y col., 2003). En caso de administrar la heroína por vía oral, no se detectan concentraciones plasmáticas de heroína ni de 6-MAM, y sólo se observan niveles de morfina y sus metabolitos (Gyr E. y col., 2000; Girardin F y col., 2003).

La biodisponibilidad de la heroína, medida por las concentraciones de morfina, cuando es del 80% la heroína se absorbe vía intranasal y cuando es fumada del 89%, y en caso de inhalación del 45%, y por vía oral del 20-50% (Hendriks VM y col., 2001).

Por otra parte hay que considerar que cuando la heroína ilegal contiene residuos de otros opioides, entre ellos la acetilcodeína, que no se encuentran en el caso de la heroína de calidad farmacéutica (la que se emplea en terapéutica). Cuando los pacientes en tratamiento de deshabituación a opioides, pasan controles analíticos de sangre y de orina para controlar su consumo. La presencia de acetilcodeína en el análisis de orina permite conocer el consumo de heroína ilegal (Gerrits MA y col., 2003).

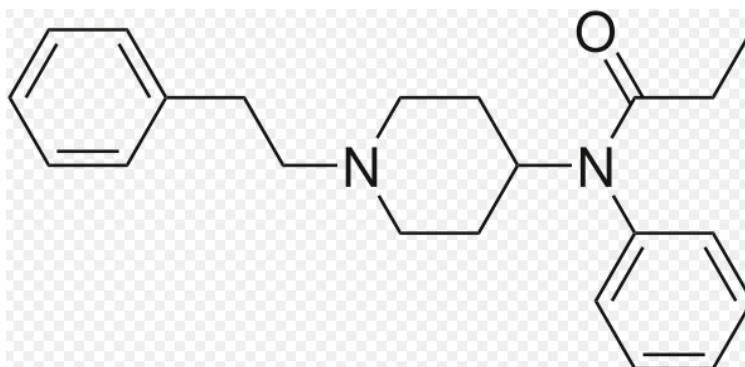
La codeína (3-metoximorfina) por tanto, se transforma a morfina después de ser desmetilada por el citocromo CYP2D6, lo que justifica la mayor parte de su actividad farmacológica (Figura 10). Es preciso mencionar que hasta un 10% de la población caucásica presenta una deficiencia de esta enzima (polimorfismo genético), por lo que estos sujetos (metabolizadores lentos) tendrán menos efectos farmacológicos y menor eficacia terapéutica (Gutstein HB y col., 2001; Lotsch J y col., 2004).

#### **4.6.3.1. Farmacocinética del fentanilo.**

El fentanilo y sus derivados (sufentanilo, remifentanilo) se caracterizan por su gran potencia siendo de 50-150 veces más potentes que la morfina. Ambos se caracterizan por su baja cardiotoxicidad y al ser muy liposolubles y penetran rápidamente en el sistema nervioso central (SNC).

Son los fármacos de elección para anestesia y en las unidades de vigilancia intensiva. Entre sus derivados puede destacarse el remifentanilo que se hidroliza en el plasma y tiene una semivida de eliminación muy rápida de 5 minutos (Grond S y col., 2000; Gutstein HB y col., 2003).

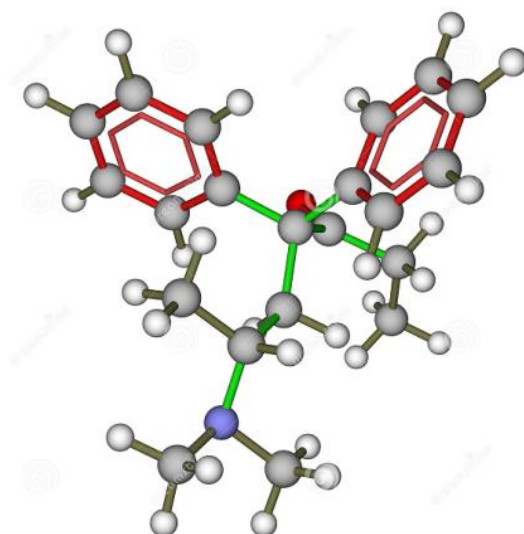




**Figura 11.** Estructura química del Fentanilo (Imagen extraída de página web 7).

#### 4.6.3.2. Farmacocinética de la metadona.

La metadona es ligeramente más potente que la morfina (Figura 12). Además de activar receptores opioides, antagoniza el receptor NMDA del glutamato. En tratamiento crónico, se fija ampliamente a los tejidos donde se acumula como reservorio y desde donde se redistribuye al plasma.



**Figura 12.** Molécula de metadona (Imagen obtenida de Conner BT y col., 2010).

La metadona se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4 a su metabolito más importante, en 2-etileno-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina (o EDDP) y, minoritariamente, por los citocromos CYP2D6 y CYP1A2. La metadona terapéutica se administra como mezcla racémica (R-metadona, S-metadona), pero la actividad

farmacológica parece residir en el enantiómero tipo R, L-metadona. Su prolongada semivida de eliminación permite su administración una vez al día. (Grond S y col., 2000; Gutstein HB y col., 2001; Eap C y col., 2002; Flórez J. y col., 2003).

La metadona es rápidamente absorbida alcanzando su pico de concentración en plasma entre 2 y 4 horas tras su administración por vía oral. Su vida media en el organismo oscila entre 16 y 28 horas (Levrán y col., 2008).

En los programas de mantenimiento para tratar la adicción a la heroína, la dosis administrada de metadona oscila entre los 20 y los 120 mg al día, debiéndose ajustar la dosis a cada caso concreto. Las dosis óptimas de metadona se encuentran generalmente entre 60 y 100 mg/día. A pesar de ser empleada como tratamiento para tratar una adicción, la metadona también crea adicción, por lo que su dosis debe estar bien controlada y supervisada por el clínico que la administre.

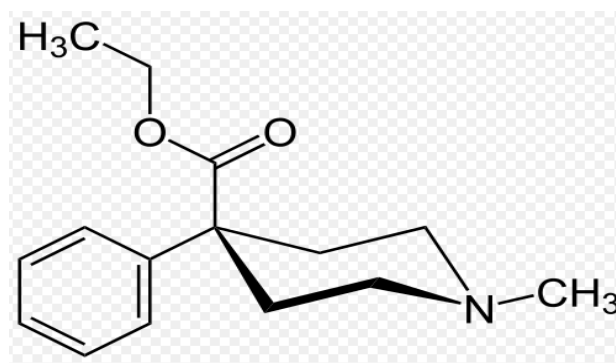
Por otra parte, la buprenorfina se metaboliza por el citocromo CYP3A4 hepático en norbuprenorfina. Dada su baja biodisponibilidad oral, se administra por vía parenteral, sublingual y en forma de parches transdérmicos. Su elevada unión al receptor y semivida de eliminación prolongada permiten, en el tratamiento de mantenimiento de la dependencia de opioides, su uso sublingual cada dos días (tres veces por semana) (Gutstein HB y col., 2001).

#### **4.7. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS DE LOS OPIOIDES**

Los opioides tienen dos acciones, una de ellas es la de potenciar la acción de otros sedantes centrales (benzodiacepinas, hipnóticos, antipsicóticos, inhibidores de la monoamino oxidasa (IMAO), antidepresivos tricíclicos, antihistamínicos o alcohol, entre otros). La segunda acción es su efecto analgésico puede potenciarse con la administración de anfetamina, antidepresivos tricíclicos y algunos antagonistas del calcio (Gutstein HB y col., 2001; Flórez J. y col., 2003; Grond S y col., 2004; Ferrari A y col., 2004).

Los opioides pueden reducir la velocidad de absorción de otros fármacos por sus acciones digestivas. Los IMAO constituyen la categoría terapéutica a la que pertenece cierto grupo de fármacos antidepresivos y que actúan bloqueando la acción de la

enzima monoamino oxidasa. Fueron los primeros antidepresivos existentes en el mercado, incrementan la toxicidad de la petidina (Figura 13) generalmente conocida como meperidina, es un narcótico analgésico que actúa como depresor del SNC y se utiliza para aliviar el dolor de intensidad media o alta. Este fármaco se conoce sobre todo por los nombres comerciales Dolantina, Demerol y Dolosal (<https://es.wikipedia.org/wiki/Petidina>).



**Figura 13.** Estructura molecular de la Petidina (Imagen extraída de web 8).

La petidina pertenece al grupo de los opioides sintéticos, más concretamente a la familia de las fenilpiperidinas (familia con estructura y propiedades farmacológicas diferentes a los fármacos de la familia de las fenilpropilaminas como por ejemplo la metadona). Al igual que otros opioides, causa dependencia y síndrome de abstinencia si se deja de tomar de forma repentina tras varios días de administración, por lo que la dosis debe retirarse de forma gradual (Gutstein HB y col., 2001; Flórez J. y col., 2003; Grond S y col., 2004; Ferrari A y col., 2004).

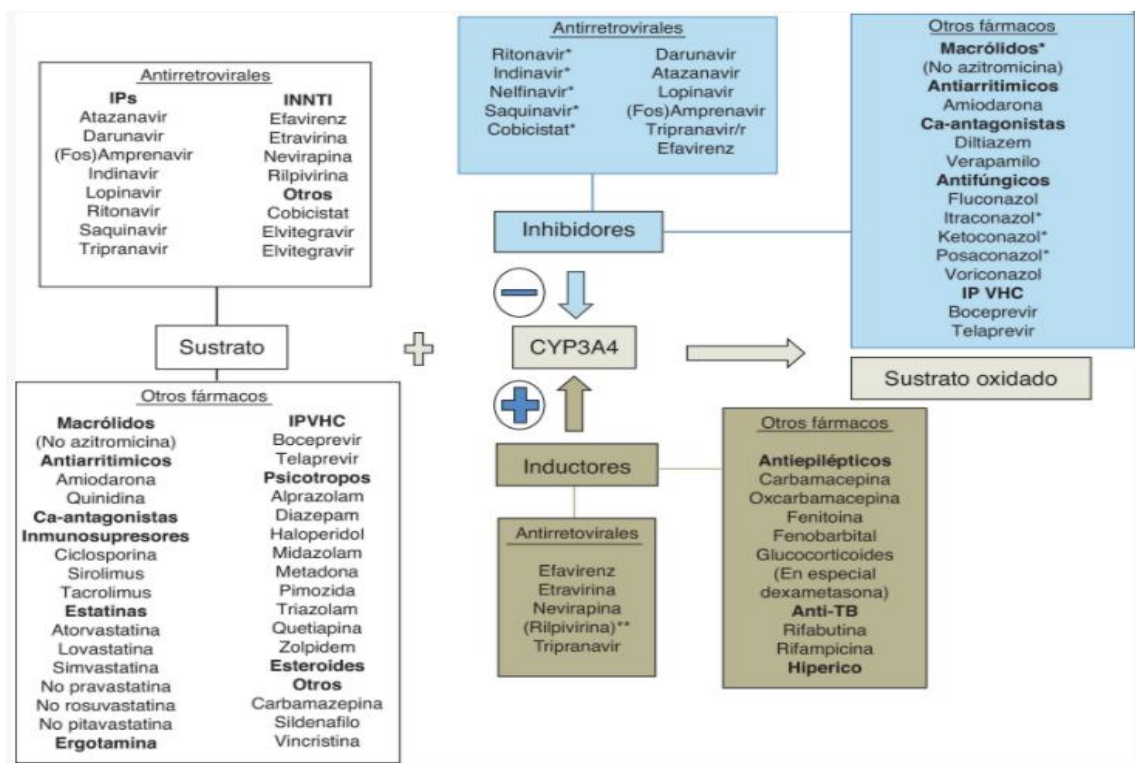
En la Figura 14 se pueden observar los fármacos que inhiben o inducen el metabolismo del citocromo CYP3A4 pueden modificar la farmacocinética, los efectos y concentraciones de la metadona pueden aumentar si se administra con inhibidores metabólicos: como los macrólidos (eritromicina), antifúngicos (ketoconazol, fluconazol), benzodiazepinas (diazepam, midazolam) ciprofloxacino o zumo de pomelo.

Otros fármacos, pueden disminuir la concentración de metadona (causando síntomas de abstinencia) si se administra con inductores metabólicos como rifampicina,

rifabutina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, antirretrovirales (ritonavir, lopinavir-ritonavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapina) o hipérico (hierba de San Juan).

Por otro lado, existen otra clase de sustancias como la amitriptilina, por inhibición o competición por el citocromo CYP2D6, la fluoxetina y fluvoxamina, por inhibición de los citocromos CYP3A4 y CYP2D6 y, la meclobemida, por inhibición del CYP1A2, pueden aumentar sus concentraciones plasmáticas. Todos estos fármacos son por lo tanto necesarios para controlar la respuesta terapéutica del paciente para determinar si se deben disminuir o aumentar las dosis de metadona y evitar posibles recaídas en el consumo de la heroína.

En el caso de la **buprenorfina** también se metaboliza por el citocromo CYP3A4, si se administran sustratos o inhibidores de esta isoenzima, deberán tomarse las precauciones descritas anteriormente. Su forma de uso se administra sublingual u oral asociada a naloxona para reducir su abuso en la posología. Por estas vías de administración la naloxona no se absorbe y por ello no interfiere en los efectos opioides, pero si el preparado se utiliza por vía intravenosa, puede producir síndrome de abstinencia (Gutstein HB y col., 2001; Flórez J. y col., 2003.; Grond S y col., 2004).



**Figura 14.** Principales fármacos que son sustratos, inhibidores o inductores del citocromo P450 (CYP) (Imagen extraída de Manzardo C. y col., 2015).

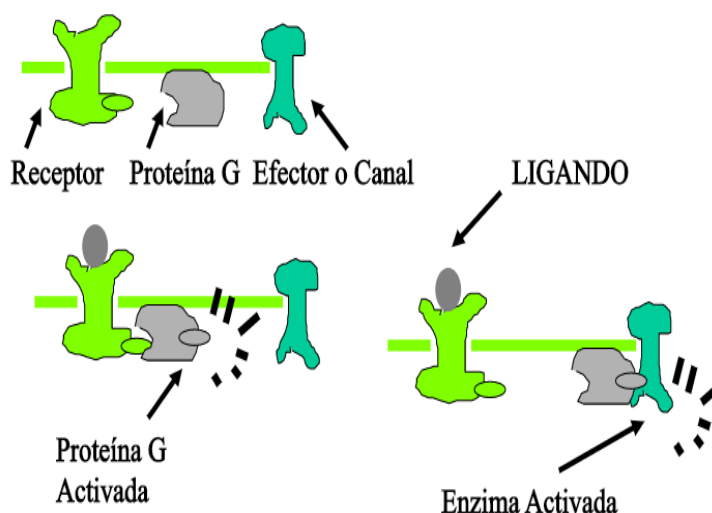
#### 4.8. FARMACODINAMIA DE LOS OPIOIDES

El estudio de la heroína está en relación con los efectos bioquímicos y fisiológicos del opio y sus mecanismos de acción y la relación entre la concentración del mismo.

Tanto los opioides endógenos (endorfinas, encefalinas y dinorfinas) y los opioides exógenos administrados externamente heroína, metadona, codeína, buprenorfina y tapentadol entre otros, se unen de forma específica y reversible a sus receptores opioides, y producen de este modo sus acciones biológicas.

Los opioides están involucrados en el control de la homeostasia, la regulación del dolor, en la proliferación celular, en el control cardiovascular, el estrés y en la respuesta inmune (Florentino Muñoz EJ., 2010).

Se han aislado cuatro subtipos distintos de receptores opioides en humanos, según su nomenclatura podemos diferenciar el tipo mu ( $\mu$ , OP3, MOR), delta ( $\delta$ , OP1, DOR), kappa ( $\kappa$ , OP2, KOR) y nociceptina (nociceptina/orfanina FQ, OP4, NOR) (Tabla 6). Se han definido al menos dos subclases de receptores mu y delta y tres subclases de receptores kappa. En la actualidad, no se considera al receptor sigma como opioide. Todos ellos presentan una gran similitud estructural, son receptores de membrana acoplados a proteína G (Figura 15), poseen distintos ligandos endógenos y producen algunas acciones similares y otras distintas.



**Figura 15.** Receptores opioides asociados a proteínas G (Imagen extraída de web 9).

El precursor de los receptores mu sería la proopiomelanocortina, el del tipo delta la droencefalina; del receptor kappa la prodinorfina y de los nociceptivos la pronociceptina y la orfanina FQ.

En la Tabla 6 se puede observar la magnitud de acción y efectos que producen según el tipo de receptor estimulado, se puede apreciar como el receptor mu es el que más efecto produce a nivel sistémico, interfiere en la miosis, sedación, euforia, crea mayor magnitud de acción sobre la dependencia a los opiáceos, gran efecto a nivel digestivo y analgésico potente en comparación al resto de receptores.

**Tabla 6.** Características de los distintos tipos de receptores opioides.

| Nomenclatura                  | Mu<br>( $\mu$ , OP3, MOR)                 | Delta<br>( $\delta$ , OP1, DOR)       | Kappa<br>( $\kappa$ , OP2, KOR) | Nociceptina<br>(N/OFQ, OP4, NOR) |
|-------------------------------|-------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|
| Sistema efector               | Proteína G                                | Proteína G                            | Proteína G                      | Proteína G                       |
| Ligando endógeno              | $\beta$ -endorfina,<br>endomorfina        | Enkefalinas (met<br>y leu-enkefalina) | Dinorfina A                     | Nociceptina/<br>orfantina FQ     |
| Precursor                     | POMC (ACTH,<br>MSH, $\beta$ -lipotropina) | Proencefalina                         | Prodinorfina/                   | Pronociceptina/<br>orfantina FQ  |
| Analgesia:                    |                                           |                                       |                                 |                                  |
| Supraespinal                  | +++                                       | —                                     | -/hiperalgesia                  | hiperalgesia                     |
| Espinal                       | ++                                        | ++                                    | +                               | +                                |
| Periférica                    | ++                                        | —                                     | ++                              |                                  |
| Depr. respiratoria            | +++                                       | ++                                    | —                               |                                  |
| Miosis                        | ++                                        | —                                     | +                               |                                  |
| Reduc. motilidad<br>digestiva | ++                                        | ++                                    | +                               |                                  |
| Sedación                      | ++                                        | —                                     | ++                              |                                  |
| Euforia                       | +++                                       | —                                     | —                               |                                  |
| Disforia                      | —                                         | —                                     | +++                             |                                  |
| Dependencia                   | +++                                       | —                                     | +                               |                                  |
| Agonista                      | Morfina                                   | Morfina                               | Pentazocina                     | Ro 64-6198                       |
| Antagonista                   | Naloxona                                  | Naloxona                              | Naloxona                        |                                  |

POMC; Proopiomelanocortina; ACTH; corticotroina; MSH; metanotropina (+/+++ = magnitud de la acción; - = no posee acción) (Extraída de Flórez J. y col., 2003).

El agonista por excelencia de todos los tipos de receptores a excepción del tipo kappa (la pentazocina) sería la morfina, mientras que el antagonista para todos ellos es la naloxona.

Los opioides endógenos y exógenos se unen de forma específica a los receptores opioides que se encuentran en el cerebro, especialmente en áreas como la materia gris

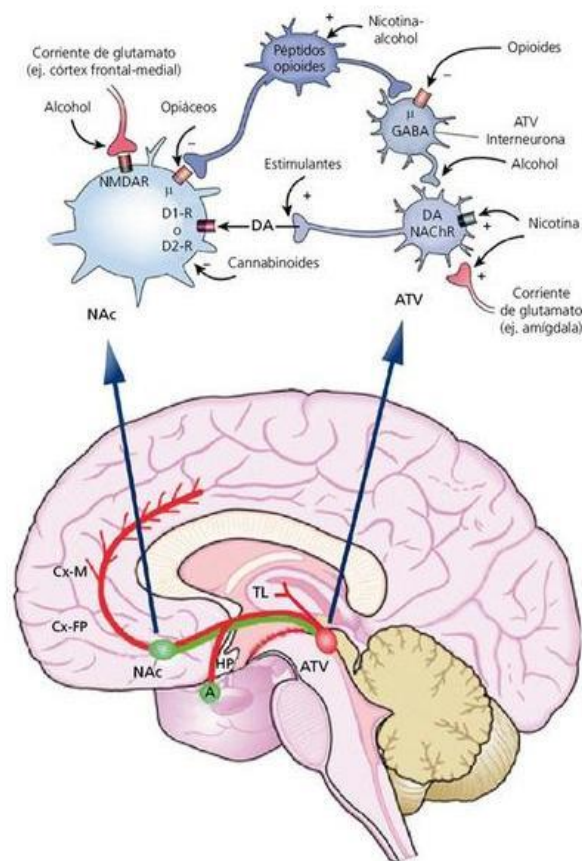
periacueductal y a lo largo de la medula espinal, así como en el sistema nervioso periférico, por ejemplo, en los plexos mientéricos digestivos y articulaciones. Se ha observado cómo pueden actuar como agonistas, agonistas parciales o antagonistas en uno o varios de los receptores opioides.

En el caso de los opioides exógenos presentan un fenómeno denominado dualismo farmacológico que consiste en que dos fármacos opioides actuando sobre receptores opioides distintos ( $\mu$ ,  $\kappa$ ) ejerciendo el mismo efecto farmacológico, por ejemplo, analgesia. Así, pueden actuar como agonistas en un receptor y agonistas parciales o antagonistas sobre el otro, siendo distinto el resultado de su interacción.

#### **4.9. NEUROANATOMÍA DE LA ADICCIÓN**

El sistema opioide endógeno tiene diversas funciones fisiológicas, incluyendo la regulación del dolor (inhibiendo la respuesta al estímulo doloroso), la modulación de las funciones gastrointestinales, endocrinas, del sistema nervioso autónomo, del aprendizaje y la memoria. Tiene un papel muy relevante en el circuito cerebral de recompensa y la adicción. Los receptores opioides representan el sustrato neurobiológico común que media las propiedades reforzadoras de la mayoría de las drogas de abuso (cocaína, alcohol, cannabis...), así como la dependencia física.

La base física del circuito de recompensa son neuronas dopaminérgicas y sus proyecciones que utilizan la dopamina como neurotransmisor. Estas neuronas se encuentran en la parte profunda del cerebro en el área tegmental ventral (ATV) y establecen conexiones con sistemas cerebrales muy importantes para la recompensa, las emociones y el aprendizaje como son el núcleo accumbens, sistema límbico y el hipocampo (Figura 16). Particularmente importante es la conexión entre las neuronas del ATV y las del núcleo accumbens. Las drogas de abuso producen aumentos de dopamina en este núcleo de dos a diez veces superiores a los causados por las recompensas naturales, producidos por el sistema opioide endógeno.



**Figura 16.** Mecanismo de acción de diferentes drogas de abuso en el cerebro humano. NMDAR (receptor NMDA), D1-R(receptor delta tipo 1), D2-R (receptor delta tipo 2), GABA(ácido  $\gamma$ -aminobutírico), NAc(núcleo accumbens), ATV(área tegmental ventral), DA(dopamina), TL(tálamo), HP(hipotálamo), CxPF(corteza prefrontal), CxM(corteza frontal media) (Imagen extraída de Camí y Farré., 2003).

La importancia de este circuito para las adicciones se demuestra por la observación de que animales a los que se les lesiona no vuelven a mostrar interés por las sustancias adictivas (Lander ES y col., 2001).

Los opiáceos producen una liberación de dopamina en el núcleo accumbens, un fenómeno común de todas las drogas de abuso, principalmente mediante la inhibición de las interneuronas GABA del área tegmental ventral (Gutstein HB y col., 2001; Flórez J y col., 2003; Schumacher MA y col., 2004).

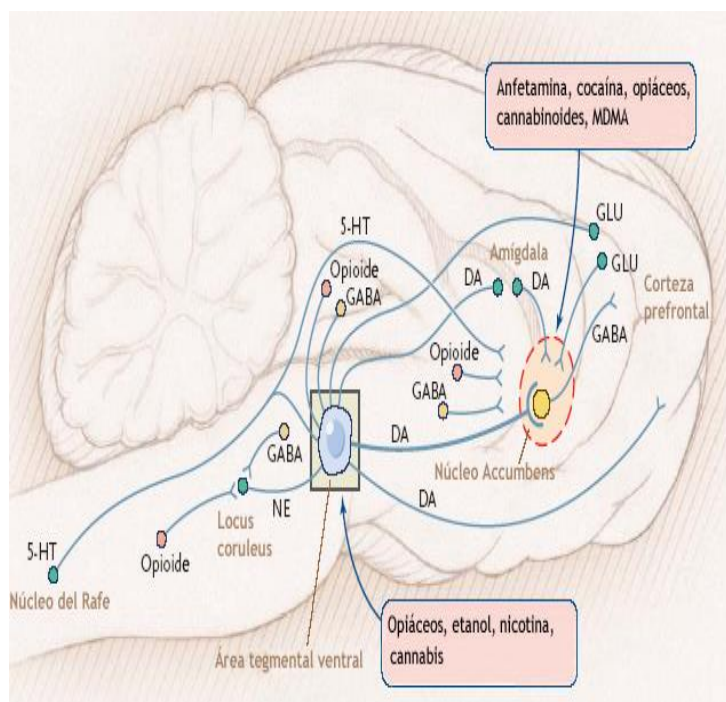
Por otro lado, el sistema dopaminérgico (DA) mesolímbico cortical que tiene como origen el área tegmental ventral (ATV) incluye las proyecciones desde los cuerpos neuronales que se sitúan en el ATV hacia el NAc, amígdala y corteza



prefrontal (PFC); las proyecciones glutamérgicas (GLU) desde la PFC al Núcleo Accumbens (NAc) y al ATV (Figura 17).

Las interneuronas de tipo opioide modulan la acción inhibitoria de las neuronas gabaérgicas en el ATV, produciendo la supresión de su acción inhibitoria sobre la producción de dopamina (DA) e influyendo en la activación de neuronas noradrenérgicas (NE) del locus coeruleus, lo que produce un aumento de la DA más duradero e intenso que actuará sobre zonas como la amígdala, hipocampo, núcleo accumbens (NAc), núcleo del rafe y corteza prefrontal (CPF) produciendo sensación de placer, deseo, euforia y bienestar.

Los sistemas mesolímbico y mesocortical se hallan involucrados en la modulación de la motivación, el control emocional y la cognición. Los datos científicos indican que la vía mesolímbica participa de la respuesta a los estímulos naturales y por drogas. La corteza prefrontal medial se asocia con funciones cognitivas como la memoria de trabajo, la atención y la conducta, entre otras. Los sistemas DA reciben innervación de fibras serotoninérgicas (5-HT) que provienen del núcleo del rafe. Las células 5-HT del rafe envían proyecciones a las células DA del ATV, así como al NAc, la CPF y el núcleo estriado. Los efectos fisiológicos de la 5-HT facilitan la liberación de DA, mientras que los 5-HT inhiben su liberación. Los sistemas 5-HT y DA cumplen una función importante en la regulación de la conducta tanto normal como anormal. La disfunción en las vías de neurotransmisión 5-HT y DA forma parte de la fisiopatología de la adicción. La Figura 17 muestra los sitios de acción propuestos para varias drogas dentro de estos circuitos.



**Figura 17.** Corte sagital del cerebro explicando los diferentes sitios de acción de diferentes drogas de abuso. GLU (glutamato), DA (dopamina) 5-HT (serotonina) (Imagen extraída de Camí y Farré., 2003).

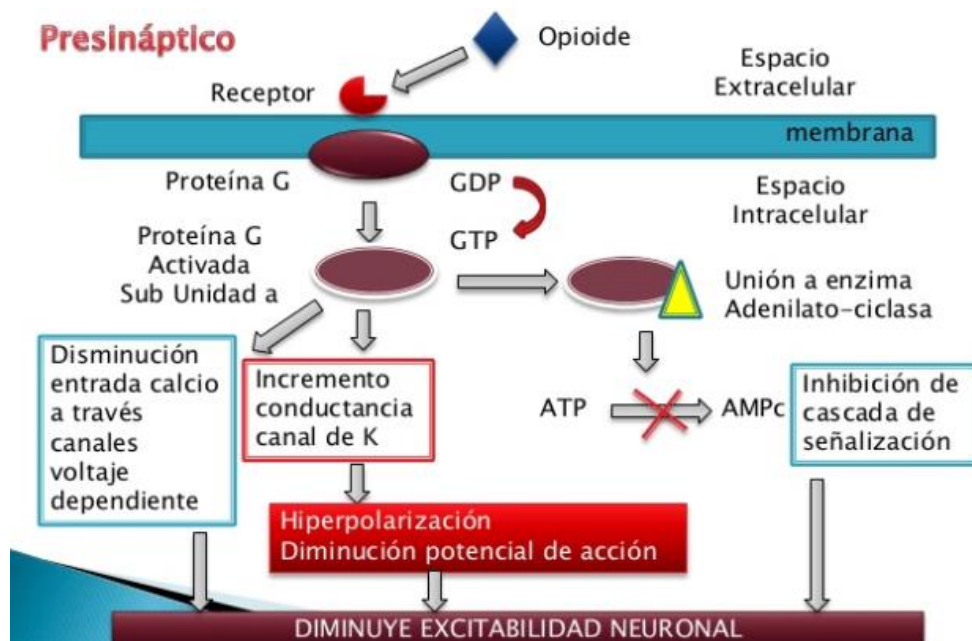
El circuito neuronal de la adicción a las drogas son componentes del sistema dopaminérgico mesocorticolímbico que se origina en neuronas del ATV. Este sistema está formado a su vez por el circuito mesolímbico y el circuito mesocortical.

Por un lado el circuito mesolímbico incluye proyecciones desde cuerpos celulares de ATV a estructuras límbicas, como el NAc, amígdala o hipocampo (Feng y col., 2012). Este circuito está implicado en efectos de reforzamiento agudo, memoria y respuestas condicionadas unidas al síndrome de abstinencia y cambios emocionales y motivacionales del síndrome de retirada (Camí y Farré., 2003).

Por otro lado, el circuito mesocortical incluye proyecciones desde el ATV al CPF. Está implicado en la experiencia consciente de los efectos de las drogas, ansia de droga (del inglés “craving”) y la compulsión a consumir drogas. Ambos circuitos operan en paralelo e interconectados.

La heroína actúa sobre los receptores opioides tipo mu (OPRM) de las neuronas gabaérgicas del ATV, inhibiéndolas, lo que produce una disminución de la cantidad de GABA el cual inhibe a las neuronas dopaminérgicas, lo que ocasiona el aumento de la liberación de dopamina en el NAc y PFC, y por lo tanto produce placer (Spano y col., 2007; Rogers y col., 2008). Es decir, los opiáceos reducen la acción inhibitoria del GABA sobre las neuronas dopaminérgicas (Corominas Roso y col., 2007) tal y como se expone en la Figura 17.

Como mencionamos con anterioridad, los receptores de los opioides están acoplados a proteínas G intracelulares. En la Figura 18 se observa que tras la estimulación producen inhibición de la adenilciclase y por tanto una reducción de la producción de AMPc, disminuyendo la fosforilación de proteínas. Este proceso conlleva a la inhibición de los canales de calcio de neuronas postsinápticas y como consecuencia no se liberan neurotransmisores en el espacio interneuronal y no se activa la neurona postsináptica creando la apertura de canales de K<sup>+</sup> a través de proteínas G intracelulares como receptores de potasio (GIRK) como se observa en la Figura 18.



**Figura 18.** Acción de opioide acoplado a proteínas G intracelulares (Imagen extraída de página web 11).

La membrana receptor opioide proteína G del espacio extracelular neuronal, se activa a través de la subunidad alfa con la unión de la enzima adenilato-ciclase ATP, inhibiendo su transformación a AMPc inhibiendo la cascada de señalización, disminuyendo la excitabilidad neuronal y a su vez incrementando la conductancia del canal de K. Disminuyendo así la entrada de calcio a través de canales de voltaje dependiente de la hiperpolarización y disminuyendo así la excitabilidad neuronal.

#### 4.10. TRATAMIENTO INTEGRAL DE ADICCIÓN A OPIOIDES

Con respecto al tratamiento de deshabituación éste puede incluir terapia de la conducta tanto individual o de grupo y terapia cognitiva, medicamentos o una combinación de ellos como se representa en la (Figura 19).

El tipo específico de tratamiento o la combinación de tratamientos varía según las necesidades individuales del paciente y, con frecuencia, según el tipo o los tipos de drogas que consuma (Smyth BP y col., 2016). La gravedad de la adicción y los intentos anteriores para dejar de consumir drogas también pueden influir en el enfoque del tratamiento.



**Figura 19.** Esquema representativo de un tratamiento integral para el abuso de drogas (Imagen extraída de web 12).

En España la asistencia al fenómeno de la dependencia de heroína ha ido evolucionando desde su inicio en los años ochenta hasta la actualidad. Al inicio de la epidemia la oferta asistencial era escasa y limitada, de difícil acceso y en general poco atractiva para los usuarios potenciales que o entraban en programas libres de drogas o eran rechazados por parte de la mayoría de los programas asistenciales existentes. A medida que los consumidores de heroína sufrían situaciones de riesgo elevado para su salud y para el resto de la población, y sobre todo en relación con la aparición de la epidemia de la infección por el VIH, se fue aceptando la necesidad de un nuevo marco conceptual que considerase el consumo de drogas como un problema multifactorial, con aspectos sanitarios, sociales y de comportamiento fundamentales para conseguir su comprensión (San Molina L., 2005).

Así, conseguir la abstinencia de drogas (cambio de pautas de conducta) y la reinserción (cambio de pautas sociales) ya no podían ser los únicos objetivos planteables a la hora de establecer una estrategia de intervención en población toxicómana, y se reconocieron objetivos de reducir la morbi-mortalidad o mejorar la calidad de vida del toxicómano sin modificar el hecho de la dependencia. Estos cambios llevaron al desarrollo de los programas de mantenimiento con metadona de alto y bajo

umbral, los programas de intercambio de jeringuillas y dispensación de preservativos, y a la adaptación de los diferentes recursos asistenciales (unidades de desintoxicación, comunidades terapéuticas), a las nuevas estrategias terapéuticas (Fernández Miranda JJ y col., 2005).

#### **4.10.1. PRINCIPALES TRATAMIENTOS DE DESHABITUACIÓN A OPIODES**

Existe una variedad de tratamientos para la adicción a la heroína. Estos tratamientos tienden a ser más eficaces cuando se identifica el abuso a la heroína en sus primeras etapas. Los diferentes tratamientos de deshabituación se prescriben dependiendo de cada paciente.

No obstante, la metadona, un opiáceo sintético que bloquea el efecto de la heroína y elimina los síntomas del síndrome de abstinencia, tiene un récord probado de éxito en las personas adictas a la heroína. Hay otros enfoques farmacéuticos como la buprenorfina, así como muchas terapias conductuales, que también se utilizan para tratar la adicción a la heroína.

La buprenorfina es una alternativa en el tratamiento de deshabituación que acutlamente existen para el tratamiento de la adicción a la heroína y otros opiáceos. Este medicamento es diferente a la metadona, ya que tiene menos riesgo de causar adicción y se puede recetar en la privacidad del consultorio médico.

La buprenorfina/naloxona (Suboxone®) es un producto que combina los dos medicamentos para minimizar el abuso (<https://www.drugabuse.gov/>).

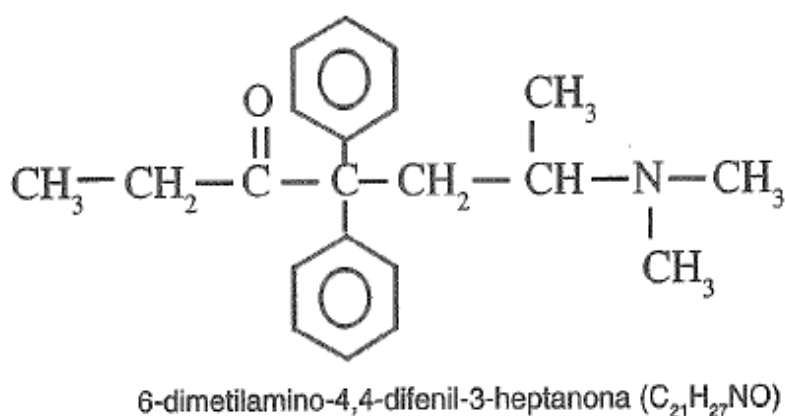
#### **4.10.2. METADONA**

El fármaco más usado es la metadona, agonista de los receptores  $\mu$  menos adictivo que la morfina o la heroína (Seidenberg y Honegger., 2000). Es un opioide sintético que, con frecuencia, se utiliza para el tratamiento de la adicción a la heroína y el dolor crónico. En general es bien tolerada y tiene escasos efectos secundarios, aunque recientemente han surgido dudas respecto de su seguridad.

La metadona se utiliza en el tratamiento de sustitución a opiáceos como mantenimiento. Los pacientes toman su dosis diaria ajustada individualmente, la cual se recoge cada semana o cada quince días en las Unidades de Conductas Adictivas (UCAs). Los pacientes se someten a controles de orina y terapias psicológicas y médicas. La metadona es el tratamiento de sustitución más empleado en la dependencia a opiáceos en la actualidad.

La TMM (terapia de mantenimiento con metadona), es un tratamiento ampliamente investigado (E. Puigdollers., y col, 2003), (Ladero. L., y col, 2010). Hay una fuerte evidencia desde la investigación y la monitorización de prestación de servicios que esta terapia es eficaz en la reducción e incluso en la eliminación del uso de opiáceos, en la reducción del consumo de drogas ilícitas, reducción de tasas de mortalidad, reducción de propagación de VIH, mejorara la salud física y mental, mejora del funcionamiento social, reducción de desempleo y reducción de criminalidad.

El uso de los tratamientos de deshabituación se asocian a la disminución de comportamientos de riesgos, incluyendo el intercambio de agujas, el número de parejas sexuales, la reducción de relaciones sexuales sin uso de preservativo, y el intercambio de sexo por drogas o dinero (UNAIDS., 2004; Kerr T y col., 2005).



**Figura 20.** Estructura química molecular de la Metadona (Imagen extraída de web 13).

La metadona tiene una potencia analgésica con respecto a la heroína 1/2, es decir 1mg de metadona equivale a 2mg de heroína. La deshabituación consiste en una dosis

de metadona al día por vía oral (cuya vida media es de 22-55h). La metadona se mantiene en una dosis de equilibrio durante 5 días. La dosis de inicio para la deshabituación debe ser <40 mg ya que las dosis elevadas bloquean efecto euforizante de heroína. Siempre se debe tener en cuenta las posibles interacciones farmacológicas de la metadona con el resto de tratamiento del heroinómano para evitar efectos adversos no deseados (web 14).

La dosis inicial de metadona en el tratamiento de deshabituación es de 15 a 40 mg por vía oral; si después de 2 a 4 horas no se han suprimido los síntomas de abstinencia se adicionan de 5 a 10 mg. Se ajusta la dosis diariamente hasta un máximo de 190 mg/día (Drugs.com, 2016).

Las dosis óptimas son de 60-100 mg/día y se reduce progresivamente sin cambios bruscos pues puede llevar a una recaída, en la Figura 21 muestra dicha reducción de dosis para conseguir evitar el síndrome de abstinencia.

| <b>METADONA</b> |                           |
|-----------------|---------------------------|
| > 120 mg        | Reducir 10 mg de cada vez |
| 80 – 120 mg     | Reducir 5 mg de cada vez  |
| 40 – 80 mg      | Reducir 3 mg de cada vez  |
| 20 – 40 mg      | Reducir 2 mg de cada vez  |
| 0 – 20 mg       | Reducir 1 mg de cada vez  |

**Figura 21.** Reducción progresiva de la dosis de metadona, según la dosis inicial de metadona requerida (Fernández Miranda JJ. y col., 2008).

Tal y como se observa en la Figura 22, dependiendo del consumo de heroína del paciente deberemos administrar una dosis u otra de tratamiento de metadona como mantenimiento para evitar síntomas no deseados (síndrome abstinencia) o incluso el fallecimiento del paciente.

| <b><u>CONVERSIÓN HEROÍNA/METADONA</u></b> |                 |
|-------------------------------------------|-----------------|
| <b>Heroína</b>                            | <b>Metadona</b> |
| 1/4 g                                     | 30-50 mg        |
| 1/2 g                                     | 50-70 mg        |
| 3/4 g                                     | 70-90 mg        |
| 1 g                                       | 90-120 mg       |

**Figura 22.** Dosis de metadona requerida según el consumo de heroína (Fernández Miranda JJ. y col., 2008)

Si se consume 0,25 mg de heroína corresponderá a un inicio de dosis de mantenimiento de metadona de 30-50 mg; si el consumo es de 0,5 mg la dosis de mantenimiento de metadona será entre 50-70 mg; si es de 0,75 mg, el mantenimiento se conseguirá con 70-90 mg de metadona; si el consumo es de 1gr, el mantenimiento de metadona será entre 90-120 mg de metadona.

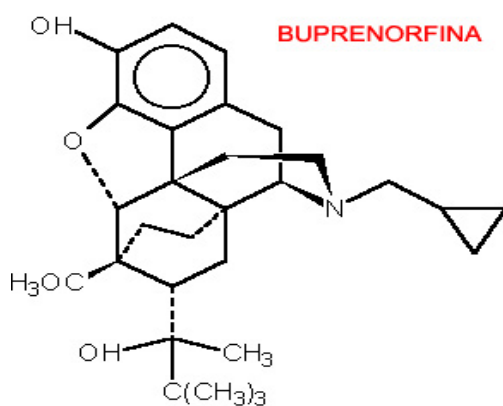
La metadona debería incluirse entre los fármacos que pueden producir la prolongación del intervalo QT y TdP. Debe valorarse bien la relación riesgo-beneficio antes de asociarla con otros fármacos que prolonguen la repolarización o interfieran con su metabolismo. En este caso, se debe controlar la duración del intervalo QT<sub>c</sub> antes y después del tratamiento combinado, así como cuando se pauten dosis elevadas de metadona, y se debe suspender el tratamiento en caso de prolongaciones que provoquen una duración del intervalo QT<sub>c</sub> > 500 ms (Haverkamp W y col., 2000; Al-Khatib SM y col., 2003).

Debería considerarse la posibilidad de realizar un cambio de opioide en pacientes en los que no se alcanza un equilibrio favorable entre analgesia y efectos indeseables. El cambio a la metadona es una alternativa que ha resultado eficaz en casos en los que existía un claro componente neuropático o síndrome de neurotoxicidad inducida por opioides. Los equipos de Cuidados Paliativos deberían ir desarrollando una prudente experiencia con el cambio de tipo de opioide y particularmente con el uso de metadona (Centeno C y col., 2004).



#### 4.10.3. BUPRENORFINA

Otro fármaco usado para el tratamiento de deshabituación a la heroína es la buprenorfina, su estructura química es la que se observa en la Figura 23. Se trata de un agonista parcial de los receptores  $\mu$  (Seidenberg y Honegger 2000), es un fármaco altamente lipofílico y puede ser administrada por vía sublingual, intramuscular o intravenosamente. Es 25-50 veces más potente que la morfina y produce analgesia y otros efectos sobre el SNC similares cualitativamente a los de la morfina (Reisine T y col., 1996; Villarejo DM., 1998). Dosis intramusculares de 0.4 mg equivalen a 10 mg de morfina.



**Figura 23.** Estructura química molecular de la Buprenorfina (Imagen extraída de web 15).

Existe un medicamento comercializado llamado Suboxone® que contiene buprenorfina y naloxona, la buprenorfina actúa como terapia de sustitución de los opiáceos evitando el síndrome de abstinencia y la naloxona tiene como objetivo impedir que los comprimidos sean manipulados y administrados por vía intravenosa o nasal, ya que, si bien es inactiva por vía oral, por vía intravenosa o nasal contrarresta los efectos de la buprenorfina, pudiendo generar un síndrome de abstinencia (Drugs.com, 2016).

En España se presenta para su uso como comprimidos sublinguales de 0.2mg y solución inyectable 0.3mg en 1 ml (Buprex®) o parches transdérmicos. Para el

tratamiento a pacientes con dependencia a opiáceos comprimidos sublinguales de 2mg a 8 mg (Subutex®) la asociación de buprenorfina y naloxona en formulaciones de comprimidos de 2mg de buprenorfina y 0.5mg de naloxona ó de 8mg de buprenorfina y 2mg de naloxona está también autorizada como Suboxone®.

La dosis del primer día será de 8 mg por vía sublingual, en el segundo día aumentará a 16 mg por la misma vía. La dosis de mantenimiento será de 4 a 24 mg por día. Comentar que la primera dosis es preferible que se tome cuando los síntomas de abstinencia son claros así como que se prefiere la combinación de buprenorfina y naloxona (Vademecum.es 2016).



**Figura 24.** Imagen del medicamento suboxone (Imagen extraída de web 16)

Tiene un periodo de latencia lento, un efecto prolongado, un pico de depresión respiratoria que puede aparecer después de las 3 horas de la administración. La depresión de la respiración y otros efectos de la buprenorfina pueden ser prevenidos por la administración previa de naloxona.

Sin embargo, como la buprenorfina se disocia muy lentamente de los receptores tipo mu incluso con altas dosis de naloxona no se podrían revertir los efectos de la buprenorfina una vez que se hayan producido. El antagonismo de la depresión ventilatoria ha sido reestablecida mediante los efectos estimulantes del doxapram.

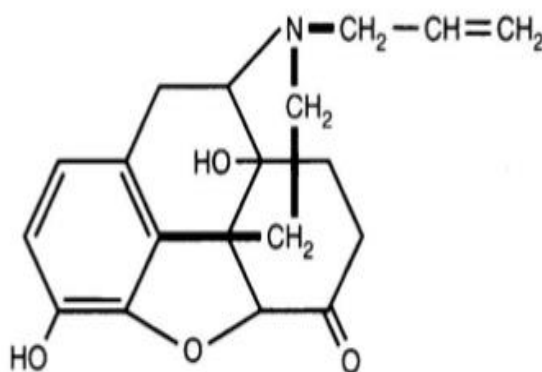
El doxapram es usado en cuidado intensivo para estimular la frecuencia respiratoria en pacientes con fallo respiratoria. Siendo útil para el tratamiento de

depresión respiratoria en pacientes con sobredosis de medicamentos (Vademecum, 2017).

El doxapram debido a la acción parcial sobre los agonistas  $\mu$  y a su lenta disociación del receptor la buprenorfina, puede limitar el efecto de los agentes parecidos a la morfina cuando se dan conjuntamente. Por lo tanto puede no ser una buena premedicación cuando se van a utilizar durante la anestesia agonistas de los receptores tipo  $\mu$  opioides. Sus efectos hemodinámicos son moderados, incluso en pacientes con afectación cardiovascular y generalmente produce una disminución de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial. La incidencia de efectos psicomiméticos es baja y el síndrome de abstinencia es similar al producido por la morfina. Se ha utilizado también como analgésico por la vía epidural con efectos similares a los de la morfina (Katz A y col., 1996).

#### 4.10.4. NALOXONA

La naloxona es un opioide sintético derivado de la morfina químicamente este compuesto es un antagonista puro (sin acciones agonistas) de los receptores opioides. Su estructura química se muestra en la Figura 25.



**Figura 25.** Estructura química molecular de la Naloxona (Imagen extraída de Villarejo-Díaz M y col.; 2000).

Su uso está especialmente indicado en la depresión respiratoria postoperatoria y en el tratamiento de la depresión de la ventilación del recién nacido cuando se ha administrado un opioide a la madre, y también por evitar la sobredosis de heroína, por eso se incluye en el Suboxone® (Bailey PL y col.;1987; Katz A y col., 1996)

A dosis de 1-4 mg/kg/iv, revierte la analgesia y la depresión ventilatoria inducida por los opioides. Tiene una duración de acción muy rápida debida probablemente a la rápida desaparición desde el cerebro. Por esto la administración de una infusión de Naloxona de 5 mg/kg/h, previene la depresión de la ventilación pero no altera la actividad analgésica. Se metaboliza en el hígado y tiene una vida media de eliminación de 60-90 min. El antagonismo de la depresión ventilatoria se acompaña inevitablemente de una pérdida de la analgesia, con la aparición de náuseas y vómitos relacionados con la dosis y la velocidad de inyección. La administración lenta de este fármaco reduce las complicaciones.

De todos modos, a la vez que aparecen las náuseas y los vómitos, el paciente se despierta, hay menor posibilidad de que se produzca una broncoaspiración. Se produce una estimulación simpática a nivel cardiovascular con taquicardia, hipertensión, edema pulmonar y disritmias. Como atraviesa la placenta puede aparecer el síndrome de abstinencia a nivel del neonato tras la administración a la madre. Produce un aumento de la contractilidad miocárdica en animales de experimentación en el shock hipovolémico (Smith G y col., 1985).

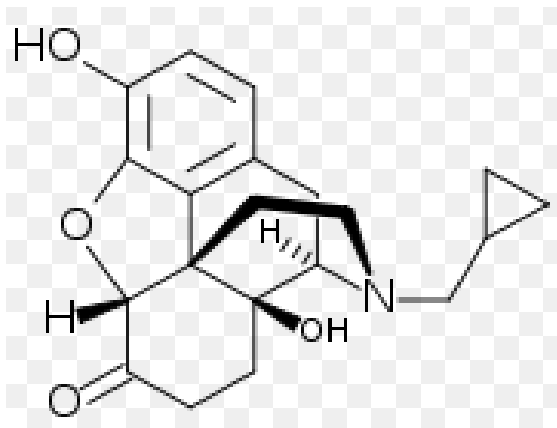
#### **4.10.5. NALTREXONA**

Por último mencionar el uso de un fármaco antagonista llamado naltrexona que se utiliza para ayudar a mantener la abstinencia de opiáceos en pacientes adictos (Lorenzo., 2009).

La dosis inicial es de 25 mg por vía oral y si no se producen síntomas de abstinencia en 1 hora, se administra una dosis adicional de 25 mg. La terapia de mantenimiento es de 350 mg a la semana. Hay dos opciones de tratamiento para una terapia de mantenimiento, teniendo en cuenta características y comodidad de posología por parte del paciente: una vía sería la de administrar 50 mg/día hasta completar los 350 mg

semanales, y otra opción sería administrar dos dosis de 50mg lunes y miércoles y 3 dosis el viernes y no sobrepasar 150 mg/día.

El tratamiento no debe administrarse si el paciente no se ha mantenido libre de opioides durante al menos 7-10 días (Drugs.com, 2016).



**Figura 26.** Estructura química molecular de la Naltrexona (Imagen extraída de web 17).

#### 4.11. FARMACOGENÉTICA DE LOS OPIOIDES

Según la Conferencia Internacional sobre Armonización de requisitos técnicos para el registro de productos farmacéuticos para su uso humano, la farmacogenómica, es la disciplina que se encarga del estudio de las variaciones en características del ácido desoxirribonucleico (ADN) y del ácido ribonucleico (ARN) para desarrollar nuevas vías de tratamiento. La farmacogenética (FCG) es una rama de la farmacogenómica, encargada de explicar la variabilidad de la respuesta a los fármacos en relación con variaciones en la secuencia del DNA de cada individuo (Lesko and Woodcook., 2004; ICH., 2007).

La FCG estudia el modo en que los efectos sinérgicos o antagónicos de las variaciones en la secuencia del ADN, presentes de forma simultánea (genotipo), podrían ser las responsables de que esta proporción de la población tenga efecto analgésico diferente (fenotipo). Una particular dotación genética del individuo (polimorfismos heredados en bloque o haplotipos), modulada por factores fisiológicos, patológicos o ambientales (epigenética), podría explicar en parte o totalmente, las variaciones en la

acción del fármaco (farmacodinámicos) o la concentración alcanzada en su lugar de acción (farmacocinéticos) (Vuilleumier y col., 2012). Esta variabilidad se puede deber a modificaciones en los receptores de los fármacos, en los transportadores de membrana o en las enzimas encargadas de metabolizarlos (Bianchi y col., 2008; Argoff., 2010). Gran parte de estas diferencias genéticas se deben a polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) en la secuencia de un gen. Un SNP es la variación en la secuencia de ADN que afecta a una sola base (adenosina (A), timina (T), citosina (C) o guanina (G) de una secuencia de genoma, que debe darse al menos en 1% de la población para ser considerada como un SNP. Si no se llega al 1% no se considera un SNP, sino una mutación puntual. Los SNP que se localicen en una secuencia codificante pueden modificar o no la cadencia de aminoácidos que producen y se denomina SNP no-sinónimos; en caso de no estar en una secuencia codificante son denominados SNP sinónimos.

Según el International HapMap Project, el genoma humano tiene alrededor de 3,8 millones de SNP (Thorrisson y col., 2005). Una gran ventaja de estudiar los SNP, sobre los demás tipos de marcadores, es que, además de ser abundantes y estar muy uniformemente distribuidos por todo el genoma humano, existe la posibilidad de analizarlos mediante métodos automatizables a gran escala. La denominación de los SNP mayormente aceptada consiste en utilizar su referencia en la base de datos del National Center for Biotechnology Information (rs number) (dbSNP., 2017). La mayor parte de los SNP no son responsables de enfermedades, y como se heredan, se usan en genética como marcadores. Son de gran utilidad en los estudios de asociación de genes de enfermedades y de la respuesta a fármacos.

La dotación genética de los individuos influye tanto en los factores farmacocinéticos, como factores farmacodinámicos y en la aparición de efectos adversos. Los efectos sinérgicos o antagónicos de los SNP que posee el individuo, son los responsables de que parte de la población responda de forma diferente a los opioides (Armero y col., 2014).

Entre las variaciones genéticas que afectan a los receptores opioides, una de las más estudiadas es la que afecta al receptor opioide  $\mu$  en posición 118 (A118G), produciendo un cambio de una A por una G, ya que parece ser uno de los más relevantes clínicamente. Los portadores de esta mutación, precisan de dosis más

elevadas de opioides para obtener analgesia (Lotsch J y col., 2004; Klepstad P y col., 2004).

El cambio de A por G, una vez transcrito se traduce en la sustitución del aminoácido asparagina (Asn) por ácido aspártico (Asp) en la posición 40 de la proteína Asn40Asp con la consiguiente pérdida de la N-glicosilación en la región extracelular del receptor (Mura y col., 2013).

A nivel molecular, el cambio de A por G, conlleva el desarrollo de una mayor afinidad por  $\beta$  endorfinas, una menor actividad para los ligandos exógenos, y una dificultad para la activación de los receptores  $\mu$ , lo que se puede traducir en una falta de sensación, de analgesia mediada por la activación opioide  $\mu_1$  (Befort y col., 2001; Lötsch y col., 2002).

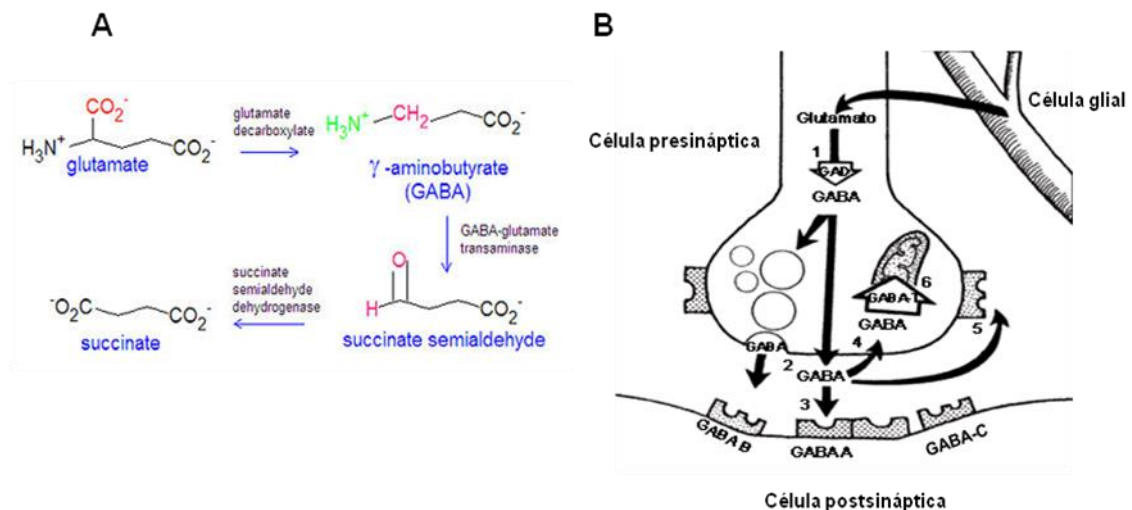
La presencia de la variante alélica G del SNP A118G se asocia con una reducción de la expresión del receptor opioide en el cerebro (Zhang et al., 2005) o con una disminución de la eficacia de la señal del receptor opioide en el área somatosensorial secundaria (Oertel et al., 2009).

A nivel clínico, la presencia del SNP 118G supone una mayor sensibilidad al dolor, que supone la necesidad de dosis mayores de opioides para alcanzar analgesia. Además, el alelo 118G tiene una frecuencia bastante elevada como para otorgarle relevancia clínica en el tratamiento con opioides, del 8-17% en la población caucásica y hasta el 49% en población asiática (dbSNP, 2017).

#### **4.12. CARACTERÍSTICAS DEL NEUROTRANSMISOR GABA (ácido $\gamma$ -amino butírico)**

GABA es el principal neurotransmisor inhibitorio en el SNC y se encuentra ampliamente distribuido. Regula y modula los sistemas del cerebro, y cualquier cambio en la activación del SNC, tendrá su efecto en esos sistemas (Flórez J., 2008).

Es producido por las interneuronas del SNC y se ha visto implicado en el control de distintos procesos como son la ansiedad, el aprendizaje y la memoria (Schlussman y col., 2013) (Figura 27 A-B).



**Figura 27. A:** Síntesis y degradación de GABA a partir de glutamato. **B:** Mecanismo de acción del receptor GABA en un terminal presináptico-postsináptico. (1) Descarboxilación del glutamato por la glutamato descarboxilasa (GAD). (2) GABA es introducido en vesículas y se libera tras el estímulo nervioso. (3) GABA se une a receptores GABA-A, GABA-B o GABA-C. (4-5) El GABA que no interacciona con los receptores es recaptado. (6) GABA es metabolizado a semialdehído succínico, el cual se regenera a ácido glutámico (web 18).

La síntesis de GABA se produce a partir de glutamato, por medio de un proceso de descarboxilación mediante la enzima glutamato descarboxilasa (GAD). Una vez sintetizado, el GABA es introducido en vesículas y cuando se produce un estímulo nervioso, el neurotransmisor GABA es liberado de la neurona presináptica al espacio intersináptico llegando hasta la neurona postsináptica, donde puede ser reconocido por tres tipos de receptores GABA-A, GABA-B o GABA-C.

Actúa a través de distintos subtipos de receptores, los tipos A, B y C, cada uno con características diferentes y relacionadas con diferentes sistemas de neurotransmisión (Vlachou y col., 2010). Los más importantes son los receptores GABA-A y GABA-B. Los receptores postsinápticos GABA-A y GABA-C se caracterizan por ser receptores ionotrópicos de acción rápida. Están constituidos por complejos de proteínas oligoméricas compuestas por cinco subunidades en una disposición pentamérica (Enz., 2011). El receptor GABA-B es un receptor metabotrópico, cuya acción es lenta y prolongada. Está ampliamente distribuido a través del cerebro (Vlachou y col., 2010). Es un receptor acoplado a proteínas G que regula los canales de potasio y calcio, compuesto por dos subunidades: R1, que tiene el



sitio de unión al agonista, y R2, que es necesaria para el acoplamiento a la proteína G y la activación (Schlussman y col., 2013). Está asociado a la patofisiología de distintas enfermedades neuropsiquiátricas (Terranova y col., 2014).

El GABA que no interacciona con los receptores es recaptado bien por la célula presináptica o por las células gliales. Una vez allí, se metaboliza por la enzima glutamato transaminasa a semialdehído succínico, el cual mediante la enzima succinato semialdehído deshidrogenasa es transformado a succinato. Éste ingresará en el ciclo de los ácidos tricarboxílicos, y finalmente tras una serie de pasos se regenerará a ácido glutámico por la enzima glutamato sintasa (Flórez J., 2008).

#### **4.12.1. CARACTERÍSTICAS DEL RECEPTOR IONOTRÓPICO GABA-A**

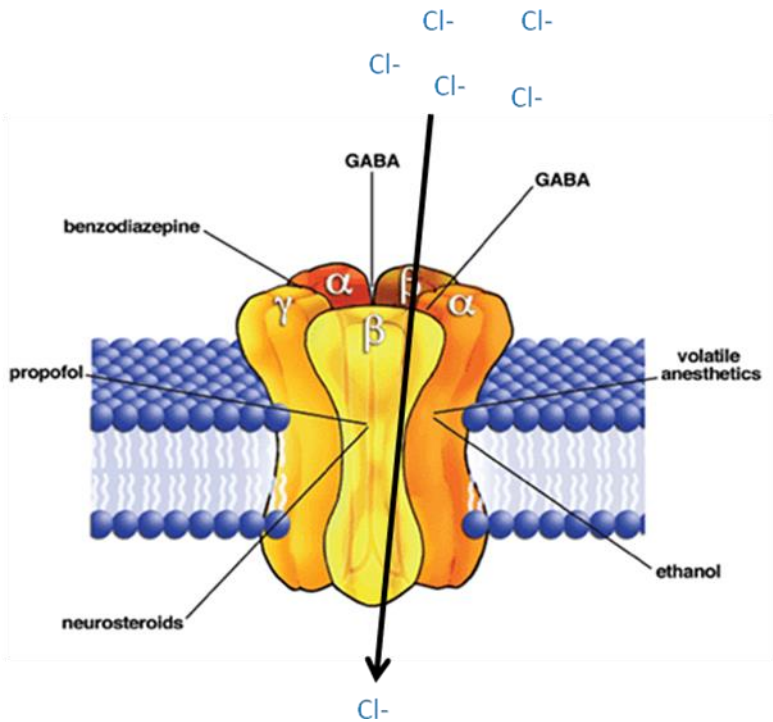
El receptor GABA-A es una glucoproteína compleja de 275 kDa, considerado un receptor ionotrópico de acción inhibitoria rápida. Más concretamente es un canal de cloro dependiente de ligando que media la mayoría de neurotransmisiones inhibitorias en el cerebro (Gurba y col., 2012).

Los receptores GABA-A juegan un papel esencial en el mantenimiento del equilibrio entre la actividad excitatoria/inhibitoria para el correcto funcionamiento del cerebro (Chiara y col., 2012). Además de ser un receptor de moléculas GABA, se ha visto que funciona también como receptor de la histamina, mediando las respuestas celulares de la misma (Saras y col., 2008).

El receptor GABA-A se encuentra en las membranas de las neuronas, normalmente localizado en una sinapsis, postsinápticamente. Cuando GABA se une a estos receptores causa la apertura del canal iónico de cloro, cambiando su conformación y permitiendo pasar a los aniones cloruro ( $\text{Cl}^-$ ) a favor de un gradiente electroquímico. Esta entrada provoca que el potencial de membrana de la neurona postsináptica se hiperpolarice, y por lo tanto ejerza un papel crucial en la regulación de la excitabilidad y transmisión de información en el cerebro (Song y col., 2003).

Es un receptor transmembrana heteropentamérico constituido por cinco subunidades que conforman un poro central. Todos los canales iónicos GABA-A se caracterizan por tener dos subunidades  $\alpha$  y  $\beta$ , siendo el tipo más común el

heteropentámero formado por dos  $\alpha$ , dos  $\beta$  y una  $\gamma$  - $\alpha 2\beta 2\gamma$ - (Martin y col., 2002) tal y como muestra la Figura 28.



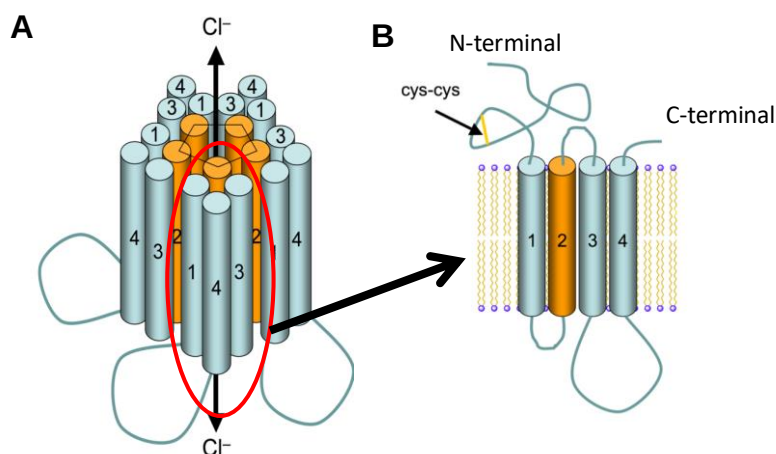
**Figura 28.** Modelo estructural del receptor de GABA-A. Está formado por cinco subunidades dispuestas alrededor de un poro central (Imagen extraída de Boussofara M y col., 2016).

El receptor GABA-A está formado por cinco subunidades polipeptídicas. Existen distintas subunidades (alfa, beta, gamma, delta, épsilon, pi y theta), de tal forma que cinco subunidades de éstas se combinan de diferentes maneras formando el canal iónico (Tabla 7).

**Tabla 7.** Descripción de las distintas subunidades de GABA-A.

| Subunidades $\alpha$ | Subunidades $\beta$ | Subunidades $\gamma$ | Subunidad $\delta$ | Subunidad $\epsilon$ | Subunidad $\pi$ | Subunidad $\theta$ |
|----------------------|---------------------|----------------------|--------------------|----------------------|-----------------|--------------------|
| GABRA1               | GABRB1              | GABRG1               | GABRD              | GABRE                | GABRP           | GABRQ              |
| GABRA2               | GABRB2              | GABRG2               |                    |                      |                 |                    |
| GABRA3               | GABRB3              | GABRG3               |                    |                      |                 |                    |
| GABRA4               |                     |                      |                    |                      |                 |                    |
| GABRA5               |                     |                      |                    |                      |                 |                    |
| GABRA6               |                     |                      |                    |                      |                 |                    |

Cada subunidad comprende cuatro dominios transmembrana con ambos extremos N- y C- terminal localizados extracelularmente, como se observa en la Figura 29.



**Figura 29.** Estructura esquemática del receptor iónico GABA-A **A:** cinco subunidades dispuestas simétricamente formando un poro central por el que pasa el anión cloruro. **B:** Estructura de una subunidad monomérica de GABA-A embebida en una bicapa lipídica postsináptica (Imagen extraída de Ernst M y col., 2005).

Está formada por cuatro  $\alpha$ -hélices transmembrana (enumeradas de 1 a 4). El enlace disulfuro en el dominio extracelular N-terminal, característico de la familia de los receptores de bucle-cys (que incluye el receptor GABA-A) es representado por una línea amarilla.

Estudios recientes han demostrado que el receptor GABA-A además de presentar un sitio de reconocimiento de GABA, es capaz de unirse a distintos tipos de sustancias. Estas sustancias pueden actuar como agonistas o como antagonistas, aumentando o disminuyendo la actividad del receptor y por consiguiente su canal iónico asociado, respectivamente (Andrews PR y col., 1979) (Tabla 8).

**Tabla 8.** Agonistas y antagonistas del receptor GABA-A.

| <b>Agonistas/moduladores positivos</b> | <b>alostéricos</b> | <b>Antagonistas/moduladores negativos</b> | <b>alostéricos</b> |
|----------------------------------------|--------------------|-------------------------------------------|--------------------|
| Etanol                                 |                    | Bicuculina                                |                    |
| Barbitúricos                           |                    | Cicutoxina                                |                    |
| Benzodiazepinas                        |                    | Flumazenil                                |                    |
| Carisoprodol                           |                    | Furosemida                                |                    |
| Hidrato de Cloral                      |                    | Gabazina                                  |                    |
| Etaqualone                             |                    | Enantotoxina                              |                    |
| Glutetimida                            |                    | Picrotoxina                               |                    |
| Kava                                   |                    | Ro15-4513                                 |                    |
| Metacualona                            |                    | Tuyona                                    |                    |
| Muscimol                               |                    |                                           |                    |
| Esteroides neuroactivos                |                    |                                           |                    |
| Z drogas                               |                    |                                           |                    |
| Propofol                               |                    |                                           |                    |
| Escutelaria                            |                    |                                           |                    |
| Valeriana                              |                    |                                           |                    |
| Anestésicos volátiles/inhalados        |                    |                                           |                    |

---

(Extraída de Andrews PR y col., 1979).

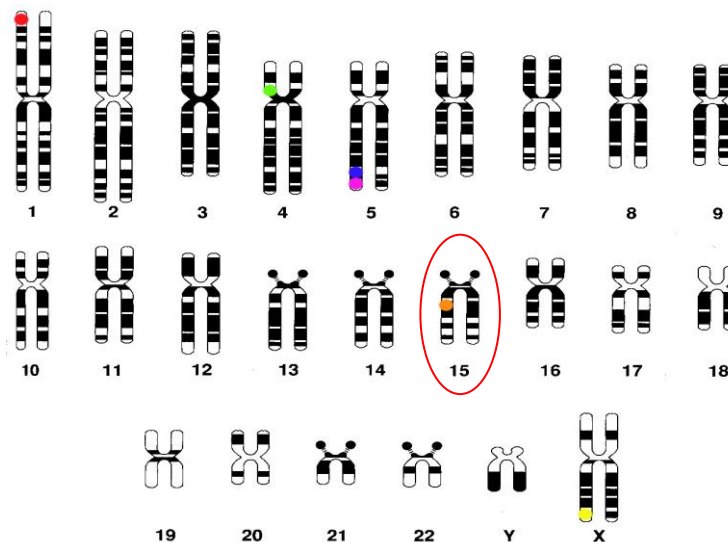
Los receptores GABA-A son receptores sensibles al etanol, ya que potencian la corriente de estos canales que provoca su apertura y una mayor recaptación de iones cloruro en el terminal postsináptico aumentando el efecto inhibitorio del neurotransmisor GABA, causando efectos clínicos depresores del alcohol en altas dosis (Song J. y col., 2003, Gurba KN. Y col., 2012, Terranova C. y col., 2014). Además, son el sitio de acción de muchos fármacos antiepilépticos, ya que una reducción de la función de estos receptores provoca convulsiones (Urak L. y col., 2006).

Los receptores GABA-A se expresan en muchas partes del cerebro, ya que son responsables de la mayor parte de las actividades fisiológicas del SNC. Además, los receptores GABA-A pueden encontrarse en otros tejidos como en las células de Leydig,

placenta, células inmunes, hígado, placas de crecimiento óseo y otros tejidos endocrinos (Ten Hoeve AL., 2012).

#### 4.12.2. ESTUDIO DEL GEN *GABRB3*

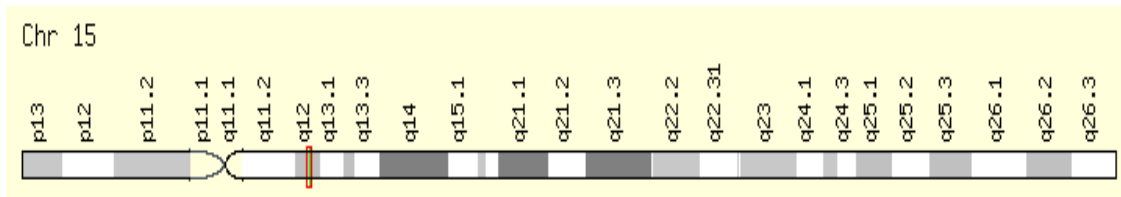
Según algunos estudios (Renfigo y col., 2005), identificaron los genes que codifican las distintas subunidades del receptor GABA-A. Estos genes se encuentran ubicados en diferentes cromosomas como se muestra en la Figura 30. En un círculo rojo se señala el cromosoma 15, que es donde se sitúa el gen *GABRB3*, que codifica la subunidad beta.



**Figura 30.** Idiograma en el que se marca las distintas localizaciones de los genes que codifican las distintas subunidades del receptor GABA-A.

En rojo se señala la posición del gen *GABRD* (1q36.3). En verde se señala la posición de los genes *GABRA2*, *GABRA4*, *GABRB1* y *GABRG1* (4p12). En azul se señala la posición de los genes *GABRA1*, *GABRA6*, *GABRB2* y *GABRG2* (5q34). En rosa se señala la posición del gen *GABRP* (5q35.1). En naranja se señala la posición de los genes *GABRA5*, *GABRB3* y *GABRG3* (15q12). En amarillo se señala la posición de los genes *GABRA3*, *GABRE* y *GABRQ* (Xq28) (Imagen extraída de web 19).

El gen *GABRB3* se encuentra en el brazo largo del cromosoma 15 (15q11.2-q13), tal como muestra la Figura 31, en un clúster que contiene tres genes que codifican a otras subunidades de GABA-A: ***GABRB3***, *GABRA5* y *GABRG3*. Todos los distintos tipos de subunidades son expresadas normalmente de forma bialélica (Hogart A. y col., 2010).



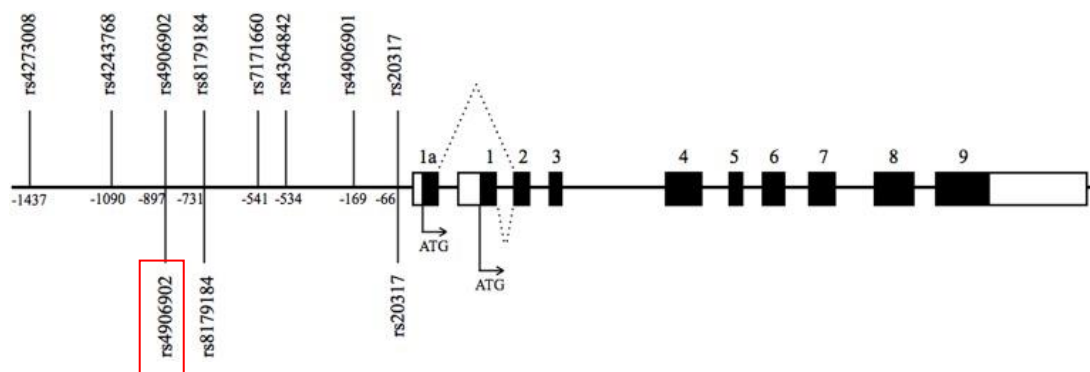
**Figura 31.** Localización del gen *GABRB3* (Imagen extraída de web 20).

El gen *GABRB3* (Gene ID: 2562; NG\_012836.1), ubicado exactamente en la posición 15q12 posee un tamaño de 395994 bases. Este gen recibe distintos nombres como ECA5, por estar asociado a la susceptibilidad de padecer un tipo de epilepsia (Epilepsia de ausencia en la niñez 5), A230092K12RIK, AW049585, beta 3 o cp1 (RefSeq 2013). En la Figura 32 se observan los genes proximales a la región 15q11.2-q13.



**Figura 32.** Esquema donde se observan los genes proximales a la región 15q11.2-q13 del Cromosoma 15 – NC\_000015.10 (Imagen extraída de web 21).

Posee 10 exones, incluyendo 2 primeros exones alternativos que codifican para péptidos señales, y un espacio de 250 kb (Glatt et al. 1997, Urak et al. 2006) (Figura 33).



**Figura 33.** Representación esquemática que muestra los 10 exones del gen *GABRB3*. Están señalados los distintos SNPs presentes en la región 5' promotora de este gen (Chen CH. y col., 2014). En rojo está señalado el polimorfismo rs4904902, que es en el que se va a centrar el presente estudio.

Este gen *GABRB3* codifica la subunidad  $\beta 3$  del receptor GABA-A de 5733 pb, la cual actúa como receptor del GABA, el principal neurotransmisor inhibitorio del sistema nervioso. En la Tabla 9 se muestran las distintas equivalencias para *GABRB3*.

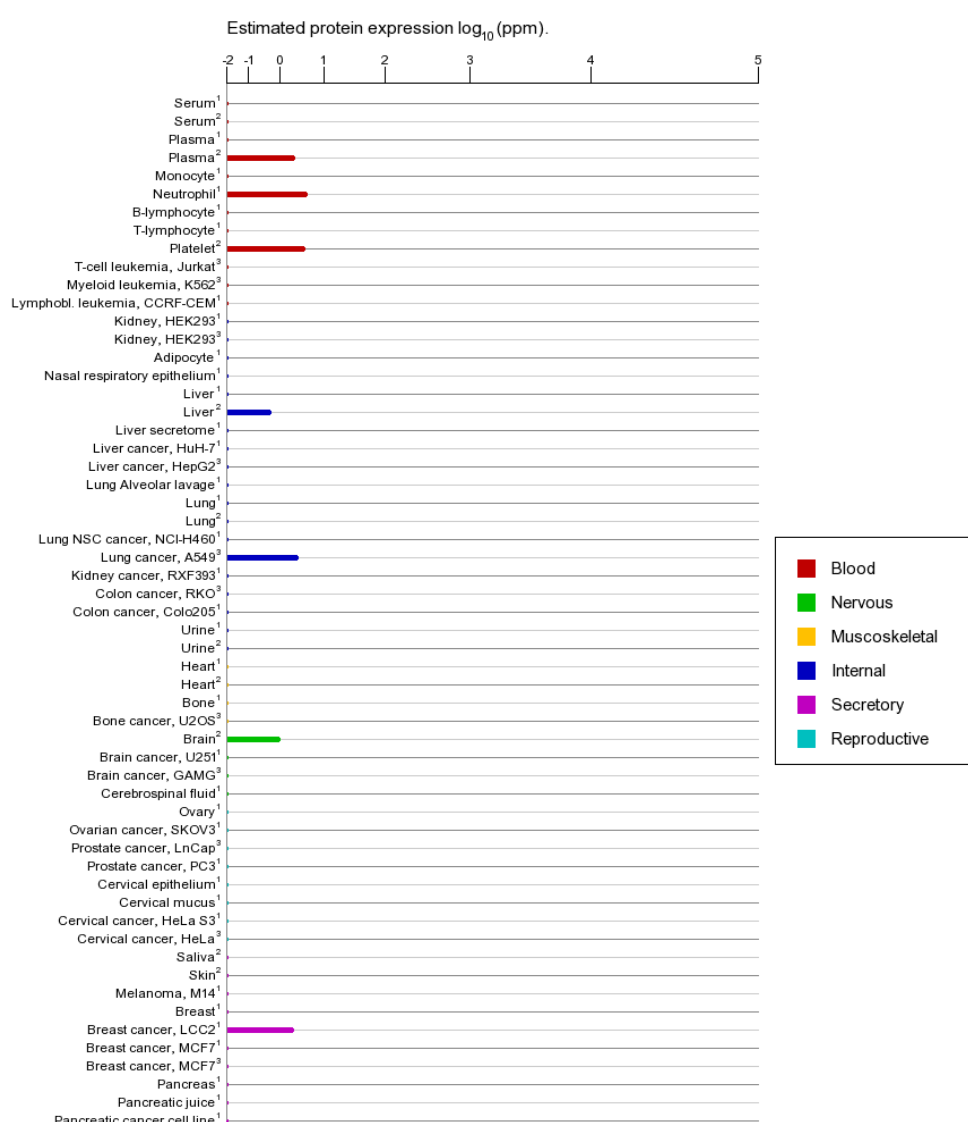
**Tabla 9.** Descripción de las equivalencias de *GABRB3* (NCBI Reference Sequences (RefSeq)).

|                  |              |
|------------------|--------------|
| <b>Cromosoma</b> | NC_000015.10 |
| <b>Gen</b>       | NG_12386.1   |
| <b>ARNm</b>      | NM_021912.4  |
| <b>Proteína</b>  | NP_068712.1  |

Mutaciones en 15q12, están asociadas con la patogénesis de varios trastornos neuropsiquiátricos incluyendo el síndrome de Angelman, síndrome de Prader-Willi (Vogels A. y col., 2002), esquizofrenia (Liao HM. Y col., 2012), epilepsia de ausencia (Urak L. y col., 2006), autismo (Hogart A. y col., 2010; Simon EW. y col., 2010), así como el riesgo de dependencia a ciertas sustancias como la heroína (Chen et al. 2014) o el alcohol (Song J. y col., 2003; Gurba KN. Y col., 2012; Terranova C. y col., 2014).

### 4.12.3. ESTUDIO DE LA PROTEINA GABRB3

Se ha descrito que las 15 variantes de los transcritos del ARNm como consecuencia de un splicing alternativo, codifican para 4 isoformas proteicas distintas del gen *GABRB3* (Chen CH y col., 2014). Es una proteína (P28472) que posee 473 aminoácidos y un peso molecular de 54116 Daltons (extraído de web 22). Tal y como se observa en en la Figura 34, GABRB3 se expresa en diferentes tejidos como la sangre (plasma, neutrófilos, plaquetas), el cerebro, el hígado, y en algún tipo de cáncer de pulmón y de cáncer de mama (Extraído de web 23).



**Figura 34.** Expresión de la proteína GABRB3 (Datos extraídos de MOPED, PaxDb y MaxQB).



#### 4.12.4. POLIMORFISMO DE LA SUBUNIDAD GABRB3 DEL RECETOR GABA-A

En la Tabla 10 se recogen las variaciones en un único nucleótido (SNP's) principales según la página web [www.SNPedia.com](http://www.SNPedia.com), junto con su posición en el cromosoma 15 según el ensamblaje GRCh37.p13, el cambio de nucleótidos que se produce en la secuencia y su significancia clínica según Online Mendelian Inheritance in Man (OMIM).

**Tabla 10.** Polimorfismos (SNPs) principales dentro del cromosoma 15 junto con su significancia clínica y su ubicación.

| SNPs        | Posición en el cromosoma 15 | Cambio en la secuencia (silvestre/mutante) | Tipo                                                                          | Significancia clínica |
|-------------|-----------------------------|--------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------|-----------------------|
| rs121913125 | 26825498(-)                 | A/G                                        | sin sentido                                                                   | Insomnio              |
| rs121913126 | 27018828(-)                 | C/T                                        | sin sentido - variante de la secuencia dentro de 2 Kb de la región 5' del gen | ECA5                  |
| rs20317     | 27018937(-)                 | C/G                                        | variante de la secuencia dentro de 2 Kb de la región 5' del gen               |                       |
| rs25409     | 27018841(-)                 | C/T                                        | variante de la secuencia dentro de 2 Kb de la                                 | ECA5                  |

|                   |             |         |                                                                                 |
|-------------------|-------------|---------|---------------------------------------------------------------------------------|
|                   |             |         | región 5' del<br>gen – sin<br>sentido –<br>enhancers de<br>splicing<br>exónicos |
| <b>rs3212335</b>  | 27012141(-) | G/A     | Intrón                                                                          |
| <b>rs3212337</b>  | 27011111(-) | G/A     | Intrón                                                                          |
| <b>rs4906902</b>  | 27019768(+) | A/G     | variante de<br>la secuencia<br>dentro de 2<br>Kb de la<br>región 5' del<br>gen  |
| <b>rs61996546</b> | 26804131(+) | T/C     | Intrón                                                                          |
| <b>rs71651682</b> | 27017906(+) | C/T     | sin sentido ECA5                                                                |
| <b>rs7165224</b>  | 26779189(+) | T/C     | Intrón                                                                          |
| <b>rs8043440</b>  | 26973086(+) | T/C     | Intrón                                                                          |
| <b>rs8179184</b>  | 27019602(-) | A/C/G/T | variante de<br>la secuencia<br>dentro de 2<br>Kb de la<br>región 5' del<br>gen  |
| <b>rs878960</b>   | 26928936(-) | A/G     | Intrón                                                                          |
| <b>rs970408</b>   | 26988985(+) | C/T     | Intrón                                                                          |
| <b>rs981778</b>   | 26957240(+) | G/A     | Intrón                                                                          |

La cadena molde está representada mediante (+), y la cadena complementaria mediante (-) (datos extraídos de web 24).

Las mutaciones en los receptores GABA-A directa o indirectamente aumentan la neurotransmisión o disminuyen la inhibición de la neurotransmisión causando una

hiperexcitabilidad del cerebro y predisponiendo a los pacientes a sufrir convulsiones (MacDonal RL. y col., 2010). Estudios anteriores demostraron la existencia de que ciertos SNP's en la región promotora 5' de *GABRB3* podrían regular la expresión de este gen y estarían relacionados con la epilepsia de ausencia en la niñez (Urak L. y col., 2006; MacDonal RL. y col., 2010).

Chen CH y colaboradores (2014) estudiaron una serie de polimorfismo de un solo nucleótido (SNP's) en la subunidad *GABRB3* que podrían estar relacionados con la adicción a la heroína en la población china. Los SNPs que seleccionaron se muestran en la Tabla 11.

**Tabla 11.** SNPs que tienen susceptibilidad a la dependencia y adicción a la heroína (Chen CH y col., 2014).

|                  |                         |
|------------------|-------------------------|
| <b>rs4906902</b> | (NM_021912.4:c.-897T>C) |
| <b>rs8179184</b> | (NM_021912.4:c.-731G>A) |
| <b>rs20317</b>   | (NM_021912.4: c.-66C>G) |

Todos tienen un fuerte desequilibrio de ligamiento por lo que se observaron 4 posibles haplotipos: CAC, CAG, TGC y TGG. Los haplotipos más abundantes representados en un 99% de la muestra fueron CAG y TGC, teniendo más expresión proteica el haplotipo CAG y estando relacionado con la adicción a la heroína.

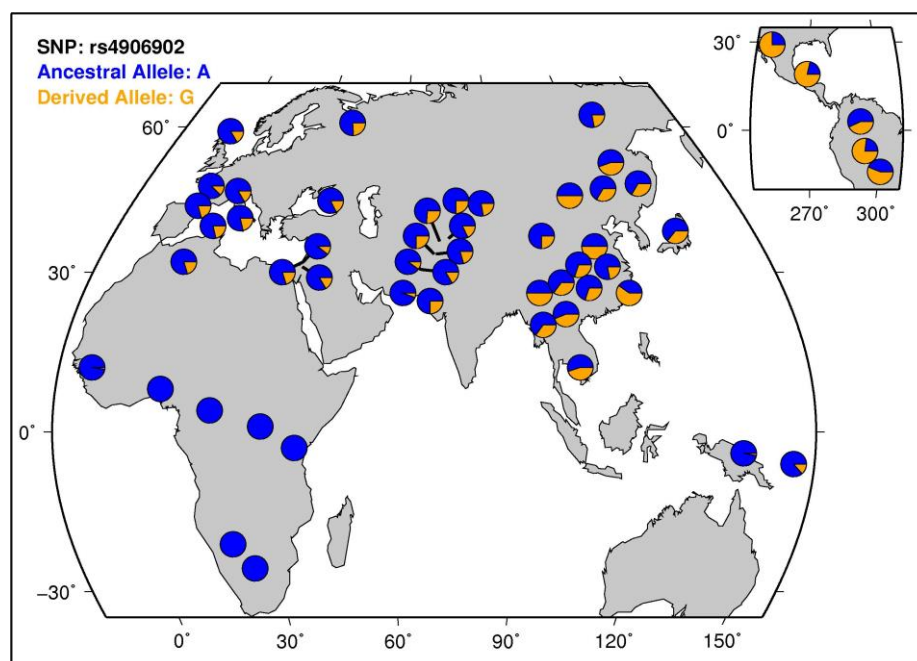
#### **4.12.5. POLIMORFISMO T897C (rs4906902) DE *GABRB3***

Este SNP produce un cambio de una timina (alelo silvestre) por una citosina (alelo mutante) en la posición 897 de la hebra complementaria del ARN mensajero (NM\_021912.4).

Se trata de un RFLP, es decir, de un polimorfismo en fragmentos de restricción en los que se crea o destruye una diana de restricción y varían entre distintos genotipos. Cuando la enzima de restricción actúa, producirá fragmentos de distinto tamaño dependiendo si tiene la diana o no. En este caso al digerir los productos con la enzima

de restricción Asel, observaron la presencia de dos bandas (262 + 427 pb) si tenían la presencia del alelo T, y en el caso del alelo C, al no tener la diana de restricción, el fragmento aparecía en una sola banda, sin haber sido cortado (689 pb).

Respecto a la distribución de las frecuencias alélicas de este polimorfismo (rs4906902) en la población, en la Tabla 12 y en la Figura 35 se puede observar que en la mayoría de las poblaciones el alelo predominante del polimorfismo T897C es el alelo silvestre A (T).



**Figura 35.** Representación gráfica de las distribuciones alélicas del SNP rs4906902 en las poblaciones analizadas.

Como muestran los datos de la Tabla 12, se observa una frecuencia mayor del alelo A en un 100% en Nigeria y Kenia, seguido de un 98% en el sudeste africano y un 83% en Italia, en el último lugar encontraríamos a antepasados mexicanos en los Ángeles (California).

**Tabla 12.** Tabla con las frecuencias alélicas del SNP rs4906902 de las poblaciones en HapMap. (Datos extraídos de web 25).

| rs4906902: Allele Frequencies in HapMap Populations |                                                                                     |                      |                |
|-----------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------|
| Panel                                               | Description                                                                         | Frequency of A (ref) | Frequency of G |
| ASW(A)                                              | African ancestry in Southwest USA                                                   | 98%                  | 2%             |
| CEU(C)                                              | Utah residents with Northern and Western European ancestry from the CEPH collection | 78%                  | 22%            |
| CHB(H)                                              | Han Chinese in Beijing, China                                                       | 69%                  | 31%            |
| CHD(D)                                              | Chinese in Metropolitan Denver, Colorado                                            | 73%                  | 27%            |
| GIH(G)                                              | Gujarati Indians in Houston, Texas                                                  | 70%                  | 30%            |
| JPT(J)                                              | Japanese in Tokyo, Japan                                                            | 63%                  | 37%            |
| LWK(L)                                              | Luhya in Webuye, Kenya                                                              | NA                   | NA             |
| MEX(M)                                              | Mexican ancestry in Los Angeles, California                                         | 60%                  | 40%            |
| MKK(K)                                              | Maasai in Kinyawa, Kenya                                                            | 100%                 | 0%             |
| TSI(T)                                              | Tuscan in Italy                                                                     | 83%                  | 17%            |
| YRI(Y)                                              | Yoruban in Ibadan, Nigeria                                                          | 100%                 | 0%             |

Al igual que en la Tabla 12, se observa un claro predominio del alelo A. Las distintas posiciones que ocupa y las nomenclaturas utilizadas se observan en la Tabla 13.

**Tabla 13.** Equivalencias de las localizaciones del SNP rs4906902 (Datos extraídos de web 26).

|                          |                            |
|--------------------------|----------------------------|
| Posición en el cromosoma | NC_000015.10:g.26774621A>G |
| Posición en el cromosoma | NC_000015.9:g.27019768A>G  |
| Posición en el gen       | NG_012836.1:g.4160T>C      |
| Posición en el ARNm      | NM_000814.5:c.-1659T>C     |
| Posición en el ARNm      | NM_001278631.1:c.-2010T>C  |
| Posición en el ARNm      | NM_021912.4:c.-897T>C      |

Los distintos genotipos son TT, CT y CC, siendo TT el genotipo homocigoto silvestre, CT el genotipo heterocigoto y CC el genotipo homocigoto mutante. A continuación se muestra en la Tabla 14 los distintos alelos y su acción a la misma concentración de GABA según las investigaciones realizadas por Chen CH y colaboradores (2014):

**Tabla 14.** Alelos del SNP rs4906902 y su actividad (Chen CH y col., 2014).

| Alelo T (silvestre)                                                                                                                                                                               | Alelo C (mutante)                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alelo silvestre. Expresión normal del gen <i>GABRB3</i> . Por lo tanto el gen codificará para receptores gabaérgicos, a los cuales se podrá unir GABA, produciendo una normal acción inhibitoria. | Alelo mutante. Se prevé por estudios anteriores (Chen et al. 2014) que el genotipo CC provoque una expresión aumentada del gen <i>GABRB3</i> , mayor número de receptores que provocará que al unirse GABA, se produzca mucha más acción inhibitoria y actividad hipodopaminérgica. |

Chen CH y colaboradores (2014), observaron que los heroinómanos tenían sobreexpresado el alelo C, asociado a un mayor riesgo de dependencia a la heroína (sobre todo en varones), ya que tienen mayor número de receptores GABA-A en la superficie de las neuronas dopaminérgicas, provocando una actividad hipodopaminérgica y por tanto una mayor susceptibilidad a la heroína.



# --- **JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS**





## 5. JUSTIFICACIÓN DEL ESTUDIO Y OBJETIVOS

El consumo de heroína genera grandes problemas no solo para el que lo consume, sino también para el conjunto de la sociedad. Esto es debido a que genera una serie de cambios moleculares y neuroquímicos provocando adicción y tolerancia, así como dependencia física intensa y síndrome de abstinencia cuando se interrumpe su consumo regular. Además, no sólo produce dependencia física y psicológica, afecta también a la vida social, laboral y familiar del individuo, llegando en ocasiones a cometer acciones delictivas por la búsqueda compulsiva de la droga. Por lo tanto, y debido a los efectos indeseables de su consumo, la lucha contra las drogas, se ha convertido en una prioridad en muchos países desde hace décadas.

En esta la primera parte de la Tesis se han estudiado las principales características sociodemográficas del paciente adicto a heroína y en tratamiento de deshabituación, con la intención de obtener información que pueda servir de ayuda a proporcionar una mejor actuación de los servicios sanitarios y para instaurar medidas de prevención que permitan evitar nuevas adicciones y realizar una adecuación personalizada de los distintos tratamientos de deshabituación. Por ello, nuestro estudio pretende:

1. Analizar las características sociodemográficas y clínicas de los pacientes en tratamiento de deshabituación de heroína en el sudeste español.
2. Estudiar el estado de salud de pacientes en tratamiento de deshabituación de heroína y analizarlas enfermedades psiquiátricas e infecciosas más frecuentes.
3. Evaluar la relación entre el inicio de consumo de drogas y los antecedentes personales familiares del paciente.
4. Estudiar las características sociodemográficas del paciente adicto, datos de consumo de heroína del pasado y su relación con el tipo de tratamiento de deshabituación a heroína.
5. Conocer la percepción de autocontrol, agresividad, sensibilidad, memoria, vida sexual e infancia que tienen sobre sí mismos los pacientes.

En la segunda parte de la Tesis se ha analizado al paciente con adicción a la heroína desde el punto de vista genético. Numerosos estudios han llegado a la conclusión de que los polimorfismos afectan a la expresión de las proteínas codificadas, y que esta diferencia en la actividad de estas proteínas se traduce en variaciones en la disponibilidad de las proteínas afectadas. Por lo tanto, el objetivo de este estudio fue determinar si existe relación entre la presencia de un polimorfismo de tipo SNP (rs4906902) ubicado en la subunidad  $\beta 3$  del receptor GABA-A y la tendencia a desarrollar adicción a un opiáceo como la heroína. Por la repercusión tanto sanitaria como social que tendría, sería muy útil poder establecer una relación entre la presencia de este polimorfismo y la mayor o menor resistencia que muestran estos enfermos al tratamiento que se les suministra para tratar su dependencia a la droga. Además, la identificación de un polimorfismo responsable de resistencia a la metadona puede ser útil para predecir la respuesta que la persona va a tener al fármaco, y en consecuencia emplear un tratamiento distinto, que sí pueda resultar efectivo para ella. La búsqueda de estos polimorfismos es un paso hacia el desarrollo de una medicina genética personalizada. Por ello, nuestro estudio pretende:

1. Analizar las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo rs4906902 en la subunidad  $\beta 3$  del receptor GABA-A en población control del sureste español y en el total de pacientes heroinómanos, así como, en pacientes en tratamiento con distintas terapias de deshabituación.
2. Estudiar las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo rs4906902 y su influencia en la dosis de metadona o buprenorfina consumida por el paciente en tratamiento de deshabituación.
3. Analizar la relación entre las variables genotípicas y alélicas del polimorfismo rs4906902 y el consumo de heroína del paciente previo a su tratamiento de deshabituación.
4. Analizar la relación entre las variables genotípicas y alélicas del polimorfismo rs4906902 y el consumo de otras drogas y fármacos.
5. Analizar la relación entre las variables genotípicas y alélicas del polimorfismo rs4906902 y el grado de abstinencia y número de abandonos del paciente en tratamiento de deshabituación.

6. Evaluar la relación entre las variables genotípicas del polimorfismo rs4906902 ubicado en la subunidad  $\beta 3$  del receptor GABA-A y su relación con la aparición de ansiedad y tipo de patología psiquiátrica en adictos a heroína.



---

## **PACIENTES Y MÉTODOS**

## **6. PACIENTES Y MÉTODOS**

### **6.1. POBLACIÓN A ESTUDIO**

Centramos nuestra investigación en la población perteneciente al sureste español, comprendida en las comunidades de Murcia y Alicante, durante los años 2013-2017. El estudio se llevó a cabo recogiendo datos bajo consentimiento informado de 285 personas, donde incluimos casos y controles.

#### **6.1.1. Características de los pacientes y controles**

Se utilizaron muestras de sangre periférica de 108 individuos controles sanos y 197 pacientes (de los cuales 158 tenían de nacionalidad española y el resto pertenecían a otros países) con adicción a la heroína procedentes de diferentes Centros de Ayuda a la Drogadicción del sureste español Murcia (n=34.83%), Cartagena (n=8.43%), Alcoy (n=8.99%), Orihuela (n=44.78%), Alicante (n=1.12%) y Callosa del Segura (n=2.25%). Todos los pacientes contestaron a la encuesta realizada, de los cuales 151 correspondían a hombres con una media de edad de  $42.45 \pm 7.56$  (media  $\pm$  desviación típica (DT) y 27 a mujeres una media de edad de  $38.96 \pm 6.47$  (media  $\pm$  DT). Todos los participantes de este estudio presentaron su consentimiento informado para la utilización de sus muestras biológicas (Anexo X) y fueron informados del estudio (Anexo XI) según la Declaración de Helsinki 2000.

### **6.2 TRATAMIENTO DE DESHABITUACIÓN A LA HEROÍNA**

Posteriormente se estudio el tipo de tratamiento de deshabituación a la heroína en los diferentes pacientes en función al sexo (Tabla 15). Sin embargo, 9 pacientes de los 197 pacientes, no respondieron en la encuesta el apartado del tipo de tratamiento, de manera que los resultados que obtuvimos sobre el tipo de tratamiento a deshabituación a la heroína fueron de 181 pacientes totales. De esos 181 pacientes, 132 tienen un tratamiento con metadona, 49 con buprenorfina, 2 con naltrexona y 13 se encuentran deshabituados, durante el estudio 1 participante falleció.

### 6.3. TOMA DE MUESTRA BIOLÓGICA

Para el análisis genético de controles y pacientes se necesita una muestra de material biológico de la que posteriormente se extraerá su contenido genético, concretamente ADN nuclear. El tipaje podría ser determinado a partir de cualquier tipo de muestra biológica del individuo, pero en este ensayo se extraerá sangre periférica en tubos Wintrobe como se aprecia en Figura 35 con el anticoagulante EDTA (K3), ya que no interviene en la reacción de PCR que se realizará posteriormente.



**Figura 36.** Tubos Wintrobe (Imagen extraída de web 27).

### 6.4. EXTRACCIÓN DEL ADN GENÓMICO

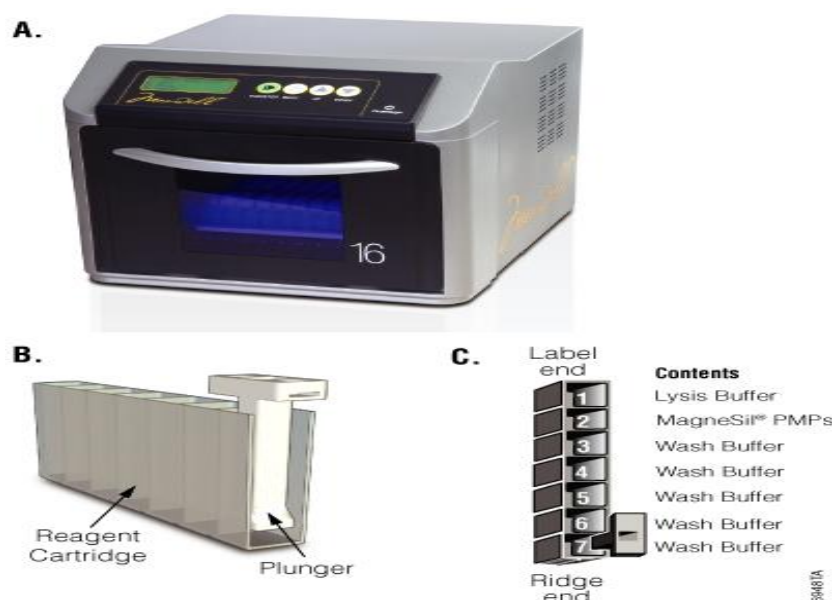
La extracción del ADN a partir de las muestras de sangre periférica contenidas en tubos Wintrobe tratados con EDTA (K3) se llevó a cabo mediante Maxwell® 16 System Figura 36, que consiste en Maxwell® 16 Blood DNA Purification System(a) (nº de cat. AS1015) y Maxwell® 16 Instrument (nº de cat. AS3050, AS2050).

Este sistema se utiliza para aislar el ADN de forma automatizada en muestras de sangre total y capa leucocitaria humana debido a que la mayoría de nuestros pacientes presentan los virus del VIH y Virus Hepatitis C (VHC). Usa como principio de separación la lisis celular y la unión del ADN a partículas de sílice magnetizadas.

El equipo puede realizar 16 extracciones de ADN en una ronda, tardando unos 36 minutos aproximadamente.



Todas las muestras de sangre de pacientes y controles fueron previamente anonimizadas y asignando un mismo laboratorio. Para la extracción de DNA se colocan los cartuchos (Figura 37 B) necesarios (según el número de muestras) en la bandeja numerada del 1-16 y se les retira el plástico que cubre a cada uno de ellos.



**Figura 37.** (A) El Maxwell® 16 Instrument. (B) Cartridge de reactivo del Maxwell® 16, cortado para mostrar el émbolo. El diseño único del cartridge permite el procesamiento directo de una variedad de tipos de muestras líquidas y sólidas, sin necesidad de pre-procesamiento. (C) Vista superior del cartridge de ADN del Maxwell® 16 Purificación (Imagen extraída de web 28).

Se insertan los émbolos en cada pocillo número 7 del cartucho (Figura 37C) y se introduce 400µl de sangre de la muestra en el pocillo número 1, anotando la muestra que hay en cada calle de la bandeja. Añadir 300µl de tampón de elución en cada pocillo del tubo de elución.

Una vez preparados las muestras y los reactivos, se procede a encender el equipo, seleccionaremos extracción de ADN de las muestras de sangre e introduciremos los cartuchos y los tubos de elución.

Una vez finalizado, sacaremos los tubos de elución y los colocaremos en su bandeja correspondiente, la cual es magnética, manteniendo el orden de las muestras.

Retiraremos el tampón de elución con el ADN extraído y lo introduciremos, evitando coger las bolitas metálicas, en un eppendorf previamente etiquetado con el número identificador de la muestra.

## 6.5. CUANTIFICACIÓN DEL ADN GENÓMICO

Para determinar la cantidad y la pureza del ADN extraído se utilizó el Nano-drop one (Figura 38A). Este espectrofotómetro capilar cuantifica la absorbancia del ADN a 260 nm, que se utiliza para calcular la concentración de ADN, teniendo en cuenta que 1 unidad de densidad óptica equivale a 50µg/ml de ADN (Figura 38).



**Figura 38 (A)** Equipo Nano-dropone (Imagen extraída de web 29).



**Figura 38 (B)** Pantalla de inicio del NANO-DROP ONE donde seleccionar el tipo de experimento (Imagen extraída de web 30).

En primer lugar, seleccionamos el tipo de experimento que sería “dsDNA”. Y limpiamos los pedestales con 5µl de agua y los secamos con un papel.

Realizamos un blanco con 1 µl de agua y a continuación vamos midiendo las muestras de ADN extraído (1,2 µl) que previamente homogeneizaremos con un vórtex. Para evitar intensificar entre cada muestra secamos los pedestales.

Obtendremos, a parte de la cuantificación del ADN en ng/μl, la relación de absorbancia a 260nm y 280nm (A260/280) utilizada para evaluar la pureza de los ácidos nucleicos ya que es común que las muestras de ácido nucleico estén contaminadas con proteínas solubles. Consideramos un ADN puro cuando la relación es aproximadamente 1,8.

La contaminación con sales o algunos disolventes se evalúa con la relación A260/230, en muestras puras dicha relación debe de estar cerca del valor de dos. Una vez finalizado el experimento limpiamos los pedestales con 5μl de agua.

## **6.6. PREPARACIÓN DE LAS PLACAS CON EL MATERIAL GENÉTICO**

Para poder proceder a la genotipificación del polimorfismo rs4906902 del gen GABRB3, hay que preparar las placas para ellos usaremos placas de PCR de 96 pocillos. Añadiremos 2μl del ADN extraído previamente descongelado y agitado, en cada pocillo y posteriormente se incorporarán los componentes del ensayo KASP.

En cada placa de 96 pocillos se dejarán cinco de ellos libres para los controles: dos negativos y tres positivos (uno para genotipo mutante, otro para genotipo heterocigoto y otro para genotipo silvestre).

Con el fin de tener un control de que muestra hay en cada pocillo, se utilizarán unas plantillas donde se identificará el lugar que ocupa cada una.

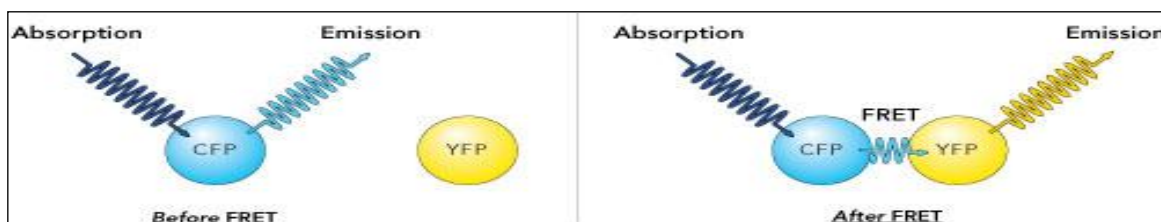
## **6.7. GENOTIPAJE MEDIANTE ENSAYO UNIPLEX/KASP**

El mayor método para genotipar SNP a gran escala es la tecnología multiplex y para un número más pequeño se utiliza el ensayo uniplex KASP (Kompetitive Allele Specific PCR), es más rentable que los métodos multiplex, recibe los resultados más rápido, más flexible y tiene una tasa de error de genotipificación inferior al 0,7 - 1,6%.

Los ensayos de genotipificación KASP se basan en una PCR competitiva alelo-específica y permiten la puntuación bialélica de polimorfismo de nucleótido único (SNP). Para llevar a cabo la reacción es necesario añadir a la placas donde estaba la muestra de ADN, la mezcla de cebadores específicos (“assay mix”) y la mezcla de reacción (“Master mix”).

La mezcla de cebadores específicos KASP contiene tres oligonucleótidos específicos no marcados: dos cebadores directos específicos de alelo y un cebador inverso común. Los cebadores directos específicos de alelo contienen una secuencia única en la cola que se corresponde con un mecanismo de transferencia de energía entre cromóforos (FRET), uno marcado con colorante FAM y el otro con HEX.

FRET es un mecanismo de transferencia de energía entre cromóforos (Figura 39). Se basa en que la excitación de un cromóforo puede transferirse a otro cercano, generalmente cuando ambos se sitúan en la misma molécula, mediante un mecanismo acoplador dipolo-dipolo. En el caso de que los cromóforos sean fluorescentes (esto es, fluorocromos), el mecanismo subyacente continúa siendo el mismo: la energía se transfiere, lo que desemboca en la aparición de fluorescencia (cabe destacar que no es la fluorescencia la transferida). FRET precisa una gran cercanía entre los cromóforos o fluorocromos, en torno a 10-100 Å y el espectro de absorción del cromóforo aceptor debe superponerse el espectro de emisión de fluorescencia del donador.



**Figura 39.** Imagen que ilustra el proceso FRET. La emisión de un cromóforo (CFP) es transferido a otro cercano (YFP) el cual emite a una determinada longitud de onda (Imagen extraída de web 31).

La mezcla de reacción (“Maxter mix”) KASP (Figura 40) contiene los casetes FRET universales, el colorante ROX pasivo de referencia, Taq polimerasa, nucleótidos libres y  $MgCl_2$  en una solución tampón optimizado. En primer lugar se produce la desnaturalización de la hebra de ADN y el cebador específico de alelo se une al SNP, si no hay complementariedad la Taq polimerasa no produce la elongación (Figura 40.1; Figura 40.2). El cebador inverso también se une al ADN y se produce la elongación.

A continuación se vuelve a producir la separación de las hebras de ADN y de igual modo la elongación con los cebadores inversos (Figura 40.3). De esta forma se

genera la secuencia complementaria específica del alelo que permite que los casetes FRET se unan al ADN.

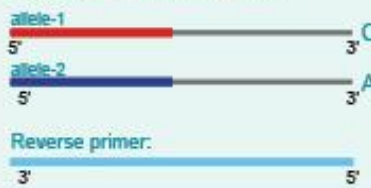
Por último, tras la unión de los casetes FRET (Figura 40) se produce la elongación que crece exponencialmente el número de hebras de ADN con los sucesivos ciclos de la PCR. La cercanía de los casetes FRET con el cebador específico de alelo da lugar a una señal fluorescente. Si el genotipo de un determinado SNP es homocigótico, solo una de las dos señales fluorescentes se producirá, en el caso de un genotipo heterocigótico, se generará una señal fluorescente que será una mezcla de ambas.

## 1) Assay components:

KASP uses three components: test DNA with the SNP of interest; KASP Assay mix containing two different, allele-specific, competing forward primers with unique tail sequences and one reverse primer; the KASP Master mix containing FRET cassette plus Taq polymerase in an optimised buffer solution.

### A) KASP Assay mix

Allele-specific forward primers:



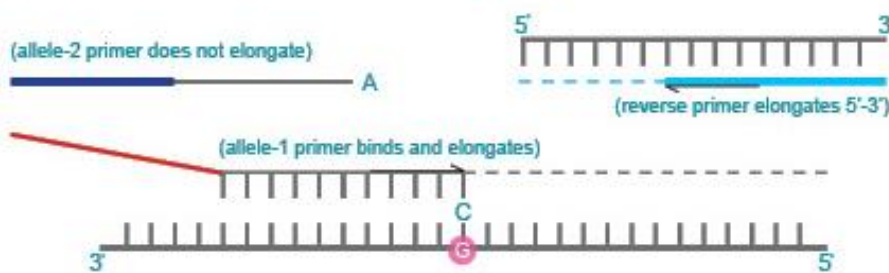
### B) KASP Master mix



### C) DNA template (sample)

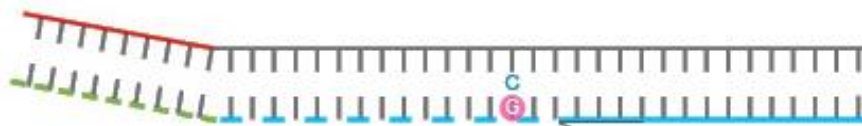


## 2) Denatured template and annealing components – PCR round 1:



In the first round of PCR, one of the allele-specific primers matches the target SNP and, with the common reverse primer, amplifies the target region.

## 3) Complement of allele-specific tail sequence generated – PCR round 2:

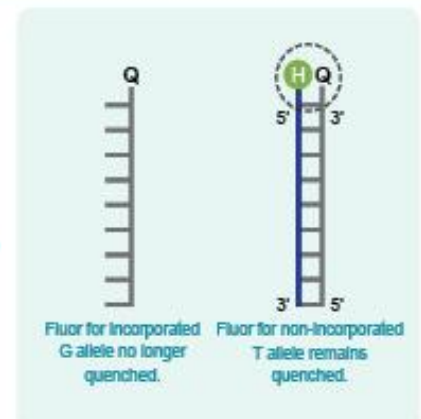


(Reverse primer binds, elongates and makes a complementary copy of the allele-1 tail.)

## 4) Signal generation – PCR round 3:



In further rounds of PCR, levels of allele-specific tail increase. The fluor labelled part of the FRET cassette is complementary to new tail sequences and binds, releasing the fluor from the quencher to generate a fluorescent signal.



**Figura 40.** Esquema que explica el método KASP, además de los componentes que son necesarios para el ensayo de genotipificación (Imagen extraída de web 32).

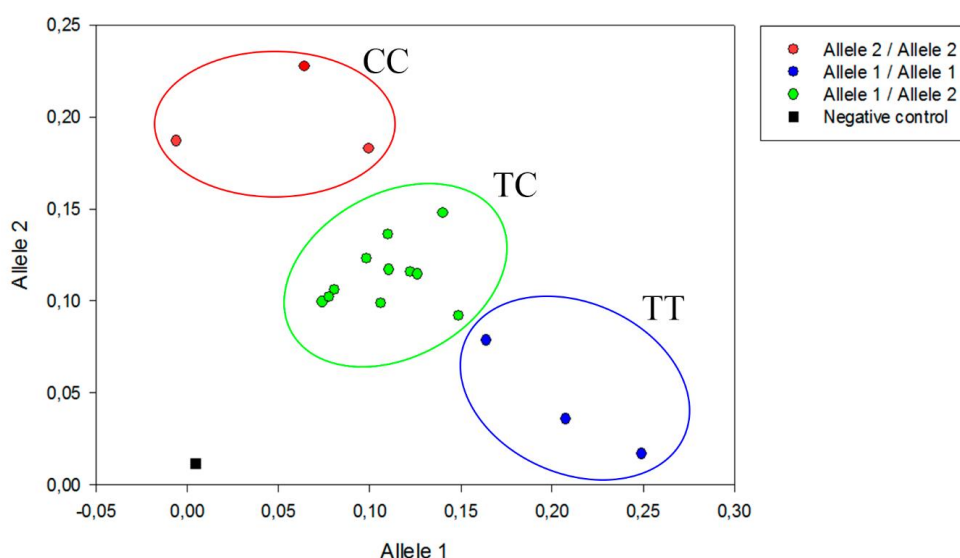
## 6.8. ANALISIS DEL POLIMORFISMO rs4906902 del gen GABRB3.

Los tres genotipos posibles resultantes del análisis del polimorfismo rs4906902 del gen GABRB3, son mostrados a continuación.

**Tabla 15.** Genotipos posibles del SNP rs4906902: TT, CT o CC, junto con sus distintos de las bandas en pb.

| Tamaño (pb) | Genotipos posibles                 |    |                                  |
|-------------|------------------------------------|----|----------------------------------|
|             | TT (genotipo homocigoto silvestre) | CT | CC (genotipo homocigoto mutante) |
| 689 pb      |                                    | -  | -                                |
| 427 pb      | -                                  | -  |                                  |
| 262 pb      | -                                  | -  |                                  |

Tras la realización de la PCR específica de alelo, se obtuvo como resultado un **ClusterPlot** de un genotipaje. Si el genotipo en un determinado SNP es homocigótico, solo una de las dos señales fluorescentes emitirá luz, y si el genotipo es heterocigótico, se generará una señal fluorescente mezclada.





2; Genotipo homocigótico mutante: CC, alelo 2/alelo 2). Cada punto representa la señal fluorescente de cada muestra analizada. Las muestras del mismo genotipo habrán generado mismos niveles de fluorescencia y, por tanto, se agruparán juntos en el gráfico. Los puntos de color verde son aquellos heterocigóticos (XY), los puntos de color azul corresponden a individuos homocigóticos para el alelo silvestre (XX) y los puntos de color negro hacen referencia a los controles negativos realizados en esta técnica.

### 6.8.1. Protocolo para la genotipificación.

Para la realización del genotipaje fue necesario plaquear el material genético de las muestras de DNA de los pacientes en una placa de 96 pocillos específica para el equipo de Q-PCR utilizado en este estudio (7500 Fast Real Time PCR de AppliedBiosystem™). En la Tabla 16 se muestra el material necesario para la correcta elaboración del procedimiento.

**Tabla 16.** Material necesario para la reacción de genotipificación

|                              |                                               |
|------------------------------|-----------------------------------------------|
| Muestras de DNA              | Placa 96 pocillos                             |
| KASP Master mix              | Tubos eppendorf                               |
| KASP Assay mix               | Micropipetas P200 y P20 y<br>Puntas de pipeta |
| MgCl <sub>2</sub> (50 mM)    | Microcentrífuga spin                          |
| H <sub>2</sub> O bidestilada | Vórtex                                        |

El protocolo a seguir para el plaqueo de muestras de DNA de pacientes y controles sanos fue el siguiente:

- 1) Mientras se descongelan los tubos eppendorf con las muestras de DNA se prepara todo el material.** Una vez descongelado, resuspender en el vórtex las muestras de DNA.
- 2) Preparar en un tubo eppendorf la mezcla de los reactivos a utilizar, con el volumen suficiente para cada pocillo (4.174 µl totales/ pocillo):** 4 µl de KASP Master mix, 0.11 µl de KASP Assay mix y 0.064 µl de MgCl<sub>2</sub>. Hay que tener en cuenta a la



hora de preparar la composición total un 10% de error de pipeteo, por lo que habrá que hacer los cálculos para todos los pocillos que vayamos a utilizar.

**3) Plaquear en cada pocillo 5 µl de DNA, 1 µl de H<sub>2</sub>O y 4 µl de la mezcla de los reactivos hasta obtener un volumen total de 10 µl.** NOTA: en el caso del control negativo, se cambia 5 µl de DNA por 5 µl de H<sub>2</sub>O.

**4) Sellar la placa con un adhesivo específico suministrado por la casa comercial,** sin dejar burbujas en su interior.

**5) Insertar en el soporte de la 7500 Fast Real Time PCR y ejecutar el programa 7500 Software 2.0.6® para realizar la amplificación de la reacción y mostrar los resultados obtenidos.**

#### **6.8.2. Optimización del proceso de PCR para el genotipaje del polimorfismo rs7208505 del gen SKA2**

Se realizó una primera prueba con los primeros 6 pacientes y 1 control negativo para comprobar que la técnica funciona correctamente. Para ello se utilizaron las condiciones de la PCR recogidos en la Tabla 17. El resultado obtenido fue bastante bueno, por lo que se eligió el mismo protocolo para el resto de pacientes.

**Tabla 17.** Condiciones experimentales de la PCR en este estudio.

| <b>Etap</b> | <b>Descripción</b>                      | <b>Temperatura (°C)</b> | <b>Tiempo</b> | <b>Nº de ciclos</b> |
|-------------|-----------------------------------------|-------------------------|---------------|---------------------|
| 1           | Activación                              | 94                      | 15 min        | 1                   |
| 2           | Desnaturalización                       | 94                      | 20 s          | 10                  |
|             | Temperatura de anillamiento/Elongación  | 61                      | 60 s (0.6)    |                     |
| 3           | Desnaturalización                       | 94                      | 20 s          | 26                  |
|             | Temperatura de anillamiento /Elongación | 55                      | 60 s          |                     |
| 4           | Desnaturalización                       | 94                      | 10 s          | 3                   |
|             | Temperatura de anillamiento /Elongación | 57                      | 60 s          |                     |
| 5           | Final                                   | 25                      | 60 s          |                     |

Además, como se ha explicado en el apartado 5.4.1, los colorantes empleados por el método KASP son FAM y HEX. Sin embargo, este último fue sustituido por el colorante VIC, ya que no se encontraba dentro del sistema del software utilizado. Los colorantes empleados por el método KASP son FAM y HEX. Sin embargo, este último fue sustituido por el colorante VIC, ya que no se encontraba dentro del sistema del

software utilizado. Así, para el Alelo 1 (T, silvestre) se empleó el fluorocromo FAM con color azul y para el alelo 2 (C, mutante) el fluorocromo VIC con color rojo.

## 6.9. ESCALAS Y CUESTIONARIOS UTILIZADOS

Durante esta tesis se diseñó un cuestionario que valoró las características socio demográficas de los pacientes. También se utilizaron tres tipos de escalas para valorar e interpretar funciones psicológicas y cognitivas de los pacientes. Para valorar la impulsividad se utilizó la escala de impulsividad de Barrat -11, para estudiar el nivel de adherencia al tratamiento se utilizó la escala SMAQ y finalmente se evaluó la satisfacción con el tratamiento de sustitución a opioides mediante el cuestionario TSQM.

### 6.9.1. Cuestionario socio-demográfico

Para conocer las características socio demográficas de los pacientes se diseñó un cuestionario constituido por diferentes variables.

1) En primer lugar nos entramos en características demográficas: la nacionalidad, etnia, estado civil, edad, sexo, peso, altura, índice de masa corporal (IMC) y si tenían o no hijos, como se puede ver en el Anexo I.

#### Anexo I.

**Nacionalidad:**

**Etnia:** Caucasoide ☐ Gitana ☐ Africana ☐ Asiática

**Edad:**

**Estado civil:** Soltero ☐ Casado ☐ En pareja ☐ Separado/Divorciado ☐ Viudo ☐

**Sexo:** Hombre ☐ Mujer ☐

**Peso (Kg):**

**Altura (m):**

**IMC:**

**Hijos:** Si ☐ No ☐

2) En segundo lugar preguntamos acerca del nivel de estudios, profesión, situación laboral, principal fuente de ingresos, situación judicial (si habían estado en prisión o no, y el número de veces) y económica actual, como se puede ver en el Anexo II.

## **Anexo II.**

|                                                  |                                                                                                                                                         |                                                  |                                               |                                        |
|--------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------|-----------------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>Nivel de estudios:</b>                        | Primaria <input type="checkbox"/>                                                                                                                       | Secundaria <input type="checkbox"/>              | F.P. <input type="checkbox"/>                 | Universitario <input type="checkbox"/> |
| Analfabeto/sin estudios <input type="checkbox"/> |                                                                                                                                                         |                                                  |                                               |                                        |
| <b>Profesión:</b>                                | Obrero no cualificado <input type="checkbox"/>                                                                                                          | Obrero semi-cualificado <input type="checkbox"/> | Oficinista/Tec.Medio <input type="checkbox"/> |                                        |
|                                                  | Tec. Superior/prof. Liberal <input type="checkbox"/>                                                                                                    | Otros <input type="checkbox"/>                   | Desconocido <input type="checkbox"/>          |                                        |
| <b>Situación Laboral:</b>                        | Parado <input type="checkbox"/> (Subsidio <input type="checkbox"/> / Sin subsidio <input type="checkbox"/> )                                            |                                                  |                                               |                                        |
|                                                  | Trabaja <input type="checkbox"/> (Fijo <input type="checkbox"/> / Eventual <input type="checkbox"/> )                                                   |                                                  |                                               |                                        |
|                                                  | Jubilado <input type="checkbox"/> Incapacitado laboral <input type="checkbox"/> Minusvalía <input type="checkbox"/> Estudiante <input type="checkbox"/> |                                                  |                                               |                                        |
| <b>Principal fuente de ingresos:</b>             | Empleo <input type="checkbox"/>                                                                                                                         | Paro <input type="checkbox"/>                    | Ayuda social <input type="checkbox"/>         | Pensión <input type="checkbox"/>       |
|                                                  | Compañeros/familiares <input type="checkbox"/>                                                                                                          | Ilegal <input type="checkbox"/>                  | Otras fuentes <input type="checkbox"/>        |                                        |
| <b>Situación económica actual:</b>               | Ingresos suficientes <input type="checkbox"/> Ingresos insuficientes (necesitas ayuda) <input type="checkbox"/>                                         |                                                  |                                               |                                        |
| <b>Situación judicial:</b>                       | Sin antecedentes <input type="checkbox"/> Pendiente de juicio <input type="checkbox"/> Condena cumplida <input type="checkbox"/>                        |                                                  |                                               |                                        |
| <b>Número de veces en prisión:</b>               | Si <input type="checkbox"/>                                                                                                                             | No <input type="checkbox"/>                      | Nº.....                                       |                                        |

3) En tercer lugar según el estado de salud: como calificaban su salud (buena, mala o regular), si padecían de alguna enfermedad psiquiátrica y tratamiento actual de la misma (ansiedad, depresión, esquizofrenia y si padecían alguna enfermedad infecciosa (VIH, VHB, VHC) como se puede ver en el Anexo III.

### Anexo III.

| <b>ESTADO DE SALUD</b>                                                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Como calificarías tu salud:</b> Buena <input type="checkbox"/> Regular <input type="checkbox"/> Mala <input type="checkbox"/>                                                                      |
| <b>Enfermedades psiquiátricas:</b> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>                                                                                                            |
| Esquizofrenia <input type="checkbox"/> Trastorno neurótico <input type="checkbox"/> Ansiedad <input type="checkbox"/> Depresión <input type="checkbox"/> Bipolar <input type="checkbox"/>             |
| Trastorno personalidad <input type="checkbox"/> Trastorno mental orgánico <input type="checkbox"/> Otro.....                                                                                          |
| <b>Tratamiento actual:</b> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>                                                                                                                    |
| <b>Fármacos (antidepresivos, ansiolíticos.....):</b> .....                                                                                                                                            |
| <b>Enfermedades infecciosas:</b> No <input type="checkbox"/> VHB <input type="checkbox"/> VHC <input type="checkbox"/> VIH <input type="checkbox"/> Desconocido <input type="checkbox"/> , Otras..... |
| <b>Enfermedades:</b> Hepatitis <input type="checkbox"/> Diabetes <input type="checkbox"/> Ansiedad <input type="checkbox"/> Depresión <input type="checkbox"/> Otras.....                             |

4) Antecedentes familiares: Si el tipo de residencia donde vivían era rural o urbana, si residían solos o acompañados, si tenían antecedentes familiares de consumo de drogas o enfermedades psiquiátricas (ya fuera pareja, hijos, hermanos, padre, madre u otros), como se puede ver en el Anexo IV.

### Anexo IV.

| <b>ANTECEDENTES FAMILIARES</b>                                                                                                                                                                |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Residencia habitual:</b> Rural <input type="checkbox"/> Urbana <input type="checkbox"/> / Solo <input type="checkbox"/> Acompañado <input type="checkbox"/> Ambos <input type="checkbox"/> |
| <b>Antecedentes familiares de consumo drogas:</b> Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>                                                                                     |

Esposo/a-compañero/a ☐ Hermano/a ☐ Padre/Madre ☐ Hijo/a ☐ Abuelo/a ☐

**Antecedentes familiares de enfermedades psiquiátricas:** Si ☐ No ☐

Esposo/a-compañero/a ☐ Hermano/a ☐ Padre/Madre ☐ Hijo/a ☐ Abuelo/a ☐

**Antecedentes familiares de trastorno de Ansiedad:** Si ☐ No ☐ Esposo/a-compañero/a ☐

Hermano/a ☐ Padre/Madre ☐ Hijo/a ☐ Abuelo/a ☐

5) Analizamos también los datos de consumo como la edad de inicio de consumo, tipo de heroína (blanca, marrón, negra, otras...), dosis consumida, vía de administración, frecuencia de consumo, consumo de otras drogas diferentes a la heroína y cuáles, frecuencia de consumo con otras drogas (cocaína-heroina, alcohol-heroina, benzodiacepinas-heroina), como se puede ver en el Anexo V.

**Anexo V.**

### Datos de Consumo (Historia pasada)

**Edad Inicio consumo heroína:** .....

**Tiempo de consumo de heroína antes acudir CAD:**

**Tipo de heroína:** Blanca ☐ Brown sugar (café) ☐ Negra ☐ Otras ☐

**Dosis de Heroína:** Cuarto gramo ☐ Medio gramo ☐ Un gramo ☐ Gramo y medio ☐ >2 gr ☐

**Vía de administración:** Inhalada ☐ Intravenosa ☐ Inhalada/fumada ☐ Fumada/Intravenosa ☐

**Frecuencia de consumo promedio al día:** 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ Otras ☐

**Consumo de otras drogas diferentes a la heroína:** Si ☐ No ☐ **Edad Inicio consumo:**.....

**¿Cuales? :** Alcohol ☐ Marihuana ☐ Cocaína ☐ Tabaco ☐ LSD ☐ Éxtasis ☐ Otras: .....

**Consumo de Heroína-Fármacos (automedicados o prescritos) en el pasado:**Metadona ☐ Suboxone ☐ Benzodiacepinas ☐ Antipsicóticos ☐ Ansiolíticos ☐ Otros.....**Frecuencia de consumo Heroína-Fármacos:** Diaria ☐ 2/3 veces semana ☐ Fin de semana ☐**Frecuencia de consumo Alcohol:** Diaria ☐ 2/3 veces semana ☐ Fin de semana ☐**Frecuencia consumo de Cocaína:** Diaria ☐ 2/3 veces semana ☐ Fin de semana ☐

6) Preguntamos acerca de la historia de consumo presente, motivo de inclusión en un dentro de desintoxicación (de forma voluntaria o por otros), tratamiento inicial de desintoxicación (metadona, buprenorfina/naloxona, otros), tratamiento actual (metadona o buprenorfina y dosis del tratamiento en mg/día). Valorando también el grado de abstinencia, número de abandonos del programa de deshabituación y preguntas acerca del tratamiento vigente como la calidad de vida con el tratamiento de deshabituación pautado, grado de satisfacción con el tratamiento pautado, si acudían a terapias psicológicas grupales y que aspecto mejorarían del tratamiento de deshabituación, como se puede ver en el Anexo VI.

**Anexo VI.****Datos de Consumo (presente)****Motivo Inclusión en CAD:** Voluntario ☐ Otros ☐**Tratamiento inicial del CAD:** Metadona ☐ Buprenorfina/Naloxona ☐**Tratamiento actual:** Metadona ☐ Buprenorfina/Naloxona ☐ Otro:.....**Dosis diaria (mgr/día):** Metadona ..... Buprenorfina.....

**Tiempo con tratamiento actual:** .....

**Grado de abstinencia:** Si ☐ No ☐ Tiempo de abstinencia ☐

**Nº Abandonos del programa:** .....

**¿Cómo consideras tu calidad de vida con el tratamiento?**

Bueno ☐ Regular ☐ Malo ☐ Mejorable ☐

**Estas satisfecho con el tratamiento actual:** Si ☐ No ☐

**Estas satisfecho con la dosis actual:** Si ☐ No ☐

**Cuántas veces has abandonado el Programa CAD: .....**

**Asistes a terapias grupales de apoyo psicológico:** Si ☐ No ☐

**Si tuvieses que mejorar algún aspecto de tu tratamiento**

**¿Cuál sería?.....**

7) Finalmente se valoró el área de autopercepción. Si se consideraban personas con autocontrol, impulsivas o agresivas, sensibles a sus emociones, como consideraban su vida sexual, como consideraban su memoria (buena, mala o regular), como consideraban su infancia, que lugar ocupaban con respecto a sus hermanos, si habían sufrido maltrato físico alguna vez en la vida o habían tenido algún problema durante su infancia (abusos sexuales, abandono, padres separados o fallecidos prematuramente...), como se puede ver en el Anexo VII.

## Autopercepción

¿Te consideras una persona con autocontrol? Si ☐ No ☐

¿Te consideras una persona impulsiva? Si ☐ No ☐

¿Te consideras una persona agresiva? Si ☐ No ☐

¿Te consideras una persona sensible a tus emociones? Si ☐ No ☐

Te consideras una persona con una vida sexual: Bueno ☐ Regular ☐ Malo ☐ Mejorable ☐

Te consideras una persona con una memoria: Bueno ☐ Regular ☐ Malo ☐ Mejorable ☐

Con respecto a tu infancia como la consideras: Bueno ☐ Regular ☐ Malo ☐ Mejorable ☐

Qué lugar ocupas respecto a tus hermanos:

Hijo único ☐ Hijo mayor ☐ Hijo medio ☐ Hijo menor ☐ Otros ☐

Has sufrido abusos físicos alguna vez en tu vida: Si ☐ No ☐ No respondo ☐

Con respecto a problemas en tu infancia:

Maltrato físico ☐ Abusos sexuales ☐ Maltrato psicológico ☐ Te abandonaron ☐

Padres separados ☐ Padres bebedores ☐ Padres fallecidos prematuramente ☐

Otros problema ☐..... ¿Cuáles?



## **6.10. ANÁLISIS ESTADÍSTICO**

Los datos demográficos de los pacientes y los resultados del análisis del polimorfismo fueron recogidos en una base de datos (Microsoft Access 11.0; Microsoft corporation, Seattle, WA). El análisis estadístico fue realizado usando el SPSS 19.0 software (SPSS Inc., Chicago IL, USA). Para detectar diferencias en las frecuencias, se utilizó el test  $X^2$ -cuadrado y el test de Fisher de dos colas, que permitían comparar y categorizar variables entre grupos. En los casos en el que el análisis se realizó utilizando poblaciones con una muestra muy pequeña o con una evidente falta de normalidad se utilizó la prueba de Mann-Whitney. Un análisis multivariable de regresión logística se aplicó también para confirmar asociaciones positivas, y se consideró estadísticamente significativo un nivel de  $P < 0.05$ . La Odds Ratio (OR) y su intervalo de confianza (CI al 95%) fueron calculados para estimar el riesgo relativo.



---

## **RESULTADOS**



## 7. RESULTADOS

### 7.1 CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA POBLACIÓN A ESTUDIO

Las características sociodemográficas de un total de 197 adictos a la heroína fueron analizadas en el estudio (Tabla 18). La mayoría de ellos eran de sexo masculino, siendo tan solo el 19.3% de sexo femenino. Los individuos presentaban una media de edad alrededor de  $41.95 \pm 8.14$  años. La edad media de los hombres era de  $(42.45 \pm 8.0)$  años y la de las mujeres de  $(39.9 \pm 8.45)$  años.

De ellos, 158 (80.2%) eran de nacionalidad española, siendo los restantes (19.8%) individuos procedentes de otros países. En total, habían 168 (85.3%) individuos de etnia caucasoide, 28 (14.2%) de etnia gitana y uno (0.5%) africana. En cuanto al estado civil, 96 (48.7%) de los pacientes eran solteros, 47 (23.9%) se habían divorciado, 32 (16.2%) estaban casados, 13 (6.6%) se encontraban en pareja y 9 (4.6%) eran viudos.

En general, los pacientes presentaron un IMC de características normales, encontrando la media en  $24.4 \text{ kg/m}^2$  (normal entre  $18.5\text{-}24.9 \text{ kg/m}^2$ ) (web 33). La mayoría de pacientes (79.6%) habitaban en zonas urbanas, presentando tan solo un 20.4% la población residencia en zonas rurales. De ellos, 115 (58.4%) tenían descendencia, mientras que un 41.6 % no tenían hijos.

En cuanto al nivel de estudios, nos encontramos con que un 44.7% de los pacientes habían terminado primaria, el 16.75% habían realizado posteriormente una F.P, el 16.75% no tenían estudios, el 16.2% habían finalizado secundaria y tan solo un 5.6% habían cursado estudios universitarios.

En cuanto a la profesión desempeñada por los casos estudiados, vemos que 71 (36%) eran obreros semicualificados, 68 (34.5%) de los pacientes eran obreros no cualificados, 53 (27%) desempeñaban otros trabajos no especificados y tan solo 5 (2.5%) eran técnicos. Un alto porcentaje se encontraba en paro (68.5%), trabajando el 19.4%, jubilados 2 %, incapacitados laboralmente 5.1%, minusválidos 3% y estudiantes 2%.

La principal fuente de ingresos de casi la mitad de los pacientes era de sus familiares y sus empleos, siendo ellos 44 (22.4%) y 40 (20.3%) de los casos respectivamente. En otros casos, encontramos que se administraban 30 (15,2%) con ayudas sociales, 28 (14.2%) de pensiones, 20 (10.2%) de otras formas no especificadas, 19 (9.6%) con el paro y 16 (8.1%) de acciones ilegales. De todas las personas analizadas en el estudio, 156 (79.2%) refieren tener ingresos insuficientes, teniendo tan solo ingresos suficientes 41 (20.8%) de ellos.

Finalmente, en cuanto a la situación judicial de los individuos incluidos en el estudio, nos encontramos que 79 (40.6%) habían cumplido condena, 68 (34.5%) no presentaban ningún antecedente y 49 (24.9%) se encontraban pendientes de juicio. Por lo que podemos concluir que un 65.5% de pacientes habían tenido problemas con la justicia.

**Tabla 18. Características sociodemográficas de la población.**

| <b>Factores sociodemográficos</b>               | <b>Total<br/>N= 197, n (%)</b> |
|-------------------------------------------------|--------------------------------|
| <b>Nacionalidad</b>                             |                                |
| Español                                         | 158 (80.2)                     |
| Inmigrante                                      | 39 (19.8)                      |
| <b>Etnia</b>                                    |                                |
| Caucasoide                                      | 168 (85.3)                     |
| Gitana                                          | 28 (14.2)                      |
| Africana                                        | 1 (0.5)                        |
| <b>Edad media (<math>\mu \pm \sigma</math>)</b> | 41.95 $\pm$ 8.15               |
| Hombres                                         |                                |
| Mujeres                                         |                                |
| <b>Estado civil</b>                             |                                |
| Soltero                                         | 96 (48.7)                      |
| Casado                                          | 32 (16.2)                      |
| En pareja                                       | 13 (6.6)                       |
| Divorciado                                      | 47 (23.9)                      |
| Viudo                                           | 9 (4.6)                        |
| <b>Sexo</b>                                     |                                |
| Hombre                                          | 159 (80.7)                     |
| Mujer                                           | 38 (19.3)                      |
| <b>IMC(<math>\mu \pm \sigma</math>)</b>         | 24.4 $\pm$ 5                   |
| <b>Residencia</b>                               |                                |
| Urbana                                          | 157 (79.6)                     |
| Rural                                           | 40 (20.4)                      |
| <b>Hijos</b>                                    |                                |
| Si                                              | 115 (58.4)                     |
| No                                              | 82 (41.6)                      |
| <b>Nivel de estudios</b>                        |                                |
| Primaria                                        | 88 (44.7)                      |
| Secundaria                                      | 32 (16.2)                      |
| F.P.                                            | 33 (16.75)                     |
| Universitarios                                  | 11 (5.6)                       |
| Sin estudios                                    | 33 (16.75)                     |
| <b>Profesión</b>                                |                                |
| Obrero no cualificado                           | 68 (34.5)                      |
| Obrero semicualificado                          | 71 (36)                        |

|                                     |            |
|-------------------------------------|------------|
| Oficinista/técnico medio            | 5 (2.5)    |
| Otros                               | 53 (27)    |
| <b>Situación laboral</b>            |            |
| Parado                              | 135 (68.5) |
| Trabaja                             | 38 (19.4)  |
| Jubilado                            | 4 (2)      |
| Incapacitado                        | 10 (5.1)   |
| Minusválido                         | 6 (3)      |
| Estudiante                          | 4 (2)      |
| <b>Principal fuente de ingresos</b> |            |
| Empleo                              | 40 (20.3)  |
| Paro                                | 19 (9.6)   |
| Ayuda social                        | 30 (15.2)  |
| Pensión                             | 28 (14.2)  |
| Familiares                          | 44 (22.4)  |
| Ilegal                              | 16 (8.1)   |
| Otros                               | 20 (10.2)  |
| <b>Situación económica</b>          |            |
| Ingresos suficientes                | 41 (20.8)  |
| Ingresos insuficientes              | 156 (79.2) |
| <b>Situación judicial</b>           |            |
| Sin antecedentes                    | 68 (34.5)  |
| Pendiente de juicio                 | 49 (24.9)  |
| Condena cumplida                    | 79 (40.6)  |

N, número total de individuos; n, número de individuos que responden a un determinado ítem;  $\mu$ , media aritmética;  $\sigma$ , desviación típica

## 7.2 ANTECEDENTES PERSONALES DE LA POBLACIÓN

En la Tabla 19, se muestran los resultados del análisis de los antecedentes personales de la muestra poblacional estudiada.

Casi igualados se encuentran los valores de antecedentes familiares de consumo de drogas, siendo mayor, aunque por poca diferencia, los pacientes con familiares que habían consumido drogas siendo del 54.3%, que los que no, con valores del 45.7%.

Por último, en cuanto a los antecedentes familiares de enfermedades psiquiátricas, podemos observar que el 66.5% de los pacientes no habían tenido familiares con problemas psiquiátricos, mientras que el restante 33.5% sí.

**Tabla 19. Antecedentes personales de la población.**

| <b>Antecedentes familiares</b>                               | <b>Total</b>       |
|--------------------------------------------------------------|--------------------|
|                                                              | <b>N=197, n(%)</b> |
| <b>Antecedentes familiares de consumo de drogas</b>          |                    |
| Si                                                           | 107 (54.3)         |
| No                                                           | 90 (45.7)          |
| <b>Antecedentes familiares de enfermedades psiquiátricas</b> |                    |
| Si                                                           | 66 (33.5)          |
| No                                                           | 131 (66.5)         |

N, número total de individuos; n, número de individuos que responden a un determinado ítem.

### **7.3. AUTOPERCEPCIÓN DEL ESTADO DE SALUD DE LA POBLACIÓN ADICTA A LA HEROÍNA.**

En cuanto a las enfermedades infecciosas presentadas por estos pacientes, destacamos el VHC, presentándolo 43 (21.8%) de los pacientes, el VIH presentándolo 7 (3.6%) pacientes y el VHB con tan solo un 1.5%. Por otra parte, casi la mitad de los pacientes (46.2%) no presentaban ninguna enfermedad infecciosa. De los pacientes analizados, la mayoría de ellos (58.4%) presentaba enfermedades psiquiátricas. Entre ellas, encontramos que las más frecuentes son ansiedad, representando el 34.5% de los casos, esquizofrenia con el 13.7% de los casos y depresión con un 5.1%. De estos pacientes, encontramos que se encontraban en tratamiento psiquiátrico actual 92 (46.7%) de ellos.

En la Tabla 20, podemos observar el registro del estado de salud de la población a estudio. Aquí nos encontramos con que el 44.7% de los pacientes clasificaban su salud como buena, siendo el 36% los que la clasificaron de regular y tan solo un 19.3% de mala salud.

**Tabla 20. Autopercepción del estado de salud de la población adicta a la heroína.**

| <b>Estado de salud</b>                 | <b>Total</b>        |
|----------------------------------------|---------------------|
|                                        | <b>N=197, n (%)</b> |
| <b>Calificación de la salud</b>        |                     |
| Buena                                  | 88 (44.7)           |
| Regular                                | 71 (36)             |
| Mala                                   | 38 (19.3)           |
| <b>Enfermedades psiquiátricas</b>      |                     |
| Si                                     | 115 (58.4)          |
| No                                     | 82 (41.6)           |
| <b>Tipo de enfermedad psiquiátrica</b> |                     |



|                                 |            |
|---------------------------------|------------|
| Esquizofrenia                   | 27 (13.7)  |
| Trastorno neurótico             | 5 (2.5)    |
| Ansiedad                        | 68 (34.5)  |
| Depresión                       | 10 (5.1)   |
| Trastorno bipolar               | 1 (0.5)    |
| Trastorno de la personalidad    | 2 (1)      |
| Trastorno mental orgánico       | 1 (0.5)    |
| Otro                            | 1 (0.5)    |
| Ninguno                         | 82 (41.7)  |
| <b>Tratamiento actual</b>       |            |
| Si                              | 92 (46.7)  |
| No                              | 105 (53.3) |
| <b>Enfermedades infecciosas</b> |            |
| No                              | 91 (46.2)  |
| VHB                             | 3 (1.5)    |
| VHC                             | 43 (21.8)  |
| VIH                             | 7 (3.6)    |
| Otras                           | 53 (26.9)  |

---

N, número total de individuos; n, número de individuos que responden a un determinado ítem.

#### **7.4. DATOS DE CONSUMO DE HEROÍNA PREVIOS A SER TRATADOS POR SERVICIOS CAD.**

En nuestra muestra poblacional, encontramos que la edad media de inicio en el consumo de heroína, se sitúa en  $20.75 \pm 7.95$  años. Por otra parte, el tiempo medio transcurrido de consumo antes de acudir a un centro de atención a drogodependientes fue de casi 74 meses (6.16 años).

Dentro de los tipos de heroína empleados por los consumidores incluidos en el estudio, podemos observar en la Tabla 21, que el tipo de heroína conocido como Brown sugar, era el más consumido con un 55.8%. Detrás de ella, se encontraban los consumidores que preferían la combinación de varios tipos de heroína con un 26.9%. En tercer lugar, encontramos la heroína blanca, con el 13.7 % de consumo. Por último, la heroína negra, fue la menos consumida, representando tan solo el 3.6 % del consumo.

En referencia a las dosis de heroína consumidas en nuestros pacientes, nos encontramos con que el 34% de ellos, consumían 0.25 gramos, seguido de cerca por los pacientes que consumían 0.5 gramos (29.9%). El 19.3% consumía más de 1.5 gramos, los pacientes que consumían 1 gramo representan el 15.3%, y el restante 1.5% consumía 1.5 gramos.

La vía de administración más empleada para el consumo de heroína fue la inhalada/fumada, empleada por casi la mitad de los pacientes incluidos en el estudio (47.7%). Por otra parte, nos encontramos con otras formas de administración de heroína; la siguiente en frecuencia corresponde a la fumada/intravenosa, que representaba el 17.8%, a continuación, nos encontramos con la administración vía inhalada e intravenosa, siendo del 11.7 % y del 11.2% respectivamente. El restante 11.6% de los usuarios de heroína usaba otra u otras vías de administración.

Con respecto al consumo de heroína al día, el 13.2% consumía la droga una vez al día, 17.8% dos veces al día y 26.9% tres veces al día. El restante 42.1% presentaba una frecuencia de consumo superior a tres veces al día.

En cuanto a la frecuencia de consumo de otras drogas distintas a heroína, podemos observar que la gran mayoría de pacientes (93.4%) manifestaban ser consumidores de otras drogas. Además, hemos de destacar, que la edad de inicio en la que comenzaba el consumo de otras drogas era de 17.6 años mientras que el 6.6% de los pacientes consumía únicamente heroína. Un gran número de pacientes (82.2%) preferían la combinación de distintas drogas, además de la heroína, siendo alcohol, tabaco, cocaína y marihuana las más consumidas.

Finalmente analizamos el consumo de heroína junto a otros fármacos, siendo el más consumido la metadona (30.5%). Los segundos en frecuencia fueron las benzodiacepinas, con un 13.7%. Tan solo un 5.6% no consumía ningún fármaco asociado a heroína.

**Tabla 21. Datos de consumo de heroína previos a ser tratados por servicios CAD.**

| <b>Datos de consumo pasado</b>                                                       | <b>Total</b>       |
|--------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
|                                                                                      | <b>N=197, n(%)</b> |
| <b>Edad media de inicio del consumo de heroína(<math>\mu \pm \sigma</math>)*</b>     | 20.75 $\pm$ 7.95   |
| <b>Tiempo medio de consumo antes de acudir al CAD(<math>\mu \pm \sigma</math>)**</b> | 73.99 $\pm$ 69.93  |
| <b>Tipo de heroína</b>                                                               |                    |
| Brown sugar                                                                          | 110 (55.8)         |
| Blanca                                                                               | 27 (13.7)          |
| Negra                                                                                | 7 (3.6)            |

|                                                                      |                |
|----------------------------------------------------------------------|----------------|
| Otras                                                                | 53 (26.9)      |
| <b>Dosis de heroína</b>                                              |                |
| 0.25 gramo                                                           | 67 (34)        |
| 0.5 gramo                                                            | 59 (29.9)      |
| 1 gramo                                                              | 30 (15.3)      |
| 1,5 gramos                                                           | 3 (1.5)        |
| Más de 1,5 gramos                                                    | 38 (19.3)      |
| <b>Vía de administración</b>                                         |                |
| Inhalada                                                             | 23 (11.7)      |
| Intravenosa                                                          | 22 (11.2)      |
| Inhalada/Fumada                                                      | 94 (47.7)      |
| Fumada/intravenosa                                                   | 35 (17.8)      |
| Otras                                                                | 23 (11.6)      |
| <b>Consumo (nº de veces al día)</b>                                  |                |
| 1                                                                    | 26 (13.2)      |
| 2                                                                    | 35 (17.8)      |
| 3                                                                    | 53 (26.9)      |
| Otras                                                                | 83 (42.1)      |
| <b>Consumo de otras drogas</b>                                       |                |
| Si                                                                   | 184 (93.4)     |
| No                                                                   | 13 (6.6)       |
| <b>Edad inicio consumo otras drogas(<math>\mu \pm \sigma</math>)</b> | 17.6 $\pm$ 6.5 |
| <b>Otras drogas consumidas</b>                                       |                |
| Alcohol                                                              | 3 (1.5)        |
| Marihuana                                                            | 4 (2)          |
| Cocaína                                                              | 7 (3.6)        |
| Tabaco                                                               | 7 (3.6)        |
| LSD y éxtasis                                                        | 1 (0.5)        |
| Combinaciones                                                        | 162 (82.2)     |
| Ninguna                                                              | 13 (6.6)       |
| <b>Consumo de fármacos</b>                                           |                |
| Metadona                                                             | 60 (30.5)      |
| Suboxone                                                             | 4 (2)          |

|                 |           |
|-----------------|-----------|
| Benzodiacepinas | 27 (13.7) |
| Antipsicóticos  | 2 (1)     |
| Ansiolíticos    | 6 (3)     |
| Ninguno         | 11 (5.6)  |
| Otros           | 87 (44.2) |

N, número total de individuos; n, número de individuos que responden a un determinado ítem;  $\mu$ , media aritmética;  $\sigma$ , desviación típica; LSD, dietilamida de ácido lisérgico; \*, edad en años; \*\*, tiempo en meses.

## 7.5. DATOS DE CONSUMO ACTUAL EN LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO DE DESHABITUACIÓN EN CAD.

Al tiempo del comienzo de la adicción y ver los estragos que produce en la salud, los pacientes empiezan a tener conciencia de que su problema está relacionado con el consumo de drogas y solicitan tratamiento de forma voluntaria (Zapata E. y col., 2005), en nuestro estudio fue el 89.35% de la muestra, tal y como se aprecia en la Tabla 22.

En la actualidad al crearse este tipo de recursos como el CAD o la Unidades móviles, acude una población que hasta ese momento ni siquiera se había planteado acceder a un recurso terapéutico porque asumían previamente el fracaso del mismo. El tratamiento inicial empleado en el CAD, fue en la gran mayoría de pacientes la metadona, representando el 85.8% del total.

El segundo fármaco empleado fue la Buprenorfina/Naloxona (también conocido como Suboxone) con el 10.2% del total. Además de los tratamientos anteriores, se utilizaron en ciertos casos otros fármacos tales como la naltrexona con un porcentaje mucho menor (2.5%). Tan solo el 1.5 % de los pacientes no recibió tratamiento inicial al empezar en el programa de ayuda a la drogadicción.

Posteriormente, comentaremos el tratamiento actual que presentaban los casos estudiados. En primer lugar, se redujo el número de pacientes tratados con metadona, pasando del 85.8% previo, al 67%. Por otra parte, aumentó el número de pacientes tratados con Buprenorfina/Naloxona (Suboxone), pasando del 10.2% al 24.9%.

Es de destacar la amplia proporción de pacientes que fueron influidos por otros usuarios del programa CAD para iniciar el estudio, lo cual nos da una idea del nivel de aceptación del servicio (Zapata E., 2005).

Por ello, se confirma la importancia de este tipo de recurso para aquellos consumidores de drogas de abuso caracterizados por la marginación social y actitudes de rechazo inicial a los programas de deshabituación tradicionales (Zapata E., 2005).

El tiempo medio que encontramos de tratamiento en los pacientes fue de 52.6 meses, con una desviación típica de 72.1. En cuanto al número de abandonos del programa que encontramos en la población estudiada, podemos observar que se encuentra en 2.67 veces de media.

El 65% de los pacientes entrevistados refirieron tener una calidad de vida buena con el tratamiento empleado. El 14.2% comentó que su calidad de vida era regular, mientras que tan solo un 4.6% reflejó que su calidad de vida no era agradable. Sin embargo, hasta un 16.2% de los pacientes puntualizaron que el tratamiento podría ser mejorable. Con estos datos, obtuvimos que el 86.3% de los pacientes, en líneas generales, se encontraban satisfechos con el tratamiento, mientras que el restante 13.7% no estaban satisfechos. Encontramos también, porcentajes parecidos cuando analizamos la satisfacción con la dosis empleada, estando satisfechos el 84.3% y no satisfechos el 15.7%.

En comparación con el número medio de abandonos del programa normal de deshabituación y el programa CAD, vemos que en este último es algo menor, siendo 2.07 el número de abandonos.

Cabe observar que las terapias de apoyo psicológico no son un recurso muy utilizado en nuestro estudio por el grupo de pacientes analizados, ya que tan solo la recibieron un 32.5% de ellos (64 personas), a pesar de que al valorar tratamientos con formato de intervención psicológica breve recomendados por el Centre for substance abuse treatment (Sánchez Hervás E., 2006) los resultados indicaron que en el tratamiento de conductas adictivas se pueden utilizar distintos enfoques de intervención psicológica, no obstante, solo las terapias de tipo cognitivo-conductual poseen validez empírica en este ámbito de intervención. Quizás sería conveniente

reforzar este tipo de terapias en los pacientes en tratamiento de deshabituación de heroína (Sánchez Hervás E., 2006).

**Tabla 22. Datos actuales de los pacientes en tratamiento de deshabituación.**

| <b>Datos de consumo actual</b>                                                  | <b>Total<br/>N=197, n(%)</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| <b>Motivo de inclusión</b>                                                      |                              |
| Voluntario                                                                      | 176 (89.35)                  |
| Otros                                                                           | 21 (10.65)                   |
| <b>Tratamiento inicial</b>                                                      |                              |
| Metadona                                                                        | 169 (85.8)                   |
| Buprenorfina/Naloxona (Suboxone)                                                | 20 (10.2)                    |
| LAAM                                                                            | 3 (1.5)                      |
| Naltrexona                                                                      | 2 (1.0)                      |
| Ninguno                                                                         | 3 (1.5)                      |
| <b>Tratamiento actual</b>                                                       |                              |
| Metadona                                                                        | 132 (67.0)                   |
| Buprenorfina/Naloxona (Suboxone)                                                | 49 (24.9)                    |
| Naltrexona                                                                      | 2 (1.0)                      |
| Otro                                                                            | 14 (7.1)                     |
| <b>Dosis diaria media</b>                                                       |                              |
| Metadona                                                                        |                              |
| Buprenorfina                                                                    |                              |
| <b>Tiempo medio en tratamiento actual (meses) (<math>\mu \pm \sigma</math>)</b> | 52.6 $\pm$ 72.1              |
| <b>Grado de abstinencia</b>                                                     |                              |
| Si                                                                              |                              |
| No                                                                              |                              |
| <b>Tiempo medio de abstinencia (<math>\mu \pm \sigma</math>)</b>                |                              |
| <b>Nº medio de abandonos del programa (<math>\mu \pm \sigma</math>)</b>         | 2.67 $\pm$ 4.4               |
| <b>Calidad de vida con el tratamiento</b>                                       |                              |
| Bueno                                                                           | 128 (65.0)                   |
| Regular                                                                         | 28 (14.2)                    |
| Mejorable                                                                       | 32 (16.2)                    |
| Malo                                                                            | 9 (4.6)                      |
| <b>Satisfecho con el tratamiento actual</b>                                     |                              |
| Si                                                                              | 170 (86.3)                   |
| No                                                                              | 27 (13.7)                    |
| <b>Satisfecho con la dosis actual</b>                                           |                              |
| Si                                                                              | 166 (84.3)                   |
| No                                                                              | 31 (15.7)                    |
| <b>Nº Abandonos medios del programa CAD (<math>\mu \pm \sigma</math>)</b>       | 2.07 $\pm$ 2.96              |
| <b>Terapias psicológicas</b>                                                    |                              |
| Si                                                                              | 64 (32.5)                    |
| No                                                                              | 133 (67.5)                   |

N, número total de individuos; n, número de individuos que responden a un determinado ítem.

## **7.6. AUTOPERCEPCIÓN DE LOS PACIENTES.**

En la Tabla 23, se nombra los datos sobre la autopercepción de los pacientes, destacando que el 70.1% de los pacientes analizados, se consideran personas con autocontrol, mientras que el 29.9% creen no tenerlo.

En cuanto a la agresividad que creen presentar los pacientes, la gran mayoría no se consideran agresivos (82.2%) y tan solo un 18.8% se consideraron personas con tendencia a la agresividad.

Por otra parte, un elevado porcentaje de pacientes, concretamente el 86.3% se consideraron personas sensibles, en contraposición al 13.7% que no se consideraban sensibles.

Cuando les preguntamos por su vida sexual, encontramos unos valores cercanos entre las distintas clasificaciones de este ítem. El 34% de los pacientes calificaron su vida sexual como buena, el 26.4% la calificaron como regular, el 19.3% la calificaron de mala y el 20.3% de mejorable.

En el ítem de memoria, al igual que en el anterior, no encontramos mucha variabilidad entre las distintas clasificaciones del mismo. El 35.5% refirieron tener buena memoria, el 31.5% presentaban una memoria regular, el 21.3% una memoria mala y el 11.7% mejorable.

Cuando hablamos de cómo consideraban su infancia, encontramos que más de la mitad de los pacientes la consideraban como buena (60.4%), por otra parte, el 17.8% la consideraba regular y el 15.2% mala y el 6.6% la clasificó como mejorable.

El lugar que ocupaban entre hermanos queda reflejado de forma clara, 31.5% hermanos mayores y el 28.4% hermanos menores. La mayoría de los pacientes manifestaba no haber sufrido abusos físicos (73.6%), mientras que si los sufrieron el 17.3%. Un 9.1% prefirió no contestar a la cuestión.

Finalmente, queda reflejado, que hasta la mitad de pacientes (50.3%) no tuvieron problemas en la infancia, mientras que el 23.3 % tuvieron problemas de maltrato físico, psicológico, abandono, padres separados etc. Los problemas

en la infancia aislados representan baja frecuencia, siendo el más elevado, con un 8.1% el fallecimiento de los progenitores.

**Tabla 23. Datos de autopercepción de los pacientes.**

| <b>Autopercepción</b>           | <b>Total<br/>N=197 , n(%)</b> |
|---------------------------------|-------------------------------|
| <b>Persona con autocontrol</b>  |                               |
| Si                              | 138 (70.1)                    |
| No                              | 59 (29.9)                     |
| <b>Persona agresiva</b>         |                               |
| Si                              | 37 (18.8)                     |
| No                              | 160 (81.2)                    |
| <b>Persona sensible</b>         |                               |
| Si                              | 170 (86.3)                    |
| No                              | 27 (13.7)                     |
| <b>Vida sexual</b>              |                               |
| Buena                           | 67 (34.0)                     |
| Regular                         | 52 (26.4)                     |
| Mala                            | 38 (19.3)                     |
| Mejorable                       | 40 (20.3)                     |
| <b>Memoria</b>                  |                               |
| Buena                           | 70 (35.5)                     |
| Regular                         | 62 (31.5)                     |
| Mala                            | 42 (21.3)                     |
| Mejorable                       | 23 (11.7)                     |
| <b>Infancia</b>                 |                               |
| Buena                           | 119 (60.4)                    |
| Regular                         | 35 (17.8)                     |
| Mala                            | 30 (15.2)                     |
| Mejorable                       | 13 (6.6)                      |
| <b>Lugar entre hermanos</b>     |                               |
| Hijo único                      | 6 (3.0)                       |
| Hijo mayor                      | 62 (31.5)                     |
| Hijo medio                      | 46 (23.4)                     |
| Hijo menor                      | 56 (28.4)                     |
| Otros                           | 27 (13.7)                     |
| <b>Abusos físicos</b>           |                               |
| Si                              | 34 (17.3)                     |
| No                              | 145 (73.6)                    |
| NS/NC                           | 18 (9.1)                      |
| <b>Problemas en la infancia</b> |                               |
| Padres fallecidos               | 16 (8.1)                      |
| Maltrato físico                 | 9 (4.6)                       |
| Padres bebedores                | 7 (3.6)                       |
| Padres separados                | 5 (2.5)                       |
| Maltrato psicológico            | 4 (2.0)                       |
| Abusos sexuales                 | 1 (0.5)                       |
| Abandono                        | 1 (0.5)                       |
| Otros                           | 9 (4.6)                       |
| Ninguno                         | 99 (50.3)                     |
| Combinados                      | 46 (23.3)                     |

N, número total de individuos; n, número de individuos que responden a un determinado ítem. NS/NC, No sabe no contesta



En este estudio analizamos las características principales de los pacientes adictos a heroína incluidos en distintos centros de atención a drogodependientes del sudeste español, que se encuentran en tratamiento de deshabituación a heroína.

El perfil sociodemográfico de la población estudiada es parecido al encontrado en la mayoría de estudios revisados (Hernández-Aguado I. y col., 1993; Egea Zapata C. y col., 2005). Se trata de varones jóvenes, con una edad media en torno a los 42 años. Cabe destacar que la media de edad de nuestros pacientes es muy superior a otro estudio también realizado en el sudeste español en el año 2004 (Egea Zapata C. y col., 2005) en el cual encontrábamos una media de 26.2 años, al igual que en otras publicaciones norteamericanas y holandesas en las que la media de edad se encuentra en torno a los 30 años (Perez-Gonzalez K. y col., 1999; Puigdollers E. y col., 2004) lo cual indica que la edad media de consumo ha aumentado al menos en la zona del sudeste español respecto a estudios previos (Egea Zapata C. y col., 2005). El porcentaje de mujeres adictas es del 19.3% similar a otros estudios en España (Torrens M. y col., 1992; Hernández-Aguado I. y col., 1993; Domingo-Salvany A. y col., 1994; Puigdollers E. y col., 2004) y en otros países como Londres o Berlín llega incluso a valores del 30% (Bull Narc1993). Por otra parte, en nuestro estudio hay un elevado porcentaje de pacientes se encontraban solteros (48.7%), lo cual puede explicarse por un mayor número de problemas de pareja (página web 41) y la mayoría reside en zonas urbanas (79.6%) debido principalmente a la inclusión en los CAD, ya que en zonas rurales existen Unidades móviles de drogodependencias.

Otras características sociodemográficas de la muestra estudiada son el bajo nivel de estudios, un bajo nivel de empleo y la presencia de historial delictivo. Así sólo el 44.7% finalizó los estudios primarios y tan solo trabajaban el 19.3%, lo que se refleja en unos disminuidos ingresos mensuales. La principal fuente de ingresos de estos pacientes proviene de familiares, sustentándose de esta forma hasta un 22.4% de los mismos (Pérez GAC. y col., 2010). El 65.5% de los usuarios de los CAD tenían antecedentes de contacto con la justicia, habiendo cumplido condena en alguna ocasión el 40.6%, lo que puede sugerir la existencia de sujetos cuyo patrón de vida habitual se encuentra muy relacionado con la actividad delictiva. El principal motivo de detención asociado al consumo de drogas lo constituye el delito contra la propiedad (Osasuna E. y col., 1989; Egea Zapata C. y col., 2005), probablemente basado en necesidades económicas. Sin embargo, esta asociación no parece tener una causa única y directa, sino que otros

factores parecen influir (Pereiro C. y col., 1997; Egea Zapata C. y col., 2005). Otros autores españoles también comentan en sus estudios el bajo nivel educativo, bajo nivel de empleo y elevado historial delictivo en sujetos en tratamiento en programas de deshabituación de heroína (Pérez Gonzalez K. y col., 1999).

Se ha comprobado una progresión en el consumo de las diferentes sustancias de abuso. El primer contacto suele ser con drogas legales, donde encontramos que la principal es el tabaco, con una edad de inicio entorno a los 13 años, seguido de cerca por alcohol y cannabis. Posteriormente se entra en contacto con drogas de tipo alucinógeno y anfetaminas. Más tarde se añaden drogas más potentes como la heroína y la cocaína (web 42). La mayoría de los pacientes son politoxicómanos (93.4%), siendo la cocaína la droga secundaria de mayor consumo. Valores parecidos se han descrito por otros autores en poblaciones españolas (Puigdollers E. y col., 2004).

Es conocido que los pacientes adictos a drogas, sobretodo del tipo intravenoso, tienen un mayor riesgo de presentar enfermedades infecciosas y los pacientes adictos a la heroína no son una excepción (Merino F. y col., 1989). En nuestro estudio, encontramos que hasta el 53.8% de los pacientes adictos a la heroína presentaban una o más enfermedades de este tipo. Respecto a la situación VIH, destacamos que, a pesar de la incidencia de la infección entre los usuarios de este tipo de drogas, se mantienen porcentajes elevados de sujetos que demandan tratamiento y se muestran reacios a conocer si presentan dicha enfermedad, quizás por miedo a conocer los resultados y las consecuencias que ello supone para su salud. En un estudio se comprobó que las prácticas de riesgo de inyección disminuyen fundamentalmente entre los infectados por el VIH, por lo que sería conveniente promocionar la prueba de diagnóstico de dicho virus y proporcionar consejo específico según el estado serológico y prácticas de riesgo (Bravo Portela MJ. y col., 2000; Egea Zapata C. y col., 2005). En lo referente a las enfermedades infecciosas encontradas en nuestro estudio, pese a no ser excesivamente elevados son de elevada importancia, sobre todo en el caso de las mujeres, al tratarse de una población en edad fértil y que ejerce con frecuencia la prostitución (Teira R. y col., 2001 y 2002; Egea Zapata C. y col., 2005).

En cuanto a las enfermedades psiquiátricas, encontramos cifras parecidas a otros estudios, donde se muestra que hay un elevado nivel de comorbilidad con trastornos psiquiátricos en pacientes que reciben tratamientos por adicción a heroína. Además, los

casos de patología dual, es decir, sufrir más de un trastorno psiquiátrico a la vez están infradiagnosticados, siendo el más frecuente la ansiedad (Teira R. y col., 2001 y 2002; Egea Zapata C. y col., 2005). Por otra parte, la esquizofrenia y otros trastornos psicóticos, que son problemas graves que no se suelen diagnosticar y que, por tanto, no se tratan, afectan al 13.6% de los pacientes, una cifra para nada despreciable. La proporción de pacientes con, como mínimo, una comorbilidad psiquiátrica se incrementa significativamente con la dosis de metadona que recibe, según los autores del estudio (web 43). Estos problemas pueden ser marcadores de posibles recaídas, que hay que tener en cuenta a la hora de evaluar al paciente en tratamiento de deshabituación, para buscar si presenta otros trastornos, sobre todo aquellos que reciben altas dosis de metadona (web 43).

Cuando hablamos sobre el tipo de heroína que presenta un mayor consumo, encontramos que la más consumida es la de tipo *Brown sugar*, al igual que en otros estudios contrastados (Pérez GAC. y col., 2010), la cual se encuentra representada en nuestro estudio con un 55.8% del total, encontrando el consumo promedio de dos tercios de la población estudiada entre 0.25 y 0.5 gramos.

Respecto a la vía de administración cabe destacar que la heroína es una droga que puede ser administrada por distintas vías. Muchos usuarios se inician mediante la vía inhalada o fumada, porque desean evitar el estigma social que va unido al uso inyectable de la droga. Esos usuarios a menudo piensan, erróneamente, que aspirar o fumar heroína no lleva a la adicción. Los usuarios que comienzan de dicha forma, a menudo pasan a la vía inyectada a medida que en sus cuerpos se producen los fenómenos de tolerancia y los efectos que la droga produce en su organismo se hacen menos intensos (Pérez GAC. y col., 2010; web 44). Nuestros datos corroboran los ya observados, representando la vía inhalada/fumada el 47.7% del total, seguido con el 17.8% por el modo de administración fumada/intravenosa.

Al tiempo del comienzo de la adicción y ver los estragos que producen en la salud, los pacientes empiezan a tener conciencia de que su problema está relacionado con el consumo de drogas y solicitan tratamiento de forma voluntaria (Egea Zapata C. y col., 2005), en nuestro estudio fue el 89.3% de la muestra. En la actualidad al crearse este tipo de recursos como el CAD o la Unidades móviles, acude una población que hasta ese momento ni siquiera se había planteado acceder a un recurso terapéutico

porque asumían previamente el fracaso del mismo. Es de destacar la amplia proporción de pacientes que fueron influidos por otros usuarios del programa CAD para iniciar el estudio, lo cual nos da una idea del nivel de aceptación del servicio (Egea Zapata C. y col., 2005).

Por ello, se confirma la importancia de este tipo de recurso para aquellos consumidores de drogas de abuso caracterizados por la marginación social y actitudes de rechazo inicial a los programas de deshabituación tradicionales (Egea Zapata C. y col., 2005).

En nuestro estudio realizado sobre pacientes que acudieron al Centro de atención a drogodependientes el tratamiento inicial más popular fue la metadona. Sin embargo, posteriormente pese a seguir siendo la metadona el tratamiento más empleado, ganó algo más de peso la buprenorfina/Naloxona (Suboxone), pasando del 10% previo al 24.9%, al igual que ocurrió en un estudio realizado en la Comunidad Valenciana (Glagovsky NP., 2015). Esto podría deberse a que los pacientes con Suboxone presentaron menos efectos adversos que los pacientes en tratamiento con metadona (Glagovsky NP., 2015).

La calidad de vida percibida por los pacientes con el tratamiento actual era considerada buena, por lo que el 80% de los pacientes estaba satisfecho con el tratamiento empleado y con la dosis recibida.

Cabe observar que las terapias de apoyo psicológico no son un recurso muy utilizado en nuestro estudio por el grupo de pacientes analizados, ya que tan solo la recibieron un 32.5% de ellos, a pesar de que al valorar tratamientos con formato de intervención psicológica breve recomendados por el Centre for substance abuse treatment (Sánchez Hervás E. y col., 2015), los resultados indicaron que en el tratamiento de conductas adictivas se pueden utilizar distintos enfoques de intervención psicológica, no obstante, solo las terapias de tipo cognitivo-conductual poseen validez empírica en este ámbito de intervención. Quizás sería conveniente reforzar este tipo de terapias en los pacientes en tratamiento de deshabituación de heroína (Sánchez Hervás E. y col., 2015).

En nuestro estudio, encontramos que los pacientes adictos a heroína, se consideraban personas con un buen nivel de autocontrol, poco agresivas y muy

sensibles. Sin embargo, esto contrapone los datos encontrados en otro estudio, en el que se observa una tendencia a mayor puntuación en las escalas de impulsividad en el grupo de los consumidores, junto a un bajo autocontrol y un temperamento inestable, además de problemas memorísticos (Carou M. y col., 2013). Los sujetos con bajo autocontrol tienen tendencia a responder a beneficios inmediatos, sin pensar en el futuro, presentando falta de persistencia, buscan la satisfacción de sus deseos en tareas simples y sensaciones intensas con riesgo, sin precaución y sin tener en cuenta las necesidades de los demás. Además, presentan poca tolerancia a la frustración (Luengo MA. Y col., 1994). La variación de estos datos podría deberse a la variabilidad intrapoblacional de cada grupo estudiado o la característica de ser datos subjetivos.

En el ámbito de la vida sexual presentada por la muestra estudiada, tan solo fue del agrado del 34% de los entrevistados, lo cual representa un bajo porcentaje de satisfacción en este ámbito. Esto puede ser debido a la calidad de vida percibida por los pacientes que presentan enfermedades infecciosas, al miedo existente ante el contagio de las mismas y a los estragos de las propias enfermedades asociadas al consumo (Fernández Miranda JJ. y col., 1999).

Respecto a su infancia, más de la mitad de los pacientes afirmaban no haber sufrido abusos físicos ni haber tenido otros problemas durante el transcurso de su infancia. Algunos autores demuestran que la existencia de este antecedente condiciona la existencia de un peor pronóstico, una evolución más tórpida de la enfermedad adictiva y una respuesta más pobre al tratamiento. Proponen el uso de elementos diagnósticos específicos para la detección de problemas en la infancia como entrevistas diagnósticas específicas y elementos de despistaje, ya que el abuso en la infancia puede ser un hecho oculto entre los pacientes clasificados como los más difíciles de diagnosticar y tratar; para ello, interesa un abordaje global. Es adecuado preguntar en las primeras entrevistas acerca de esta posibilidad, habiendo creado un clima receptivo y de conocimiento, debido a que la excesiva focalización psicoterapéutica en el abuso puede traducirse en determinadas ocasiones en un fracaso terapéutico, ya que las defensas empleadas por el paciente pueden ser mayoritariamente negación y represión de lo ocurrido (Raymundo PM. y col., 1998). El riesgo de comorbilidad psiquiátrica, puede ocasionar que, personas que han sufrido abusos, descuiden a sus hijos o reproduzcan en ellos su propia historia infantil (web 44).

## **7.7. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y SU RELACIÓN CON EL TRATAMIENTO DE DESHABITUACIÓN**

### **a) Nacionalidad y etnia de los pacientes en tratamiento de deshabituación**

Cuando se analizó la nacionalidad de los pacientes se pudo observar que no existía ninguna relación estadísticamente significativa entre la nacionalidad y el tipo de tratamiento de deshabituación a heroína ( $P=0.838$ ). Datos similares fueron obtenidos en cuanto a la clasificación étnica de los pacientes ( $P=0.127$ ), no existiendo diferencias en ambos grupos.

### **b) Edad media de los pacientes en tratamiento de deshabituación a la heroína**

Cuando analizamos la media de edad de los pacientes en función del tratamiento, se observó que para ambos grupos la media de edad era similar, siendo para los tratados con metadona ( $42.2 \pm 8.6\%$  años; media $\pm$ DE) y para buprenorfina ( $41.1 \pm 7.2\%$  años; media $\pm$ DE), por lo que no se obtuvo diferencias estadísticamente significativas ( $P=0.838$ ).

En el grupo tratado con metadona la media de edad para hombres fue ( $42.8 \pm 8.3$  años; media $\pm$ DE) y de los tratados con buprenorfina fue de ( $41.5 \pm 7.8$  años), no existiendo diferencias estadísticamente significativas ( $P=0.389$ ). Para las mujeres tratadas con metadona su edad fue de ( $40.3 \pm 9.6$  años; media $\pm$ DE); en la población en tratamiento con buprenorfina fue de ( $39.6 \pm 3.23$  años), ( $P=0.746$ ).

### **c) Estado civil y tratamiento de deshabituación a la heroína**

En cuanto al estudio de la relación entre el estado civil y el tratamiento de deshabituación, no se observa ninguna tendencia significativa a la hora de elección de tratamiento. En el grupo de pacientes divorciados se observa que los pacientes que consumen metadona representan el 25% y los tratados con buprenorfina el 20.4%, en cuanto a los casados se obtuvo un 15.2% y 18.4%, respectivamente de metadona y

buprenorfina), siendo grupos minoritarios los que vivían en pareja (5.3% y 4,1%), y los viudos (6.1% y 1%).

**Tabla 24. Características sociodemográficas de los pacientes con adicción a la heroína clasificados en función del tratamiento de deshabituación a heroína.**

|                                     | <b>METADONA</b><br><b>N = 132, n (%)</b> | <b>BUPRENORFINA</b><br><b>N = 49, n (%)</b> | <b>P</b> |
|-------------------------------------|------------------------------------------|---------------------------------------------|----------|
| <b>Nacionalidad</b>                 |                                          |                                             |          |
| Español                             | 105 (79.5)                               | 38 (77.6)                                   | 0.838    |
| Otras                               | 27 (20.5)                                | 11 (22.4)                                   |          |
| <b>Etnia</b>                        |                                          |                                             |          |
| Caucasoide                          | 104 (78.8)                               | 48 (98.0)                                   | 0.127    |
| Gitana                              | 27 (20.5)                                | 1 (2.0)                                     |          |
| Africana                            | 1 (0.8)                                  | 0 (0.0)                                     |          |
| <b>Edad media (años)</b>            | 42.2 ± 8.6                               | 41.1 ± 7.2                                  | 0.838    |
| Hombre                              | 42.8 ± 8.3                               | 41.5 ± 7.8                                  | 0.389    |
| Mujer                               | 40.3 ± 9.6                               | 39.6 ± 3.3                                  | 0.746    |
| <b>Estado civil</b>                 |                                          |                                             |          |
| Soltero                             | 64 (48.5)                                | 27 (55.1)                                   | 0.712    |
| Casado                              | 20 (15.2)                                | 9 (18.4)                                    |          |
| En pareja                           | 7 (5.3)                                  | 2 (4.1)                                     |          |
| Divorciado                          | 33 (25.0)                                | 10 (20.4)                                   |          |
| Viudo                               | 8 (6.1)                                  | 1 (2.0)                                     |          |
| <b>Sexo</b>                         |                                          |                                             |          |
| Hombre                              | 104 (78.8)                               | 40 (81.6)                                   | 0.836    |
| Mujer                               | 28 (21.2)                                | 9 (18.4)                                    |          |
| <b>IMC *</b>                        | 24.1 ± 5.4                               | 24.7 ± 4.1                                  | 0.449    |
| <b>Residencia</b>                   |                                          |                                             |          |
| Urbana                              | 105 (79.5)                               | 38 (77.6)                                   | 0.838    |
| Rural                               | 27 (20.5)                                | 11 (22.4)                                   |          |
| <b>Hijos</b>                        |                                          |                                             |          |
| Si                                  | 77 (58.3)                                | 27 (55.1)                                   | 0.737    |
| No                                  | 55 (41.7)                                | 22 (44.9)                                   |          |
| <b>Nivel de estudios</b>            |                                          |                                             |          |
| Primaria                            | 55 (41.7)                                | 25 (51.0)                                   | 0.678    |
| Secundaria                          | 23 (17.4)                                | 6 (12.2)                                    |          |
| Formación Profesional               | 24 (18.2)                                | 7 (14.3)                                    |          |
| Universitarios                      | 7 (5.3)                                  | 4 (8.2)                                     |          |
| Sin estudios                        | 23 (17.4)                                | 7 (14.3)                                    |          |
| <b>Profesión</b>                    |                                          |                                             |          |
| Obrero no cualificado               | 49 (37.1)                                | 15 (30.6)                                   | 0.193    |
| Obrero semicualificado              | 41 (31.1)                                | 22 (44.9)                                   |          |
| Oficinista/técnico medio            | 2 (1.5)                                  | 2 (4.1)                                     |          |
| Otros                               | 40 (30.3)                                | 10 (20.4)                                   |          |
| <b>Situación laboral</b>            |                                          |                                             |          |
| Desempleado                         | 99 (75.0)                                | 26 (53.1) <sup>a</sup>                      | 0.025    |
| Trabaja                             | 19 (14.4)                                | 17 (34.7) <sup>b</sup>                      |          |
| Jubilado                            | 1 (0.8)                                  | 1 (2.0)                                     |          |
| Incapacitado                        | 9 (6.8)                                  | 2 (4.1)                                     |          |
| Minusválido                         | 3 (2.3)                                  | 3 (6.1)                                     |          |
| Estudiante                          | 1 (0.8)                                  | 0 (0.0)                                     |          |
| <b>Principal fuente de ingresos</b> |                                          |                                             |          |

|                            |            |                        |              |
|----------------------------|------------|------------------------|--------------|
| Empleo                     | 21 (15.9)  | 17 (34.7) <sup>c</sup> |              |
| Paro                       | 12 (9.1)   | 4 (8.2)                |              |
| Ayuda social               | 25 (18.9)  | 4 (8.2)                |              |
| Pensión                    | 18 (13.6)  | 6 (12.2)               | <b>0.022</b> |
| Familiares                 | 26 (19.7)  | 14 (28.6)              |              |
| Ilegal                     | 13 (9.8)   | 3 (6.1)                |              |
| Otros                      | 17 (12.9)  | 1 (2.0)                |              |
| <b>Situación económica</b> |            |                        |              |
| Ingresos suficientes       | 20 (15.2)  | 18 (36.7)              |              |
| Ingresos insuficientes     | 112 (84.8) | 31 (63.3)              | <b>0.003</b> |
| <b>Situación judicial</b>  |            |                        |              |
| Sin antecedentes           | 38 (28.8)  | 28 (57.1)              |              |
| Pendiente de juicio        | 37 (28.0)  | 5 (10.2)               | <b>0.001</b> |
| Condena cumplida           | 57 (43.2)  | 16 (32.7)              |              |

N, número total de individuos; n, número de individuos que responden a un determinado ítem; Clasificando según IMC en 4 grupos, bajo peso cuando el IMC<18,50, normopeso si el IMC (18.5-24.99); sobrepeso cuando IMC (25.00-30.00) y Obeso>30,00 \* <sup>a</sup>P=0.030; OR=0.377, 95% IC (0.190-0.748); <sup>b</sup>P=0.036; OR=3.160,95% IC(1.473-6.776) <sup>c</sup>P=0.55;OR=2.808, 95% IC(1.325-5.949)\* Se expresa como media ± desviación típica; IMC, índice de masa corporal. P<0.05 fue considerada estadísticamente significativo.

#### d) Sexo del paciente

A la vista de los resultados obtenidos según el sexo del paciente y el tratamiento de deshabituación, no se observan diferencias estadísticamente significativas. Se observó un ligero aumento de hombres en tratamiento con buprenorfina (81.6%) que de metadona (78.8%) pero sin obtener resultados estadísticamente significativos.

#### e) Índice de Masa Corporal (IMC)

En este estudio también se analizó el **índice de masa corporal** (IMC) y su relación con el tipo de tratamiento de deshabituación. Clasificando según IMC en 4 grupos, bajo peso cuando el IMC<18.50, normopeso si el IMC (18.5-24.99); sobrepeso cuando IMC (25.00-30.00) y Obeso>30.00.

En general, los pacientes presentaron un IMC acorde con normopeso muy límite con el rango de sobrepeso, encontrando la media para ambos grupos en (24.1±5.4; media±DE) para los tratados con metadona y (24.7±4.1; media±DE) para los tratados con buprenorfina, sin presentar diferencias estadísticamente significativas (P=0.449).



f) Tipo de residencia del paciente y su relación con el tratamiento de deshabituación

Se analizó el tipo de tratamiento según su tipo de residencia, clasificando a los pacientes como residentes urbanos o rurales. Para ambos grupos, la mayoría residían en zonas urbanas (79.5 y 77.6%), sólo (20.5% y 22.4%), reconoció vivir en zonas rurales, donde tampoco obtuvimos diferencias estadísticamente significativas ( $P=0.838$ ).

g) Tratamiento de deshabituación según la descendencia de los pacientes

Analizamos la descendencia de los pacientes y su posible influencia en el tipo de tratamiento, si tenían o no hijos. Se obtuvieron resultados similares en ambos grupos ( $P=0.737$ ). El tener o no hijos no influyó en la elección del tratamiento de deshabituación, los resultados para los que tenían descendencia fue (58.3% y 55.1%), mientras que un (41.7% y 44.9%) no tenían hijos.

h) Nivel de estudios y el tratamiento de deshabituación

En cuanto al nivel de estudios y su posible influencia en la elección del tratamiento de deshabituación, se observó que prácticamente la mitad de los pacientes tenían estudios primarios (41.7% y 51%) utilizaban indistintamente ambos tipos de tratamiento. De igual manera se observaba en pacientes con estudios secundarios, formación profesional, universitarios. El nivel de formación no implica la elección de uno u otro tratamiento de deshabituación ya que no obtienen resultados estadísticamente significativos.

i) Profesión y su posible influencia en el tratamiento de deshabituación

En cuanto a la profesión desempeñada de los pacientes, vemos que la mayoría de los obreros no cualificados su tratamiento era metadona (37.1%) mientras que mayoría de los pacientes con una profesión semicualificada (44.9%) su tratamiento era buprenorfina. En profesiones como oficinista/ técnico medio, se pudo apreciar un mayor porcentaje de ellos en el grupo buprenorfina frente a metadona (1.5% y 4.1%, respectivamente). El tipo de profesión no parece implicar la elección de uno u otro

tratamiento de deshabituación ya que no se observan resultados estadísticamente significativos en ningún caso ( $P=0.193$ ).

#### **7.7.1. Situación laboral de los pacientes y el tratamiento de deshabituación**

A continuación se analiza la relación entre la situación laboral de los pacientes y su tratamiento de deshabituación (tabla 24 y 25). Cabe destacar, que un alto porcentaje de pacientes en situación de desempleo, se encontraba en tratamiento con metadona (75%), mientras que tan solo un (53.1%) tomaba buprenorfina, donde se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas con una ( $P= 0.03$ ;  $OR=0.377$  95% IC (0.190-0.748)). Esta elección del tratamiento de deshabituación puede ser debida a los continuos controles exhaustivos que deben someterse diariamente los pacientes en tratamiento con metadona, deben de tener disponibilidad horaria, puesto que la metadona se dispensa en las UCAs y el tratamiento es para un día o una semana dependiendo de la zona geográfica donde viva el paciente y el funcionamiento de los centros sanitarios.

Cuando el paciente trabajaba su tratamiento de elección fue la buprenorfina (34.7%) respecto al (14.4%) que tomaba metadona, también se obtuvieron resultados estadísticamente significativos con una ( $P=0.036$ ;  $OR= 3.160$  (95% IC (1.473-6.776))). Aquellos que trabajan tienen el tiempo ajustado a su horario laboral por lo que es más práctico poder acudir a una farmacia y recoger la medicación (buprenorfina) de forma regular, que además siendo un tratamiento crónico, con la receta personal de cada paciente se dispensa mensualmente la dosis necesaria, sin necesidad de tener que acudir todos los días a la UCA, solamente cuando tienen cita con el médico para ajustar la dosis según los controles.

Con respecto al resto de situaciones laborales cabe destacar que no se encontró ninguna diferencia significativa, los jubilados (0.8%) estaban tratados con metadona y con buprenorfina un (2%), los pacientes incapacitados laboralmente el 6.8% tomaba metadona y un 4.1% buprenorfina. Los minusválidos un 2.3% metadona y un 6.1% buprenorfina. Finalmente los estudiantes tomaban metadona (0.8%) y ninguno del grupo buprenorfina (0%).

**Tabla 25. Situación laboral de pacientes en tratamiento con metadona y buprenorfina**

| Situación laboral | Metadona  | Buprenorfina | P     | P cor | OR (95% CI)           |
|-------------------|-----------|--------------|-------|-------|-----------------------|
| Desempleado       | 99 (75.0) | 26 (53.1)    | 0.025 | 0.036 | 0.377 (0.190 - 0.748) |
| Trabaja           | 19 (14.4) | 17 (34.7)    |       | 0.036 | 3.160 (1.473 - 6.776) |
| Jubilado          | 1 (0.8)   | 1 (2.0)      |       | -     | -                     |
| Incapacitado      | 9 (6.8)   | 2 (4.1)      |       | -     | -                     |
| Minusválido       | 3 (2.3)   | 3 (6.1)      |       | -     | -                     |
| Estudiante        | 1 (0.8)   | 0 (0.0)      |       | -     | -                     |

Las comparaciones fueron realizadas mediante el test estadístico exacto de Fischer. Pcor (P corregida) El valor de P obtenido al comparar a los pacientes bajo tratamiento con metadona y buprenorfina según situación laboral, para población parada, OR=0.377, 95% IC: 0.190-0.748, P=0.036. Al comparar pacientes de ambos grupos que estaban trabajando. OR=0.036, 95% IC: 1.473-6.776, P=0.036.

### 7.7.2. Principal fuente de ingresos y su relación con el tratamiento de deshabituación

Tal y como se observa en la tabla 24 y 26, los pacientes fueron analizados y clasificados en función de su principal fuente de ingresos y el tipo de tratamiento de deshabituación.

Según los resultados de la tabla 24, los pacientes con ingresos procedentes de sus empleos, fue buprenorfina (37.7%) y en menor proporción metadona (15.9%) Se ha detectado que los pacientes que tienen empleo, en su mayoría tienen un consumo mayor de buprenorfina frente a los consumidores de metadona. Esto podría ser debido al mayor poder adquisitivo, puesto que el consumo de metadona está financiado por la Seguridad Social. Las diferencias encontradas entre ambos grupos en esta ocasión resultan estadísticamente significativas, con una [P=0.055; OR=2.808 (95% IC (1.325-5.949))] (tabla 26).

Con respecto a los familiares que recibían una ayuda social se observó que metadona el (18.9%) percibía una prestación social frente al (8.2%) del grupo buprenorfina.

Cuando el ingreso procedían de familiares se observa que la mayoría consumen buprenorfina (28.6%) frente a los que consumían metadona (19.7%) no existiendo diferencias estadísticamente significativas.

La principal fuente de ingresos procedente del paro supone el 9.1% de los que toman metadona y el 8.2% de los que se tratan con buprenorfina. Se aprecia que el 13.6% de pacientes que toman metadona están cobrando una pensión frente el 12.2% que toman buprenorfina. También se observa que de forma ilegal obtienen sus ingresos el 9.8% del grupo metadona frente el 6.1% del grupo buprenorfina. Como se observa en la tabla 26, no se obtuvieron grandes diferencias entre ambos grupos. Por lo que parece que no influye en el tipo de tratamiento, sin obtener resultados estadísticamente significativos.

**Tabla 26. Principales fuentes de ingresos de los pacientes según tratamiento deshabituación a la heroína.**

| Principal fuente de ingresos | Metadona  | Buprenorfina | ( $\chi^2$ )P <sup>a</sup> | P <sup>b</sup> | OR (95% CI)           |
|------------------------------|-----------|--------------|----------------------------|----------------|-----------------------|
| Empleo                       | 21 (15.9) | 17 (34.7)    |                            | 0.055          | 2.808 (1.325 - 5.949) |
| Paro                         | 12 (9.1)  | 4 (8.2)      |                            | -              | -                     |
| Ayuda social                 | 25 (18.9) | 4 (8.2)      |                            | -              | -                     |
| Pensión                      | 18 (13.6) | 6 (12.2)     | 0.022                      | -              | -                     |
| Familiares                   | 26 (19.7) | 14 (28.6)    |                            | -              | -                     |
| Ilegal                       | 13 (9.8)  | 3 (6.1)      |                            | -              | -                     |
| Otros                        | 17 (12.9) | 1 (2.0)      |                            | -              | -                     |

P<sup>a</sup>: Las comparaciones fueron realizadas mediante el test estadístico exacto de Fischer. El valor de P obtenido al comparar a los pacientes según principal fuente de ingresos bajo tratamiento con metadona y buprenorfina, cuando al principal fuente de ingresos es el empleo, OR=2.808, 95% IC:1.325-5.949, P=0.055.

### 7.7.3. Análisis de la situación económica según tratamiento de deshabituación

Se analiza la situación económica en función de su nivel de ingresos en ambos grupos de pacientes, comparando su tratamiento de deshabituación con metadona o buprenorfina según la tabla 27.

Los resultados fueron los siguientes, respectivamente, los pacientes con ingresos suficientes su tratamiento de elección fue buprenorfina (36.7%) frente a la metadona (15.2%), cuando el paciente tiene ingresos insuficientes su tratamiento de elección es metadona (84.8%), obteniéndose resultados estadísticamente significativos [P=0.003; OR=3.252 (95% IC (1.535-6.889))].

**Tabla 27. Situación económica según tratamiento de deshabituación**

| Situación económica    | Metadona   | Buprenorfina | P     | p cor | OR (95% CI)           |
|------------------------|------------|--------------|-------|-------|-----------------------|
| Ingresos suficientes   | 20 (15.2)  | 18 (36.7)    | 0.003 | 0.003 | 3.252 (1.535 - 6.889) |
| Ingresos insuficientes | 112 (84.8) | 31 (63.3)    |       |       |                       |

Las comparaciones fueron realizadas mediante el test estadístico exacto de Fischer. El valor de P obtenido al comparar a los pacientes según situación económica bajo tratamiento con metadona y suboxone, se obtuvo para la población con ingresos insuficientes, OR=3.252, 95% IC: 1.535-6.889, P=0.003. Ingresos suficientes: ingresos procedentes de cualquier vía legal que les permite ser autosuficientes en su vida. Ingresos insuficientes: ingresos que no les permiten ser autosuficientes.

#### 7.7.4. Situación judicial según tratamiento de deshabituación

Finalmente, según la tabla 24 y 28, en cuanto a la situación judicial de los individuos incluidos en el estudio, y su relación con el tratamiento nos encontramos que el 43.2% de la población tratada con metadona habían cumplido condena y (32.7%) de la población buprenorfina, el (28.8%) del grupo metadona no presentaban ningún antecedente y (57.1%) del grupo buprenorfina, y el (28%) del grupo metadona se encontraban pendientes de juicio frente al 10.2% del grupo buprenorfina.

Por lo que podemos concluir que la mayoría de pacientes que habían sin antecedentes, estaban tratados principalmente con buprenorfina, obteniendo resultados estadísticamente significativos [P=0.003; OR=3.298 (95% IC (1.671-6.509))]. Sin embargo, el grupo que tenían condena cumplida y estaban pendientes de juicio [P=0.030; OR=0.292 (95% IC (0.107-0.793))].

**Tabla 28. Situación judicial según tratamiento de deshabituación.**

| Situación judicial  | Metadona  | Buprenorfina | P     | P cor              | OR (95% CI)           |
|---------------------|-----------|--------------|-------|--------------------|-----------------------|
| Sin antecedentes    | 38 (28.8) | 28 (57.1)    | 0.001 | 0.003 <sup>a</sup> | 3.298 (1.671 - 6.509) |
| Pendiente de juicio | 37 (28.0) | 5 (10.2)     |       | 0.030 <sup>b</sup> | 0.292 (0.107 - 0.793) |
| Condena cumplida    | 57 (43.2) | 16 (32.7)    | -     | -                  | -                     |

Las comparaciones fueron realizadas mediante el test estadístico exacto de Fischer. El valor de P obtenido al comparar a los pacientes según situación judicial bajo tratamiento con metadona y suboxone, para el grupo sin antecedentes, OR=3.298, 95% IC:1.671-6.509, P<sup>a</sup>=0.003. Para la población pendiente de juicio, <sup>b</sup>OR=0.292, 95% IC: 0.107-0.793, p=0.030.

## **7.8 AUTOPERCEPCIÓN DEL ESTADO DE SALUD DE LA POBLACIÓN ADICTA A LA HEROÍNA Y SU RELACIÓN CON EL TRATAMIENTO DE DESHABITUACIÓN**

En la tabla 29, se analiza la autopercepción del estado de salud de la población adicta a la heroína comparándola con los dos grupos de tratamientos de deshabituación a opioides (metadona y buprenorfina).

Se observa que ambos grupos, tanto metadona como buprenorfina califican de igual manera su salud no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ( $X^2=0.719$ ).

Tanto el grupo de pacientes en tratamiento con metadona (41.7%) como buprenorfina (46.9%) considera su salud como buena, por otra parte consideran su salud regular en un porcentaje similar tanto los tratados con metadona como por buprenorfina (37.1% vs 36.7%, respectivamente).

Cabe destacar que aquellos pacientes que consideran que tienen una calidad de vida mala, la mayoría corresponden a pacientes en tratamiento con metadona (21.2%), mientras que tan sólo un (16.3%) eran de buprenorfina.

Cuando se analiza la presencia de enfermedades psiquiátricas y su relación con el tipo de tratamiento seguido por el paciente (tabla 26), no se observa ninguna diferencia con la presencia o ausencia de enfermedad psiquiátrica ( $P=1.000$ ). Por lo que al parecer la presencia de enfermedad psiquiátrica, no condiciona el tipo de tratamiento a seguir, ya que ambos grupos son prácticamente iguales.

Respecto al tipo de enfermedad psiquiátrica de manera global no hay significación ( $P=0.611$ ), su tratamiento principal fue la metadona como tratamiento de deshabituación (15.9%), frente (8.2%) de buprenorfina. Mientras el diagnóstico de ansiedad era más frecuente en el grupo tratado con buprenorfina (40.8%) que de metadona (33.3%), no existiendo diferencias significativas, ( $P=0.384$ ).

**Tabla 29. Autopercepción del estado de salud de los pacientes heroínómanos en tratamiento de deshabituación.**

| Estado de salud                        | METADONA<br>N = 132, n (%) | BUPRENORFINA<br>N = 49, n (%) | P     |
|----------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|-------|
| <b>Calificación de la salud</b>        |                            |                               |       |
| Buena                                  | 55 (41.7)                  | 23 (46.9)                     | 0.719 |
| Regular                                | 49 (37.1)                  | 18 (36.7)                     |       |
| Mala                                   | 28 (21.2)                  | 8 (16.3)                      |       |
| <b>Enfermedades psiquiátricas</b>      |                            |                               |       |
| Si                                     | 79 (59.8)                  | 29 (59.2)                     | 1.000 |
| No                                     | 53 (40.2)                  | 20 (40.8)                     |       |
| <b>Tipo de enfermedad psiquiátrica</b> |                            |                               |       |
| Esquizofrenia                          | 21 (15.9)                  | 4 (8.2)                       | 0.611 |
| Trastorno neurótico                    | 4 (3.0)                    | 1 (2.0)                       |       |
| Ansiedad                               | 44 (33.3)                  | 20 (40.8)                     |       |
| Depresión                              | 7 (5.3)                    | 2 (4.1)                       |       |
| Trastorno bipolar                      | 1 (0.8)                    | 0 (0.0)                       |       |
| Trastorno de la personalidad           | 1 (0.8)                    | 1 (2.0)                       |       |
| Trastorno mental orgánico              | 0 (0.0)                    | 1 (2.0)                       |       |
| Otro                                   | 1 (0.8)                    | 0 (0.0)                       |       |
| Ninguno                                | 53 (40.2)                  | 20 (40.8)                     |       |
| <b>Tratamiento psiquiátrico</b>        |                            |                               |       |
| Si                                     | 55 (41.7)                  | 29 (59.2) <sup>a</sup>        | 0.044 |
| No                                     | 77 (58.3)                  | 20 (40.8)                     |       |
| <b>Enfermedades infecciosas</b>        |                            |                               |       |
| VHB                                    | 0 (0.0)                    | 1 (2.0)                       | 0.009 |
| VHC                                    | 30 (22.7)                  | 10 (20.4)                     |       |
| VIH                                    | 6 (4.5)                    | 1 (2.0)                       |       |
| Otras                                  | 44 (33.3)                  | 6 (12.2)                      |       |
| No                                     | 52 (39.4)                  | 31 (63.3)                     |       |

N, número total de individuos; n, número de individuos que responden a un determinado ítem. VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; Se considera estadísticamente significativa una  $p < 0.05$ .

<sup>a</sup>P: 0.044; 2.030 (1.042-3.953).

### 7.8.1 Análisis de la relación entre el tratamiento psiquiátrico del paciente adicto a la heroína y el tratamiento de deshabituación

A continuación, en la tabla 29 y 30, se analizó si el paciente estaba en tratamiento para su trastorno psiquiátrico. Los pacientes en tratamiento psiquiátrico su tratamiento más habitual fue de (59.2%) frente a (41.7%) que están en tratamiento con metadona. Por el contrario, cuando el paciente no seguía tratamiento psiquiátrico, su tratamiento principal fue metadona (58.3%). Siendo esta diferencia estadísticamente significativa [ $P = 0.044$ ;  $OR = 2.030$  (95% CI 1.042-3.953)].

**Tabla 30. Tratamiento psiquiátrico según tratamiento de deshabituación.**

| Tratamiento psiquiátrico | Metadona  | Buprenorfina | P     | P <sup>cor</sup> | OR (95% CI)           |
|--------------------------|-----------|--------------|-------|------------------|-----------------------|
| Si                       | 55 (41.7) | 29 (59.2)    | 0.044 | 0.044            | 2.030 (1.042 - 3.953) |
| No                       | 77 (58.3) | 20 (40.8)    |       |                  |                       |

<sup>b</sup>P, Las comparaciones fueron realizadas mediante el test estadístico exacto de Fischer. El valor de P obtenido al comparar a los pacientes bajo tratamiento con metadona y buprenorfina según su tratamiento habitual, OR=2.030, 95% IC: 1.042-3.953, P=0.044.

### 7.8.2 Análisis de la relación entre las enfermedades infecciosas presentes en el paciente adicto a la heroína y el tipo de tratamiento de deshabituación

Como se muestra en la tabla 31, cuando se analiza la presencia de enfermedades infecciosas y el tipo de tratamiento de deshabituación se obtienen diferencias estadísticamente significativas (P= 0.009). Al analizar los pacientes sin enfermedades infecciosas, se observa como el tratamiento más habitual de deshabituación era la buprenorfina (63.3%) mientras que la metadona tan solo representa un (39.4%), siendo esta diferencia estadísticamente significativa (P=0.035).

La mayoría de pacientes con infección viral activa se trataban con metadona. [OR= 2.650 (95% IC (1.345-5.218))], para la población que tenía VHC, se obtuvo una (P= 0.09), y para otras enfermedades infecciosas que no fueran VHC, VHB ni VIH, se obtuvo una [P =0.025; OR= 0.279 (95% IC (0.110-.706))].

**Tabla 31. Enfermedades infecciosas según tratamiento de deshabituación**

| Enfermedades infecciosas | Metadona  | Buprenorfina | P     | P <sup>cor</sup> | OR (95% CI)           |
|--------------------------|-----------|--------------|-------|------------------|-----------------------|
| No                       | 52 (39.4) | 31 (63.3)    | 0.009 | 0.035            | 2.650 (1.345 - 5.218) |
| VHB                      | 0 (0.0)   | 1 (2.0)      |       | -                | -                     |
| VHC                      | 30 (22.7) | 10 (20.4)    |       | -                | -                     |
| VIH                      | 6 (4.5)   | 1 (2.0)      |       | -                | -                     |
| Otras                    | 44 (33.3) | 6 (12.2)     |       | 0.025            | 0.279 (0.110 - 0.706) |

VHB, virus de la hepatitis B; VHC, virus de la hepatitis C; VIH, virus de la inmunodeficiencia humana; Se considera estadísticamente significativa una  $p < 0.05$ . Las comparaciones fueron realizadas mediante el test estadístico exacto de Fischer. El valor de P obtenido al comparar a los pacientes bajo tratamiento con metadona y buprenorfina según si tenían o no enfermedad infecciosa, para aquellos que no tenían enfermedad viral, P<sup>cor</sup>=0.035; OR=2.650 95% IC: 1.345-35.218, para otras enfermedades infecciosas (ni VHB, VHC, VIH), P<sup>cor</sup>=0.025; OR=0.279 95% IC: 0.110-0.706.



## 7.9 ANTECEDENTES FAMILIARES DE CONSUMO DE DROGAS Y ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS Y SU RELACIÓN CON EL TIPO DE TRATAMIENTO DE DESHABITUACIÓN

En la tabla 32, se muestran los resultados del análisis de los antecedentes familiares de los pacientes en referencia al consumo de drogas y su relación con enfermedades psiquiátricas en los pacientes en tratamiento de deshabituación a la heroína

En cuanto a los pacientes con familiares que habían consumido drogas observamos que cuando el entorno del paciente tienen consumo de drogas, el tratamiento de deshabituación utilizado por el paciente es indiferente pero es preferiblemente metadona (55.3%) frente a los pacientes que se tratan con buprenorfina (46.9%).

Por el contrario, si el ambiente familiar del paciente está libre del consumo de drogas, el 53.1% de los pacientes están en tratamiento con buprenorfina frente a un 44.7% que toman metadona. Aunque se observan ligeras diferencias en porcentajes no se observa relación estadísticamente significativa ( $P=0.402$ ).

Por otra parte, cuando analizamos los antecedentes de enfermedad psiquiátrica en el entorno familiar de los pacientes tratados con metadona, observamos que tenían un mayor porcentaje de antecedentes familiares por problemas psiquiátricos (37.1%) que los tratados con buprenorfina (26.5%), sin observar diferencias estadísticamente significativas en la elección del tipo de tratamiento ( $P=0.219$ ).

**Tabla 32. Antecedentes familiares de consumo de drogas y enfermedades psiquiátricas y su relación con el tipo de tratamiento de deshabituación.**

| <b>Antecedentes familiares</b>                               | <b>METADONA<br/>N = 132, n (%)</b> | <b>BUPRENORFINA<br/>N = 49, n (%)</b> | <b>P</b> |
|--------------------------------------------------------------|------------------------------------|---------------------------------------|----------|
| <b>Antecedentes familiares de consumo de drogas</b>          |                                    |                                       |          |
| Si                                                           | 73 (55.3)                          | 23 (46.9)                             | 0.402    |
| No                                                           | 59 (44.7)                          | 26 (53.1)                             |          |
| <b>Antecedentes familiares de enfermedades psiquiátricas</b> |                                    |                                       |          |
| Si                                                           | 49 (37.1)                          | 13 (26.5)                             | 0.219    |
| No                                                           | 83 (62.9)                          | 36 (73.5)                             |          |

N, número total de individuos; n, número de individuos que responden a un determinado ítem.

## 7.10 CARACTERÍSTICAS DE LOS PACIENTES EN TRATAMIENTO DE DESHABITUACIÓN A HEROÍNA

### a) Características de los pacientes en tratamiento de deshabituación

En este estudio se analizó si el motivo de inclusión para comenzar con el tratamiento de deshabituación tenía carácter voluntario o involuntario. En la tabla 35 se muestra que en ambos grupos tanto para metadona como buprenorfina, el motivo de inclusión fue de carácter voluntario, siendo ligeramente mayor en el grupo del tratamiento con metadona (91.7%) que en aquellos que siguen tratamiento con buprenorfina (83.7%), aunque estas ligeras diferencias no fueron estadísticamente significativos ( $X^2= 0.169$ ).

A continuación también analizamos las características acerca del tipo de tratamiento de deshabituación de los pacientes, la dosis diaria media de dicho tratamiento, el tiempo medio del tratamiento actual, la abstinencia durante el tratamiento de deshabituación y el tiempo de abstinencia. Además se estudió el número medio de abandonos del programa de deshabituación. La repercusión del tratamiento en su estado de salud y calidad de vida autopercebida.

### b) Tratamiento inicial previo al tratamiento deshabituación actual

En cuanto al tratamiento inicial, tal y como se observa en la tabla 34 y 35 que se utilizó para la deshabituación inicial del paciente a la heroína, la mayoría de la población de nuestro estudio comenzó tratándose con metadona y continúan con ella un 94.7%, de este grupo tan sólo cambiaron a buprenorfina 34 pacientes, para los que actualmente están bajo tratamiento con buprenorfina del 69.4%, en este caso si se obtuvieron resultados significativamente estadísticos con  $[P=0.001; OR 0.127 (95\% IC (0.048-0.336))]$ .

Según la tabla 33 y 34, solamente iniciaron tratamiento con buprenorfina y sigue con ese tratamiento el 30.6% y sólo el 2.3% cambió a tratamiento con metadona posteriormente, obteniendo resultados significativamente estadísticos con  $[P=0.001; OR: 18.9 (95\% IC (5.2-69.3))]$ .

**Tabla 33. Tratamiento inicial previo al tratamiento de deshabituación.**

| Tratamiento inicial | Metadona   | Buprenorfina | P     | P <sup>cor</sup> | OR (95% CI)           |
|---------------------|------------|--------------|-------|------------------|-----------------------|
| Metadona            | 125 (94.7) | 34 (69.4)    | 0.001 | 0.001            | 0.127 (0.048 - 0.336) |
| Buprenorfina        | 3 (2.3)    | 15 (30.6)    |       | 0.001            | 18.9 (5.2 - 69.3)     |

Las comparaciones fueron realizadas mediante el test estadístico exacto de Fischer. P<sub>cor</sub> (P corregida) El valor de P obtenido al comparar a los pacientes bajo tratamiento con metadona y buprenorfina según tratamiento previo al tratamiento de deshabituación, para población cuyo tratamiento inicial fue metadona, OR=0.127, 95% IC: 0.048-0.336, P=0.001. Al comparar pacientes de ambos grupos que iniciaron tratamiento con buprenorfina, OR=18.9, 95% IC: 5.2-69.3, P=0.001.

b) Dosis diaria media del tratamiento de deshabituación

Cuando se analizó la dosis diaria media para ambos tipos de tratamiento se observó que la media de dosis diaria entre metadona fue de (43.0 ± 27.2 gr) y buprenorfina fue de (6.7 ± 4.6 gr).

c) Tiempo medio de tratamiento actual de deshabituación

En cuanto al tiempo medio con el tratamiento actual de deshabituación calculado en meses, para metadona fue de (57.6±72.1 meses; media±DE) y para buprenorfina (32.0±50.0 meses; media±DE).

**Tabla 34. Datos actuales de los pacientes en tratamiento de deshabituación.**

| Datos de consumo actual                                            | METADONA<br>N = 132, n (%) | BUPRENORFINA<br>N = 49, n (%) | P            |
|--------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|--------------|
| <b>Motivo de inclusión</b>                                         |                            |                               |              |
| Voluntario                                                         | 121 (91.7)                 | 41 (83.7)                     | 0.169        |
| Otros                                                              | 11 (8.3)                   | 8 (16.3)                      |              |
| <b>Tratamiento inicial de deshabituación</b>                       |                            |                               |              |
| Metadona                                                           | 125 (94.7)                 | 34 (69.4)                     | <b>0.001</b> |
| Buprenorfina/Naloxona (Suboxone)                                   | 3 (2.3)                    | 15 (30.6)                     |              |
| <b>Dosis diaria media (gr) del tratamiento de deshabituación *</b> | 43.0 ± 27.2                | 6.7 ± 4.6                     | -            |
| <b>Tiempo medio en tratamiento actual (meses) *</b>                | 57.6 ± 72.1                | 32.0 ± 50.0                   | <b>0.008</b> |
| <b>Abstinencia durante tratamiento</b>                             |                            |                               |              |
| Si                                                                 | 82 (68.3)                  | 32 (71.1)                     | 0.850        |
| No                                                                 | 38 (31.7)                  | 13 (28.9)                     |              |
| <b>Tiempo medio de abstinencia (días) *</b>                        | 727 ± 1404                 | 660 ± 821                     | 0.867        |
| <b>Nº medio de abandonos del programa *</b>                        | 2.8 ± 4.6                  | 2.0 ± 3.3                     | 0.250        |
| <b>Calidad de vida autopercibida con el tratamiento actual</b>     |                            |                               |              |
| Bueno                                                              | 79 (59.8)                  | 38 (77.6)                     | 0.082        |

|                                             |            |           |       |
|---------------------------------------------|------------|-----------|-------|
| Regular                                     | 19 (14.4)  | 6 (12.2)  |       |
| Mejorable                                   | 26 (19.7)  | 5 (10.2)  |       |
| Malo                                        | 8 (6.1)    | 0 (0.0)   |       |
| <b>Satisfecho con el tratamiento actual</b> |            |           |       |
| Si                                          | 112 (84.8) | 46 (93.9) | 0.134 |
| No                                          | 20 (15.2)  | 3 (6.1)   |       |
| <b>Satisfecho con la dosis actual</b>       |            |           |       |
| Si                                          | 112 (84.8) | 43 (87.8) | 0.812 |
| No                                          | 20 (15.2)  | 6 (12.2)  |       |
| <b>Terapia psicológica</b>                  |            |           |       |
| Si, en ambos grupos                         | 44 (33.3)  | 15 (30.6) | 0.859 |
| No asisten                                  | 88 (66.7)  | 34 (69.4) |       |

N, número total de individuos; n, número de individuos que responden a un determinado ítem; \* Se expresa como media  $\pm$  desviación típica; Se considera significativa una  $p < 0.05$ .

#### d) Abstinencia a heroína durante el tratamiento de deshabituación

Cuando se analizó la abstinencia al consumo de heroína durante el tratamiento, se observó como en general, los pacientes tratados con metadona su grado de abstinencia fue inferior (68.3%) que para los tratados con buprenorfina (71.1%), sin diferencias estadísticamente significativas con una ( $P=0.850$ ) tabla 34.

#### e) Tiempo medio de abstinencia a heroína

A continuación se analizó el tiempo medio (días) de abstinencia a heroína estando el paciente en tratamiento de deshabituación. El tiempo medio de abstinencia a metadona ( $727 \pm 1404$  días; media $\pm$ DE) fue ligeramente superior a los pacientes en tratamiento con buprenorfina ( $660 \pm 821$  días; media $\pm$ DE), pero no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas ( $P=0.867$ ).

#### f) Número medio de abandonos del programa de deshabituación

Por otro lado, se analizó el número de veces que un mismo paciente abandonaba su programa de deshabituación a la heroína. Se pudo observar que el abandono era prácticamente similar en ambos grupos de pacientes con independencia del tipo de tratamiento, ya que con metadona se obtuvieron valores de ( $2.8 \pm 4.6$  número de veces de abandono; media $\pm$ DE) y para el grupo buprenorfina fue algo inferior ( $2.0 \pm 3.3$

veces de abandono, media $\pm$ DE), sin embargo tampoco se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas con una ( $P=0.250$ ).

g) Calidad de vida autopercebida según tratamiento actual de deshabituación del paciente

En cuanto al estudio de la relación entre la calidad de vida autopercebida por el paciente y el tipo de tratamiento actual, se pudo observar que la mayoría de pacientes consideran que tenían buena calidad de vida aunque fue superior en el grupo buprenorfina (77.6%) frente al grupo metadona (59.8%), sin embargo tan solo un (6.1%) en el grupo metadona, consideró tener mala calidad de vida. Sin obtener, resultados significativamente estadísticos ( $P=0.082$ ).

h) Satisfacción según tratamiento deshabituación y dosis actual

También estudiamos la satisfacción de los pacientes con su tratamiento actual y la dosis actual (Tabla 34). En ambos grupos, la mayoría estaban satisfechos tanto con el tratamiento como con la dosis, aunque se observa ligero aumento de los porcentajes para el grupo buprenorfina (93.9% para satisfacción con el tratamiento actual), en comparación con el grupo de metadona (84.8%), respectivamente, donde tampoco se obtuvieron resultados estadísticamente significativos ( $P=0.134$ ).

Por otro lado, atendiendo a la dosis actual de tratamiento de deshabituación, también observamos un ligero aumento de satisfacción con la dosis en aquellos pacientes en tratamiento con buprenorfina (87.8%), frente a la dosis de aquellos que se tratan con metadona (84.8%), sin obtener resultados estadísticamente significativos, ( $P=0.812$ ).

i) Asistencia a terapia psicológica y su relación con el tratamiento de deshabituación

Por último, en cuanto a la asistencia a terapia psicológica de los pacientes, se observó que los pacientes en tratamiento con metadona (66.7%) no suelen asistir y sólo lo hacen un 33,3%, resultados similares se observan en los pacientes tratados con

buprenorfina, donde el 69,4% no acudía a dicha terapia y tan sólo lo hacía el 30.6% aunque tampoco se obtuvieron resultados significativamente estadísticos, ( $P=0.859$ ).

### **7.11 ANÁLISIS DE RELACIÓN ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS DEL CONSUMO DE HEROÍNA EN EL PASADO DEL PACIENTE Y SU RELACIÓN CON LOS TRATAMIENTOS ACTUALES DE DESHABITUACIÓN**

A continuación se muestra las características de consumo de heroína en el pasado del paciente y se relaciona con los tratamientos actuales de deshabituación (tabla 36).

En nuestra cohorte de pacientes, encontramos que la **edad media de inicio de consumo de heroína** del paciente no influye con el tipo de tratamiento de deshabituación que el paciente tiene en la actualidad, ya que los pacientes tratados con metadona actualmente comenzaron a tomar heroína con  $20.4 \pm 8$  años (media $\pm$ DE), y los pacientes tratados con buprenorfina comenzaron a consumir algo después, con  $21.3 \pm 7.5$  años (media $\pm$ DE), no existiendo por tanto resultados significativamente estadísticos ( $X^2=0.496$ ).

Se puede apreciar en la (tabla 34), el **tiempo transcurrido entre el consumo y el inicio de tratamiento** (meses), se observa que para los tratados con metadona el tiempo fue menor ( $72 \pm 69$  meses), (media $\pm$ DE); que para los tratados con buprenorfina, ( $87 \pm 77$  meses), (media $\pm$ DE), sin obtener resultados estadísticamente significativos ( $P=0.220$ ).

Analizamos la relación entre el **tipo de heroína consumida en el pasado** y en relación con el tipo de tratamiento actual de deshabituación (tabla 34), podemos observar como para ambos grupos de tratamiento, más de la mitad de los pacientes fueron consumidores de Brown sugar, tanto para el grupo metadona (58.3%), como para el grupo buprenorfina (59.2%), los que fueron consumidores de otros tipos de heroína se encuentran en mayor porcentaje los que actualmente se tratan con metadona (28%) frente a los que lo hacen con buprenorfina (16.3%). Al centrarnos en los que consumieron heroína blanca, apreciamos que aquellos que se tratan en la actualidad con

buprenorfina (22.4%), es casi el doble que aquellos cuyo tratamiento de deshabituación es la metadona (10.6%). Finalmente, de forma minoritaria, aquellos que consumieron en un pasado heroína negra, actualmente se tratan de forma prácticamente semejante, tanto con metadona (3%), como con buprenorfina (2%), sin influir el tipo de consumo previo con el tratamiento actual de deshabituación, aunque no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos entre ambos grupos ( $X^2=0.126$ ).

En referencia a las **dosis diaria de heroína** consumidas anteriormente por nuestra cohorte de pacientes, (tabla 36) que aquellos que fueron consumidores de 0.25gr de heroína, actualmente están bajo tratamiento, tanto con metadona (35.6%) como con buprenorfina (34.7%), de forma prácticamente similar. Al igual que los que consumían 0.5gr de heroína, que incluye para metadona el (30.3%) y siendo en este caso ligeramente superior el tratamiento con buprenorfina (32.7%). Para los que consumían 1gr de heroína en el pasado, se observó que en el tratamiento actual había un porcentaje similar con buprenorfina (18.4%), frente a los tratados con metadona (14.4%).

Es de destacar que aquellos que fueron grandes consumidores con > 1.5gr de heroína, en la actualidad el 18.2% de los pacientes están en tratamiento con metadona, en el caso de que el consumo fuera de 1.5gr de heroína, no se encontró ningún paciente perteneciente al grupo de tratamiento con buprenorfina en la actualidad y sólo un 1.5% de los que actualmente se trataban con metadona. Para el grupo que consumía 0.5gr de heroína, se observó que el grupo mayoritario se trataban con buprenorfina en un 32.7% frente al 30.3% que estaba bajo tratamiento con metadona. Finalmente los que menos consumían en un 0.25 gr de heroína se aprecian resultados muy similares en ambos grupos de tratamiento, siendo ligeramente superior en el grupo de metadona en un 35.6%, frente a l 33.7% que sigue en la actualidad tratamiento con buprenorfina. Aunque no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos, ( $X^2=0.827$ ).

En menor porcentaje se observa que cuando la administración era inhalada, actualmente se trataban de forma mayoritaria con metadona (13.6%), frente (8.2%) de buprenorfina; al igual que cuando el consumo era fumado/intravenoso, el tratamiento actual de estos pacientes fue de metadona en más del doble (22%) que para los que actualmente consumen buprenorfina (10.2%). Para la administración intravenosa de la droga, no se observaron prácticamente diferencias entre ambos grupos (10.6%).

Por otra parte, estudiamos la posible relación entre la **vía de administración** de heroína y el tratamiento de deshabituación, según la tabla 34, se puede observar que la mayoría de los pacientes que consumían la heroína inhalada/fumada su tratamiento actual era la metadona.

A continuación se analizó la frecuencia del **consumo de heroína diario** como número de veces de consumo al día y su relación con el tratamiento de deshabituación (tabla 36). Aquellos que consumían una y tres veces al día, actualmente se encontraban en tratamiento con buprenorfina en un porcentaje mayor al compararlo con el grupo metadona.

Para aquellos que consumían una vez los resultados obtenidos fueron los siguientes, para el grupo metadona (12.1%) y buprenorfina (16.3%); los consumidores de dos veces al día fueron (17.4% y 20.4% respectivamente), y para lo que consumían hasta 3 veces (20.5% y 40.8%), obtenido resultados estadísticamente significativos, [P= 0.032; OR=2.682 (95% CI (1.319-5.452))].

El restante 50% del grupo que en la actualidad se trata con metadona, anteriormente eran los mayores consumidores de heroína, llegando a consumir más de tres veces diarias, frente al (22.4%), que actualmente se trata con buprenorfina, obtuvimos diferencias estadísticamente significativas con una [P=0.04; OR= 0.289 (95% CI (0.136-0.615))].

Por lo que podemos afirmar que la mitad de pacientes que consumieron más de 3 veces al día heroína, actualmente siguen tratamiento de deshabituación con metadona y aquellos que consumían heroína diaria en un número igual o inferior a tres actualmente siguen tratamiento con buprenorfina para la deshabituación.

**Tabla 35. Frecuencia de consumo diario de heroína con anterioridad, comparando ambos grupos en tratamiento de deshabituación**

| Consumo (nº de veces al día) | Metadona  | Buprenorfina | P     | p cor | OR (95% CI)           |
|------------------------------|-----------|--------------|-------|-------|-----------------------|
| 1                            | 16 (12.1) | 8 (16.3)     | 0.005 | -     | -                     |
| 2                            | 23 (17.4) | 10 (20.4)    |       | -     | -                     |
| 3                            | 27 (20.5) | 20 (40.8)    |       | 0.032 | 2.682 (1.319 - 5.452) |
| Otras                        | 66 (50.0) | 11 (22.4)    |       | 0.004 | 0.289 (0.136 - 0.615) |

Las comparaciones fueron realizadas mediante el test estadístico exacto de Fischer. El valor de P obtenido al comparar a los pacientes bajo tratamiento con metadona y buprenorfina según número de consumo de veces al OR=2.682, 95% IC: 1.319-5.452, P=0.032. Al comparar pacientes de ambos grupos que consumían heroína 3 veces al día. OR=0.289, 95% IC: 0.136-0.615, P=0.004 en pacientes que consumían más de tres veces al día.



Al analizar los resultados para la **edad de inicio de consumo de otras drogas** en relación al tratamiento de deshabituación, para los pacientes que actualmente siguen tratamiento con metadona la edad media de consumo de otras drogas diferentes a la heroína fue de  $(17.2 \pm 6.1 \text{ años})$  (media  $\pm$  DE), siendo similar a la edad de los paciente que siguen tratamiento con buprenorfina  $(18.5 \pm 7.3 \text{ años})$  (tabla 34) (media  $\pm$  DE), sin obtener resultados estadísticamente significativos ( $X^2=0.229$ ).

En cuanto a la relación entre el tratamiento de deshabituación que siguen la actualidad y el consumo combinado de distintas drogas, observamos según la tabla 34 un porcentaje ligeramente superior de los tratados actualmente con metadona combinaban el consumo de heroína con más drogas 83.3% y que aquellos que se trata en la actualidad con buprenorfina (79.6%). Siendo ligeramente superior para todos los ítems el grupo tratado con buprenorfina, salvo para los que la asociaban con LSD siendo la metadona en la actualidad el tratamiento de deshabituación un (0.8%), y ninguno para el grupo buprenorfina. En ningún caso se obtuvo resultados estadísticos significativamente, ( $X^2=0.983$ ).

Finalmente, analizamos el **consumo de heroína junto otros fármacos** en relación al tratamiento actual de deshabituación, observamos que todos los pacientes con anterioridad mezclaban la heroína con otros fármacos distintos a la metadona, prefieren tratarse con buprenorfina en la actualidad, sin embargo; aquellos que utilizaron metadona junto heroína en el pasado, actualmente siguen tratamiento con metadona (32.6%) de forma superior al grupo que se trata actualmente con buprenorfina (24.5%), sin obtener resultados estadísticamente significativos ( $X^2=0.331$ ) (tabla36).

**Tabla 36. Relación entre las características del consumo de heroína en el pasado y el tratamiento actual de deshabituación.**

| Datos de consumo pasado                                                     | METADONA<br>N = 132, n (%) | BUPRENORFINA<br>N = 49, n (%) | P     |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------|-------------------------------|-------|
| <b>Edad inicio del consumo de heroína (años) *</b>                          | 20.4 ± 8.0                 | 21.3 ± 7.5                    | 0.496 |
| <b>Tiempo transcurrido entre consumo e inicio del tratamiento (meses) *</b> | 72 ± 69                    | 87 ± 77                       | 0.220 |
| <b>Tipo de heroína</b>                                                      |                            |                               |       |
| Brown sugar                                                                 | 77 (58.3)                  | 29 (59.2)                     | 0.126 |
| Blanca                                                                      | 14 (10.6)                  | 11 (22.4)                     |       |
| Negra                                                                       | 4 (3.0)                    | 1 (2.0)                       |       |
| Otras                                                                       | 37 (28.0)                  | 8 (16.3)                      |       |
| <b>Dosis diaria de heroína consumida (g)</b>                                |                            |                               |       |
| 0.25 g                                                                      | 47 (35.6)                  | 17 (34.7)                     | 0.827 |
| 0.5 g                                                                       | 40 (30.3)                  | 16 (32.7)                     |       |
| 1 g                                                                         | 19 (14.4)                  | 9 (18.4)                      |       |
| 1,5 g                                                                       | 2 (1.5)                    | 0 (0.0)                       |       |
| >1,5 g                                                                      | 24 (18.2)                  | 7 (14.3)                      |       |
| <b>Vía de administración</b>                                                |                            |                               |       |
| Inhalada                                                                    | 18 (13.6)                  | 4 (8.2)                       | 0.197 |
| Intravenosa                                                                 | 14 (10.6)                  | 5 (10.2)                      |       |
| Inhalada/Fumada                                                             | 59 (44.7)                  | 27 (55.1)                     |       |
| Fumada/Intravenosa                                                          | 29 (22.0)                  | 5 (10.2)                      |       |
| Otras                                                                       | 12 (9.1)                   | 8 (16.3)                      |       |
| <b>Consumo de heroína (nº de veces al día)</b>                              |                            |                               |       |
| 1                                                                           | 16 (12.1)                  | 8 (16.3)                      | 0.005 |
| 2                                                                           | 23 (17.4)                  | 10 (20.4)                     |       |
| 3                                                                           | 27 (20.5)                  | 20 (40.8)                     |       |
| Otras                                                                       | 66 (50.0)                  | 11 (22.4)                     |       |
| <b>Consumo de otras drogas</b>                                              |                            |                               |       |
| Si                                                                          | 116 (87.9)                 | 42 (85.7)                     | 0.802 |
| No                                                                          | 16 (12.1)                  | 7 (14.3)                      |       |
| <b>Edad inicio consumo otras drogas (años) *</b>                            | 17.2 ± 6.1                 | 18.5 ± 7.3                    | 0.229 |
| <b>Otras drogas consumidas</b>                                              |                            |                               |       |
| Combinaciones de varias drogas                                              | 110 (83.3)                 | 39 (79.6)                     | 0.983 |
| Alcohol                                                                     | 2 (1.5)                    | 1 (2.0)                       |       |
| Marihuana                                                                   | 2 (1.5)                    | 1 (2.0)                       |       |
| Cocaína                                                                     | 3 (2.3)                    | 2 (4.1)                       |       |
| Tabaco                                                                      | 5 (3.8)                    | 2 (4.1)                       |       |
| LSD y éxtasis                                                               | 1 (0.8)                    | 0 (0.0)                       |       |
| Ninguna                                                                     | 9 (6.8)                    | 4 (8.2)                       |       |
| <b>Consumo de heroína con otros fármacos</b>                                |                            |                               |       |
| Metadona                                                                    | 43 (32.6)                  | 12 (24.5)                     | 0.331 |
| Buprenorfina                                                                | 1 (0.8)                    | 2 (4.1)                       |       |
| Benzodiacepinas                                                             | 18 (13.6)                  | 7 (14.3)                      |       |
| Antipsicóticos                                                              | 1 (0.8)                    | 1 (2.0)                       |       |
| Ansiolíticos                                                                | 2 (1.5)                    | 3 (6.1)                       |       |
| Ninguno                                                                     | 9 (6.8)                    | 2 (4.1)                       |       |
| Otros                                                                       | 58 (43.9)                  | 22 (44.9)                     |       |

N, número total de individuos; n, número de individuos que responden a un determinado ítem; \* Se expresa como media ± desviación típica (D.T.); g, gramos; Se considera significativa una p < 0.05. LSD: Dietilamida del Ácido Lisérgico.

## 7.12 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE DISTINTAS VARIABLES DE AUTOPERCEPCIÓN DEL PACIENTE Y SU RELACIÓN CON EL TRATAMIENTO DE DESHABITUACIÓN

En la tabla 37 se analiza la percepción de los pacientes con respecto su capacidad de autocontrol, agresividad, sensibilidad, vida sexual, memoria, así como su infancia y el lugar ocupado entre hermanos se relaciona con el tipo de tratamiento de deshabituación del paciente.

Se observa que con independencia de la autopercepción del control que tenga sobre sí mismo el tratamiento de deshabituación va a ser el mismo, no existiendo diferencias estadísticamente significativas de tratamiento con metadona como con buprenorfina (68.2% y 69.14%, respectivamente).

Al igual que el ítem anterior, se valoró la **agresividad** que consideraban tener los pacientes y su posible relación con el tratamiento de deshabituación, observamos según la tabla 37 que la mayoría de pacientes no se consideraban agresivos en la mayoría de los casos, aunque se puede apreciar un aumento de no agresividad en el grupo tratado con buprenorfina (85.7%) con respecto al de metadona (79.5%), tampoco obtuvimos resultados estadísticamente significativos ( $P=0.698$ ).

Sin embargo, sí que se consideraban en la mayoría de los casos, personas **sensibles** y de forma similar tanto aquellos que estaban bajo tratamiento con metadona (85.6%) como para los que se trataban con buprenorfina (85.7%). Sin obtener resultados, estadísticamente significativos ( $P=1.000$ ).

En cuanto a la valoración de su **vida sexual**, los grupos fueron similares tanto en la población de metadona como la de buprenorfina, aunque los pacientes tratados con buprenorfina predomina tener una buena vida sexual (36.7%) y regular vida sexual (28.6%); en el grupo metadona predomina tener una vida sexual mejorable (22%) y mala (20.5%) respectivamente. Aunque tampoco, se obtuvieron resultados estadísticamente significativos ( $X^2=0.815$ ).

Según la tabla 37 y 38, en cuanto a la valoración de la **memoria** de los pacientes en tratamiento de deshabituación, en general afirmaron tener buena memoria, siendo ligeramente superior en aquellos que tomaban buprenorfina (40.8%) con respecto el

grupo metadona (34.4%), por otro lado; consideraron tener una memoria regular el (40%) del grupo buprenorfina. Y aquellos que consideraban su memoria mala o mejorable en su mayoría pertenecían al grupo en tratamiento con metadona (26.5% y 12.9%, respectivamente). Obteniendo resultados estadísticamente significativos ( $X^2=0.056$ ).

**Tabla 37. Autopercepción de memoria en pacientes en tratamiento de deshabituación**

| Memoria   | Metadona  | Buprenorfina | P     | P <sup>cor</sup> | OR (95% CI) |
|-----------|-----------|--------------|-------|------------------|-------------|
| Buena     | 45 (34.1) | 20 (40.8)    | 0.056 | -                | -           |
| Regular   | 35 (26.5) | 20 (40.8)    |       | -                | -           |
| Mala      | 35 (26.5) | 6 (12.2)     |       | -                | -           |
| Mejorable | 17 (12.9) | 3 (6.1)      |       | -                | -           |

Las comparaciones fueron realizadas mediante el test estadístico exacto de Fischer. El valor de P obtenido al comparar a los pacientes bajo tratamiento con metadona y buprenorfina según su percepción de memoria,  $P=0.056$ .

Según los resultados de la tabla 40, se analiza la posible relación entre la percepción de la infancia que tuvieron y el tratamiento de deshabituación, no se observa ninguna tendencia significativa a la hora de elección de tratamiento con buprenorfina (69.4%), siendo ligeramente superior al grupo de metadona que consideran que tuvieron una buena infancia (56.8%), sin obtener resultados estadísticamente significativos ( $P=0.208$ ). Los pacientes con una infancia regular que consumen metadona representan el (17.4%) y los tratados con buprenorfina el (18.4%), en cuanto a aquellos que consideraban su infancia como mala se obtuvo un más del doble en el grupo tratado con metadona (18.2%) con respecto a los tratados con buprenorfina (6.1%), siendo grupos minoritarios aquellos que consideraron su infancia mejorable (7.6% y 6.1%) con resultados que tampoco fueron estadísticamente significativos ( $X^2=0.208$ ).

En la tabla 37 y 39 nos centramos en qué **lugar** ocupaban **entre los hermanos** y su posible influencia en la elección de tratamiento de deshabituación. A la vista de los resultados obtenidos, se observó que casi la mitad el grupo que buprenorfina (40.8%), contestó ser el hermano mayor de la familia, frente los que consumían metadona con un (28.8%), respectivamente. Para aquellos que afirmaron ser el hermano mediano, el (30.6%) pertenecía al grupo buprenorfina frente el (18.9%) del grupo metadona, donde obtuvimos resultados estadísticamente significativos con ( $P=0.040$ ).

Aunque en un bajo porcentaje, se obtuvieron resultados significativos con ( $P=0.050$ ) en aquellos que se trataban con metadona en un 18.9% y que ocupaban otro

un lugar entre hermanos (que no fuese de el hermano mayor, mediano o pequeño) frente un 4.1% que ocupaban el mismo puesto entre hermanos y se trataban en la actualidad con buprenorfina.

Por otro lado, se pudo apreciar un mayor porcentaje de tratados con buprenorfina en los hijos medianos frente a los tratados con metadona (30.6% vs 18.9%) también con resultados estadísticamente significativos, ( $P=0.040$ ).

Con respecto al resto de situaciones de lugar, cabe destacar que no se encontró ninguna diferencia significativa, aunque en un porcentaje ligeramente superior los hermanos menores eran tratados con metadona 30.3%, frente al 22.4% que eran tratados con buprenorfina.

**Tabla 39. Lugar entre hermanos que ocupan los pacientes en tratamiento de deshabituación**

| Lugar entre hermanos | Metadona  | Buprenorfina | P <sup>a</sup> | P <sup>b</sup> | OR (95% CI)           |
|----------------------|-----------|--------------|----------------|----------------|-----------------------|
| Hijo único           | 4 (3.0)   | 1 (2.0)      |                | -              | -                     |
| Hijo mayor           | 38 (28.8) | 20 (40.8)    |                | -              | -                     |
| Hijo medio           | 25 (18.9) | 15 (30.6)    | <b>0.040</b>   | -              | -                     |
| Hijo menor           | 40 (30.3) | 11 (22.4)    |                | -              | -                     |
| Otros                | 25 (18.9) | 2 (4.1)      |                | <b>0.050</b>   | 0.182 (0.041 - 0.801) |

P<sup>a</sup> Las comparaciones fueron realizadas mediante el test estadístico exacto de Fischer. El valor de P obtenido al comparar a los pacientes bajo tratamiento con metadona y buprenorfina según lugar que ocupaban entre sus hermanos, OR=0.182, 95% IC: 0.041-0.801,  $P=0.050$ .

En la Tabla 37 y 39, se analiza la posible relación entre los abusos físicos sufridos en la infancia y el tratamiento de deshabituación. La mayor parte de los pacientes contestaron que no habían sufrido abusos físicos, el porcentaje para el grupo metadona fue del (71.2 %) siendo ligeramente superior para el grupo buprenorfina con un (77.6%) sin obtener resultados significativamente estadísticos con ( $P=0.069$ ). Tampoco se obtuvieron resultados significativos estadísticamente.

Aquellos que sí sufrieron abusos durante su infancia el tratamiento de elección fue principalmente (21.2%) casi triplica en porcentaje a aquellos que también sufrieron abusos pero que por el contrario pertenecen al grupo buprenorfina (8.2%).

**Tabla 39. Abusos físicos sufridos en pacientes en tratamiento de deshabituación**

| Abusos físicos | Metadona  | Buprenorfina | P     | P <sup>b</sup> | OR (95% CI) |
|----------------|-----------|--------------|-------|----------------|-------------|
| Si             | 28 (21.2) | 4 (8.2)      | 0.069 | -              | -           |
| No             | 94 (71.2) | 38 (77.6)    |       | -              | -           |
| NS/NC          | 10 (7.6)  | 7 (14.3)     |       | -              | -           |

Las comparaciones fueron realizadas mediante el test estadístico exacto de Fischer. El valor de P obtenido al comparar a los pacientes bajo tratamiento con metadona y buprenorfina según si sufrieron o no maltrato físico en la infancia, P=0.069.

Por último, valoramos si los problemas sufridos en la infancia por parte del paciente como: padres fallecidos tempranamente, maltrato físico/ psicológico, padres alcohólicos o separados, abusos sexuales o abandono pueden condicionar la elección a un tipo u otro de tratamiento (tabla 37).

Los resultados obtenidos fueron independientes del tipo de problema sufrido en la infancia (tabla 37), no observando en ningún caso ninguna diferencia estadísticamente significativa (P=0.265) la mayoría no tuvo problemas en la infancia, representaba en el grupo metadona el (44.7%) siendo ligeramente superior (65.3%) en el grupo buprenorfina, aunque tampoco obtuvimos resultados estadísticamente significativos, (P=0.265).

**Tabla 37. Datos de autopercepción de los pacientes**

| Autopercepción                 | METADONA<br>N = 132, n (%) | SUBUXONE<br>N = 49, n (%) | P     |
|--------------------------------|----------------------------|---------------------------|-------|
| <b>Persona con autocontrol</b> |                            |                           |       |
| Si                             | 90 (68.2)                  | 34 (69.4)                 | 1.000 |
| No                             | 42 (31.8)                  | 15 (30.6)                 |       |
| <b>Persona agresiva</b>        |                            |                           |       |
| Si                             | 27 (20.5)                  | 7 (14.3)                  | 0.698 |
| No                             | 105 (79.5)                 | 42 (85.7)                 |       |
| <b>Persona sensible</b>        |                            |                           |       |
| Si                             | 113 (85.6)                 | 42 (85.7)                 | 1.000 |
| No                             | 19 (14.4)                  | 7 (14.3)                  |       |
| <b>Vida sexual</b>             |                            |                           |       |
| Buena                          | 41 (31.1)                  | 18 (36.7)                 | 0.815 |
| Regular                        | 35 (26.5)                  | 14 (28.6)                 |       |
| Mala                           | 29 (22.0)                  | 9 (18.4)                  |       |
| Mejorable                      | 27 (20.5)                  | 8 (16.3)                  |       |
| <b>Memoria</b>                 |                            |                           |       |
| Buena                          | 45 (34.1)                  | 20 (40.8)                 | 0.056 |
| Regular                        | 35 (26.5)                  | 20 (40.8)                 |       |
| Mala                           | 35 (26.5)                  | 6 (12.2)                  |       |
| Mejorable                      | 17 (12.9)                  | 3 (6.1)                   |       |
| <b>Infancia</b>                |                            |                           |       |
| Buena                          | 75 (56.8)                  | 34 (69.4)                 | 0.208 |
| Regular                        | 23 (17.4)                  | 9 (18.4)                  |       |

|                                 |           |           |              |
|---------------------------------|-----------|-----------|--------------|
| Mala                            | 24 (18.2) | 3 (6.1)   |              |
| Mejorable                       | 10 (7.6)  | 3 (6.1)   |              |
| <b>Lugar entre hermanos</b>     |           |           |              |
| Hijo único                      | 4 (3.0)   | 1 (2.0)   |              |
| Hijo mayor                      | 38 (28.8) | 20 (40.8) |              |
| Hijo medio                      | 25 (18.9) | 15 (30.6) | <b>0.040</b> |
| Hijo menor                      | 40 (30.3) | 11 (22.4) |              |
| Otros                           | 25 (18.9) | 2 (4.1)   |              |
| <b>Abusos físicos</b>           |           |           |              |
| Si                              | 28 (21.2) | 4 (8.2)   |              |
| No                              | 94 (71.2) | 38 (77.6) | 0.069        |
| NS/NC                           | 10 (7.6)  | 7 (14.3)  |              |
| <b>Problemas en la infancia</b> |           |           |              |
| Padres fallecidos               | 8 (6.1)   | 5 (10.2)  |              |
| Maltrato físico                 | 8 (6.1)   | 1 (2.0)   |              |
| Padres bebedores                | 5 (3.8)   | 2 (4.1)   |              |
| Padres separados                | 4 (3.0)   | 1 (2.0)   |              |
| Maltrato psicológico            | 4 (3.0)   | 0 (0.0)   |              |
| Abusos sexuales                 | 1 (0.8)   | 0 (0.0)   | 0.265        |
| Abandono                        | 1 (0.8)   | 0 (0.0)   |              |
| Otros                           | 5 (3.8)   | 2 (4.1)   |              |
| Ninguno                         | 59 (44.7) | 32 (65.3) |              |
| Combinados                      | 37 (28.0) | 6 (12.2)  |              |

---

N, número total de individuos; n, número de individuos que responden a un determinado ítem;  
NS/NC, No sabe / no contesta

### 7.13 ANÁLISIS GENÉTICO DEL POLIMORFISMO T897C (rs4906902) del gen GBRB3 DE LA SUBUNIDAD $\beta$ DEL RECEPTOR GABA-A

En cuanto a las terapias de tratamiento de deshabituación y mantenimiento, según la tabla 41, analizamos resultados según distribución genotípica en TT (silvestre), TC y CC (mutante) y su relación con el tratamiento de deshabituación (metadona o buprenorfina).

En cuanto a la población del estudio (tabla 41) pudimos observar que el genotipo TT, era el más abundante en ambas poblaciones tanto control como heroinómanos, y dentro de los adictos a la heroína mayor en el grupo buprenorfina (72.7%), que en el grupo metadona (55.5%), sin obtener diferencias estadísticamente significativas ( $P=0.135$ ).

**Tabla 41. Distribución genotípica según terapia de mantenimiento**

| Distribución Genotípica    | Terapias de mantenimiento |                        |              |                  |                 |              |            |              |
|----------------------------|---------------------------|------------------------|--------------|------------------|-----------------|--------------|------------|--------------|
|                            | Control Sanos             | Pacientes Heroínómanos | <i>p1</i>    | Metadona         | Buprenorfina    | <i>p2</i>    | <i>p3</i>  | <i>p4</i>    |
|                            | N = 108<br>n (%)          | N = 197<br>n (%)       | Pac vs Con   | N = 132<br>n (%) | N = 49<br>n (%) | Met vs Bup   | Met vs Con | Bup vs Con   |
| <b>TT (silvestre)</b>      | 58 (54.2)                 | 106 (59.6)             |              | 66 (55.5)        | 32 (72.7)       |              |            |              |
| <b>TC</b>                  | 33 (30.8)                 | 60 (33.7)              | 0.079        | 45 (37.8)        | 10 (22.7)       | 0.135        | 0.111      | 0.069        |
| <b>CC (mutante)</b>        | 16 (15.0)                 | 12 (6.7)               |              | 8 (6.7)          | 2 (4.5)         |              |            |              |
| <b>TT o TC</b>             | 91 (85.0)                 | 166 (93.3)             |              | 111 (93.3)       | 42 (95.5)       |              |            |              |
| <b>CC</b>                  | 16 (15.0)                 | 12 (6.7)               | <b>0.038</b> | 8 (6.7)          | 2 (4.5)         | 1.000        | 0.053      | 0.098        |
| <b>CC o TC</b>             | 49 (45.8)                 | 72 (40.4)              |              | 53 (44.5)        | 12 (27.3)       |              |            |              |
| <b>TT</b>                  | 58 (54.2)                 | 106 (59.6)             | 0.389        | 66 (55.5)        | 32 (72.7)       | <b>0.050</b> | 0.894      | <b>0.045</b> |
| <b>TC</b>                  | 33 (30.8)                 | 60 (33.7)              |              | 45 (37.8)        | 10 (22.7)       |              |            |              |
| <b>TT o CC</b>             | 74 (69.2)                 | 118 (66.3)             | 0.696        | 74 (62.2)        | 34 (77.3)       | 0.093        | 0.327      | 0.428        |
| <b>Alelo T (silvestre)</b> | 91 (85.0)                 | 166 (93.3)             | <b>0.038</b> | 111 (93.3)       | 42 (95.5)       | 1.000        | 0.053      | 0.098        |
| <b>Alelo C (mutante)</b>   | 49 (45.8)                 | 72 (40.4)              | 0.389        | 53 (44.5)        | 12 (27.3)       | <b>0.050</b> | 0.894      | <b>0.045</b> |

**Alelo T; alelo silvestre; Alelo C; alelo mutante**

Al centrarnos en los genotipos TT o TC y CC, según la tabla 41, se observó que la mayoría de la población tenía un genotipo TT o TC tanto en controles (85%), como en población adicta a la heroína, siendo en este grupo ligeramente superior (93.3%), con resultados estadísticamente significativos ( $P=0.038$ ). Al analizar los grupos de tratamiento de deshabituación, que para aquellos que estaban en tratamiento con buprenorfina, el genotipo TT o TC (95.5%) era superior que el CC (4.5%), al igual que aquellos en tratamiento con metadona para genotipo TT o TC (93.3%) y para el genotipo CC (6.7%), sin obtener resultados estadísticamente significativos.

Para los genotipos CC o TC y TT, no se observaron diferencias significativas entre la población control y los pacientes heroínómanos, aunque se pudo apreciar que el genotipo TT era ligeramente superior para ambos grupo respectivamente (54.4%) para los controles y (59.6%) en población adicta a heroína.



Finalmente, al analizar los alelos T (silvestre) y el alelo C (mutante) por separado, se puede observar según la tabla 41, que el alelo predominante tanto para los controles (85%), como para los casos (93.3%) corresponde con el alelo T y su frecuencia en ambos grupos duplicaba al del alelo C (45.8% y 40.4%, para ambos grupos respectivamente) con resultado estadísticamente significativos ( $P=0.038$ ).

En los pacientes del grupo control prácticamente la mitad de ellos tenían genotipo silvestre puro (54.2%) frente aquellos que tenían genotipo CC o TC (45.8%), sin obtener resultados significativos con ( $P=0.389$ ), sin embargo, se halló al compararlo con el grupo tratado con buprenorfina que la mayoría de éste tenía el genotipo TT, siendo en este caso con porcentajes superiores al grupo control, con diferencias estadísticamente significativas ( $P=0.045$ ), por lo que podemos afirmar que de los pacientes en tratamiento con buprenorfina un (72.7%) tienen un genotipo silvestre TT.

Al analizar los resultados del genotipo TC y CC, se aprecia un mayor porcentaje en aquellos tratados con metadona (37.8%) y (6.7%), frente al grupo tratado con buprenorfina (22.7%) y (4.5%), de ambos grupos respectivamente, siendo los resultados no significativos con ( $P=0.111$ ) y ( $P=0.069$ ), al parecer en este ítem, el genotipo no influye en la elección de tratamiento

Sin embargo, según la tabla 41, obtuvimos diferencias estadísticamente significativas, al comparar el grupo metadona frente a buprenorfina para dichos genotipos, encontrando el genotipo TT en más pacientes tanto en los tratados con metadona (55.5%), como en los tratados con buprenorfina (72.7%), siendo en este grupo más abundante, con una ( $P=0.050$ ), rozando la significación estadística.

También comparamos los grupos con genotipo TC frente el genotipo TT o CC, y aunque no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, se pudo observar que para todos los grupos, los genotipos predominantes eran los puros TT o CC, frente el heterocigoto TC.

Posteriormente, al estudiar el grupo metadona y buprenorfina, se observa que el alelo predominante también fue el silvestre T (93.3% y 95.5%), de ambos grupos respectivamente), sin resultados significativos.

En contraste, la frecuencia de pacientes con alelo T estudiada era mayor en el grupo de heroinómanos que en los controles, y un aumento que fue estadísticamente

significativo cuando los pacientes pertenecientes al grupo de buprenorfina (95.5%) fueron comparados con controles sanos (85%), ( $P=0.045$ ). Por lo que el análisis de los pacientes según la presencia o ausencia del alelo T, reveló una mayor frecuencia de dicho alelo en pacientes bajo tratamiento con buprenorfina.

#### **7.14 DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA DEPENDIENDO DE DOSIS DE METADONA CONSUMIDA**

En vista de estos resultados, se aplicó un análisis para valorar la influencia del genotipo (TT, CC, TC) y si había diferencias entre pacientes en tratamiento con metadona dependiendo de la dosis. Los resultados de este análisis se recogen en la tabla 42.

Este análisis implicó la estratificación de individuos TT, TC o CC. Los individuos con genotipo TT representaban un (53.3%) en los pacientes en tratamiento con baja dosis (<45mg/día), mientras en los que estaban con tratamiento a alta dosis (>45mg/día) presentaban una frecuencia mayor del genotipo silvestre (TT) (63.4%), sin obtener diferencias significativas ( $P=0.289$ ).

En contraste, según la tabla 42 el genotipo CC es minoritario para ambos grupos de tratamiento con metadona, siendo ligeramente superior en el grupo tratado con bajas dosis de metadona (10%) para los que se tratan con baja dosis y el (2.4%) de aquellos que se tratan con dosis >45mg/día.

Al comparar el genotipo TT o TC frente a CC, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas, pero se observa que casi la totalidad de los individuos presentan el genotipo TT o TC, un (90%) del grupo en tratamiento con baja dosis de metadona y un (97%) para aquellos que consumían altas dosis de metadona (>45 mg/día) como tratamiento de mantenimiento.

A continuación se analizó la presencia del genotipo CC o TC frente a TT, obteniendo que para pacientes en tratamiento con baja dosis y los resultados fueron prácticamente similares obteniendo para CC o TC (46.7%) frente un (53.3%) que representaba el genotipo TT. Sin embargo, para aquellos tratados con altas dosis, persistía un aumento del genotipo TT (63.4%), casi el doble que para el genotipo CC o TC, sin embargo tampoco obtuvimos resultados significativos ( $P=0.413$ ).

Además estudiamos la presencia entre el genotipo heterocigoto TC y el homocigoto para TT o CC, y aunque no se obtuvieron resultados significativos, se pudo observar que el genotipo homocigoto representaba el doble que el heterocigoto y de forma prácticamente similar para ambos grupos de tratamiento siendo un (63.6%) para pacientes en tratamiento de manteniendo con bajas dosis de metadona y un (65.9%) para los pacientes con altas dosis de metadona.

Finalmente, estudiamos la frecuencia alélica y su relación con la dosis de tratamiento, observando de nuevo que la presencia del alelo T (silvestre) está actualmente representado en la mayoría de los casos tanto para el grupo tratado con una dosis de metadona menor de 45mg/día, representando el 90.0% del total, y de aquellos tratados con más de 45mg/día de metadona representando un 97.6%, sin obtener resultados estadísticamente significativos, (P=0.236).

**Tabla 42. Distribución genotípica dependiendo dosis de metadona consumida**

| Distribución Genotípica | Pacientes Heroinómanos<br>N = 197 | Metadona N = 132                |                                 | P<br>Baja vs Alta |
|-------------------------|-----------------------------------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------|
|                         |                                   | Baja dosis <45 mg/día<br>N = 60 | Alta dosis >45 mg/día<br>N = 41 |                   |
|                         | n (%)                             | n (%)                           | n (%)                           |                   |
| TT (silvestre)          | 106 (59.6)                        | 32 (53.3)                       | 26 (63.4)                       | 0.289             |
| TC                      | 60 (33.7)                         | 22 (36.7)                       | 14 (34.1)                       |                   |
| CC (mutante)            | 12 (6.7)                          | 6 (10.0)                        | 1 (2.4)                         |                   |
| TT o TC                 | 166 (93.3)                        | 54 (90.0)                       | 40 (97.6)                       | 0.236             |
| CC                      | 12 (6.7)                          | 6 (10.0)                        | 1 (2.4)                         |                   |
| CC o TC                 | 72 (40.4)                         | 28 (46.7)                       | 15 (36.6)                       | 0.413             |
| TT                      | 106 (59.6)                        | 32 (53.3)                       | 26 (63.4)                       |                   |
| TC                      | 60 (33.7)                         | 22 (36.7)                       | 14 (34.1)                       | 0.835             |
| TT o CC                 | 118 (66.3)                        | 38 (63.3)                       | 27 (65.9)                       |                   |
| Alelo T (silvestre)     | 166 (93.3)                        | 54 (90.0)                       | 40 (97.6)                       | 0.236             |
| Alelo C (mutante)       | 72 (40.4)                         | 28 (46.7)                       | 15 (36.6)                       | 0.413             |

Alelo T; alelo silvestre; Alelo C; alelo mutante

En vista de estos resultados de la tabla 43, se aplicó un segundo análisis para evaluar la influencia de la homocigosis y heterocigosis de los alelos T y C, y si esto influía entre los pacientes tratados con metadona, según distintas dosis de tratamiento con metadona. Los resultados de este análisis se recogen en la tabla 43.

En este análisis se analizaron igualmente los diferentes genotipos de los pacientes (TT, CC y TC). Los dividimos según la dosis de tratamiento, observando que aquellos que consumen más dosis diaria (65mg y >90 mg) suponen el (85.7% y 83.3%, de ambos grupos respectivamente), el número de pacientes consumidores de estas dosis fue reducido, ello quizás influyó en que la diferencia no alcanzara significación estadística.

Cuando se consideraron individuos que presentaban el genotipo TT o TC frente a CC, se observó que el 100% de los que presentaban el genotipo TT o TC consumían más de 65.5mg diarios de metadona, y no se halló ningún paciente de los que presentaban genotipo mutante (CC), aunque el genotipo TT o TC apareció aumentado en aquellos pacientes que se trataban con más dosis de metadona diaria, dicho aumento no alcanzó diferencias estadísticamente significativas.

Cuando se analizó aquellos individuos que presentaban genotipo CC o TC (40.4%) frente a los que tenían genotipo TT (59.6%), se observó que los pacientes que menos dosis diaria de metadona consumen (<22.5mg/día), representan una frecuencia mayor con un genotipo TC o CC (60%), frente al TT (40%), sin embargo, los pacientes que más metadona consumen diariamente (65.5-90 mg/día) representan superioridad con el genotipo TT (85.7%), frente al genotipo TC o CC (14.3%), con resultados estadísticamente significativos ( $P=0.013$ ). Por lo que podríamos afirmar que los pacientes con genotipo TT tienen una terapia de mantenimiento y dehsabituación a la heroína con dosis mayor de metadona que los que presentan genotipo TC o CC.

Las frecuencias del genotipo TC y TT o CC, fue similar para el grupo que se trataba con menos de 22 mg/día de metadona (tabla 43) donde su distribución fue similar y por tanto, sin diferencias significativas.

Las comparaciones en el resto de grupos, según dosis diaria de metadona como tratamiento para la deshabituación a la heroína, se puede observar que predomina el genotipo TT o CC, frente al heterocigoto TC. Sin embargo, en el único grupo donde casi se roza la significación estadística ( $P=0.066$ ), fue al comparar aquellos que se trataban con menos de 22.5mg/día frente a los que lo hacían con (65.5mg/día-90mg/día) de metadona, seguimos observando que para el grupo que más dosis consume persiste genotipo homocigoto TT o CC (85.7%), frente al TC (14.3%).

Finalmente, se analizaron los alelos silvestre (T), y mutante (C), de forma aislada observando que el que aparece con más frecuencia entre los pacientes es el alelo T (93.3%) y en menor frecuencia el alelo C con un (40.3%). Vimos según la tabla 43, que al comparar aquellos que tomaban menos de 22.5mg/ día de metadona frente a los que seguían tratamiento con una mayor dosis (65.5-90 mg/día), obtuvimos de nuevo resultados estadísticamente significativos con una (P=0.013), observando que el alelo T se encuentra en el 90% y 100% de ambos grupo respectivamente, mientras el alelo C aparece con menor frecuencia en ambos grupos (60%), pero notablemente inferior para aquellos que consumían entre 65,5-90mg/día (14.3%), respectivamente.

**Tabla 43. Distribución genotípica dependiendo de dosis de metadona consumida**

| Distribución Genotípica | Pacientes heroínómanos<br>N = 197<br>n (%) | <22.5 mg/día<br>N = 20<br>n (%) | 22.5 - 45 mg/día<br>N = 47<br>n (%) | 45 - 65.5 mg/día<br>N = 14 | 65.5 - 90 mg/día<br>N = 14 | >90 mg/día<br>N = 6 | p1<br>22.5 vs >90 | p2<br>22.5 vs 65.5 – 90 | p3<br>22.5 vs 45 – 65 |
|-------------------------|--------------------------------------------|---------------------------------|-------------------------------------|----------------------------|----------------------------|---------------------|-------------------|-------------------------|-----------------------|
| TT (silvestre)          | 106 (59.6)                                 | 8 (40)                          | 25 (53.2)                           | 8 (57.1)                   | 12 (85.7)                  | 5 (83.3)            |                   |                         |                       |
| TC                      | 60 (33.7)                                  | 10 (50)                         | 18 (38.3)                           | 5 (35.7)                   | 2 (14.3)                   | 1 (16.7)            | 0.170             | 0.026                   | 0.615                 |
| CC (mutante)            | 12 (6.7)                                   | 2 (10)                          | 4 (8.5)                             | 1 (7.1)                    | 0 (0)                      | 0 (0)               |                   |                         |                       |
| TT o TC                 | 166 (93.3)                                 | 18 (90)                         | 43 (91.5)                           | 13 (92.9)                  | 14 (100)                   | 6 (100)             | 1.000             | 0.501                   | 1.000                 |
| CC o TC                 | 12 (6.7)                                   | 2 (10)                          | 4 (8.5)                             | 1 (7.1)                    | 0 (0)                      | 0 (0)               |                   |                         |                       |
| TT                      | 72 (40.4)                                  | 12 (60)                         | 22 (46.8)                           | 6 (42.9)                   | 2 (14.3)                   | 1 (16.7)            | 0.160             | 0.013                   | 0.487                 |
| TC                      | 106 (59.6)                                 | 8 (40)                          | 25 (53.2)                           | 8 (57.1)                   | 12 (85.7)                  | 5 (83.3)            |                   |                         |                       |
| TT o CC                 | 60 (33.7)                                  | 10 (50)                         | 18 (38.3)                           | 5 (35.7)                   | 2 (14.3)                   | 1 (16.7)            | 0.197             | 0.066                   | 0.495                 |
| CC                      | 118 (66.3)                                 | 10 (50)                         | 29 (61.7)                           | 9 (64.3)                   | 12 (85.7)                  | 5 (83.3)            |                   |                         |                       |
| Alelo T (silvestre)     | 166 (93.3)                                 | 18 (90)                         | 43 (91.5)                           | 13 (92.9)                  | 14 (100)                   | 6 (100)             | 1.000             | 0.501                   | 1.000                 |
| Alelo C (mutante)       | 72 (40.4)                                  | 12 (60)                         | 22 (46.8)                           | 6 (42.9)                   | 2 (14.3)                   | 1 (16.7)            | 0.160             | 0.013                   | 0.487                 |

**Alelo T; alelo silvestre; Alelo C; alelo mutante**

## 7.15 ANÁLISIS DEL POLIMORFISMO T897C (rs4906902) Y SU RELACIÓN CON LA ANSIEDAD EN EL PACIENTE HEROINÓMANO

Como muestra la (tabla 44), se relacionó el genotipo con la presencia o ausencia de ansiedad en el paciente heorinómano.

En primer lugar, en el grupo control. Se observó al comparar las frecuencias de genotipos, que el genotipo silvestre (TT) con un 54.2% fue superior al resto de genotipos TC (30.8%) y mutante (CC) (15.0%).

En este mismo grupo, persiste la superioridad en frecuencia del genotipo TT o TC (85%), frente la representación del genotipo mutante (CC) con un 15%.

Seguidamente analizamos el genotipo CC o TC que representa un 45.8%, al compararlo con el genotipo TT (54.2%).

Se aprecia de la misma forma que en las situaciones anteriores, el genotipo puro TT o CC supone el 69.2% de los controles al compararlo con el heterocigoto TC (30.8%).

Finalmente según la tabla 42, el grupo control con alelo T representa el 85% de la población frente el 45.8% que tienen el genotipo C.

La frecuencia del genotipo silvestre (TT) fue similar en pacientes heorinómanos con y sin ansiedad, y de forma minoritaria aparecía el genotipo mutante, sin obtener diferencias estadísticamente significativas ( $P= 0.542$ ).

En cuanto al genotipo TT o TC se aprecia en la mayoría de pacientes representado de forma ligeramente superior en aquellos pacientes con ansiedad (95.6%) frente a los que no la padecían (91.6%), sin embargo no se alcanzó resultados estadísticamente significativos.

Nuevamente, el genotipo homocigoto TT o CC fue prácticamente similar en ambos grupos según padecimiento de ansiedad (66.2%) o no (66.4%), este resultado fue el doble que el grupo heterocigoto TC donde los ansiosos representaba el (33.8%) y aquellos que no la padecían el (33.6%), sin obtener resultados significativos estadísticamente ( $P= 1.000$ ).

Finalmente, al analizar el alelo T (silvestre) y el alelo C (mutante), según la (tabla 44), podemos apreciar que de nuevo el alelo silvestre es mayoritario en pacientes sanos que padecen ansiedad (95.8%), y en aquellos que refieren no padecerla (91.6%), frente al alelo mutante (38% y 42.1%, para ambos grupos respectivamente), aunque tampoco se obtuvieron resultados estadísticamente significativos ( $P=0.642$ ).

**Tabla 44. Distribución genotípica en pacientes ansiosos y no ansiosos**

| <b>Distribución genotípica</b> | <b>Control sanos</b><br>N = 108<br>n (%) | <b>Ansiedad</b><br>N = 71<br>n (%) | <b>No ansiedad</b><br>N = 107<br>n (%) | <b>p1</b> |
|--------------------------------|------------------------------------------|------------------------------------|----------------------------------------|-----------|
| <b>TT (silvestre)</b>          | 58 (54.2)                                | 44 (62)                            | 62 (57.9)                              | 0.542     |
| <b>TC</b>                      | 33 (30.8)                                | 24 (33.8)                          | 36 (33.6)                              |           |
| <b>CC (mutante)</b>            | 16 (15.0)                                | 3 (4.2)                            | 9 (8.4)                                |           |
| <b>TT o TC</b>                 | 91 (85.0)                                | 68 (95.8)                          | 98 (91.6)                              | 0.367     |
| <b>CC</b>                      | 16 (15.0)                                | 3 (4.2)                            | 9 (8.4)                                |           |
| <b>CC o TC</b>                 | 49 (45.8)                                | 27 (38)                            | 45 (42.1)                              | 0.642     |
| <b>TT</b>                      | 58 (54.2)                                | 44 (62)                            | 62 (57.9)                              |           |
| <b>TC</b>                      | 33 (30.8)                                | 24 (33.8)                          | 36 (33.6)                              | 1.000     |
| <b>TT o CC</b>                 | 74 (69.2)                                | 47 (66.2)                          | 71 (66.4)                              |           |
| <b>Alelo T (silvestre)</b>     | 91 (85.0)                                | 68 (95.8)                          | 98 (91.6)                              | 0.367     |
| <b>Alelo C (mutante)</b>       | 49 (45.8)                                | 27 (38)                            | 45 (42.1)                              | 0.642     |

**Alelo T; alelo silvestre; Alelo C; alelo mutante**

## 7.16 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA DEL PACIENTE ADICTO A LA HEROÍNA Y DOSIS DIARIA DE HEROÍNA

En cuanto a la población del estudio, tabla 45, pudimos observar que el genotipo TT, sigue siendo el más abundante en ambas poblaciones tanto control como heroinómanos, y dentro de los adictos a la heroína mayor en el grupo que consumía menos de 0.25gr/ día (61.7%), que en el grupo con un consumo mayor 1.5gr (53.7%), sin obtener diferencias estadísticamente significativas.

Al analizar los resultados del genotipo TC y CC, se aprecia predominancia de genotipo TC en aquellos con un consumo diario de heroína mayor de 1.5gr (41.5%) y en controles (30.8%), sin embargo el genotipo CC predomina en aquellos con un consumo menor a 0.25gr/día (10%) frente al resto de grupos.

Al centrarnos en los genotipos TT o TC y CC, según la tabla 45, se observó que la mayoría de la población tenía un genotipo TT o TC tanto en controles suponía el (85%). Al analizar los grupos según la cantidad de heroína consumida, se observa que para aquellos que consumían menos de 0.25gr de heroína, el genotipo TT o TC (90.0%)

era superior que el CC (10%), al igual que aquellos que consumían más de 1.5gr/ diarios de heroína para el genotipo TT o TC (95.1%) y para el genotipo CC (4.9%), sin obtener resultados estadísticamente significativos.

Para los genotipos CC o TC y TT, no se observaron diferencias significativas entre la población control y los pacientes heroínómanos, aunque se pudo apreciar que el genotipo TT era prácticamente el doble en aquellos que su consumo diario era menor a 0.25gr, (61.7%), para el resto de grupos también era el porcentaje algo superior pero de forma menos marcada, en el grupo control (54.2%) y para la población que consumía más de 1.5gr/día de heroína (53.7%).

En los pacientes del grupo control prácticamente más de la mitad de ellos tenían genotipo silvestre puro (69.2%) frente aquellos que tenían genotipo TC (30.8%), del mismo modo, se halló al compararlo con el grupo que consumía heroína que la mayoría de éste tenía el genotipo TT o CC, siendo en este caso porcentajes similares para aquellos que consumían menos de 0.25gr/día (71.7%) y algo menos para aquellos que consumían igual o más de 1.50gr/día(58.5%), que aunque superior al genotipo TC (41.5%), los porcentajes no estaban muy distanciados como en el resto de población.

Finalmente, al analizar los alelos T (silvestre) y el alelo C (mutante) por separado, se puede observar según la tabla 45, que el alelo predominante tanto para los controles (85%), como para aquellos que consumían dosis menor 0.25gr/día (90.0%) y aquellos que consumían más de 1.5gr (95.1%) corresponde con el alelo T y su frecuencia en todos los grupos duplicaba al del alelo C (45.8%, 38.3% y 46.3%) para todos los grupos respectivamente.



**Tabla 45. Análisis relación distribución genotípica y dosis diaria de heroína**

| Distribución Genotípica | DOSIS DE HEROÍNA |                 |                 |
|-------------------------|------------------|-----------------|-----------------|
|                         | Control          | Dosis <= 0.25 g | Dosis >= 1.50 g |
|                         | N = 107<br>n (%) | N = 60<br>n (%) | N = 41<br>n (%) |
| TT (silvestre)          | 58 (54.2)        | 37 (61.7)       | 22 (53.7)       |
| TC                      | 33 (30.8)        | 17 (28.3)       | 17 (41.5)       |
| CC (mutante)            | 16 (15.0)        | 6 (10.0)        | 2 (4.9)         |
| TT o TC                 | 91 (85.0)        | 54 (90.0)       | 39 (95.1)       |
| CC                      | 16 (15.0)        | 6 (10.0)        | 2 (4.9)         |
| CC o TC                 | 49 (45.8)        | 23 (38.3)       | 19 (46.3)       |
| TT                      | 58 (54.2)        | 37 (61.7)       | 22 (53.7)       |
| TC                      | 33 (30.8)        | 17 (28.3)       | 17 (41.5)       |
| TT o CC                 | 74 (69.2)        | 43 (71.7)       | 24 (58.5)       |
| Alelo T (silvestre)     | 91 (85.0)        | 54 (90.0)       | 39 (95.1)       |
| Alelo C (mutante)       | 49 (45.8)        | 23 (38.3)       | 19 (46.3)       |

P-valores significativos de las comparaciones entre controles y cada uno de los grupos (sin aplicar la corrección de Bonferroni): NINGUNO. P-valores significativos de las comparaciones entre los grupos: NINGUNO

## 7.17 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA DEL PACIENTE ADICTO A LA HEROÍNA Y FRECUENCIA DE CONSUMO DIARIO DE HEROÍNA

En vista de estos resultados, se aplicó un análisis para valorar la influencia del genotipo (TT, CC, TC) y si había diferencias entre pacientes en frecuencia del consumo diario de heroína. Los resultados de este análisis se recogen en la tabla 46.

Este análisis implicó la estratificación de individuos TT, TC o CC. Los individuos con genotipo TT representaban más de la mitad en todos los casos, tanto en el grupo control (54.2%) como en los casos, los pacientes que consumen 1-2 veces/día (62%), los que consumen 3 veces/día representaban un porcentaje algo mayor (63.8%), y aquellos que consumían heroína 4 veces o más/día (55.6%). En contraste, según la tabla 46 el genotipo CC es minoritario para todos los grupos, suponiendo el 15% en el grupo control, para los que consumían 1-2 veces/día y 3 veces/día (8% y 8.5%,

respectivamente), siendo menor del 5% para aquellos que consumían 4 o más veces al día.

Al comparar el genotipo TT o TC frente a CC, se observa que casi la totalidad de los individuos presentan el genotipo TT o TC, un (92%) del grupo que consumía 1-2 veces/día, (91.5%) representa a los que consumían 3 veces/día y un (95.1%) para aquellos que consumían 4 ó más veces heroína al día, donde se obtuvieron valores significativos en las comparaciones entre controles y cada uno de los grupos ( sin aplicar la corrección de Bonferroni), ( $P=0.032$ ).

A continuación, se analizó la presencia del genotipo CC o TC frente a TT, obteniendo que para pacientes del grupo control y aquellos que consumían 4 o más veces al día heroína, los resultados fueron prácticamente similares obteniendo para CC o TC (45.8% y 44.4%, respectivamente para ambos grupos) frente un (38 % y 36.2%, respectivamente), que representaban a los grupos que consumían 1-2 veces / día y 3 veces / día, respectivamente.

Sin embargo, persistía un aumento del genotipo TT en todos los grupos que representaba casi el doble que para el genotipo CC o TC en aquellos grupos que consumían heroína 1-2 veces/día y 3 veces/día suponiendo el (62% y 63.8%, para ambos grupos respectivamente).

Además estudiamos la presencia entre el genotipo heterocigoto TC y el homocigoto para TT o CC, se pudo observar que el genotipo homocigoto representaba el doble que el heterocigoto y de forma prácticamente similar para todos los grupos de tratamiento siendo un (69.2%) para el grupo control, un (70%) para pacientes que consumen 1-2 veces/día heroína, un (72.3%) para aquellos que consumían 3 veces/día heroína y un (60.5%) para los pacientes que consumían 4 o más veces al día.

Finalmente, estudiamos los alelos de forma independiente y su presencia según la frecuencia de consumo diario, observando de nuevo que la presencia del alelo T está de forma casi constante en la mayoría de los casos representando el (85%) de los controles, y más del 90 % en el resto de grupos de consumo.

**Tabla 46. Análisis relación distribución genotípica y consumo promedio de heroína**

| Distribución Genotípica    | FRECUENCIA DE CONSUMO |                 |             |                |
|----------------------------|-----------------------|-----------------|-------------|----------------|
|                            | PROMEDIO DIARIA       |                 |             |                |
|                            | Control               | 1 – 2 veces/día | 3 veces/día | >= 4 veces/día |
|                            | N = 107               | N = 50          | N = 47      | N = 81         |
|                            | n (%)                 | n (%)           | n (%)       | n (%)          |
| <b>TT (silvestre)</b>      | 58(54.2)              | 31 (62.0)       | 30 (63.8)   | 45 (55.6)      |
| <b>TC</b>                  | 33(30.8)              | 15 (30.0)       | 13 (27.7)   | 32 (39.5)      |
| <b>CC (mutante)</b>        | 16(15.0)              | 4 (8.0)         | 4 (8.5)     | 4 (4.9)        |
| <b>TT o TC</b>             | 91(85.0)              | 46 (92.0)       | 43 (91.5)   | 77 (95.1)      |
| <b>CC</b>                  | 16(15.0)              | 4 (8.0)         | 4 (8.5)     | 4 (4.9)        |
| <b>CC o TC</b>             | 49(45.8)              | 19 (38.0)       | 17 (36.2)   | 36 (44.4)      |
| <b>TT</b>                  | 58(54.2)              | 31 (62.0)       | 30 (63.8)   | 45 (55.6)      |
| <b>TC</b>                  | 33(30.8)              | 15 (30.0)       | 13 (27.7)   | 32 (39.5)      |
| <b>TT o CC</b>             | 74(69.2)              | 35 (70.0)       | 34 (72.3)   | 49 (60.5)      |
| <b>Alelo T (silvestre)</b> | 91(85.0)              | 46 (92.0)       | 43 (91.5)   | 77 (95.1)      |
| <b>Alelo C (mutante)</b>   | 49(45.8)              | 19 (38.0)       | 17 (36.2)   | 36 (44.4)      |

P-valores significativos de las comparaciones entre controles y cada uno de los grupos (sin aplicar la corrección de Bonferroni):  
 Controles vs. >=4 veces para CC vs. TT+TC (p=0.032); Controles vs. >=4 veces para T vs. NO T (p=0.032)

## 7.18 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA DEL PACIENTE ADICTO A LA HEROÍNA Y EL CONSUMO DE OTRAS DROGAS

Podemos apreciar en la (tabla 47), se relacionó el genotipo con el consumo o no de otras drogas, la aparición del genotipo silvestre apareció con mayor frecuencia y de forma prácticamente similar tanto para los que consumían otras drogas como para los que no, y de forma minoritaria aparecía el genotipo mutante.

En cuanto al genotipo TT o TC se aprecia en la mayoría de pacientes representado de forma drásticamente superior tanto en pacientes que consumen drogas

(93%), como en los que no (94.7%), frente el genotipo CC para ambos grupos respectivamente (6.9% y 5.3% ).

Nuevamente, el genotipo homocigoto TT o CC fue prácticamente similar en ambos grupos según consumo de drogas (66%) o no (68.4%), este resultado fue el doble que el grupo heterocigoto TC donde los consumidores representaba el (40.9%) y aquellos que no (31.6%).

Finalmente, al analizar el alelo T (silvestre) y el alelo C (mutante), según la (tabla 47), podemos apreciar que de nuevo el alelo silvestre es mayoritario en pacientes no consumidores (94.7%), y en aquellos que sí consumían otras drogas (93.1%), frente al alelo mutante (36.8% y 40.9%, para ambos grupos respectivamente).

**Tabla 47. Análisis relación distribución genotípica y consumo de otras drogas**

| Distribución Genotípica | CONSUMO DE OTRAS DROGAS |                  |          |
|-------------------------|-------------------------|------------------|----------|
|                         | NO                      | SÍ               | <i>p</i> |
|                         | N = 19<br>n (%)         | N = 159<br>n (%) |          |
| TT (silvestre)          | 12 (63.2)               | 94 (59.1)        | 0.931    |
| TC                      | 6 (31.6)                | 54 (34.0)        |          |
| CC (mutante)            | 1 (5.3)                 | 11 (6.9)         |          |
| TT o TC                 | 18 (94.7)               | 148 (93.1)       | 1.000    |
| CC                      | 1 (5.3)                 | 11 (6.9)         |          |
| CC o TC                 | 7 (36.8)                | 65 (40.9)        | 0.809    |
| TT                      | 12 (63.2)               | 94 (59.1)        |          |
| TC                      | 6 (31.6)                | 54 (34.0)        | 1.000    |
| TT o CC                 | 13 (68.4)               | 105 (66.0)       |          |
| Alelo T (silvestre)     | 18 (94.7)               | 148 (93.1)       | 1.000    |
| Alelo C (mutante)       | 7 (36.8)                | 65 (40.9)        | 0.809    |

**Alelo T; alelo silvestre; Alelo C; alelo mutante**

### **7.19 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA DEL PACIENTE ADICTO A HEROÍNA Y EL CONSUMO DE DIFERENTES FÁRMACOS**

En cuanto a la relación entre la distribución genotípica del paciente adicto a la heroína y el consumo de diferentes fármacos, según la tabla 48, analizamos resultados según distribución genotípica en TT (silvestre), TC y CC (mutante) y su relación con el consumo de diferentes fármacos (benzodiacepina, antipsicóticos y ansiolíticos).

En cuanto a la población del estudio, tabla 48, pudimos observar que el genotipo TT, era el más abundante en pacientes que consumían además benzodiacepinas (71.4%) y correspondía a la mitad de la población (50%) de aquellos que además consumían ansiolíticos, sin obtener ningún paciente que además consumiera antipsicóticos.

Al analizar los resultados del genotipo TC, se aprecia un mayor porcentaje en aquellos que consumían además antipsicóticos, correspondiendo con el 100% de los pacientes, y el 50% del grupo que consumía ansiolíticos. El genotipo CC sólo apareció en el 14.3% de aquellos que además consumían benzodiacepinas. Al parecer, según los resultados, el genotipo no influye en el consumo de otros fármacos además de la heroína

Al centrarnos en los genotipos TT o TC y CC, según la tabla 48, se observó que la mayoría de la población tenía un genotipo TT o TC tanto en controles (85%), como en población adicta a la heroína que consumían metadona (89.1%) y los que consumían buprenorfina (100%), correspondiendo a la totalidad de los pacientes que consumían además antipsicóticos y ansiolíticos, y sólo el 85.7% en aquellos que consumían además benzodiazepinas. Sin embargo, el genotipo CC sólo aparecía en los controles (15%), en los que consumían metadona (10.9%), y en aquellos que además consumían benzodiacepina (14.3%).

Al analizar los genotipos CC o TC y TT, se pudo apreciar que el genotipo TT era ligeramente superior para ambos grupo respectivamente (54.2%) para los controles, (54.4%) en población adicta a heroína en tratamiento con metadona y para los que estaban en tratamiento con suboxone (66.7%). Además aparecía en el (71.4%) de los que además consumían benzodiacepinas y en el (50%) de los que consumían

ansiolíticos, sin embargo no se observó ningún caso de los que además tomaban antipsicóticos.

Sin embargo, según la tabla 48, al comparar los grupos que consumían los diferentes fármacos además de metadona y buprenorfina, se observó que el genotipo puro TT o CC se encuentra en mayor porcentaje en la mayoría de los grupos, salvo en el que consumía además ansiolíticos, donde no se encontró ningún paciente con dicho genotipo. Por el contrario el genotipo heterocigoto (TC), corresponde al 100% de los pacientes que además consumían antipsicóticos, al 50% de los que consumían ansiolíticos, siendo minoritario en el resto de grupos no alcanzando el 35% de población.

Finalmente, al analizar los alelos T (silvestre) y el alelo C (mutante) por separado, se puede observar según la tabla 48, que el alelo predominante tanto para los controles (85%), como para los casos que consumen metadona (89.1%) y los que consumen buprenorfina (100%) corresponde con el alelo T y su frecuencia en ambos grupos duplicaba e incluso triplicaba al del alelo C (45.8% , 40.4% y 33.3% para todos los grupos respectivamente), sólo representaba el (100%) para el grupo que además consumía antipsicóticos y el (50%) para aquellos que consumían ansiolíticos.

Por lo que el análisis de los pacientes según la presencia o ausencia del alelo T, reveló una mayor frecuencia de dicho alelo en pacientes que además consumían otros fármacos, y el alelo C aparecía con la misma frecuencia además en los que consumían antipsicóticos.

**Tabla 48. Análisis relación distribución genotípica y dosis diaria de heroína**

| Distribución genotípica | CONSUMO DE FÁRMACOS |                 |                |                 |                |                |
|-------------------------|---------------------|-----------------|----------------|-----------------|----------------|----------------|
|                         | Control             | Metadona        | Subuxone       | Benzodiacepinas | Antipsicóticos | Ansiolíticos   |
|                         | N = 107<br>n (%)    | N = 55<br>n (%) | N = 3<br>n (%) | N = 21<br>n (%) | N = 2<br>n (%) | N = 6<br>n (%) |
| <b>TT (silvestre)</b>   | 58 (54.2)           | 30 (54.5)       | 2 (66.7)       | 15 (71.4)       | 0 (0)          | 3 (50)         |
| <b>TC</b>               | 33 (30.8)           | 19 (34.5)       | 1 (33.3)       | 3 (14.3)        | 2 (100)        | 3 (50)         |
| <b>CC (mutante)</b>     | 16 (15.0)           | 6 (10.9)        | 0 (0)          | 3 (14.3)        | 0 (0)          | 0 (0)          |
| <b>TT o TC</b>          | 91 (85.0)           | 49 (89.1)       | 3 (100)        | 18 (85.7)       | 2 (100)        | 6 (100)        |
| <b>CC</b>               | 16 (15.0)           | 6 (10.9)        | 0 (0)          | 3 (14.3)        | 0 (0)          | 0 (0)          |

|                            |           |           |          |           |         |         |
|----------------------------|-----------|-----------|----------|-----------|---------|---------|
| <b>CC o TC</b>             | 49 (45.8) | 25 (45.5) | 1 (33.3) | 6 (28.6)  | 2 (100) | 3 (50)  |
| <b>TT</b>                  | 58 (54.2) | 30 (54.5) | 2 (66.7) | 15 (71.4) | 0 (0)   | 3 (50)  |
| <b>TC</b>                  | 33 (30.8) | 19 (34.5) | 1 (33.3) | 3 (14.3)  | 2 (100) | 3 (50)  |
| <b>TT o CC</b>             | 74 (69.2) | 36 (65.5) | 2 (66.7) | 18 (85.7) | 0 (0)   | 3 (50)  |
| <b>Alelo T (silvestre)</b> | 91 (85.0) | 49 (89.1) | 3 (100)  | 18 (85.7) | 2 (100) | 6 (100) |
| <b>Alelo C (mutante)</b>   | 49 (45.8) | 25 (45.5) | 1 (33.3) | 6 (28.6)  | 2 (100) | 3 (50)  |

P-valores significativos de las comparaciones entre controles y cada uno de los grupos (sin aplicar la corrección de Bonferroni):  
NINGUNO

## 7.20 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA DEL PACIENTE ADICTO A LA HEROÍNA Y GRADO DE ABSTINENCIA

Según la (tabla 49), se relacionó el genotipo con el grado de abstinencia, el genotipo silvestre apareció con mayor frecuencia y de forma prácticamente similar tanto para los que estaban en abstinencia como para los que no, y de forma minoritaria aparecía el genotipo mutante.

En cuanto al genotipo TT o TC se aprecia en la mayoría de pacientes representado de forma drásticamente superior tanto en pacientes que son abstinentes (93.2%), como en los que no (90.9%), frente al genotipo CC para ambos grupos respectivamente (6.8% y 9.1 %).

Nuevamente, el genotipo homocigoto TT o CC fue prácticamente similar en ambos grupos según abstinentes (67.5%) o no (70.5%), este resultado fue más del doble que el grupo heterocigoto TC donde los abstinentes representaba el (32.5%) y aquellos que no (29.5%).

Finalmente, al analizar el alelo T (silvestre) y el alelo C (mutante), según la (tabla 49), podemos apreciar que de nuevo el alelo silvestre es mayoritario en pacientes no abstinentes (90.9%), y en aquellos que sí son abstinentes a heroína (93.2%), frente al alelo mutante (38.6% y 39.3%, para ambos grupos respectivamente).

**Tabla 49. Análisis relación distribución genotípica y grado de abstinencia**

| Distribución genotípica | GRADO DE ABSTINENCIA |            |          |
|-------------------------|----------------------|------------|----------|
|                         | NO                   | SÍ         | <i>p</i> |
|                         | N = 44               | N = 117    |          |
|                         | n (%)                | n (%)      |          |
| TT (silvestre)          | 27 (61.4)            | 71 (60.7)  |          |
| TC                      | 13 (29.5)            | 38 (32.5)  | 0.858    |
| CC (mutante)            | 4 (9.1)              | 8 (6.8)    |          |
| TT o TC                 | 40 (90.9)            | 109 (93.2) | 0.737    |
| CC                      | 4 (9.1)              | 8 (6.8)    |          |
| CC o TC                 | 17 (38.6)            | 46 (39.3)  | 1.000    |
| TT                      | 27 (61.4)            | 71 (60.7)  |          |
| TC                      | 13 (29.5)            | 38 (32.5)  | 0.850    |
| TT o CC                 | 31 (70.5)            | 79 (67.5)  |          |
| Alelo T (silvestre)     | 40 (90.9)            | 109 (93.2) | 0.737    |
| Alelo C (mutante)       | 17 (38.6)            | 46 (39.3)  | 1.000    |

**Alelo T; alelo silvestre; Alelo C; alelo mutante**

## 7.21 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA DEL PACIENTE ADICTO A LA HEROÍNA Y ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS

Como muestra la (tabla 51), se relacionó la influencia del genotipo con el padecimiento o no de enfermedades psiquiátricas, el genotipo silvestre apareció con mayor frecuencia y de forma prácticamente similar tanto para el grupo control como para casos, de igual forma aunque algo superior para aquellos que sí padecían enfermedades psiquiátricas, y de forma minoritaria aparecía el genotipo mutante, aunque ligeramente superior en el grupo control (15%), frente los casos; independientemente que padecieran (4.7%) o no (9.7%) enfermedades psiquiátricas.

En cuanto al genotipo TT o TC se aprecia en la mayoría de pacientes representado de forma superior tanto en grupo control ( 85%) como en los casos, aquellos que padecen enfermedades psiquiátricas (95.3%) , como los que no padecían



(90.3%), frente el genotipo CC para los tres grupos respectivamente (15%, 4.7 % y 9.7%).

Nuevamente, el genotipo homocigoto TT o CC fue prácticamente similar para los tres grupos, control (85%), según si padecía enfermedad psiquiátrica (95.3%) o no (90.3%), este resultado fue el doble que el grupo heterocigoto TC donde los casos representaban el (30.8%), los que padecían enfermedad psiquiátrica (33%) y aquellos que no (34.7%).

Por último, al analizar el alelo T (silvestre) y el alelo C (mutante), según la (tabla 50), podemos apreciar que de nuevo el alelo silvestre es mayoritario en los tres grupos estudiados, para los casos (85%), pacientes sin enfermedad psiquiátrica (90.3%) y en aquellos que sí las padecían (95.3%), frente al alelo mutante (45.8%, 44.4% y 37.7%, respectivamente).

**Tabla 50. Análisis relación distribución genotípica y enfermedades psiquiátricas**

| Distribución genotípica    | ENFERMEDADES PSIQUIÁTRICAS |                 |                  |
|----------------------------|----------------------------|-----------------|------------------|
|                            | Control                    | NO              | SÍ               |
|                            | N = 107<br>n (%)           | N = 72<br>n (%) | N = 106<br>n (%) |
| <b>TT (silvestre)</b>      | 58 (54.2)                  | 40 (55.6)       | 66 (62.3)        |
| <b>TC</b>                  | 33 (30.8)                  | 25 (34.7)       | 35 (33.0)        |
| <b>CC (mutante)</b>        | 16 (15.0)                  | 7 (9.7)         | 5 (4.7)          |
| <b>TT o TC</b>             | 91 (85.0)                  | 65 (90.3)       | 101 (95.3)       |
| <b>CC</b>                  | 16 (15.0)                  | 7 (9.7)         | 5 (4.7)          |
| <b>CC o TC</b>             | 49 (45.8)                  | 32 (44.4)       | 40 (37.7)        |
| <b>TT</b>                  | 58 (54.2)                  | 40 (55.6)       | 66 (62.3)        |
| <b>TC</b>                  | 33 (30.8)                  | 25 (34.7)       | 35 (33.0)        |
| <b>TT o CC</b>             | 74 (69.2)                  | 47 (65.3)       | 71 (67.0)        |
| <b>Alelo T (silvestre)</b> | 91 (85.0)                  | 65 (90.3)       | 101 (95.3)       |
| <b>Alelo C (mutante)</b>   | 49 (45.8)                  | 32 (44.4)       | 40 (37.7)        |

DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS: Controles vs. Enf. Psi. Sí para CC vs. TT+TC (p=0.020); Controles vs. Enf. Psi. Sí para T vs. NO T (p=0.020)

## **7.22 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA DEL PACIENTE ADICTO A LA HEROÍNA Y SATISFACCIÓN CON EL TRATAMIENTO ACTUAL DE DESHABITUACIÓN**

En referencia a los resultados obtenidos a la (tabla 51), se relacionó el genotipo con la satisfacción o no, del tratamiento actual de deshabituación, el genotipo silvestre apareció con mayor frecuencia y de forma prácticamente similar tanto para los que estaban satisfechos con el tratamiento de deshabituación (60%) como para los que no (56.5%), De nuevo observamos que en menor proporción aparecía el genotipo heterocigoto y mutante, apreciándose que de forma ligeramente superior estos genotipos en aquellos que no estaban satisfechos con el tratamiento( 34.8% y 83.7% , para ambos grupos respectivamente) .

En cuanto al genotipo TT o TC, se aprecia en casi la totalidad de los pacientes y de forma ligeramente superior en aquellos que sí están contentos con el tratamiento de deshabituación (93.5%), frente el genotipo CC, el cual representa el (8.7%) de aquellos que no están satisfechos y el (6.5%) de los que sí lo están.

Al comparar el genotipo CC o TC frente a TT, se observa que predomina este último genotipo frente al mutante y heterocigoto para ambos grupos, sin embargo el porcentaje es mayor para aquellos que no están satisfechos con su tratamiento de deshabituación cuando el genotipo es CC o TC (43%), frente al (40%) que corresponde a aquellos con el mismo genotipo que sí lo están, con su tratamiento.

Por otro lado, el genotipo homocigoto TT o CC fue prácticamente similar en ambos grupos según satisfacción (66.5%) o no (65.2%) con el tratamiento a seguir, este resultado fue el doble que el grupo heterocigoto TC donde los no satisfechos representaban un porcentaje ligeramente mayor (34.8%), en comparación a aquellos que sí lo estaban (33.5%).

Finalmente, al analizar el alelo T (silvestre) y el alelo C (mutante), según la (tabla 51), podemos apreciar que de nuevo el alelo silvestre es mayoritario en pacientes que están satisfechos con su tratamiento (93.5%), y en aquellos que no están satisfechos el alelo predominante es el mutante (43.5%).

**Tabla 51. Análisis relación distribución genotípica y satisfacción con el tratamiento actual de deshabituación**

| Distribución genotípica | SATISFECHO CON TRATAMIENTO ACTUAL |                  | <i>p</i> |
|-------------------------|-----------------------------------|------------------|----------|
|                         | NO                                | SÍ               |          |
|                         | N = 23<br>n (%)                   | N = 155<br>n (%) |          |
| TT (silvestre)          | 13 (56.5)                         | 93 (60.0)        | 0.905    |
| TC                      | 8 (34.8)                          | 52 (33.5)        |          |
| CC (mutante)            | 2 (8.7)                           | 10 (6.5)         |          |
| TT o TC                 | 21 (91.3)                         | 145 (93.5)       | 0.656    |
| CC                      | 2 (8.7)                           | 10 (6.5)         |          |
| CC o TC                 | 10 (43.5)                         | 62 (40.0)        | 0.821    |
| TT                      | 13 (56.5)                         | 93 (60.0)        |          |
| TC                      | 8 (34.8)                          | 52 (33.5)        | 1.000    |
| TT o CC                 | 15 (65.2)                         | 103 (66.5)       |          |
| Alelo T (silvestre)     | 21 (91.3)                         | 145 (93.5)       | 0.656    |
| Alelo C (mutante)       | 10 (43.5)                         | 62 (40.0)        | 0.821    |

**Alelo T; alelo silvestre; Alelo C; alelo mutante**

### 7.23 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA DEL PACIENTE ADICTO A LA HEROÍNA Y LA ANSIEDAD

Centrándonos en los resultados obtenidos, podemos apreciar según la (tabla 52), donde se relacionó el genotipo con el padecimiento o no de ansiedad, el genotipo silvestre apareció con mayor frecuencia y de forma prácticamente similar tanto para el grupo control (54.2%) como para los casos que padecían ansiedad (57.9%) y los que no (62%) De forma minoritaria aparecía el genotipo mutante, aunque ligeramente superior en el grupo control (15%), frente los casos; independientemente que padecieran (4.2%) o no (8.4%) ansiedad.

En cuanto al genotipo TT o TC, se aprecia en la mayoría de pacientes de todos los grupos de población, representado de forma superior en aquellos que sí padecían ansiedad (95.8%). El genotipo CC se aprecia en menor proporción, pero de forma más

frecuente en los controles (15%), en comparación con los casos, independientemente de que padecieran (4.2%) o no (8.4%) ansiedad.

Al centrarnos en el genotipo CC o TC, se aprecia en la tabla 52 que dicho genotipo aparece prácticamente en la mitad de la población de los controles (45.8%), y de aquellos que no padecen ansiedad (42.1%); sin embargo, en aquellos que sí padecían ansiedad solamente se encuentra en un (38%), siendo el genotipo más frecuente en este caso el TT.

Nuevamente, el genotipo homocigoto TT o CC, fue prácticamente similar para los tres grupos, control (69.2%), según si padecía ansiedad (62%) o no (66.4%), este resultado fue más del doble que el grupo heterocigoto TC donde los controles representaban el (69.2%), los que padecían ansiedad (66.2%) y aquellos que no (66.4%).

Por último, al analizar el alelo T (silvestre) y el alelo C (mutante), según la (tabla 52), podemos apreciar que de nuevo el alelo silvestre es mayoritario en los tres grupos estudiados, para los controles (85%), pacientes sin enfermedad ansiosa (91.6%) y en aquellos que sí las padecían (95.8%), frente al alelo mutante (45.8%, 42.1% y 38%, respectivamente).

**Tabla 52. Análisis relación distribución genotípica y dosis diaria de heroína**

| Distribución genotípica | ANSIEDAD         |                  |                 |
|-------------------------|------------------|------------------|-----------------|
|                         | Control          | NO               | SÍ              |
|                         | N = 107<br>n (%) | N = 107<br>n (%) | N = 71<br>n (%) |
| <b>TT (silvestre)</b>   | 58 (54.2)        | 62 (57.9)        | 44 (62.0)       |
| <b>TC</b>               | 33 (30.8)        | 36 (33.6)        | 24 (33.8)       |
| <b>CC (mutante)</b>     | 16 (15.0)        | 9 (8.4)          | 3 (4.2)         |
| <b>TT o TC</b>          | 91 (85.0)        | 98 (91.6)        | 68 (95.8)       |
| <b>CC</b>               | 16 (15.0)        | 9 (8.4)          | 3 (4.2)         |
| <b>CC o TC</b>          | 49 (45.8)        | 45 (42.1)        | 27 (38.0)       |
| <b>TT</b>               | 58 (54.2)        | 62 (57.9)        | 44 (62.0)       |
| <b>TC</b>               | 33 (30.8)        | 36 (33.6)        | 24 (33.8)       |
| <b>TT o CC</b>          | 74 (69.2)        | 71 (66.4)        | 47 (66.2)       |

|                            |           |           |           |
|----------------------------|-----------|-----------|-----------|
| <b>Alelo T (silvestre)</b> | 91 (85.0) | 98 (91.6) | 68 (95.8) |
| <b>Alelo C (mutante)</b>   | 49 (45.8) | 45 (42.1) | 27 (38.0) |

DIFERENCIAS SIGNIFICATIVAS: CC vs. NO CC para ANSIEDAD vs. CONTROL (p = 0.026); T vs. NO T para ANSIEDAD vs. CONTROL (p = 0.026)

## 7.24 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE LA DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA DEL PACIENTE ADICTO A LA HEROÍNA Y TIPO DE ENFERMEDAD PSIQUIÁTRICA

Centrándonos en los resultados obtenidos, podemos apreciar según la (tabla 53), donde se relacionó el genotipo con tipo de enfermedad psiquiátrica que padecían (esquizofrenia, trastorno bipolar, ansiedad y depresión), el genotipo silvestre apareció con mayor frecuencia en todos los grupos, observando que aquellos que padecían trastorno bipolar (71.4%) y depresión (70%) el genotipo TT era más frecuente que en el resto de población. De forma minoritaria, aparecía el genotipo mutante, aunque ligeramente superior en el grupo control (15%), sin encontrar ningún caso en aquellos que tenían depresión ó trastorno bipolar.

En cuanto al genotipo TT o TC, se aprecia en la mayoría de pacientes de todos los grupos de población, representando la totalidad de aquellos que padecían trastorno bipolar o depresión. El genotipo CC, se aprecia en menor proporción, pero de forma más frecuente en los controles (15%) y en ningún caso en los que padecen depresión o trastorno bipolar.

Estudiamos seguidamente, el genotipo CC o TC, observando en la tabla 53 que dicho genotipo aparece prácticamente en la mitad de la población de los controles (45.8%), y de aquellos que padecen esquizofrenia (44.4%); sin embargo, el genotipo predominante en aquellos que padecen trastorno bipolar es nuevamente el genotipo TT el que corresponde con un (71.4%) y en la depresión representa un (70%) de la población.

Nuevamente, el genotipo homocigoto TT o CC fue prácticamente similar para todos los grupos, aunque de forma superior continúa apareciendo en aquellos que parecen trastorno bipolar (71.4%) y depresión (70%). El grupo heterocigoto TC se

observa en mayor porcentaje en los controles donde representaban el (30.8%) y de forma ligeramente superior a este grupo, en aquellos que padecían esquizofrenia (37%).

Por último, al analizar el alelo T (silvestre) y el alelo C (mutante), según la (tabla 53), podemos apreciar que de nuevo el alelo silvestre es mayoritario en todos los grupos pero supone el (100%) para los que padecen trastorno bipolar y depresión. Y el alelo C, está presente casi en la mitad de aquellos que padecen esquizofrenia (44.4%) y está presente en el (45.8%) del grupo control.

**Tabla 53. Análisis relación distribución genotípica y enfermedad psiquiátrica**

| Distribución Genotípica    | TIPO DE ENFERMEDAD PSIQUIÁTRICA |               |                   |                    |           |
|----------------------------|---------------------------------|---------------|-------------------|--------------------|-----------|
|                            | Control                         | Esquizofrenia | Trastorno bipolar | Ansiedad           | Depresión |
|                            | N = 107                         | N = 27        | N = 7             | N = 62             | N = 10    |
|                            | n (%)                           | n (%)         | n (%)             | n (%)              | n (%)     |
| <b>TT (silvestre)</b>      | 58 (54.2)                       | 15 (55.6)     | 5 (71.4)          | 39 (62.9)          | 7 (70.0)  |
| <b>TC</b>                  | 33 (30.8)                       | 10 (37.0)     | 2 (28.6)          | 20 (32.3)          | 3 (30.0)  |
| <b>CC (mutante)</b>        | 16 (15.0)                       | 2 (7.4)       | 0 (0)             | 3 (4.8)            | 0 (0)     |
| <b>TT o TC</b>             | 91 (85.0)                       | 25 (92.6)     | 7 (100)           | 59 (95.2)          | 10 (100)  |
| <b>CC</b>                  | 16 (15.0)                       | 2 (7.4)       | 0 (0)             | 3 (4.8) <b>a</b>   | 0 (0)     |
| <b>CC o TC</b>             | 49 (45.8)                       | 12 (44.4)     | 2 (28.6)          | 23 (37.1)          | 3 (30.0)  |
| <b>TT</b>                  | 58 (54.2)                       | 15 (55.6)     | 5 (71.4)          | 39 (62.9)          | 7 (70.0)  |
| <b>TC</b>                  | 33 (30.8)                       | 10 (37.0)     | 2 (28.6)          | 20 (32.3)          | 3 (30.0)  |
| <b>TT o CC</b>             | 74 (69.2)                       | 17 (63.0)     | 5 (71.4)          | 42 (67.7)          | 7 (70.0)  |
| <b>Alelo T (silvestre)</b> | 91 (85.0)                       | 25 (92.6)     | 7 (100)           | 59 (95.2) <b>b</b> | 10 (100)  |
| <b>Alelo C (mutante)</b>   | 49 (45.8)                       | 12 (44.4)     | 2 (28.6)          | 23 (37.1)          | 3 (30.0)  |

P-valores significativos de las comparaciones entre controles y cada uno de los grupos (sin aplicar la corrección de Bonferroni): a) p = 0.047, b) p = 0.047,

## **7.25 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE LA DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA DEL PACIENTE ADICTO A LA HEROÍNA Y TIEMPO DE ABSTINENCIA**

Al analizar los datos de la tabla 54, se puede apreciar que aquellos que tienen genotipo TT (silvestre) permanecieron mayor tiempo en abstinencia que el resto de grupos con una media en días $\pm$ SD (836 $\pm$ 1502). El segundo grupo que mantuvo una abstinencia mayor fueron aquellos que tenían genotipo CC (mutante) con una media $\pm$ SD(685 $\pm$ 1176), una tiempo muy similar a aquellos que tiene genotipo TC (639 $\pm$ 1075).

Por otro lado, en los genotipos TT o TC, seguimos observando que dicho genotipo representa mayor tiempo medio de abstinencia (757 $\pm$ 1343), que el genotipo CC (685 $\pm$ 1176).

Seguidamente, estudiamos los genotipos CC o TC, y se observa de nuevo que dichos genotipos están presentes en aquellos que estuvieron en abstinencia menor tiempo (646 $\pm$ 1075), en comparación con el genotipo TT, que representan a la población que estuvo más tiempo en abstinencia (836 $\pm$ 1502).

Según el genotipo TT o CC, representa de nuevo en aquellos que estuvieron mayor tiempo en abstinencia (821 $\pm$ 1465), y el genotipo TC está presente en aquellas personas que estuvieron menor tiempo de abstinencia (639 $\pm$ 1075).

Por último, analizamos los alelos por separado, vemos como el alelo T está presente en la población que tiene una media en días de abstinencia mayor (757 $\pm$ 1343), que aquellos que presentan en genotipo C (646 $\pm$ 1075).

**Tabla 54. Análisis relación distribución genotípica y dosis diaria de heroína**

|                                                  | TIEMPO MEDIO DE ABSTINENCIA (DÍAS) |
|--------------------------------------------------|------------------------------------|
| Distribución genotípica                          | Media $\pm$ SD                     |
| TT (silvestre)                                   | 836 $\pm$ 1502                     |
| TC                                               | 639 $\pm$ 1075                     |
| CC (mutante)                                     | 685 $\pm$ 1176                     |
| TT o TC                                          | 757 $\pm$ 1343                     |
| CC                                               | 685 $\pm$ 1176                     |
| CC o TC                                          | 646 $\pm$ 1075                     |
| TT                                               | 836 $\pm$ 1502                     |
| TC                                               | 639 $\pm$ 1075                     |
| TT o CC                                          | 821 $\pm$ 1465                     |
| Alelo T (silvestre)                              | 757 $\pm$ 1343                     |
| Alelo C (mutante)                                | 646 $\pm$ 1075                     |
| Alelo T; alelo silvestre; Alelo C; alelo mutante |                                    |

## 7.26 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE LA DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA DEL PACIENTE ADICTO A LA HEROÍNA Y NÚMERO DE ABANDONOS DEL PROGRAMA

Centrándonos en los resultados obtenidos, podemos apreciar según la (tabla 55), donde se relacionó el genotipo con el número de abandonos del programa (media $\pm$ SD), que prácticamente los tres grupos tienen la misma media de número de abandonos, sin embargo de forma ínfimamente menor se pudo observar que la población con el genotipo silvestre (TT), fue el que menor número de abandonos presentó (2.51 $\pm$ 4.27), seguido del genotipo TC con una media de (2.92 $\pm$ 5.14) y finalmente aquellos que presentaban el genotipo mutante (CC) tuvieron un mayor número de abandonos (2.67 $\pm$ 4.50).



Sin embargo, en cuanto al análisis de los alelos por separado, se aprecia que el alelo T está presente en aquellos que tuvieron mayor número de abandonos del programa de deshabituación ( $2.67 \pm 4.59$ ), a pesar de que el resultado fuese muy parecido a aquellos que presentan el alelo C ( $2.51 \pm 5.01$ ).

**Tabla 55. Análisis relación distribución genotípica y número de abandonos del programa**

| <b>Nº DE ABANDONOS DEL PROGRAMA</b> |                                  |
|-------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Distribución Genotípica</b>      | <b>Media <math>\pm</math> SD</b> |
| <b>TT (silvestre)</b>               | $2.51 \pm 4.27$                  |
| <b>TC</b>                           | $2.92 \pm 5.14$                  |
| <b>CC (mutante)</b>                 | $2.67 \pm 4.50$                  |
| <b>Alelo T(silvestre)</b>           | $2.67 \pm 4.59$                  |
| <b>Alelo C(mutante)</b>             | $2.51 \pm 5.01$                  |
| Diferencias significativas: NINGUNA |                                  |

## 7.27 ANÁLISIS DE LA RELACIÓN ENTRE LA DISTRIBUCIÓN GENOTÍPICA DEL PACIENTE ADICTO A LA HEROÍNA Y NÚMERO DE ABANDONOS DEL CAD

Al analizar los datos de la tabla 56, se puede apreciar que aquellos que tienen genotipo CC (mutante) tuvieron menor número de abandonos del CAD/UCA ( $1.75 \pm 2.38$ ) que aquellos que tenían genotipo TT (silvestre) presentando mayor número de abandonos ( $2.18 \pm 3.18$ ).

Por otro lado, en los genotipos TT o TC, presentaron también mayor número de abandonos del CAD/UCA con una media $\pm$ SD de ( $2.03 \pm 3.03$ ), en contraposición aquellos que presentan el genotipo CC presentaban menor número de abandonos del programa CAD/UCA ( $1.75 \pm 2.38$ ).

Posteriormente, estudiamos los genotipos CC o TC, se observa de nuevo que dichos genotipos están presentes en aquellos que estuvieron en tuvieron menor número de abandonos del CAD/UCA ( $1.76 \pm 2.68$ ), en comparación con el genotipo TT, que representan a la población que tuvo mayor número de abandonos ( $2.18 \pm 3.18$ ).

Seguidamente, analizamos aquellos que presentaron el genotipo TT o CC, observando que el número de abandonos en estos casos fue mayor ( $2.14 \pm 3.11$ ) que para el grupo con genotipo heterocigoto TC que presentaban una media de abandonos de ( $1.77 \pm 2.75$ ).

Por último, analizamos los alelos de forma individual, se aprecia que el alelo T está presente en la población que tiene un número de abandonos del CAD/UCA mayor ( $2.03 \pm 3.03$ ), que aquellos que presentan en alelo C ( $1.76 \pm 2.68$ ).

**Tabla 56. Análisis relación distribución genotípica y dosis diaria de heroína número de abandonos del CAD**

| <b>NÚMERO DE ABANDONOS CAD/UCA</b> |                                  |
|------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Distribución Genotípica</b>     | <b>Media <math>\pm</math> SD</b> |
| <b>TT (silvestre)</b>              | $2.18 \pm 3.18$                  |
| <b>TC</b>                          | $1.77 \pm 2.75$                  |
| <b>CC (mutante)</b>                | $1.75 \pm 2.38$                  |
| <b>TT o TC</b>                     | $2.03 \pm 3.03$                  |
| <b>CC</b>                          | $1.75 \pm 2.38$                  |
| <b>CC o TC</b>                     | $1.76 \pm 2.68$                  |
| <b>TT</b>                          | $2.18 \pm 3.18$                  |
| <b>TC</b>                          | $1.77 \pm 2.75$                  |
| <b>TT o CC</b>                     | $2.14 \pm 3.11$                  |
| <b>Alelo T (silvestre)</b>         | $2.03 \pm 3.08$                  |
| <b>Alelo C (mutante)</b>           | $1.76 \pm 2.68$                  |



---

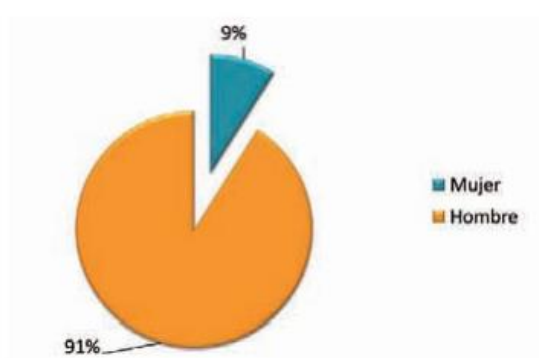
## DISCUSIÓN



Según nuestros resultados, la mayoría de pacientes incluidos eran en su mayoría hombres, españoles de etnia caucasoide, la edad media rondaba los 40 años donde las mujeres según nuestros datos eran algo más jóvenes que los hombres, al comparar con estudios previos (González A. y García I., 1999) se observa un aumento de la edad en el perfil del consumidor, con IMC dentro de la media.

## RELACIÓN HOMBRE/MUJER

**DISTRIBUCIÓN DE LA MUESTRA EN FUNCIÓN DEL SEXO**



**Figura 42.** Imagen extraída de Proyecto Hombre 2012

Según el estado civil, en su mayoría solteros, con estudios primarios, la mayoría vivían en zona urbana y estaban parados, según su estado judicial casi la mitad tenían una condena ya cumplida. La fuente de ingresos para la mayoría procedía de la familia seguidamente de sus empleos en aquellos que tuvieran. En comparación al análisis de datos extraídos (observatorio proyecto hombre sobre perfil de drogodependencia., 2012 y 2016) se ajusta bastante a nuestro perfil de paciente en el sureste español. Seguidamente mostramos datos extraídos del observatorio de proyecto hombre 2012.



## ESTADO CIVIL

**Figura 43.** Imagen extraída de Proyecto Hombre 2012

En relación a otros estudios e investigaciones, atendido a los antecedentes familiares de los pacientes participantes en nuestro estudio, se observa que la mayoría sí tienen antecedentes familiares de consumo pero en general no refirieron antecedentes familiares psiquiátricos.

Los consumidores de heroína en tratamiento de deshabituación consideran que gozan de una buena salud en líneas generales. Sin embargo en relación al tratamiento actual de deshabituación no estaban nada contentos.



**Figura 44.** Imagen extraída de Proyecto Hombre 2012

En relación a la principal fuente de ingresos de nuestros pacientes, tal y como se observa en **figura 45** fueron muy similares a los porcentajes obtenidos del informe de

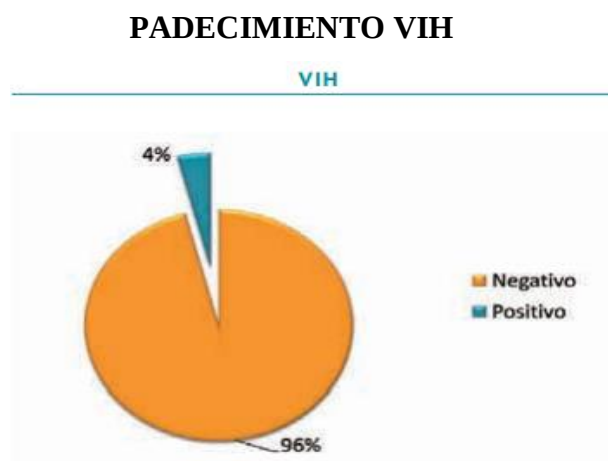


Proyecto Hombre de 2012, donde casi un tercio de la población estudiada, obtenía ayudas de su familia, seguido del empleo, paro y prestaciones sociales. Figura 45.

**Figura 45.** Imagen extraída de Proyecto Hombre 2012.

El análisis de las

enfermedades infecciosas en nuestros pacientes, muestra que alrededor de un 26.8% padecen VHC, mientras tan sólo el 3.6% son VIH positivo. Nuestros datos son muy parecidos a los estudios previos obtenidos por el observatorio proyecto hombre 2016, donde se observa que aunque la infección por VIH sigue siendo menor a la del VHC, el porcentaje es superior que en nuestro estudio, suponiendo el VIH un 31.4% y VHC un 62.9% (Gimeno Escrig C. y col., 1993).



**Figura 46.** Imagen extraída de Proyecto Hombre 2012

Al estudiar las características previas de patrón de consumo de heroína en los pacientes incluidos en nuestro estudio, se observa que la edad media de inicio de consumo de heroína ronda los  $20 \pm 8$  años (media  $\pm$  DT), siendo el inicio del consumo de otras drogas a los  $17.6 \text{ años} \pm 6,5$  (media  $\pm$  DT) en nuestra cohorte de pacientes.

Datos muy similares se observaron al comparar ciudades de España como Madrid, Barcelona y Sevilla durante los años 2001-2003 (De la Fuente de Hoz L. y col., Rev Esp Salud Pública 2005; 79:475-491), observándose además que el patrón de consumo en estas ciudades españolas es muy parecido al de nuestro estudio, donde la heroína consumida con mayor frecuencia es la heroína marrón o Brown sugar.

Generalmente la vía de consumo de heroína fue fumada, ya que fue utilizada por casi la mitad de nuestra población, muy por debajo de los datos obtenidos en la ciudad de Madrid donde la vía fumada representaba un 77.7% y en Barcelona un 92.8%. Con respecto a 1195 y 2003, se observa un descenso de la inyección para administrarse drogas, un 20% de los jóvenes usuarios de heroína nunca se había inyectado drogas (De la Fuente de Hoz L. y col., 2005).



Nuestros datos indican que la mayoría de pacientes consumían diariamente heroína más de tres veces al día, representando el 42% de los pacientes del estudio. Al comparar la frecuencia de consumo con otros estudios, ellos valoran la frecuencia de consumo en días por semana, siendo el consumo diario el más representativo, suponiendo casi la mitad de los pacientes, al igual que nuestros datos.

En nuestro estudio los pacientes incluidos consumidores de heroína, previamente a ser sometidos al tratamiento de deshabituación, generalmente lo hacían con dosis mayores de 0.25gr de heroína al día. Y además casi el 100% consumían otras drogas. Datos similares fueron también descritos por Gamella y Álvarez Roldán., 1995.

En cuanto al tratamiento inicial para la deshabituación a la heroína, según nuestros resultados muestran que el 85.8% iniciaron un tratamiento con metadona frente al 10.2% que lo hizo con buprenorfina. Los datos al finalizar el estudio, mostraron que el tratamiento para la deshabituación a la heroína había disminuido para el grupo metadona en un 67% y el grupo buprenorfina había aumentado a un 24.9% de los pacientes en deshabituación. Sin estar totalmente deshabituados, intento transmitir la idea de que el tratamiento de deshabituación con buprenorfina está en constante crecimiento frente al tratamiento de deshabituación con metadona.

Además en pacientes toxicómanos con frecuencia, aparece el síndrome de abstinencia al suprimir el consumo continuado de la sustancia de abuso. En el tratamiento de síndrome de abstinencia a opioides frecuentemente se recurre a programas que incluyen la administración controlada de opioides, además de apoyo psicológico importante. Para el tratamiento de adicciones como son el tabaco, alcohol o la cocaína se emplean otro tipo de terapias que incluyen tanto tratamiento de soporte como farmacológico. Por lo que no existe ningún tipo de terapia unificada que trate todas las adicciones al mismo tiempo. Esto supone un severo problema dado que frecuentemente las personas drogodependientes practican el policonsumo de sustancia adictivas (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmaceúticos).

Si nos centramos en el tratamiento de la adicción a sustancias opioides, el programa de mantenimiento con metadona (PMM) es utilizado como tratamiento de primera línea. Sin embargo, la tendencia parece ser que enfoca a tratar al paciente con buprenorfina e ir disminuyendo la deshabituación con metadona.

En nuestro estudio, tiempo medio de tratamiento de deshabituación actual fue de  $52.6 \pm 72.1$  meses, frente a otros estudios cuyo tiempo medio de deshabituación incluyendo sólo la deshabituación con metadona fue de 10 años (Calvo García F. y col., 2014).

En cuanto a la autopercepción de los pacientes en su mayoría se describían como personas con autocontrol, pacíficas, sensibles con buena vida sexual, una buena memoria e infancia, que no habían sufrido abusos físicos y en su mayoría ocupaban el último lugar entre sus hermanos. A diferencia de los resultados obtenidos en otros estudios, donde los pacientes en tratamiento de deshabituación a heroína sostienen tener una peor salud física y psicológica (Iraurgi Castillo I. y col., 2014).

El tratamiento de mantenimiento con metadona y buprenorfina es probablemente la forma de tratamiento más evaluada de entre los tratamientos de abuso a drogas y continúa incitando controversia profesional y política.

El consumo y la dependencia de opiáceos se asocian con una serie de problemas médicos, legales y psicosociales. Una persona es tributaria de entrar en tratamiento con metadona o buprenorfina si los daños sociales e individuales, relacionados con su consumo de opiáceos, se van a reducir durante el tratamiento de mantenimiento.

Puede que no sea siempre adecuado tratar a los pacientes con metadona, ya que la acción de la buprenorfina es más segura en caso de sobredosis y con menos posibilidades de ser desviado al mercado negro de los opiáceos puros. Facilita una fase de abstinencia más fácil que la metadona que es un agonista opiáceo y debido a ello podría tener más riesgo de recaída. Numerosas experiencias positivas ya han sido demostradas en países como Francia y Portugal, y es una terapia alternativa a la dependencia a opiáceos (Mattick y col., Ward y col., 1998). Al igual que los resultados de nuestro estudio.

El tratamiento con buprenorfina es realmente el utilizado por los pacientes que quieren terminar con la adicción a la heroína. Por el contrario con la metadona, no ocurre nada si consumes heroína a la vez que estás en tratamiento de deshabituación. La mayoría de pacientes tiene recaídas, y para ellos es más seguro tratarse con metadona por dicho motivo.

La metadona como hemos explicado a lo largo de la investigación presenta como principal ventaja un bajo grado de tolerancia; sin embargo, actúa como agonista de los receptores opioides generando un problema de dependencia. Es por ello que para conseguir la eliminación total de la abstinencia es necesario emplear, además, otros programas que incluyan la buprenorfina y la naltrexona, un agonista parcial y un antagonista respectivamente (Nor Ilyani Mohamed Nazar. y col., 2014).

El análisis del estado civil de los pacientes en relación con el tratamiento de deshabituación muestra un mayor porcentaje de divorciados en pacientes con tratamiento con metadona frente aquellos que siguen un tratamiento con buprenorfina, donde son superiores los grupos de solteros y casados. Nuestros resultados son similares a los resultados obtenidos en pacientes en tratamiento de metadona de otros estudios (Carles March Cerdá y col., 2006), (Fernández y Miranda, J.J. y col., 2001). Sin embargo, no se han encontrado datos respecto a los pacientes en tratamiento con buprenorfina, que aún es una vía por estudiar.

Según el sexo de los pacientes en relación con el tratamiento de deshabituación, observamos que las mujeres eligen más un tratamiento con metadona, al contrario que los hombres cuyo porcentaje es más elevado en el grupo de tratamiento con buprenorfina.

En cuanto a la residencia, los pacientes en tratamiento de deshabituación refieren vivir en regiones urbanas frente a rurales. También se observa que los pacientes en tratamiento con metadona tienen un nivel de estudios secundarios o de formación profesional, sin embargo en la mayoría de estudios publicados al contrario de nuestros resultados los pacientes en tratamiento con metadona no tienen estudios o tienen estudios primarios (Carles March Cerdá y col., 2006), (Fernández y Miranda, J.J. y col., 2001), frente los pacientes que prefieren tratarse con buprenorfina cuyos estudios son generalmente primarios o universitarios.

El análisis del nivel de estudios en cada uno de los grupos de tratamiento (metadona o buprenorfina) analizados en nuestro estudio, se puede apreciar que los tratados con metadona son en su mayoría son obreros no cualificados siendo similar a los datos encontrados en otros estudios, (Fernández y Miranda, J.J. y col., 2001), (Carles March Cerdá y col., 2006), sin embargo, aquellos en tratamiento con buprenorfina tienen una profesión de obrero semicualificado o de técnico medio.

En cuanto a la situación laboral y su relación con el tratamiento de deshabituación, se obtiene como resultado estadísticamente significativo ( $P<0.025$ ) que la mayoría de pacientes sin empleo corresponden al grupo de metadona (Carles March Cerdá y col., 2006), (Fernández y Miranda, J.J. y col., 2001), mientras un mayor porcentaje que trabaja sigue tratamiento con buprenorfina para la deshabituación.

Al centrarnos en la principal fuente de ingresos de los pacientes en tratamiento de deshabituación, observamos según nuestros resultados que la mayoría de pacientes en tratamiento con buprenorfina lo obtienen de su empleo seguidamente de su familia. Sin embargo, los que siguen tratamiento con metadona (Carles March Cerdá y col., 2006), en su mayoría tienen una ayuda social, donde se obtuvieron resultados estadísticamente significativos ( $P<0.022$ ). Es de suponer, que los pacientes en tratamiento con buprenorfina tienen más apoyo familiar y además está reinsertados en la sociedad puesto que conservan su trabajo. La buprenorfina se dispensa de forma farmacéutica y no es necesario acudir a centros de desintoxicación para obtenerla como la metadona ni seguir controles de sobredosis. Por lo que tiene más flexibilidad horaria y por tanto, la buprenorfina evita el absentismo laboral.

Por tanto, observamos que los pacientes con una situación insuficiente de ingresos pertenece al grupo que sigue tratamiento con metadona (Carles March Cerdá y col., 2006), frente a los que tiene ingresos suficientes que refieren en su mayoría seguir tratamiento con buprenorfina, con resultados estadísticamente significativo ( $P<0.003$ ).

Por último en cuanto a la situación judicial de los pacientes que siguen tratamiento con metadona (Carles March Cerdá y col., 2006), se observó que éstos tenían juicios pendientes y condenas cumplidas, frente a los que seguían tratamiento con buprenorfina que referían no tener antecedentes judiciales, con resultados estadísticamente significativos ( $P<0.001$ ).

En relación a la calificación de salud de los pacientes incluidos en nuestro estudio casi la mitad de ellos ya sigan un tratamiento con buprenorfina o metadona para la deshabituación, refieren tener una buena salud, sin embargo más de la mitad afirmaron padecer una enfermedad psiquiátrica. Entre los pacientes del grupo metadona se observó que el padecimiento de esquizofrenia dobla en porcentajes a aquellos que se tratan con buprenorfina. Sin embargo, para los que están bajo tratamiento con buprenorfina la enfermedad psiquiátrica más frecuente es la ansiedad. A pesar de que no

se encontraron resultados significativos para estas afirmaciones, si se obtuvieron para el resultado de tratamiento psiquiátrico en pacientes con buprenorfina donde cerca del 60% afirmaban seguir un tratamiento específico para ello, frente al grupo metadona de los cuales el 60% afirmaba no seguir ningún tratamiento psiquiátrico aunque lo necesitaran, ( $P < 0.044$ ). Por lo que podemos decir con esta afirmación que los pacientes del grupo buprenorfina son más adherentes a dicho tratamiento que los del grupo metadona, que aunque precisan tratamiento para sus enfermedades psiquiátricas no se tratan.

Sin embargo en otros estudios no se obtuvo relación entre el tratamiento de deshabituación y la adherencia al tratamiento para enfermedades psiquiátricas. Puede ser por limitaciones en dichos estudios por falta de población incluida o tiempo de seguimiento durante dichos estudios (Doménech Ibáñez M.I., 2015).

También encontramos resultados estadísticamente significativos en lo referente al padecimiento de enfermedades infecciosas. Según nuestros resultados, podemos afirmar que los pacientes en tratamiento con buprenorfina padecen menos enfermedades infecciosas que aquellos que siguen tratamiento de deshabituación con metadona. Siendo el contagio para el VIH el contagio en el grupo metadona prácticamente el doble que para el grupo buprenorfina, aunque la infección por VHC sea la enfermedad infecciosa más frecuente para ambos grupos. Numerosos estudios demuestran que los tratamientos de mantenimiento con metadona contribuyen significativamente a la disminución del consumo de opiáceos ilegales (G. Lanz y col., 1997; West y col., 2000; Barnett y col., 2001) a la reducción del contagio de enfermedades como el VIH y el VHC (Marsch., 1998; Gibson y col., 1998; Gibson y col., 199; Farrell y col., 2000).

Según los antecedentes familiares del consumo de drogas, la mayoría del grupo metadona refieren tener antecedentes familiares de consumo. En relación a los antecedentes familiares de enfermedades psiquiátricas la mayoría de ambos grupos de tratamiento afirmó no tener, sin embargo no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos, por lo que no se puede afirmar que exista una relación entre antecedentes de enfermedad psiquiátrica y el tratamiento de deshabituación. Similares resultados se obtuvieron en otro estudio (Doménech Ibáñez M.I., 2015).

Según nuestros resultados, el motivo de inclusión en los programas de deshabituación fue voluntario en la mayoría de los casos. De todos aquellos que

comenzaron un tratamiento inicial de metadona para la deshabituación, actualmente un 94.7% sigue con el mismo tratamiento, y un 69.4% cambió al tratamiento con buprenorfina, y aquellos que iniciaron su tratamiento con buprenorfina sólo un 2.3% actualmente cambió su tratamiento por metadona para la deshabituación a opiáceos y diez veces más son aquellos que continúan utilizando actualmente la buprenorfina en un 30.6%. Obteniendo resultados estadísticamente significativos ( $P < 0.001$ ), por lo que podemos afirmar que a pesar de que el tratamiento inicial de deshabituación en la mayoría de los casos fue de metadona, se observa un aumento en aquellos que son tratados con buprenorfina, a medida que pasa el tiempo de deshabituación.

Otro dato estudiado, fue el tiempo medio de abstinencia en días, para ambos grupos de tratamiento, aunque se pudo ver según los resultados que para el grupo metadona los pacientes parecían ser más abstinentes, no se obtuvo significación estadística, por lo que no se puede afirmar que haya relación entre el tratamiento de deshabituación y el tiempo medio de abstinencia.

Además también obtuvimos resultados significativos ( $P < 0.008$ ), para el tiempo medio necesario para la deshabituación a la heroína con ambos tratamientos, donde se observa que el tiempo es menor para el grupo bajo tratamiento con buprenorfina que para aquellos que están bajo tratamiento con metadona. Por lo que se puede afirmar que los pacientes en tratamiento con buprenorfina se deshabituaron antes a la heroína que aquellos que toman metadona, sin embargo no se encontraron estudios similares.

Según el estudio, los pacientes de ambos grupos en general refieren tener una buena calidad de vida con sus tratamientos, estar satisfechos con su dosis y afirmaron que no necesitaban o no acudían a ayudas psicológicas individuales ni grupales, aunque para estos ítems no obtuvimos resultados estadísticamente significativos, por lo que no podemos relacionar el tipo de tratamiento de deshabituación con dichas características encontrando los mismos resultados en otros estudios realizados en la provincia de Alicante, donde tampoco obtuvieron resultados estadísticamente significativos (Reno RR y col., 1993) (González Rodríguez A. y col., 1994) (Ryan CF. Y col., 1996) (Gimeno C. y col., 2002) (Iraurgi Castillo I., 2002).

Analizando los resultados obtenidos, observamos que la edad de inicio para el consumo de heroína, de heroína con fármacos y el policonsumo, fue más temprana ligeramente para aquellos que en la actualidad siguen tratamiento con metadona, sin

embargo no se puede afirmar que guarde relación con el tratamiento de deshabituación, puesto que no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos. Resultados similares fueron obtenidos en otros estudios (Gimeno C. y col., 2002).

El tiempo entre el inicio del consumo de la heroína y el inicio del tratamiento de deshabituación, según los datos obtenidos, para el grupo en tratamiento con buprenorfina fue mayor que para los tratados con metadona, sin obtener significación estadística. Además tampoco se han encontrado estudios donde se analice y compare entre metadona y buprenorfina en este caso.

Otros resultados estudiados fue el tipo de heroína más consumida entre ambos grupos (Brown sugar), mismos resultados se obtuvieron para el tratamiento con metadona en otros estudios (Gimeno C. y col., 2002). Y la dosis diaria de consumo de heroína en gramos es la más frecuente para ambos grupos de 0.25gr/día, y para cantidades mayor de 1.5gr/día es más frecuente la cantidad consumida en el grupo metadona con respecto a los tratados con buprenorfina. Resultados similares para metadona se observaron en otros estudios (Gimeno C. y col., 2002). Sin obtener resultados estadísticamente significativos.

En otros estudios a diferencia del anterior donde mencionábamos que al vía mas frecuente era la fumada, en este caso es la inhalada, aunque en nuestro estudio no se observaron resultados estadísticamente significativos, en otros si se encontró relación entre el tratamiento de metadona y el consumo de heroína mediante inhalación como método de consumo más frecuente entre estos pacientes (Gimeno C. y col., 2002).

Centrándonos en la frecuencia de consumo diario de heroína, según nuestros resultados se puede afirmar que había relación entre el grupo de tratamiento de deshabituación (metadona y buprenorfina), y la frecuencia de consumo de heroína en el pasado. Para aquellos que se tratan con metadona, se observó que la frecuencia de consumo con anterioridad era más de 3 veces al día, y para los que estaban en tratamiento con buprenorfina los resultados muestran una frecuencia menor de consumo de heroína al día en el pasado, con resultados estadísticamente significativos ( $P < 0.005$ ). (Gimeno C. y col., 2002).

Al estudiar la relación entre las variables de autopercepción del paciente y su relación con el tratamiento de deshabituación a heroína (metadona o buprenorfina). Los

pacientes de ambos grupos por lo general, respondieron que se autodefinían como personas con autocontrol, no agresivas, sensibles, con una buena vida sexual y que no habían tenido problemas durante su infancia (maltratos físicos, psicológicos...) aunque no se pueden afirmar dichas consideraciones puesto que no obtuvimos resultados significativamente estadísticos.

Por el contrario, para las respuestas obtenidas en cuanto a la autovaloración de la memoria, si se obtuvieron resultados estadísticamente significativos ( $P < 0.0056$ ), y se puede afirmar que la mayoría de ambos grupos de tratamiento consideran tener una buena memoria, pero aquellos que siguen tratamiento con metadona refieren tener una mala memoria o mejorable en el doble de casos, que aquellos que siguen tratamiento con buprenorfina.

Cuando nos centramos en el lugar que ocupaban los pacientes bajo tratamiento con metadona entre sus hermanos, obtuvimos que la mayoría eran los menores de la familia y aquellos que estaban bajo tratamiento con buprenorfina ocupaban los lugares de hermano mayor o mediano, con resultados estadísticamente significativos ( $P < 0.004$ ).

Al analizar si los pacientes en tratamiento de deshabituación, sufrieron abusos físicos, la mayoría de ambos grupos contestaron no haber sufrido abusos. Pero si cabe mencionar, casi rozando la significación estadística ( $P < 0.069$ ), que aproximadamente un 20% del grupo metadona si refirieron haber sufrido abusos físicos, frente el 8% del grupo bajo tratamiento con buprenorfina.

En la mayoría de enfermedades de alta prevalencia, como es el caso de las adicciones influyen factores genéticos y no genéticos que interactúan afectando al fenotipo. Desde el punto de vista genético, este tipo de rasgos se conocen como complejos y el componente genético subyacente a los mismos, sigue siendo una tarea complicada. Sin embargo, existen estudios que sugieren que tanto los test como el perfil genético podrían ser útiles para determinar el riesgo de adicción a sustancias y el riesgo de desarrollar una adicción y poder actuar de forma preventiva.

La adicción a los opiáceos es un fenómeno, como hemos mencionado con anterioridad, complicado que además tiene un componente metabólico y psicológico. Es importante tratar ambos aspectos de este estado. Es un estado en el que el paciente tiende a recaer por lo que se debería hacer una valoración detallada de este riesgo antes



de tomar la decisión de parar la prescripción del tipo de tratamiento de deshabituación al paciente.

Algunos investigadores concluyen que el proceso de neuroadaptación que ocurre en el cerebro durante periodos prolongados de consumo de opiáceos puede ser muy difícil de revertir en todos los casos. Cambios sutiles en el propio sistema endorfinico del cuerpo puede ser un factor contribuyente a la recaída natural en la dependencia a opiáceos (Nerwman., 1998).

Recientemente, han aparecido novedades en el tratamiento de deshabituación a la heroína, fármacos como la buprenorfina. En este estudio intentamos averiguar que tratamiento se adaptaría mejor según el perfil genético y sociodemográfico de cada paciente para una deshabituación a la heroína de manera efectiva y temprana. En este estudio intentamos relacionar mediante el estudio genético del polimorfismo T897C (rs4906902) del gen GBRB3 de la subunidad  $\beta$  del receptor GABA-A y características sociodemográficas la base subyacente para decidir la elección del tratamiento de deshabituación a los opioides en función de su genética, además de actuar como nivel preventivo (Gamm y cols., 2004). Puesto que actualmente no se siguen criterio para iniciar uno u otro tratamiento, y los facultativos dejan nacer la inercia terapéutica, ya que es un campo desconocido y en vías de estudio.

Todas las sustancias susceptibles de causar drogodependencias activan los sistemas de refuerzo. Hasta el momento se han observado polimorfismos y se han determinado sus marcadores en los genes responsables de la expresión de los siguientes receptores relacionados con los sistemas de recompensa: receptores para la dopamina de los subtipos D1, D2, D3 y D4. De todos ellos son los variantes del gen del receptor para la dopamina D2 las más estudiadas en términos de frecuencia de presentación en drogodependientes y grupos control y las que pudrían ser las primeras implicadas en la expresión de algún carácter que predispusiera las drogodependencias (J. Am., 1990).

En una investigación se han utilizado marcadores de las variantes del gen del receptor para la dopamina D2 y una muestra amplia de familias, no se han encontrado asociación entre alcoholismo y los marcadores (Alco Clin Exp Res., 1998)

Por lo tanto no hay un acuerdo en relación con el impacto de las variantes genéticas del gen de los receptores para la dopamina D2 en las drogodependencias. En

caso de que alguna variante del gen estuviera implicada, su acción tendría que ser complementada por otras variantes genéticas o factores ambientales.

En este sentido, se ha publicado la asociación de las variantes de los genes de los receptores para la dopamina D2 y D1 en fumadores es más alta que en el grupo control, sugiriendo una interacción entre ambas variantes (Mol Psychiatry., 1997).

En el apartado de resultados, se realizó un estudio retrospectivo genético entre individuos sanos y pacientes adictos a heroína en tratamiento de deshabituación con metadona ó buprenorfina. En ambos grupos de pacientes, se comparó el análisis genético del polimorfismo T897C (rs4906902) del gen GBRB3 de la subunidad  $\beta$  del receptor GABA-A, y sus posibles combinaciones alélicas, además de su relación con características socio-culturales, todo ello con la finalidad de observar si esta familia de genes poligénicos guardan alguna relación con el beneficio del paciente en cuanto la elección terapéutica al inicio de la deshabituación a la heroína.

En cuanto a las investigaciones de la asociación de los marcadores para los polimorfismos de los genes en otros elementos del sistema de refuerzo, son menos numerosas. Y no hemos encontrado ninguna que relacione el polimorfismo T897C (rs4906902) del gen GBRB3 de la subunidad  $\beta$  del receptor GABA-A, con la dependencia o tratamiento de deshabituación a opiáceos. En otros estudios se ha encontrado una mayor presencia del marcador del polimorfismo del gen para el receptora de dopamina D4 en heroinómanos que en el grupo control (Mol Psychiatry., 1997).

Por esta razón en nuestro estudio, hemos analizado la distribución genética del polimorfismo T897C (rs4906902) del gen GBRB3 de la subunidad  $\beta$  del receptor GABA-A, y sus relaciones con características del paciente con el fin de conocer si está guarda relación con el tratamiento de deshabituación a la heroína, bien sea con metadona o buprenorfina.

Cabe destacar a inexistencia de estudios previos que analicen los repertorios polimórficos de dicho gen en pacientes heroinómanos en tratamiento de deshabituación. Nuestros resultados muestran diferencias en las frecuencias de genes entre controles y aquellos en tratamiento con metadona o buprenorfina, según ciertas características analizadas que iremos desarrollando a continuación.

Analizamos la distribución genotípica, en función de los tres genotipos TT (silvestre), CC (mutante) y TC (heterocigoto). Nuestros resultados muestran, que al analizar la terapia de mantenimiento, por una parte un aumento del genotipo TT o TC en pacientes heroínómanos y la presencia del genotipo homocigoto CC en una proporción mayor que en los controles, observándose diferencias estadísticamente significativas ( $P < 0.038$ ).

Por otro lado, se observó al comparar los pacientes en tratamiento con metadona con los controles, que el genotipo TT o TC se encontraba en mayor proporción en los que seguían tratamiento con metadona, siendo esta diferencia estadísticamente significativa ( $P < 0.053$ ). Y al comparar los pacientes en tratamiento con buprenorfina también demuestran nuestros resultados con una ( $P < 0.098$ ), casi rozando la significación estadística que está presente el genotipo TT o TC en mayor proporción que en los controles. Por lo que parece indicar que el genotipo TT o TC está en mayor proporción en aquellos que siguen tratamiento con metadona al comparar con controles.

Además observamos al comparar ambas líneas de tratamiento que para los pacientes que siguen tratamiento con metadona, el genotipo TT es el más frecuente, pero está más presente entre los que se tratan con buprenorfina, sin embargo al analizar el genotipo CC, se aprecia como en aquellos que siguen tratamiento con metadona la presencia de dicho genotipo es mayor que en aquellos que toman buprenorfina, con una ( $P < 0.050$ ).

Al comparar el grupo control con el grupo buprenorfina, se observa con resultados estadísticamente significativos ( $P = 0.045$ ), que el genotipo TT está presente en ambos grupos, siendo más representativo en aquellos en tratamiento con buprenorfina.

Esto parece indicar que la presencia del alelo T está en mayor proporción en individuos adictos con una ( $P = 0.038$ ) y que siguen tratamiento de deshabituación con buprenorfina. Siendo el alelo C el mayoritario en pacientes sanos ó adictos que siguen tratamiento con metadona ( $P < 0.050$ ).

Seguidamente analizamos la distribución genotípica en relación a la dosis diaria de metadona como tratamiento de deshabituación. Los datos mostraron según franjas de dosis, resultados estadísticamente significativos. Al comparar aquellos que consumían

una dosis diaria (<22.5g) frente a los que consumían dosis más elevadas (65.5-90g/día de metadona). En el resto de franjas no se hallaron resultados significativos, aunque los datos muestran un aumento del genotipo silvestre (TT) en aquellos consumidores de grandes cantidades diarias de metadona (>45g/día).

Podemos observar que el genotipo TC está presente en mayor proporción en aquellos que consumen <22.5g/día de metadona respecto al resto de dosis de consumo, mostrando resultados estadísticamente significativos ( $P=0.026$ ). El genotipo CC o TC sigue estando presente en los pacientes con menor dosis de consumo de metadona diaria ( $P=0.013$ ). Y el alelo C, según nuestros resultados con una ( $P=0.013$ ) está presente en los consumidores de menor cantidad de metadona (<22.5g/día). Por lo que podemos afirmar que el alelo C se halla en relación al alelo T, en superioridad en los menores consumidores de metadona diaria (<22.5g).

También analizamos la distribución genotípica en relación a la presencia o ausencia de ansiedad en adictos en relación con controles. Y aunque no se observaron diferencias significativas, se pudo apreciar en los resultados que de forma más frecuente el genotipo TT seguía siendo el más representado en ambos grupos. Aunque el genotipo mutante estaba mayor representado en pacientes sanos. Por otro lado, tampoco obtuvimos resultados significativos en la comparativa de pacientes sanos con los consumidores de heroína según la dosis diaria ( $\leq 0.25g$  ó  $\geq 1.5g$ ). A pesar de que los datos mostrados son similares a los del principio, puesto que el genotipo TT está presente en pacientes consumidores de grandes cantidades de heroína diaria. Frente el genotipo CC mayor representado en los controles.

Sin embargo, al relacionar la distribución genotípica y la frecuencia de consumo diario de heroína, si obtuvimos resultados significativos. Donde al comparar los controles sanos con los adictos a heroína y su frecuencia de consumo, observamos que el genotipo TC es el más representativo en los adictos consumidores con una frecuencia mayor o igual a 4 veces/día, la presencia del genotipo TT es prácticamente similar en ambos grupos (controles y grandes consumidores de heroína según frecuencia) estando ligeramente representado de forma superior en grandes consumidores. Y según nuestro resultados podemos afirmar que el genotipo CC se encuentra en el grupo control en mayor proporción que en el resto de grupos con una ( $P=0.032$ ). Por lo que el genotipo

CC se aprecia más en sanos que en heroínómanos, y menos si el consumo de heroína era superior a 4 veces al día.

De forma similar que en el resto de resultados analizados con anterioridad, el alelo T está presente de forma significativa en aquellos grandes frecuentadores de consumo diario de heroína con ( $P=0.032$ ), siendo el alelo C el representativo en el grupo control sano. El alelo T parece tener cierta presencia en los pacientes más adictos y más consumidores de heroína.

Estudiamos también cierta relación entre la genética y el policonsumo de drogas y sustancias, y aunque el genotipo TT parece mostrar mayor presencia en los pacientes no politoxicómanos, no se obtuvieron resultados estadísticamente significativos.

El análisis del polimorfismo y el consumo de diferentes fármacos entre los adictos a heroína en tratamiento con metadona o suboxone, no mostraron resultados significativos, por lo que no se puede relacionar el genotipo con uno u otro tratamiento de deshabituación y el consumo de otros fármacos. Se aprecia que el genotipo TT está mayormente representado en los que siguen tratamiento con buprenorfina, cabe destacar que la totalidad de los pacientes que presentaban el genotipo TC consumían buprenorfina y antipsicóticos. Al analizar la frecuencia alélica se observa como el alelo T está presente en el 100% de los consumidores de suboxone, ansiolíticos y antipsicóticos.

Tampoco se obtuvieron resultados significativos al relacionar la genética estudiada de los pacientes adictos con el grado de abstinencia, por lo que no podemos concluir que este polimorfismo predisponga al paciente adicto a ser más o menos abstinentes a las recaídas una vez comenzado el tratamiento de deshabituación. Aunque los resultados muestran que aquellos que poseían un genotipo TT referían generalmente, tener menos abstinencia que los que presentaban el resto de variantes genéticas estudiadas.

Al comparar con otros estudios en el caso concreto del alcohol, se distinguió entre personas que controlaban el consumo y las que no eran capaces de hacerlo, comenzando a considerarse como enfermos (Jellinek, 1960) y con una predisposición genética al alcoholismo. En años posteriores se mostró que la causa del alcoholismo o

el consumo de drogas era múltiple (Edwards., 2012) basándose en un modelo explicativo biopsicosocial (Melchert., 2015).

Otra característica analizada entre los pacientes fue el comparar el grupo control con los adictos según padecían o no enfermedad psiquiátrica atendiendo a su perfil genético. Y se obtuvieron resultados significativos en la comparación del genotipo CC frente al TT o TC, donde los pacientes controles presentaban en su mayoría un genotipo CC frente a los adictos que padecían enfermedades psiquiátricas los cuales en su mayoría el genotipo presentado fue el TT o TC, con un ( $P=0.020$ ). Por lo que podemos afirmar según nuestros resultados que el genotipo CC está más presente en controles que en adictos, y que el genotipo TT o TC puede ser que aquellos que lo presenten en su ADN, tengan tendencia a padecer enfermedades psiquiátricas además de su adicción a la heroína.

Además según los resultados obtenidos al analizar el alelo T o no T, se obtiene con una ( $P=0.020$ ) que dicho alelo es el más frecuente en todos los grupos estudiados, estando mayoritariamente presente en los adictos que padecían enfermedades psiquiátricas. Por lo que se puede afirmar, que de nuevo el alelo T guarda alguna relación con el padecimiento de enfermedades psiquiátricas y la adicción a la heroína.

En relación con los resultados obtenidos según la distribución genética y su relación con la satisfacción de los adictos a la heroína con su tratamiento actual de deshabituación. No se obtuvieron resultados estadísticamente significativos, por lo que no podemos afirmar ni desmentir que guarde relación la variación genética estudiada con la satisfacción con el tratamiento de buprenorfina vs metadona. Aunque los resultados muestran que aquellos que presentan el genotipo CC o TC están menos satisfechos con su tratamiento de deshabituación actual, que los que presentan el genotipo TT. Otros estudios muestran que la adicción como mejor se conceptualiza es como una enfermedad aunque reconocen que no todos los que consumen drogas se hacen adictos y considerando además que el mejor tratamiento es aquel que combina medicación con terapia conductual (O'Brien y McLellan., 1996).

Donde si se observaron resultados significativos, fue al comparar el grupo control con la presencia o ausencia del padecimiento de ansiedad en pacientes adictos a la heroína. De nuevo observamos con una ( $P=0.026$ ), que el genotipo CC está presente en el grupo control, el genotipo TT o TC en los que sí la padecían. En este caso,

podemos decir que el genotipo CC persiste en personas sanas, sin adicciones y sin padecimiento de ansiedad.

Además al analizar los alelos por separado, el alelo T se muestra con resultados estadísticamente significativos ( $P=0.026$ ) en aquellos adictos a la heroína que referían padecer ansiedad, por lo que la tendencia parece ser que aquellos que presentan un genotipo influido por el alelo T, tienen tendencia a ser adictos y padecer ansiedad de forma simultánea. La decisión de consumo drogas es voluntaria, pero cuando se convierte en abuso de drogas, la capacidad individual de ejercer autocontrol se vuelve sumamente deficiente. Ello lo achacan a cambios cerebrales que afectan al juicio, toma de decisiones, aprendizaje, memoria y control del comportamiento, lo que conlleva a conductas compulsivas y destructivas que resultan de la adicción. Además consideran los factores genéticos sólo contribuyen del 40 al 60% de la vulnerabilidad a la adicción e indican que con frecuencia el abuso de drogas lleva a la aparición de distintos trastornos mentales (E. Becoña., 2016).

Además de analizar los estados de ansiedad y su posible relación con la genética y la adicción a la heroína, estudiamos otro tipo de enfermedades psiquiátricas presentes en los pacientes de nuestro estudio como fue la esquizofrenia, el trastorno bipolar y la depresión, y en función del genotipo las comparamos entre ella. Para demostrar si el tener cierto genotipo hacía que un paciente tuviera mayor o menor tendencia a desarrollar cierto tipo de enfermedad psiquiátrica. Y en función de nuestros resultados se observó con una ( $P=0.047$ ) que el genotipo CC está representado en el 15% de los controles siendo nula su presentación en los adictos con padecimiento de trastorno bipolar o ansiedad, y está presente en el 7.4% de los esquizofrénicos adictos a heroína y en el 4.8% de aquellos que padecían depresión.

Por otra parte, al analizar la presencia del alelo T, se observa que está presente en la totalidad de adictos padecían trastorno bipolar y ansiedad ( $P=0.047$ ). Estando menor representado en los controles y aquellos adictos que referían padecer esquizofrenia o depresión. Según estos resultados, se puede afirmar que a los pacientes sanos en relación con los adictos y el padecimiento de enfermedades psiquiátricas, se les podría adjudicar de forma mayoritaria un genotipo CC y el alelo T estaría presente de forma significativa en aquellos adictos con depresión. El análisis del tiempo medio de abstinencia (días), se observa que los pacientes con genotipo TT muestran mayor

tiempo sin recaídas, es decir mayor tiempo de abstinencia que el resto de genotipos. Al igual que la presencia de alelo T, los datos muestran que los pacientes refieren estar mayor tiempo en abstinencia. Por otra parte, el análisis del número de abandonos del programa de deshabituación según la distribución genética del polimorfismo muestra que los pacientes con genotipo TT presentan menor tasa de abandonos, que los pacientes que presentan el resto de combinaciones en su genotipo TC o CC.

En un futuro será necesario el estudio de diferentes polimorfismos en la zona promotora y resto de secuencia génica para entender la regulación de la expresión génica de GABRB3 y en última instancia de la proteína del receptor GABA-A. Además, sería interesante examinar la asociación con otras variantes genéticas que codifiquen a las diferentes subunidades que configuran el receptor GABA y que podrían modular la actividad dopaminérgica en la neurona postsináptica en individuos con susceptibilidad a la heroína. Para el análisis de expresión de GABRB3 se podría emplear la cuantificación de ARNm mediante una Q-PCR o PCR cuantitativa. Posteriormente se podría comprobar que se expresa el ARNm y la proteína a través de un Western Blot. Además, se podrían poner en marcha ensayos de actividad promotora como ya realizaron Chen y colaboradores (2014).





---

## CONCLUSIONES



1. El perfil del paciente consumidor de heroína se trata mayoritariamente de hombres, con alto porcentaje de problemas familiares y de pareja. La mayor parte son solteros y no conviven apenas con los hijos. Un gran porcentaje de convivencia lo hacen en medios protegidos e inestables. Además perciben sus ingresos de familia, pensiones y ayuda social. Son pacientes con alto porcentaje de delitos cometidos y experiencia en prisión.
2. Al diferenciar los dos grupos de tratamiento de deshabituación, se pudo afirmar con resultados estadísticamente significativos, que aquellos que siguen tratamiento con metadona tienen mayor tasa de desempleo, menos ayuda por parte de familiares, ingresos insuficientes y antecedentes judiciales. Frente aquellos que toman buprenorfina, los cuales obtienen la mayoría de sus ingresos de sus empleos o familia, por lo que podrían tener más apoyo familiar y además no tienen antecedentes penales en su mayoría.
3. La mayoría de nuestros pacientes refieren no tener antecedentes familiares psiquiátricos, pero sí antecedentes familiares de consumo (sobre todo aquellos que en la actualidad consumen metadona).
4. Atendiendo a la salud de los participantes en el estudio, referían gozar de una buena salud. Siendo la enfermedad psiquiátrica más frecuente entre los pacientes la ansiedad. También se pudo observar que al distinguir los dos grupos de tratamiento, el padecer esquizofrenia abundaba entre aquellos tratados con metadona. Al centrarnos en las enfermedades infecciosas, podemos afirmar con resultados estadísticamente significativos ( $P < 0.0025$ ) casi la mitad de los participantes no padecían enfermedad alguna, sobretodo aquellos que en la actualidad se trataban con buprenorfina. Según los resultados, más del doble de pacientes que se tratan con metadona en la actualidad, padecía VIH y VHC, al compararlos con los que siguen tratamiento con buprenorfina. . Puede ser debido al menor uso de administración de heroína por vía intravenosa en la actualidad. Y todas las campañas de prevención de contagio de dichas enfermedades, que en épocas posteriores se desconocía.
5. Según las respuestas de nuestros cuestionarios, se aprecia que la edad media de inicio de consumo de heroína es alrededor de los 20 años, aunque previamente habían probado otro tipo de drogas. Se observa que la edad de inicio de consumo para el grupo metadona fue algo menor que para aquellos que están bajo tratamiento con buprenorfina. Y el tiempo medio antes de comenzar el

tratamiento de deshabituación fue aproximadamente de 6 años en la mayoría de los casos, siendo la inclusión en los programas de deshabituación voluntaria en la mayoría de los casos.

6. La dosis de heroína diaria consumida, son en la mayoría de los casos mayores de 0.25gr, se observó que los grandes consumidores de heroína diaria en el pasado correspondían con los que actualmente siguen un tratamiento con metadona (sin obtener resultados significativos).
7. Al analizar la frecuencia de consumo, cuando el consumo de heroína superaba más de tres ocasiones al día, si se puede afirmar con una  $P < 0.005$ , que se trataba en su mayoría de pacientes que en la actualidad seguían tratamiento con metadona. Y aquellos que con anterioridad consumían de forma menos frecuente, en la actualidad su tratamiento de deshabituación era la buprenorfina.
8. Se puede afirmar que el tratamiento inicial de deshabituación en la mayoría de los casos fue la metadona, básicamente porque hace años no se conocía la buprenorfina. Muchos de los que consumían metadona cambiaron a buprenorfina durante su tratamiento de deshabituación, y fueron muy poquitos lo que lo hicieron al contrario ( $P < 0.001$ ). Los pacientes que desde un principio comenzaron con el tratamiento con buprenorfina, son pacientes jóvenes.
9. En cuanto al tratamiento estudiado, se puede decir, que los pacientes en tratamiento con buprenorfina son pacientes más cumplidores con su tratamiento y con mayor adherencia al mismo, que aquellos que están bajo tratamiento con metadona.
10. Además aquellos que siguen tratamiento con buprenorfina al parecer podrían tener más apoyo por parte de los familiares. Cuando el ingreso procedían de familiares se observa que la mayoría consumen buprenorfina (28.6%) frente a los que consumían metadona (19.7%) no existiendo diferencias estadísticamente significativas. El tratamiento con buprenorfina es realmente el utilizado por los pacientes que quieren terminar con la adicción a la heroína, ya que es incompatible con el consumo de opiáceos debido a sus efectos secundarios de carácter mortal. Por el contrario con la metadona, no ocurre nada si consumes heroína a la vez que estás con el tratamiento de deshabituación. La mayoría de pacientes tiene recaídas, y para ellos es más seguro tratarse con metadona por dicho motivo.

11. Se aprecia que los que están en tratamiento de deshabituación con buprenorfina tardan menos en conseguir la deshabituación a la heroína que aquellos que consumen metadona como tratamiento de mantenimiento, rozando la significación estadística ( $P < 0.008$ ).
12. Atendiendo a características de autopercepción. Se puede afirmar según nuestros resultados, que aquellos que ocupan un lugar de hermano mayor o mediano, utilizan en mayor porcentaje como tratamiento de deshabituación la buprenorfina y los pequeños de la familia optan por un tratamiento con metadona, con una  $P < 0.040$ . Rozando la significación estadística, ( $P > 0.056$ ), los pacientes bajo tratamiento con buprenorfina consideraron tener mejor memoria que los que están bajo tratamiento con metadona.
13. En relación a otro ítem estudiado, el sufrimiento de abusos físicos, la mayoría de pacientes declara no haber sufrido abusos, pero si es cierto que los tratados con metadona refirieron haber sufrido abusos en un porcentaje tres veces mayor que en los tratados con buprenorfina.
14. En líneas generales centrándonos en las características sociodemográficas de los pacientes y su historia de consumo; al comparar ambas líneas de tratamiento. Se podría mencionar según los resultados obtenidos que la buprenorfina frente a la metadona, es un fármaco más efectivo, puesto que el tiempo medio de deshabituación es menor que con la metadona, además proporciona al paciente libertad a la hora de la administración, puesto que se dispensa en farmacias bajo prescripción médica. Presenta una posología más cómoda, puesto que los pacientes no deberían seguir controles de sobredosis en los centros de desintoxicación. Lo que hace que dichos pacientes sean más adherentes al tratamiento, y podría explicar la reducción de tiempo de deshabituación a la heroína. Además como no tienen que acudir a una cita preestablecida para recoger el fármaco, hecho que sí ocurre con metadona, evita el absentismo laboral. Por lo que la fuente de ingresos es mayor, lo que les permite tener una vida más estructurada.
15. Se puede afirmar que el perfil del paciente consumidor de heroína según su distribución genética, atendiendo al polimorfismo T897C(rs4906902) del gen GBRB3 de la subunidad  $\beta$  del receptor GABA-A, con una ( $P = 0.038$ ) se trata de un genotipo TT o TC. Siendo el genotipo homocigoto CC el encontrado con mayor frecuencia en los controles sanos.

16. Al diferenciar los dos grupos de tratamiento de deshabituación el genotipo CC representa en mayor porcentaje a los pacientes que siguen tratamiento con metadona ( $P<0.050$ ) y el genotipo TT es más representativo por aquellos que se tratan con buprenorfina.
17. Cuando se compara grupo control con las dos líneas de tratamiento de deshabituación a la heroína, se puede decir que el genotipo frecuente en metadona es el TT o TC ( $P=0.053$ ) y en la buprenorfina el TT ( $P<0.045$ ).
18. Al analizar los alelos T y C de forma independiente, se puede afirmar que para el alelo T con una ( $P=0.038$ ), los pacientes que lo presentan son en general adictos y siguen un tratamiento con buprenorfina. Siendo el alelo C con una ( $P<0.050$ ) el más representativo en aquellos pacientes sanos y en tratamiento con metadona.
19. En cuanto a la dosis diaria de heroína consumida, se aprecia con resultados estadísticamente significativos en los consumidores de menor cantidad de heroína diaria ( $<22.5\text{gr/día}$ ), presentan el alelo C con ( $P=0.013$ ) y también se ve representado el genotipo CC o TC ( $P<0.013$ ), y el genotipo TC ( $P=0.026$ ).
20. Podemos afirmar al compara el grupo control y adictos a la heroína, según los resultados con una ( $P=0.032$ ), que el genotipo CC se presenta mayoritariamente en pacientes sanos. Y el alelo T, se aprecia en pacientes adictos y altamente frecuentadores de consumo diario de heroína ( $P<0.032$ ).
21. Con una ( $P=0.020$ ) podemos afirmar según nuestros resultados que el genotipo CC está más presente en controles que en adictos, y que el genotipo TT o TC puede ser que aquellos que lo presenten en su ADN, tengan tendencia a padecer enfermedades psiquiátricas además de su adicción a la heroína. Seguidamente, con una ( $P=0.020$ ) se puede corroborar, que de nuevo el alelo T guarda alguna relación con el padecimiento de enfermedades psiquiátricas y la adicción a la heroína.
22. Al analizar la relación de la distribución genética y el padecimiento de ansiedad, podemos decir que el genotipo CC persiste en personas sanas, sin adicciones y sin padecimiento de ansiedad ( $P=0.026$ ).
23. Se puede afirmar que entre los pacientes sanos y los adictos en relación con el padecimiento de enfermedades psiquiátricas, el alelo T, se observa con una ( $P=0.047$ ) en la totalidad de adictos que padecían trastorno bipolar y ansiedad, siendo la presencia del genotipo CC nula en estas dos patologías psiquiátricas.

Aunque se han producido importantes avances en la investigación genética de las adicciones y el componente hereditario es ampliamente reconocido, la complejidad de esta patología puede ser en parte responsable de que los resultados no hayan sido proporcionales al esfuerzo realizado. Los resultados de los estudios de ligamiento y asociación con el polimorfismo T897C(rs4906902) del gen GBRB3 de la subunidad  $\beta$  del receptor GABA-A, han mostrado hallazgos positivos de dudosa relevancia, han puesto en evidencia la complejidad de la genética de la adicción a la heroína y su tratamiento de deshabituación. Ya que son muchos los genes que pueden estar implicados interactuando con factores ambientales de una manera difícil de esclarecer con las técnicas actuales.

La investigación genética en el futuro podrá revelar claves que permitan integrar los hallazgos sobre variaciones genéticas identificadas en las adicciones en relación con los procesos neurobiológicos del refuerzo, el control conductual, mecanismos todos ellos implicados en la vulnerabilidad a las adicciones y el proceso de recuperación.

Por otra parte, la mayor sofisticación de las técnicas genéticas y los futuros estudios en este campo, contribuirá sin duda a identificar factores genéticos que ayudarán a esclarecer la fisiopatología de la adicción a la heroína, identificando nuevas dianas terapéuticas para la prevención, y el tratamiento más específico tanto a corto como a largo plazo de esta patología.





---

## **ANEXOS**



## **10. ANEXOS**

### **10.1. ANEXO I. INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

Se solicita su participación para un proyecto consistente en determinar los tipos de variaciones genéticas que pueden influir en el proceso de adicción a opioides y en el tratamiento de deshabituación posterior.

Se tendrá que hacer una extracción de sangre de 4ml y contestar al breve cuestionario. En el caso de que no desee participar las muestras cuando le hayan realizado su análisis normal serán destruidas como se hace habitualmente.

Las muestras que usted dona con este consentimiento informado, serán congeladas y conservadas para su uso.

Su decisión acerca de participar o no en el proyecto no afectará en absoluto a la atención médica que le proporcionan sus médicos.

Antes de tomar su decisión, haga tantas preguntas como desee hasta asegurarse de que lo ha entendido y desea participar.

#### **PROCEDIMIENTOS DEL PROYECTO.**

El procedimiento para la obtención de las muestras **no implica ninguna otra intervención** además de su extracción y análisis de sangre u orina para controlar como evoluciona su enfermedad.

Una vez otorgado su consentimiento y obtenida la muestra y respondido a las preguntas de los diferentes cuestionarios habrá concluido su participación en el proyecto, y no se le exigirá que dedique ningún tiempo extra al mismo.

#### **RIESGOS.**

La participación en el proyecto no le supone ningún riesgo

## **COMPENSACIÓN.**

Usted no recibirá ningún tipo de compensación económica o de cualquier otro tipo por su participación. Sin embargo, contribuirá a aumentar los conocimientos sobre la adicción que sufre.

## **CONFIDENCIALIDAD.**

Toda la información que se obtenga de analizar las muestras que nos ceda, así será considerada confidencial y tratada en consecuencia.

Para garantizar el anonimato de su identidad, sus muestras sólo irán identificadas desde el momento mismo de la extracción con un código, no con su nombre.

En cualquier caso, todo el proceso de confidencialidad se basará en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de Diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal (BOE num. 298 de 14 de Diciembre de 1999).

## **PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA.**

Su participación en el proyecto de investigación mencionado es totalmente voluntaria. Si firma el consentimiento informado, confirmará que desea participar. Puede negarse a participar o retirar su consentimiento en cualquier momento después de firmarlo y sin tener que explicar los motivos. Su no-participación o retirada posterior del consentimiento no afectará en modo alguno a su asistencia médica presente o futura.

## **DECLARACIÓN DE CONSENTIMIENTO Y FIRMA**

Proyecto: **“Implicaciones tóxicogenómicas y sociosanitarias relacionadas con el proceso de adicción y tratamiento de la heroína”**

Yo, \_\_\_\_\_(nombre del paciente), He leído la información que se me ha entregado.

He podido hacer preguntas sobre el proyecto.

He recibido suficiente información sobre el mismo.

He hablado de ello con\_\_\_\_\_

Comprendo que mi participación es voluntaria.

Comprendo que puedo retirar mi consentimiento:

1º. Cuando quiera.

2º. Sin tener que dar explicaciones.

3º. Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos.

Presto libremente mi conformidad para participar en el proyecto.

FIRMA DEL PACIENTE      Nombre

Fecha

## 10.2 ANEXO II. CONSENTIMIENTO INFORMADO

### AUTORIZACIÓN DE INCLUSIÓN EN ESTUDIO

(Indicar grupo de estudio y procedencia)

| Grupo estudio                         | Centros de Atención        |                          |          |                          | Unidades Móviles                        |
|---------------------------------------|----------------------------|--------------------------|----------|--------------------------|-----------------------------------------|
|                                       | Drogodependencias (C.A.D.) |                          |          |                          |                                         |
| Control <input type="checkbox"/>      | Murcia                     | <input type="checkbox"/> | Caravaca | <input type="checkbox"/> | Unidad Móvil A <input type="checkbox"/> |
| Paciente <input type="checkbox"/>     | Cartagena                  | <input type="checkbox"/> | Orihuela | <input type="checkbox"/> | Unidad Móvil B <input type="checkbox"/> |
| Metadona <input type="checkbox"/>     | Lorca                      | <input type="checkbox"/> | Alcoy    | <input type="checkbox"/> | Unidad Móvil C <input type="checkbox"/> |
| Buprenorfina <input type="checkbox"/> | Aguilas                    | <input type="checkbox"/> | .....    | <input type="checkbox"/> |                                         |

Paciente, D./Dña. \_\_\_\_\_ con DNI \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_, o en su defecto el representante legal o familiar,  
\_\_\_\_\_ con DNI \_\_\_\_\_,

Manifiesto que he sido informado/informada por el equipo facultativo que me atiende sobre las implicaciones de mi participación en el proyecto **“Implicaciones tóxicogenómicas y sociosanitarias relacionadas con el proceso de adicción y tratamiento de la heroína”** y que:

1. He leído o me ha sido leída esta hoja de consentimiento informado.
2. La información se me ha facilitado de forma comprensible
3. He recibido suficiente información del estudio.
4. He podido hacer preguntas sobre el estudio.
5. He hablado con (Nombre del investigador):  
\_\_\_\_\_

y En consecuencia comprendo que:

1. Mi participación es voluntaria.
2. Puedo retirarme del estudio:

- Cuando quiera
- Sin tener que dar explicaciones
- Sin que esto repercuta en mis cuidados médicos

**Que mi participación en este estudio consistirá en:**

1. Donar una muestra de unos **4 ml de sangre** periférica.
2. Autorizar su utilización para realizar **estudios genéticos y moleculares** relacionados con mi patología.
3. Autorizar la **conservación de material genético (DNA) y suero**.
3. Si soy seleccionado, me será solicitada una segunda donación de **20ml de sangre** para completar los estudios moleculares.

**Beneficios:** se nos ofrecerá un pronóstico más preciso y, una monitorización más cercana, y que potencialmente podría ayudar a mejorar la eficacia del tratamiento. Además, contribuirá a un mejor conocimiento de la enfermedad y de los mecanismos moleculares que regulan la dependencia a opioides.

Igualmente he sido informado de los/las:

- **Consecuencias del procedimiento:** sin consecuencias.
- **Riesgos probables:** Hematoma en la zona de extracción, poco frecuente.
- **Riesgos personalizados:** no aplicable.
- **Contraindicaciones:** no se conocen.
- **Alternativas al procedimiento:** no hay.

Por su parte, **los investigadores se comprometen a:**

- 1- Asegurar la intimidad y confidencialidad de los datos de carácter personal de los sujetos incluidos en el estudio, de conformidad a la **Ley Orgánica 15/1999, de 13**



**de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal; el Real Decreto 1720/2007, de 21 de diciembre, por el que se aprueba el Reglamento de desarrollo de la misma, así como la Ley 41/2002, de 14 de noviembre, básica reguladora de la autonomía del paciente y de derechos y obligaciones en materia de información y documentación clínica** y documentos contenidos en el archivo.

- 2.- Que la participación en este estudio sea estrictamente voluntaria. La información que se recoja será confidencial y no se usará para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación. Sus respuestas al cuestionario y a la entrevista serán codificadas usando un número de identificación y por lo tanto, serán anónimas.
- 3- Si tiene alguna duda sobre este proyecto, puede hacer preguntas a cualquiera de los investigadores responsables y en cualquier momento durante su participación en él.
- 4- Puede retirarse del proyecto en cualquier momento sin que eso lo perjudique en ninguna forma. Si alguna de las preguntas durante la entrevista le parecen incómodas, tiene usted el derecho de hacérselo saber al investigador o de no responderlas.

Por la presente el paciente o el representante legal o familiar CONSIENTE voluntariamente y firma.

En \_\_\_\_\_ a, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_\_

|  |  |
|--|--|
|  |  |
|--|--|

|                                                          |                                                    |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|
| Firma del informante<br><br>Nombre del Investigador:____ | Firma del paciente, representante legal o familiar |
|----------------------------------------------------------|----------------------------------------------------|

### **REVOCACIÓN DEL CONSENTIMIENTO INFORMADO**

Paciente, D./Dña. \_\_\_\_\_ con DNI \_\_\_\_\_  
\_\_\_\_\_, o en su defecto el representante legal o familiar,  
\_\_\_\_\_ con DNI \_\_\_\_\_,

Por la presente el paciente o el representante legal o familiar decide REVOCAR el consentimiento informado para participar en el proyecto **“Implicaciones tóxicogenómicas y sociosanitarias relacionadas con el proceso de adicción y tratamiento de la heroína”**.

En \_\_\_\_\_ a, \_\_\_\_ de \_\_\_\_\_ de 201\_\_

|                                                    |
|----------------------------------------------------|
| Firma del paciente, representante legal o familiar |
|----------------------------------------------------|



---

## **BIBLIOGRAFÍA**



1. ¿Qué es la heroína y qué efectos tiene sobre nosotros? - Fundación Girasol - Centro de tratamiento de las Adicciones Fundación Girasol – Centro de tratamiento de las Adicciones [Internet]. [citado 13 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://girasolfundacion.es/la-heroina-efectos/>
2. Abuse NI on D. ¿Qué es la heroína? [Internet]. [citado 8 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/serie-de-reportes/la-heroina-abuso-y-addicion/que-es-la-heroina>
3. Abuse NI on D. ¿Qué tratamientos hay para la adicción a la heroína? [Internet]. [citado 12 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/serie-de-reportes/la-heroina-abuso-y-addicion/que-tratamientos-hay-para-la-adiccion-la-heroina>
4. Agencia Española del Medicamento, gobierno de España , ficha técnica de buprenorfina , 2014
5. Aguilar E, Alverola V, García-Conde J, Guix J. Problemas médicos en adictos a drogas por vía parenteral. Valencia: Generalitat Valenciana, 1987
6. Andrews PR & Johnson GAR, 1979. GABA agonist and antagonists. *Biochemical Pharmacology* 28: 2697-2702.
7. Apoyo Social y Adhesión al Tratamiento Antirretroviral en Pacientes VIH+ en un Programa de Mantenimiento con Metadona. Un estudio Longitudinal
8. ARMERO, P., MURIEL, C., SANTOS, J., SÁNCHEZ-MONTERO, F., RODRÍGUEZ, R. & GONZÁLEZ-SARMIENTO, R. 2004. Bases genéticas del dolor. *Revista de la Sociedad Española del Dolor*, 11, 64-71.
9. Atkinson MJ, Shina A, Hass SL, Colman SS, Kumar RN, Brod M, et al. Validation of a general measure of treatment satisfaction, the treatment satisfaction questionnaire, for medication (TSQM), using a national panel study for chronic disease. *Health and Quality of Life Outcomes* 2004;26:2-12.
10. Becoña, E (2016). Trastornos adictivos. Madrid: Síntesis.
11. Befort, K., Filliol, D., Decailot, F.M., Gavériaux-Ruff, C., Hoehe, M. R. & Kieffer, B.L. 2001. A single nucleotide polymorphic mutation in the human  $\mu$ -

- opioid receptor severely impairs receptor signaling. *Journal of Biological Chemistry*, 276, 3130-3137.
12. Bravo Portela MJ, Barrio Anta G, de la Fuente de Hoz L, Royuela Morales L, Colomo Gómez C, Rodríguez Arenas A. Evolution of the prevalence of HIV infection and risk behavior of drug injection among intravenous drug users infected or not infected by HIV in 3 Spanish cities. Working group of Physicians of the World for the monitoring of HIV infection and risk behaviors in intravenous drug users. *Rev Clin Esp* 2000; 200:355-9.
  13. Camprubí J. SIDA: Prevalencia de la infección por VIH en ADVP. Situación actual y posibilidades de actuación. *Comunidad y Drogas* 1986;2: 9-22.,) (Aguilar E, Alverola V, García-Conde J, Guix J. Problemas médicos en adictos a drogas por vía parenteral. Valencia: Generalitat Valenciana, 1987
  14. Carou M, Romero E. Patrones de consumo y variables de personalidad en drogodependientes a tratamiento. 2013;16.
  15. Casi el 70% de los pacientes tratados por adicción a la heroína en el Estado presenta, como mínimo, una enfermedad psiquiátrica asociada - Archivo de noticias - WEB [Internet]. [citado 2 de mayo de 2018]. Disponible en: [http://intranet.vhebron.net/es/arxiu-de-noticies/-/asset\\_publisher/fL7O/content/gairebe-el-70-dels-pacients-tractats-d-addiccio-a-l-heroina-a-l-estat-presenta-com-a-minim-una-malaltia-psiquiatrica-associada/10165;jsessionid=F0018EC38FBB6D1F4E627DC06E5037DA?p\\_r\\_p\\_564233524\\_resetCur=false](http://intranet.vhebron.net/es/arxiu-de-noticies/-/asset_publisher/fL7O/content/gairebe-el-70-dels-pacients-tractats-d-addiccio-a-l-heroina-a-l-estat-presenta-com-a-minim-una-malaltia-psiquiatrica-associada/10165;jsessionid=F0018EC38FBB6D1F4E627DC06E5037DA?p_r_p_564233524_resetCur=false)
  16. Chen CH, Huang CC & Liao DL, 2014. Association analysis of GABRB3 promoter variants with heroin dependence, *PLoS One* 9(7):e102227.
  17. *Clínica y Salud* vol.21 no.1 Madrid 2010
  18. Corominas-Roso M, Roncero C, Ribases M, Castells X, Casas Brugue M (2007). Brain derived neurotrophic factor (BDNF) and its intracellular signaling pathways in cocaine addiction. *Neuropsychobiology*, 55(1):2-13. A (IF: 2.67)
  19. Degenhardt L, Whiteford HA, Ferrari AJ, Baxter AJ, Charlson FJ, Hall WD, et al. Global burden of disease attributable to illicit drug use and dependence: findings from the Global Burden of Disease Study 2010. *The Lancet*. 9 de noviembre de 2013;382(9904):1564-74.

20. Dhawan BN, Cesselin F, Raghubir R, Reisine T, Bradley PB, Portoghese PS, Hamon M. International Union of Pharmacology. XII. Classification of opioid receptors. *Pharmacol Rev* 1996; 48: 567-592.
21. Domingo-Salvany A, Perez K, Torrens M, Bravo MJ, Anto JM, Alonso J.
22. Drug Enforcement Administration. Opium and heroin cultivation in Southeast Asia., 2003
23. E. Puigdollers a / F. Cotsas a,b / M.T. Brugal c / L. Torralba c / A. Domingo-Salvany a
24. Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet* 2002; 41:1153-93
25. Edad de inicio del consumo de drogas : Centro de Asistencia Terapéutica :: CAT Barcelona [Internet]. [citado 14 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://www.cat-barcelona.com/faqs/view/edad-de-incio-del-consumo-de-drogas>
26. Edgar Joel Florentino Muñoz, *Synapsis* Vol.3 No.1 Septiembre - Diciembre 2010 33-39
27. Editores: Juan José Fernández Miranda y Marta Torrens Melich. Vol. 17, suplemento 2. 2005. Monografía opiáceos. Subvencionado por: Delegación del Gobierno para.
28. Edwards. G, (2012). *Alcohol: The world's favorite drug*. Nueva York, NY: St. Martin's Press.
29. Egea Zapata C, Pérez Cárcelos MD, Osuna Carrillo de Albornoz E, Falcón Romero M, Luna Maldonado A. Perfil de los usuarios de una unidad móvil de drogodependencias en el sureste de España. *Adicciones*. 1 de diciembre de 2005;17(4):307.
30. El «observatorio proyecto hombre» [Internet]. [europapress.es](http://europapress.es). 2013 [citado 1 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://www.europapress.es/la-rioja/noticia-observatorio-proyecto-hombre-revela-perfil-persona-adicta-rioja-varon-soltero-35-20130625135122.html>
31. Faura CC, Moore RA, Horga JF, Hand CW, McQuay HJ. Morphine and morphine-6-glucuronide plasma concentrations and effect in cancer pain. *J Pain Symp Managem* 1996; 11: 1-8.



32. Feng X, et. al (2012) Identification of a novel nuclear-localized adenylate kinase 6 from *Arabidopsis thaliana* as an essential stem growth factor. *Plant Physiol Biochem* 61:180-6
33. Fernández Miranda JJ, González Ga-Portilla MP, Saiz Martínez PA, Gutiérrez Cienfuegos E, Bobes García J. Calidad de vida y severidad de la adicción en heroinómanos en mantenimiento prolongado con metadona. *Adicciones*. 15 de marzo de 1999;11(1):43.
34. Fields HL, Heinricher MM, Mason P. Neurotransmitters in nociceptive modulatory circuits. *Ann Rev Neurosci* 1991; 14: 219-245.
35. Flórez J. Fármacos analgésicos opioides. En: Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A, editores. *Farmacología humana*. 4ª ed. Barcelona: Masson; 2003. p. 461-478
36. Formulario Nacional de Medicamentos. CUBA. - NALOXONA CLORHIDRATO [Internet]. [citado 13 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=830>
37. Gerrits MA, Lesscher HB, van Ree JM. Drug dependence and the endogenous opioid system. *Eur Neuropsychopharmacol* 2003;13:424-34.
38. Girardin F, Rentsch KM, Schwab MA, Maggiorini M, Pauli-Magnus C, Kullak-Ublick GA, Meier PJ, Fattinger K. Pharmacokinetics of high doses of intramuscular and oral heroin in narcotic addicts. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74:341-52
39. Girardin F, Rentsch KM, Schwab MA, Maggiorini M, Pauli-Magnus C, Kullak-Ublick GA, Meier PJ, Fattinger K. Pharmacokinetics of high doses of intramuscular and oral heroin in narcotic addicts. *Clin Pharmacol Ther* 2003; 74:341-52
40. Glagovsky NP. Experimental Maria de la Cruz Pellin Mira; Javier Esteban Mozo. :41.
41. Gourlay GK. Sustained relief of chronic pain. Pharmacokinetics of sustained release morphine. *Clin Pharmacokinet* 1998;35:173-90
42. Grond S, Radbruch L, Lehmann KA. Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids: focus on transdermal fentanyl. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38:59-89
43. Grond S, Radbruch L, Lehmann KA. Clinical pharmacokinetics of transdermal opioids: focus on transdermal fentanyl. *Clin Pharmacokinet* 2000

44. Grond S, Sablotzki A. Clinical pharmacology of tramadol. Clin Pharmacokinet 2004; 43: 879-923., Ferrari A, Coccia CP, Bertolini A, Sternieri E. Methadone--metabolism, pharmacokinetics and interactions. Pharmacol Res 2004; 50: 551-9
45. Gurba KN, Hernandez CC, Hu N & McDonald RL. 2012. GABRB3 mutation, G32R, associated with childhood absence epilepsy alters  $\alpha 1\beta 32L$   $\gamma$ -aminobutyric acid type A (GABAA) receptor expressions and channel gating. The journal biological chemistry 287(15):12083-97.
46. Gustein HB, Akil H. Opioid Analgesics. En: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors. Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York:McGraw-Hill;2001,p.569-619
47. Gustein HB, Akil H. Opioid Analgesics. En: Hardman JG, Limbird LE, Gilman AG, editors. Goodman and Gilman's. The pharmacological basis of therapeutics. 10th ed. New York:McGraw-Hill;2001,p.569-619
48. Gyr E, Brenneisen R, Bourquin D, Lehmann T, Vonlanthen D, Hug I. Pharmacodynamics and pharmacokinetics of intravenously, orally and rectally administered diacetylmorphine in opioid dependents, a two-patient pilot study within a heroin-assisted treatment program. Int J Clin Pharmacol Ther 2000; 38:486-91
49. Hendriks VM, van den Brink W, Blanken P, Bosman IJ, van Ree JM. Heroin selfadministration by means of 'chasing the dragon': pharmacodynamics and bioavailability of inhaled heroin. Eur Neuropsychopharmacol 2001; 11:241-52
50. Hernández-Aguado I, Bolumar F. Determinants of HIV infection in intravenous drug users in Valencia, Spain, 1987-1991. Int J Epidemiol 1993; 22:537-4.
51. Hero Sanjuan MA, López PI (1992). Todo sobre las drogas legales e ilegales (incluido alcohol y tabaco). Madrid: Dykinson. ína - La adormidera y los opiáceos [Internet]. [citado 11 de marzo de 2018]. Disponible en: <http://www.mind-surf.net/drogas/heroina.htm>
52. Heroína Datos Rápidos [Internet]. [citado 3 de mayo de 2018]. <https://www.justice.gov/archive/ndic/spanish/13447/index.htm>
53. Hogart A, Wu D, LaSalle JM & Schanen NC. 20210. The comorbidity of autism with the genomic disorders of chromosome 15q11.2-q13. Neurobiology of disease 38(2):181-91.

54. Iglesias Lepine ML. Intoxicaciones agudas por drogas de abuso. Barcelona: Laboratorios Menarini; 2010.
55. Iglesias Lepine ML. Intoxicaciones agudas por drogas de abuso. Barcelona: Laboratorios Menarini; 2010.
56. Informe Mundial sobre las drogas Informe ejecutivo, UNODC Research 2015
57. Interacciones graves o potencialmente letales entre antirretrovirales y otros medicamentos. Christian Manzardo, Montserrat Tuset, Jose M. Miró, Jose M. Gatell, Vol. 33. Núm. 7. Agosto - Septiembre 2015
58. Jellinek E.M. (1960). The disease concept of alcoholism. New Haveb, CT: Hillhouse Press.
59. La satisfacción con el tratamiento Treatment satisfaction Julia Villar López, Luis Lizán Tudeala, Javier Soto Álvarez y Salvador Peiró Moreno Departamento de Economía, Universidad Jaime I, Castellón, España Unidad Docente de Medicina de Familia, Departamento de Investigación de Resultados en Salud y Farmacoeconomía, Unidad Médica Pfizer I+D+i, Madrid, España Unidad de Investigación en Servicios Sanitarios, Centro Superior de Investigaciones en Salud Pública (CSISP), Valencia, España Disponible en Internet el 15 de agosto de 2009
60. Lesko, L. J. & Woodcock, J. 2004. Translation of pharmacogenomics and Levrán y col., 2008
61. Liao HM, Chao YL, Huang AL, Cheng MC, Chen YJ, Lee KF, Fang JS, Hsu CH & Chen CH. 2012. Identification and characterization of three inherited fenomic copy number variations associated with familial schizophrenia. Schizophrenia Research 139(1-3):229-36.
62. Lotsch J, Skarke C, Liefhold J, Geisslinger G. Genetic predictors of the clinical response to opioid analgesics: clinical utility and future perspectives. Clin Pharmacokinet 2004; 43:983-1013
63. Lucía Ladero<sup>1</sup>, Santos Orejudo<sup>2</sup>, José Antonio Carroble
64. Luengo MA, Carrillo-de-la-Peña MT, Otero JM, Romero E. A short-term longitudinal study of impulsivity and antisocial behavior. J PersSocPsychol. marzo de 1994;66(3):542-8
65. MacDonal RL, Kang JQ & Gallagher MJ, 2010. Mutation in GABAA receptor subunits associated with genetic epilepsies. The journal of physiology 588 (Pt 11):1861-9.

66. Manual Merck de información médica para el hogar. «Farmacodinamia». Sección 2: Farmacia. Consultado el 24 de marzo de 2008
67. Margot Ernst, Stefan Bruckner, Stefan Boresch and Werner Sieghart
68. Melchert, T.P. (2015). BIopsychosocial practise. A science-based framework for behavioral health care. Washinton, D.C.: American Psychological Association.
69. Merino F, Santamaría JM, Martínez M, Fernández J, Aizpiri J, San Cristóbal E, et al. [Diseases in heroinaddiction]. InvestClin. 1989;30(3):143-57.
70. Metadona, Heroína y Otros Opioides: Manual para un Tratamiento Ambulatorio de Mantenimiento con Opioides. André Seidenberg, Ueli Honegger Díaz de Santos, 2000
71. Methadonetreatment in Spain, 1994. Drug Alcohol Depend 1999; 56:61-6.
72. Molecular Pharmacology November 2005, 68 (5) 1291-1300; DOI: <https://doi.org/10.1124/mol.105.015982>
73. MURA, E., GOVONI, S., RACCHI, M., CAROSSA, V., RANZANI, G. N., ALLEGRI, M. & VAN SCHAIK, R. H. 2013. Consequences of the 118AG polymorphism in the OPRM1 gene: translation from bench to bedside, J Pain Res, 6, 331-53. (Bianchi y col., 2008; Argoff., 2010).
74. O'Brien, C.P. y McLellan, A.T. (1996). Myths about the treatment of addiction. Lancet, 347, 237-240.
75. Obesidad y sobrepeso [Internet]. WorldHealthOrganization. [citado 17 de mayo de 2018]. Disponible en: <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>.
76. Observatorio Español de la Droga y las Toxicomanías, Informe de 2013 alcohol, tabaco y drogas ilegales en España, pág: 42
77. Oertel B. G., Kettner M., Scholich K., Renné C., Roskam B., Geisslinger G., Schmidt P. H. & Lötsch J. 2009. A common human  $\mu$ -opioid receptor genetic variant diminishes the receptor signaling efficacy in brain regions processing the sensory information of pain. Journal of Biological Chemistry, 284, 6530-6535.
78. OMS | Información sobre la sobredosis de opioides [Internet]. WHO. [citado 8 de marzo de 2018]. Disponible en: [http://www.who.int/substance\\_abuse/information-sheet/es/](http://www.who.int/substance_abuse/information-sheet/es/)
79. Opioid misuse in gastroenterology and non-opioid management of abdominal pain.
80. Organización Mundial de la Salud, Noviembre 2014

81. Orueta R. Estrategias para mejorar la adherencia terapéutica en patologías crónicas. Inf. Ter Sist Nac Salud 29;nº2., 2005) ( Galeota M. Adherencia al tratamiento crónico: preguntar para saber, eso es aprender. Noticias Farmacoterapéuticas;nº41, 2013)
82. Osuna E, Luna A. Behavior at school and social maladjustment. J ForensicSci 1989; 34:1228-34
83. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Estructura factorial de la Escala de Impulsividad de Barratt. J Clinic Psychol 51: 768-774
84. Pereiro C, Pedreira JD, Castro A. Consumo de drogas e infección VIH/SIDA en individuos de etnia gitana. Salud y Comunidad gitana 1997; 1:14-6.
85. Pérez GAC, Vallejo GAC. Comorbilidad asociada en un grupo de consumidores de heroína de Medellín. Revista Colombiana de Psiquiatría. 2010;39:93S-111S.
86. Perez-Gonzalez K, Domingo-Salvany A, Hartnoll R. The characteristics of opiate users seen in an emergency service. Gac Sanit 1999; 13:88-95.
87. Programas de mantenimiento de metadona con servicios
88. Puigdollers E, Domingo-Salvany A, Brugal MT, Torrens M, Alvaros J, Castillo C, et al. Characteristics of heroin addicts entering methadone maintenance treatment: quality of life and gender. Subst Use Misuse 2004; 39:1353-68.
89. Rang HP, Dale MM, Ritter JM, Moore PK editores. Farmacología. 5ª ed. Madrid: Elsevier; 2004. p. 562-583
90. Raymundo PM, Morcillo CP, Monje J. Abusos sexuales en la infancia y toxicomania. :4.
91. Rentsch KM, Kullak-Ublick GA, Reichel C, Meier PJ, Fattinger K. Arterial and venous pharmacokinetics of intravenous heroin in subjects who are addicted to narcotics. Clin Pharmacol Ther 2001;70:237-46
92. Revisión de tests de medición del cumplimiento terapéutico utilizados en la práctica clínica Miguel Ángel Rodríguez Chamorroa, Emilio García-Jiménezb, Pedro Amarilesc, Alfonso Rodríguez Chamorro d y María José Fausé Aten Primaria. 2008;40(8):413-7 | 413 236.894)

93. Salvo G L, Castro S A. Confiabilidad y validez de la escala de impulsividad de Barratt(BIS-11) en adolescentes. Revista chilena de neuro-psiquiatría. diciembre de 2013;51(4):245-54.
94. Sánchez Hervás E, Tomás Gradolí V. Intervención psicológica en conductas adictivas. Trastornos Adictivos. :21-7.
95. Schumacher MA, Basbaum AI, Way WL. Opioid analgesics and antagonists. En: Katzung BG, editor. Basic and Clinical Pharmacology. 9th ed. New York: Lange Medical Books/McGraw-Hill; 2004. p. 497-516
96. Secretaría de Salud, Consejo Nacional contra las Adicciones, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Adicciones 2008. Resultados por entidad federativa. Distrito Federal [monografía en internet], México: 2009 [consultado 2011 octubre] (Secretaría de Salud, Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, Dirección General Adjunta de Epidemiología, Dirección de Investigación Operativa Epidemiológica, Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones (sisvea). Informe 2009 [monografía en internet]. México: 2009 [consultado 2011 enero 25])
97. Secretaría de Salud, Consejo Nacional contra las Adicciones, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Adicciones 2008. Resultados por entidad federativa. Distrito Federal [monografía en internet], México: 2009 [consultado 2011 octubre]. Disponible en:[www.inprfm.org.mx](http://www.inprfm.org.mx).
98. Secretaría de Salud, Consejo Nacional contra las Adicciones, Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, Instituto Nacional de Salud Pública. Encuesta Nacional de Adicciones 2008. Resultados por entidad federativa. Distrito Federal [monografía en internet], México: 2009 [consultado 2011 octubre]. Disponible en:[www.inprfm.org.mx](http://www.inprfm.org.mx)
99. Secretaría de Salud, Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, Dirección General Adjunta de Epidemiología, Dirección de Investigación Operativa Epidemiológica, Sistema de Vigilancia Epidemiológica de las Adicciones (sisvea). Informe 2009 [monografía en internet]. México: 2009 [consultado 2011 enero 25]. Disponible en: [http://www.dgepi.salud.gob.mx/2010/PDFS/SISVEA/informes\\_sisvea\\_2009.pdf](http://www.dgepi.salud.gob.mx/2010/PDFS/SISVEA/informes_sisvea_2009.pdf)



100. Sheldrick C. Adult sequelae of child sexual abuse. *Br J Psychiatry* 1991;158:55-62.
101. Socidrogalcohol. Historia de las adicciones en la España contemporánea. Palma de Mallorca: Socidrogalcohol. Sociedad Científica de Estudios sobre el Alcohol, el Alcoholismo y las otras Toxicomanías; 2009.
102. Song J, Koller DL, Foroud T, Carr K, Zhao J., Nurnberger JI Jr, Belgleiter H, Porjesz B, Smith TL, Schuckit MA & Edenberg HJ. 2003. Association of GABA(A) receptors and alcohol dependence and the effects of genetic imprinting. *American journal of medical genetics. Part B, Neurophychiatric Genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric genetics* 117B (1):39-45.
103. Spain VV. Buprenorfina, dependencia a opiodes [Internet]. [citado 13 de marzo de 2018]. Disponible en: <https://www.vademecum.es//principios-activos-buprenorfina-n02ae01>
104. Stanford y col., 2009
105. Suboxone oral/sublingual Información Española De la Droga [Internet]. Drugs.com. [citado 13 de marzo de 2018]. Disponible en: [https://www.drugs.com/mtm\\_esp/suboxone-oral-sublingual.html](https://www.drugs.com/mtm_esp/suboxone-oral-sublingual.html)
106. Szigethy E, Knisely M, Drossman D. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol*. 2017 Nov 15. doi: 10.1038/nrgastro.2017.141.
107. TABLA 3. Clasificación de los distintos recetores opioides, los diferentes subtipos y su localización en el sistema nervioso central. Extraída de página web 3. <https://es.slideshare.net/isnielmp/opiodes-35282874>
108. TABLA 3: Extraída de página web <https://es.slideshare.net/isnielmp/opiodes-35282874>
109. TABLA 3: Imagen extraída de monografía opiáceos 2005 Vol. 17, Suplemento 2- Pag. 33; Yolanda Álvarez y Magí Farré
110. Teira R, Suarez-Lozano I, Muñoz P, Viciano P, Lozano F, Galindo MJ, et al.. Patrón epidemiológico de la infección por el VIH en 15 hospitales españoles: casos de nuevo diagnóstico incluidos en la cohorte VACH en 2001 y 2002. *EnfermInfeccMicrobiolClin* 2005; 23:213-7.
111. Ten Hoeve AL. 2012. GABA receptors and the immune system. Utrecht: Utrecht University.

112. Terranova C, Tucci M, Di Pietra L & Ferrara SD. 2014. GABA receptors Genes Polymorphisms and Alcohol Dependence: No Evidence of an Association in an Italian Man Population, *Clinical psychopharmacology and neuroscience: the official scientific journal of the Korean College of Neuropsychopharmacology* 12(2):142-8.
113. Thorrisson, G. A., Smith, A. V., Krishnan, L. & Stein, L. D. 2005. The international HapMap project web site. *Genome research*, 15, 1592-1593.
114. 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* 1992; 92:707-16.
115. Unitat de Recerca en Serveis Sanitaris. Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM). b Servei d'Estudis. Institut Municipal d'Assistència Sanitària (IMAS). c Departament d'Epidemiologia. Agència de Salut Pública de Barcelona (ASPB). Barcelona. España 2003.
116. United Nations Office on Drug and Crime. World Drug Report 2011 [monografía en internet]. United Nations Publications, 2011 [consultado 2011 octubre])
117. United Nations Office on Drug and Crime. World Drug Report 2011 [monografía en internet]. United Nations Publications, 2011 [consultado 2011 octubre].  
Disponibile en: [http://www.unodc.org/documents/wdr/WDR\\_2010/World\\_Drug\\_Report\\_2010\\_lo-res.pdf](http://www.unodc.org/documents/wdr/WDR_2010/World_Drug_Report_2010_lo-res.pdf).
118. United Nations Office on Drug and Crime. World Drug Report 2011 [monografía en internet]. United Nations Publications, 2011 [consultado 2011 octubre].  
Disponibile en: [http://www.unodc.org/documents/wdr/WDR\\_2010/World\\_Drug\\_Report\\_2010\\_lo-res.pdf](http://www.unodc.org/documents/wdr/WDR_2010/World_Drug_Report_2010_lo-res.pdf).
119. United Nations Office on Drugs and Crime. World drug report 2007. Vienna: United Nations Office on Drugs and Crime; 2007.
120. Urak L, Feucht M, Fathi N, Hornikk & Fuchs K. 2006. A GABRB3 promoter haplotype associated with childhood absence epilepsy impairs transcriptional activity. *Human molecular genetics* 15(16):2533-41.
121. Val JA, Amorós BG, Martínez VP, Fernández Ferre ML, León SM. Descriptive study of patient compliance in pharmacologic antihypertensive



- treatment and validation of the Morisky and Green test. *Aten Primaria* 1992;10(5):767-70.
122. Villarejo DM. Farmacología de los analgésicos opioides y sus antagonistas. En: Villarejo DM. editor. *Farmacología aplicada a la anestesia* (Intersistemas), PAC Anestesia 1, 1998; tomo A-3: 5-18;) Reisine T, Pasternak G.: Analgésicos opioides y sus antagonistas. En Goodman and Gilman. et al (eds). *Las bases farmacológicas de la terapéutica* 9th ed. McGraw-Hill Co. 1996; 557-593).
  123. Vogels A & Fryns JP. 2002. The Prader Willi síndrome and the Angelman síndrome. *Journal of genetic counseting* 13(4):385-96.
  124. Von Diemen y col
  125. Vuilleumier, P. H., Stamer, U. M. & Landau, R. 2012. Pharmacogenomic considerations in opioid analgesia. *Pharmacogenomics and personalized medicine*, 5, 73.
  126. World Health Organization, United Nations Office on Drugs and Crime, UNAIDS. *Substitution maintenance therapy in the management of opioid dependence and HIV/AIDS preventions: position papaer*. Switzerland: Woeld Health Organization; 2004
  127. WorldHealthOrganization. Programme on substance abuse. *An international comparative study of HIV prevalence and risk behavior among drug injectors in 13 cities*. *Bull Narc* 1993; 45:19-46.
  128. Zhang, W., Chang, Y., Kan, Q., Zhang, L., Lu, H., Chu, Q., Wang, Z., LI, Z. & Zhang, J. 2010. Association of human  $\mu$ -opioid receptor gene polymorphism A118G with fentanyl analgesia consumption in Chinese gynaecological patients. *Anaesthesia*, 65, 130-135.
  129. Zhang, Y., Wang, D., Johnson, A. D., Papp, A. C. & Sadée, W. 2005. Allelic expression imbalance of human mu opioid receptor (OPRM1) caused by variant A118G. *Journal of Biological Chemistry*, 280, 32618-32624.



---

## FIGURAS



1. Figura 2: extraída de web 2: [https://www.123rf.com/photo\\_12416079\\_heroin-molecular-structure.html](https://www.123rf.com/photo_12416079_heroin-molecular-structure.html)
2. Figura 3: Extraída de OEDT: Encuesta sobre alcohol y Drogas en España; Figura 1.1.24, EDADES
3. Figura 4. Principales corrientes de tráfico mundial de opiáceos 2015 (Imagen extraída del Informe Mundial sobre las drogas Informe ejecutivo, UNODC Research 2015. Fuentes: Respuestas al cuestionario para los informes anuales de la UNODC y base de datos sobre las remesas de drogas incautadas).
4. Figura 5. Producción potencial de opio a nivel mundial desde 1998 hasta 2014. Extraído del Periodo 1997-2002: UNODC; desde 2003: sistema nacional de vigilancia de cultivos ilícitos aportado por la UNODC.
5. Figura 6. Localización de los receptores opioides; ( $\mu$ ; Mu,  $\kappa$ ; Kappa,  $\delta$ ; Delta, MGPA materia gris periacueductal). Imagen extraída de Bioquímica de las adicciones, Consuelo Seguí Junio 2012.
6. Figura 7. Fisiología de receptores opioides Agonista-Antagonista. Imagen extraída de 2002. J.J.Softward de Medicina S.A
7. Figura 8. extraída de Intoxicación por opioides de Maria Anillo Nataly Gonzalez Sebastián Mirdanda, 17 de febrero de 2013
8. Figura 9. Extraída de Intoxicación por opioides de Maria Anillo Nataly Gonzalez Sebastián Mirdanda, 17 de febrero de 2013.
9. Figura 9: <http://www.scielo.org.ar/img/revistas/abcl/v40n3/3a10f20.gif>
10. Figura 10: web <https://es.wikipedia.org/wiki/Fentanilo#/media/File:Fentanyl.svg>
11. Figura 11: Conner BT y col., 2010 ( PAGINA 24 INTRODUCCION METADONA.
12. Figura 12: <https://es.wikipedia.org/wiki/Petidina>
13. Figura 13: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-interacciones-graves-o-potencialmente-letales-S0213005X14001244>
- 14.
15. Figura 14. Principales fármacos que son sustratos, inhibidores o inductores del citocromo P450 (CYP). Imagen extraída de Christian Manzardo y col., 2015 web: <http://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-articulo-interacciones-graves-o-potencialmente-letales-S0213005X14001244>.

16. Figura 15: Camí, J. and Farré, M. (2003) Drug addiction. New England Journal of Medicine, 349, 975-986.
17. .Figura 16: <https://es.slideshare.net/isnielmp/opiodes-35282874>
18. Figura 21. Modelo estructural del receptor de GABA-A. Está formado por cinco subunidades dispuestas alrededor de un poro central. Farmacología de las benzodiazepinas utilizadas en anestesia-reanimación. (M.Boussofara , M.Raucoules-Aimé , EMC - Anestesia-Reanimación, Volume 42, Issue 4, November 2016, Pages 1-11)
19. Figura 22. Estructura esquemática del receptor iónico GABA-A. changed arrangement of transmembrane domains, TM 1 and 3 were exchanged, see Ernst et al., 2005, "Comparative Models of GABAA Receptor Extracellular and Transmembrane Domains: Important Insights in Pharmacology and Function" in "Molecular Pharmacology"
20. Figura 23. Idiograma en el que se marca las distintas localizaciones de los genes que codifican las distintas subunidades del receptor GABA-A. Imagen extraída y modificada de práctica construida a partir de un cariotipo donado al departamento de Genética por el grupo del Profesor Abrisqueta Zabarre Jose Antonio del C.S.I.C. (<http://pendientedemigracion.ucm.es/info/genetica/AVG/practicas/cariotipo/cariotipoP.htm>)
21. Figura 29. Esquema representativo de un tratamiento integral para el abuso de drogas (Imagen extraída de <https://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/principios-de-tratamientos-para-la-drogadiccion/preguntas-frecuentes/en-que-consiste-el-tratamiento-para-la-dro>).
22. Figura 30. Estructura química molecular de la Metadona. Extraída de la Revista Española de Drogodependencia. (<http://www.aesed.com/>
23. Figura 33. Estructura química molecular de la Buprenorfina. Extraída de google vademécum (<https://es.wikipedia.org/wiki/Buprenorfina>)
24. Figura 36. Estructura química molecular de la Naltrexona. Extraída de <https://es.wikipedia.org/wiki/Naltrexona#/media/File:Naltrexone.svg>



---

## **PÁGINAS WEB**





- WEB 1      <https://informacionsobredrogas.com/origen-de-la-heroina/>
- WEB 2      [https://es.123rf.com/photo\\_12416079\\_heroina-estructura-molecular.html](https://es.123rf.com/photo_12416079_heroina-estructura-molecular.html)
- WEB 3      [https://en.wikipedia.org/wiki/Golden\\_Triangle\\_\(Southeast\\_Asia\)](https://en.wikipedia.org/wiki/Golden_Triangle_(Southeast_Asia))
- WEB 4      [https://es.wikipedia.org/wiki/Receptor\\_opioide](https://es.wikipedia.org/wiki/Receptor_opioide)
- WEB 5      <https://es.slideshare.net/isnielmp/opiodes-35282874>
- WEB 6      <http://www.scielo.org.ar/img/revistas/abcl/v40n3/3a10f20.gif>
- WEB 7      <https://es.wikipedia.org/wiki/Fentanilo#/media/File:Fentanyl.svg>
- WEB 8      <https://es.wikipedia.org/wiki/Petidina>
- WEB 9      <http://slideplayer.es/slide/3226702/>
- WEB 10     <https://es.slideshare.net/isnielmp/opiodes-35282874>
- WEB 11     <https://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/principios-de-tratamientos-para-la-drogadiccion/preguntas-frecuentes/en-que-consiste-el-tratamiento-para-la-dro>
- WEB 12     <http://www.aesed.com/>
- WEB 13     <http://slideplayer.es/slide/17819/>
- WEB 14     <https://es.wikipedia.org/wiki/Buprenorfina>
- WEB 15     <http://www.lasdrogas.info/noticias/31428/ee-uu-aprueba-un-tratamiento-de-mantenimiento-de-la-dependencia-de-opiaceos-que-se-administra-cada-6-meses.html>
- WEB 16     <https://es.wikipedia.org/wiki/Naltrexona#/media/File:Naltrexone.svg>
- WEB 17     [http://en.citizendium.org/images/e/e8/GABA\\_synthesis\\_degradation\\_DEVolk.jpg](http://en.citizendium.org/images/e/e8/GABA_synthesis_degradation_DEVolk.jpg)

- WEB 18 <http://pendientedemigracion.ucm.es/info/genetica/AVG/practicas/cariotipo/carioP.htm>
- WEB 29 <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GABRB3>)
- WEB 20 <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/gene/2562>
- WEB 21 [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP\\_068712](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/protein/NP_068712)
- WEB 22 <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GABRB3>
- WEB 23 <http://www.genecards.org/cgi-bin/carddisp.pl?gene=GABRB3&snp=5302&search=gabrb3#snp>
- WEB 24 [http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/cgiierl/snp\\_details\\_phase3?name=rs4906902&source=hapmap27\\_B36&tmpl=snp\\_details\\_phase3](http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/cgiierl/snp_details_phase3?name=rs4906902&source=hapmap27_B36&tmpl=snp_details_phase3)
- WEB 25 <http://hgdp.uchicago.edu/cgi-bin/alfreqs.cgi?pos=24585178&chr=chr15&rs=rs4906902&imp=false>

- WEB 26     <http://www.flickrriver.com/photos/txstateriley/5155321623>
- WEB 27     <https://www.promega.es/resources/product-guides-and-selectors/protocols-and-applications-guide/dna-purification/>
- WEB 28     <http://www.thermofisher.com/order/catalog/product/ND-ONE-W>
- WEB 29     <http://www.thermofisher.com/order/catalog/product/ND-ONE-W>
- WEB 30     <https://www.semrock.com/fret.aspx>
- WEB 31     (<https://www.lgcgroup.com/LGCGroup/media/website-content/Products/Genotyping/KASP/how-does-kasp-work.jpg>)
- WEB 32     <http://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight>).
- WEB 33     [http://www.who.int/substance\\_abuse/information-sheet/es/](http://www.who.int/substance_abuse/information-sheet/es/)
- WEB 34     <https://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/serie-de-reportes/la-heroina-abuso-y-addiccion/que-es-la-heroina>
- WEB 35     <http://www.mind-surf.net/drogas/heroina.htm>
- WEB 36     <https://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/serie-de-reportes/la-heroina-abuso-y-addiccion/que-tratamientos-hay-para-la-adiccion-la-heroina>
- WEB 37     <https://www.vademecum.es//principios-activos-buprenorfina-n02ae01>
- WEB 38     <http://fnmedicamentos.sld.cu/index.php?P=FullRecord&ID=830>
- WEB 39     [https://www.drugs.com/mtm\\_esp/suboxone-oral-sublingual.html](https://www.drugs.com/mtm_esp/suboxone-oral-sublingual.html)
- WEB 40     <http://www.europapress.es/la-rioja/noticia-observatorio-proyecto-hombre-revela-perfil-persona-adicta-rioja-varon-soltero-35-20130625135122.html>

- WEB 41 <http://www.cat-barcelona.com/faqs/view/edad-de-incio-del-consumo-de-drogas>
- WEB 42 [http://intranet.vhebron.net/es/arxiu-de-noticies/-/asset\\_publisher/fL7O/content/gairebe-el-70-dels-pacients-tractats-d-addiccio-a-l-heroina-a-l-estat-presenta-com-a-minim-una-malaltia-psiquiatica-associada/10165;jsessionid=F0018EC38FBB6D1F4E627DC06E5037DA?p\\_r\\_p\\_564233524\\_resetCur=false](http://intranet.vhebron.net/es/arxiu-de-noticies/-/asset_publisher/fL7O/content/gairebe-el-70-dels-pacients-tractats-d-addiccio-a-l-heroina-a-l-estat-presenta-com-a-minim-una-malaltia-psiquiatica-associada/10165;jsessionid=F0018EC38FBB6D1F4E627DC06E5037DA?p_r_p_564233524_resetCur=false)
- WEB 43 <https://www.justice.gov/archive/ndic/spanish/13447/index.htm>





**UNIVERSIDAD DE MURCIA**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**Tesis Doctoral**

**ANALISIS SOCIODEMOGRÁFICO Y CARACTERIZACIÓN  
DEL RECEPTOR GABRB3 EN PACIENTES  
HEROINÓMANOS EN TRATAMIENTO DE  
DESHABITUACIÓN**

**Dirigida por:**

**Dra. Dña. Isabel Legaz Pérez**

**Raquel Gambín Follana**

**2019**