



UNIVERSIDAD DE MURCIA

ESCUELA INTERNACIONAL DE DOCTORADO

**Farmacogenética del paciente adicto a heroína en
tratamiento de deshabituación**

**Dña. Iris Muñoz García
2021**



FARMACOGENÉTICA DEL PACIENTE ADICTO A HEROÍNA EN TRATAMIENTO DE DESHABITUACIÓN

Tesis para optar al grado de Doctor

Presentada por

IRIS MUÑOZ GARCÍA

Dirigida por:

Prof.^a Dra. Isabel Legaz Pérez

Dr. Pablo Conesa Zamora

UNIVERSIDAD DE MURCIA

PROGRAMA DE DOCTORADO "INTEGRACIÓN Y MODULACIÓN DE
SEÑALES EN BIOMEDICINA"

Murcia, 2021



AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS PARA SU PRESENTACIÓN



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. ISABEL LEGAZ PÉREZ, Doctora de Universidad del Área de Medicina Legal y Forense en el Departamento de Ciencias Sociosanitarias ,
AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "FARMACOGENÉTICA DEL PACIENTE ADICTO HEROÍNA EN TRATAMIENTO DE DESHABITUACIÓN", realizada por D^a. IRIS MUÑOZ GARCÍA, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 7 de Junio de 2021



Mod:T-20



**AUTORIZACIÓN DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS
PARA SU PRESENTACIÓN**



UNIVERSIDAD DE
MURCIA

D. Pablo Conesa Zamora, Doctor de Universidad del Área de Salud 2 del Servicio Murciano de Salud en el Departamento de Análisis Clínicos, AUTORIZA:

La presentación de la Tesis Doctoral titulada "FARMACOGENÉTICA DEL PACIENTE ADICTO HEROÍNA EN TRATAMIENTO DE DESHABITUACIÓN", realizada por D^a. IRIS MUÑOZ GARCÍA, bajo mi inmediata dirección y supervisión, y que presenta para la obtención del grado de Doctor por la Universidad de Murcia.

En Murcia, a 11 de Junio de 2021


HOSPITAL GENERAL
UNIVERSITARIO "STA. LUCIA"
CARTAGENA
SERVICIO DE ANATOMÍA PATOLÓGICA

Mod:T-20

Agradecimientos

En primer lugar, agradecer a mis directores, Pablo e Isabel, por la confianza depositada en mí para llevar a cabo este trabajo, por animarme a continuar este proyecto en los momentos en los que más lo necesitaba.

A los miembros del área de Medicina Legal del departamento de Ciencias Sociosanitarias de la Universidad de Murcia, quienes han participado en tareas fundamentales de este trabajo y han sentado las bases para esta investigación. Mención especial a los pacientes participantes, que se han ofrecido desinteresadamente para este estudio, porque, aunque la vida no los haya tratado bien, merecen que la sociedad les ofrezca sus herramientas que le permitan dignificarse como personas.

A mis compañeros del Servicio de Farmacia del Complejo Hospitalario de Cartagena, por ser la casa donde nací laboralmente y donde me enseñaron que la investigación no solo no está reñida con la asistencia, sino que es un pilar fundamental de nuestra profesión. Sois mi familia hospitalaria.

A mis amigos y amigas, por acompañarme en este recorrido, con palabras de ánimo continuas y mostrándome siempre vuestra confianza y orgullo.

A mis padres y hermano, por su apoyo incondicional en cada una de mis decisiones, animándolas y sufriendolas sin esperar nada a cambio. Sin vosotros no hubiese llegado hasta aquí. No tengo palabras suficientes de agradecimiento con vosotros.

Al resto de mi familia, por aplaudir y acompañarme siempre en mis avances, y en especial a mi abuela María por ser ejemplo de fortaleza y capacidad de superación.

Y, por último, gracias a Eduardo, mi compañero de vida, el que me ha levantado de cada una de mis caídas y me ha animado a seguir. Demostrándome que soy capaz de subir el volcán más alto, bucear los fondos más profundos y recorrer los kilómetros más arriesgados, creyendo en mí por encima de todo. Apostando y acompañándome en todos mis proyectos. Este trabajo también es tuyo. Gracias

“Sólo si nos detenemos a pensar en las pequeñas cosas

llegaremos a comprender las grandes”

José Saramago

ÍNDICE

ÍNDICE	1
RELACIÓN DE ABREVIATURAS.....	9
ÍNDICE DE TABLAS	11
ÍNDICE DE FIGURAS.....	15
RESUMEN/ABSTRACT	17
1. INTRODUCCIÓN	23
<i>1.1. CONDUCTAS ADICTIVAS</i>	<i>25</i>
1.1.1. Definición.....	25
1.1.2. Trastornos relacionados con sustancias.....	25
1.1.2.1. Trastornos por consumo de sustancias	25
1.1.2.2. Abstinencia de sustancias.....	26
1.1.2.3. Intoxicación por sustancia.....	26
1.1.3. Droga	26
1.1.3.1. Definición.....	26
1.1.3.2. Clasificación.....	27
1.1.4. Epidemiología del consumo de drogas	28
1.1.4.1. Cifras a nivel mundial.....	28
1.1.4.2. Cifras en España	29
1.1.5. Producción de opiáceos y vías de comercialización	30
1.1.6. Consecuencias	30
<i>1.2. OPIOIDES.....</i>	<i>31</i>
1.2.1. Generalidades.....	31
1.2.2. Receptores opioides.....	33

1.2.3. Aplicaciones terapéuticas	36
1.2.3.1 Efectos farmacológicos de los agonistas puros	36
1.2.3.2. Efectos farmacológicos de los agonistas antagonistas.....	38
1.2.3.3. Efectos farmacológicos de los agonistas parciales	38
1.2.3.4. Efectos farmacológicos de los antagonistas	39
1.2.4. Heroína	39
1.2.4.1. Estructura y forma de obtención	39
1.2.4.2. Tipos de heroína	40
1.2.4.3. Vías de administración de la heroína	41
1.2.4.4. Farmacocinética y mecanismo de acción.....	41
1.2.4.5. Adición a la heroína	43
1.2.4.6. Tratamiento de deshabituación a la heroína	45
1.2.5. Metadona.....	46
1.2.5.1. Estructura.....	46
1.2.5.2. Farmacocinética y mecanismo de acción.....	46
1.2.5.3. Utilidad terapéutica.....	48
1.2.6. Buprenorfina.....	49
1.2.6.1. Estructura.....	49
1.2.6.2. Farmacocinética y mecanismo de acción.....	50
1.2.6.3. Utilidad terapéutica.....	51
1.3. FARMACOGENÉTICA	52
1.3.1. Introducción.....	52
1.3.2. Farmacogenética de la metadona	55
1.3.3. Farmacogenética de la buprenorfina/naloxona	55
1.3.4. Citocromo P450 y su nomenclatura	56
1.3.4.1. CYP2B6.....	58
1.3.4.2. CYP2C9	58

1.3.4.3. CYP2D6	59
1.3.4.4. CYP3A4	59
2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS	61
2.1. JUSTIFICACIÓN	63
2.2. HIPÓTESIS	63
3. OBJETIVOS	65
3.1. OBJETIVO GENERAL	67
3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	67
4. MATERIAL Y MÉTODOS	69
4.1. POBLACIÓN DE LA MUESTRA	71
4.2. EXTRACCIÓN DE LA MUESTRA Y ADN.....	71
4.3. CUANTIFICACIÓN DEL ADN EXTRAÍDO	73
4.4. PREPARACIÓN DEL MATERIAL GENÉTICO PARA LA GENOTIPIFICACIÓN....	74
4.4.1. Método seco	74
4.4.2. Método húmedo.....	74
4.5. GENOTIPADO	74
4.5.1. Genotipado mediante sondas TaqMan®.....	76
4.5.2. Genotipado mediante sondas KASPar®	79
4.6. VARIABLES DEL ESTUDIO.....	81
4.7. ANÁLISIS DE DATOS	81
5. RESULTADOS	83
<i>CAPÍTULO I. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y FARMACOLÓGICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.</i>	85
5.I.1. Características sociodemográficas de la población heroinómana.	85
5.I.2. Análisis de las enfermedades psiquiátricas presentes en los pacientes.	87
5.I.3. Análisis de las enfermedades infecciosas presentes en los pacientes.	88

5.I.4. Análisis de los antecedentes familiares de los pacientes.	88
5.I.4.1. Análisis del consumo de drogas en el entorno familiar del paciente.	89
5.I.4.2. Análisis de las enfermedades psiquiátricas en el entorno familiar del paciente.	90
5.I.4.3. Análisis del trastorno de ansiedad en el entorno familiar del paciente.	91
5.I.5. Consumo de heroína previo al inicio del programa de deshabituación.	92
5.I.5.1. Análisis de la frecuencia de consumo promedio diaria de heroína previa al inicio del programa de deshabituación.	94
5.I.5.2. Análisis de la frecuencia de dosis por toma de heroína previa al inicio del programa de deshabituación.	94
5.I.5.3. Análisis del consumo de otras drogas en el paciente heroínomano previo al inicio del programa de deshabituación.	95
5.I.5.3.1. Análisis del consumo de alcohol en el paciente heroínomano previo al inicio del programa de deshabituación.	95
5.I.5.3.2. Análisis del consumo de cocaína en el paciente heroínomano previo al inicio del programa de deshabituación.	97
5.I.5.3.3. Análisis del consumo de marihuana en el paciente heroínomano previo al inicio del programa de deshabituación.	100
5.I.5.3.4. Análisis del consumo de tabaco en el paciente heroínomano previo al inicio del programa de deshabituación.	101
5.I.5.4. Análisis del consumo de fármacos en el paciente heroínomano al inicio del programa de deshabituación.	103
5.I.6. Tratamiento inicial de deshabituación a heroína.	104
5.I.7. Respuesta al tratamiento de deshabituación a heroína.	106
5.I.7.1. Tiempo y grado de abstinencia.	106
5.I.7.2. Número de abandonos.	107
5.I.7.3. Autopercepción de la calidad de vida del paciente.	107
5.I.7.4. Asistencia a terapias grupales de apoyo.	108

5.I.8. Análisis del consumo de medicación concomitante al tratamiento de deshabituación a opioides.	108
<i>CAPÍTULO II. ANÁLISIS DE LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS EN EL PACIENTE CON ADICCIÓN A HEROÍNA.</i>	
<i>111</i>	
5.II.1. Análisis global de los polimorfismos genéticos del citocromo P450.	111
5.II.1.1. Análisis de la frecuencia de los alelos minoritarios en los genes del citocromo P450 en la población total de pacientes.	113
5.II.2. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica de los polimorfismos genéticos del citocromo P450 en función del tratamiento de deshabituación.	114
5.II.2.1. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo del gen CYP2B6*6 en función del tratamiento de deshabituación.	114
5.II.2.2. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo del gen CYP2C9*2 en función del tratamiento de deshabituación.	115
5.II.2.3. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo del gen CYP2C9*3 en función del tratamiento de deshabituación.	117
5.II.2.4. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo del gen CYP2D6*4 en función del tratamiento de deshabituación.	118
5.II.2.5. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo del gen CYP3A4*1B en función del tratamiento de deshabituación.	119
5.II.3. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica de los polimorfismos genéticos del citocromo P450 en función de la dosis de metadona administrada.	120
5.II.3.1. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo del gen CYP2B6*6 en función de la dosis de metadona.	120
5.II.3.2. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo del gen CYP2C9*2 en función de la dosis de metadona.	121
5.II.3.3. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo del gen CYP2C9*3 en función de la dosis de metadona.	122
5.II.3.4. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo del gen CYP2D6*4 en función de la dosis de metadona.	123

5.II.3.5. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo del gen CYP3A4*1B en función de la dosis de metadona.....	125
5.II.4. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica de los polimorfismos genéticos del citocromo P450 en función del abandono del programa de deshabituación.	126
5.II.4.1. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo del gen CYP2B6*6 según si habían sufrido abandonos en el programa de deshabituación.	127
5.II.4.2. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo del gen CYP2C9*2 según si habían sufrido abandonos en el programa de deshabituación.	128
5.II.4.3. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo del gen CYP2C9*3 según si habían sufrido abandonos en el programa de deshabituación.	129
5.II.4.4. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo del gen CYP2D6*4 según si habían sufrido abandonos en el programa de deshabituación.	131
5.II.4.5. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo del gen CYP3A4*1B según si habían sufrido abandonos en el programa de deshabituación.	132
 <i>CAPÍTULO III. ANÁLISIS DE LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS CON RELACIÓN AL CONSUMO DE OTROS FÁRMACOS</i>	
5.III.1. Análisis del consumo de otros fármacos junto al tratamiento de deshabituación.	135
5.III.2. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica de los polimorfismos genéticos del citocromo P450 en pacientes que consumen fármacos metabolizados por la misma enzima.....	138
5.III.2.1. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica de los polimorfismos genéticos del citocromo P450 en la población con consumo de fármacos inhibidores de enzimas del CYP.....	138

5.III.2.1.1. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica de los polimorfismos genéticos para CYP2B6*6 en la población con consumo de fármacos inhibidores de enzimas del CYP2B6.....	139
5.III.2.1.2. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica de los polimorfismos genéticos para CYP2C9*2 en la población con consumo de fármacos inhibidores de enzimas del CYP2C9.	139
5.III.2.1.3. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica de los polimorfismos genéticos para CYP2C9*3 en la población con consumo de fármacos inhibidores de enzimas del CYP2C9.	141
5.III.2.1.4. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica de los polimorfismos genéticos para CYP2D6*4 en la población con consumo de fármacos inhibidores de enzimas del CYP2D6.	143
5.III.2.1.5. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica de los polimorfismos genéticos para CYP3A4*1B en la población con consumo de fármacos inhibidores de enzimas del CYP3A4.	145
5.III.2.2. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica de los polimorfismos genéticos del citocromo P450 en la población con consumo de fármacos inductores de enzimas del CYP.....	147
5.III.2.2.1. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica de los polimorfismos genéticos para CYP2B6*6 en la población con consumo de fármacos inductores de enzimas del CYP2B6.....	148
5.III.2.2.2. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica de los polimorfismos genéticos para CYP2C9*2 y *3 en la población con consumo de fármacos inductores de enzimas del CYP2C9.....	148
5.III.2.2.3. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica de los polimorfismos genéticos para CYP3A4*1B en la población con consumo de fármacos inductores de enzimas del CYP3A4.	150
6. DISCUSIÓN	151
6.1. <i>TRABAJOS PUBLICADOS RELACIONADOS CON EL TEMA</i>	<i>153</i>
6.2. <i>LIMITACIONES DEL ESTUDIO</i>	<i>167</i>

7. CONCLUSIONES	169
8. BIBLIOGRAFÍA	173
9. ANEXOS	189
9.1. <i>INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE</i>	191
9.2. <i>CONSENTIMIENTO INFORMADO</i>	193
9.3. <i>HOJA DE RECOGIDA DE DATOS</i>	197

RELACIÓN DE ABREVIATURAS

AINE: Antiinflamatorio no esteroideo	GTPasa: Guanosina trifosfatasa
ADN: Ácido desoxirribonucleico	IC: Intervalo de confianza
ATC: Antidepresivos tricíclicos	IMC: Índice de masa corporal
AVAD: Años de vida ajustados por discapacidad	INDEL: inserciones/deleciones
BHE: Barrera hematoencefálica	IRSN: Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina
CAD: Centro de ayuda a la drogodependencia	ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
CNV: Variaciones en número de copias	IUPAC: International Union of Pure and Applied Chemistry
CYP: Citocromo P450	LSD: Dietilamida de ácido lisérgico
DE: Desviación estándar	NFQ: <i>Non fluorence quencher</i>
dNTP: Desoxirribonucleótidos trifosfatados	OR: Odd Ratio
dUTP: Desoxiuridina trifosfato	PCR: Reacción en cadena de la polimerasa
EDADES: Encuesta sobre alcohol y otras drogas en España	Pi: Fósforo inorgánico
EDDP: 2-Etilideno-1,5-dimetil-3,3-difenilpirrolidina	RI: Rango intercuartílico
EDTA: Ácido etilendiaminotetraacético	SNP: Polimorfismo de nucleótido simple
EMDP: 2-etil-5-metil-3,3-difenilpiralina	tmáx: Tiempo hasta alcanzar la concentración máxima
FRET: Transferencia de energía de resonancia fluorescente	VHB: Virus de la hepatitis B
GABA: ácido gamma-aminobutírico	VHC: Virus de la hepatitis C
GDP: Guanosina difosfato	VIH: Virus de la inmunodeficiencia humana
GTP: Guanosina trifosfato	6-MAM: 6-Monoacetilmorfina

ÍNDICE DE TABLAS

<i>Tabla 1: Clasificación de los opiáceos y opioides según su origen. Adaptada de Villarejo-Díaz y col. 2000</i>	32
<i>Tabla 2. Tiempo hasta alcanzar concentraciones máximas plasmáticas según la vía de administración...</i>	43
<i>Tabla 3. Conversión heroína/metadona.....</i>	49
<i>Tabla 4. Características de los polimorfismos estudiados.</i>	75
<i>Tabla 5. Componentes de la mezcla de la reacción para la amplificación de la reacción en cadena de la polimerasa mediante TaqMan®.....</i>	77
<i>Tabla 6. Composición de la Master Mix para sondas KASPar®.....</i>	79
<i>Tabla 7. Procedencia de los pacientes heroínómanos incluidos en el estudio.....</i>	86
<i>Tabla 8. Enfermedades psiquiátricas en el total de pacientes heroínómanos y según grupo de edad.</i>	87
<i>Tabla 9. Enfermedades infecciosas virales en el total pacientes heroínómanos y según grupo de edad.....</i>	88
<i>Tabla 10. Análisis de consumo de drogas en el entorno familiar del total de pacientes heroínómanos y según grupo de edad.</i>	89
<i>Tabla 11. Análisis de enfermedades psiquiátricas en el entorno familiar del total de pacientes heroínómanos y según grupo de edad.....</i>	90
<i>Tabla 12. Análisis de trastornos de ansiedad en el entorno familiar del total de pacientes heroínómanos y según grupo de edad.....</i>	92
<i>Tabla 13. Tipo de heroína consumida en el total pacientes heroínómanos y según grupo de edad.</i>	93
<i>Tabla 14. Vía de administración de heroína en el total de paciente heroínómanos y según grupo de edad.</i>	93
<i>Tabla 15. Frecuencia de consumo de heroína promedio al día previo al programa de deshabituación en el total pacientes heroínómanos y según grupo de edad.</i>	94
<i>Tabla 16. Análisis de la frecuencia de dosis por toma de heroína previa al inicio del programa de deshabituación en el total pacientes heroínómanos y según grupo de edad.....</i>	95
<i>Tabla 17. Consumo de alcohol y otras drogas concomitantemente con el consumo de heroína.....</i>	96
<i>Tabla 18. Frecuencia de consumo de alcohol.....</i>	97
<i>Tabla 19. Consumo de cocaína concomitantemente con el consumo de heroína.....</i>	98
<i>Tabla 20. Frecuencia de consumo de cocaína concomitante con heroína.....</i>	99
<i>Tabla 21. Consumo de marihuana concomitantemente con el consumo de heroína.....</i>	100
<i>Tabla 22. Consumo de tabaco concomitantemente con el consumo de heroína.</i>	102
<i>Tabla 23. Fármacos consumidos concomitantemente con la heroína.....</i>	103
<i>Tabla 24. Frecuencia de consumo concomitante de fármacos y heroína.</i>	104
<i>Tabla 25. Características del tratamiento actual de deshabituación en el total pacientes heroínómanos y según grupo de edad.....</i>	105
<i>Tabla 26. Dosis diarias de metadona y buprenorfina/naloxona.....</i>	105

Tabla 27. Tiempo con el tratamiento de deshabituación y según grupo de edad.	106
Tabla 28. Grado de abstinencia y según grupo de edad.	106
Tabla 29. Tiempo de abstinencia y según grupo de edad.	107
Tabla 30. Número de abandonos según el tratamiento de deshabituación y grupo de edad.	107
Tabla 31. Número de fármacos adicionales a la terapia de deshabituación.	109
Tabla 32. Tratamiento farmacológico concomitante al tratamiento de deshabituación.	109
Tabla 33. Distribución genotípica y equilibrio de Hardy-Weinberg.	112
Tabla 34. Distribución genotípica y alélica de los genotipos analizados en pacientes en tratamiento con deshabituación y la población general.	112
Tabla 35. Frecuencia resultante de la agrupación de frecuencias de los alelos homocigotos minoritarios y heterocigotos.	114
Tabla 36. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2B6*6 según el tratamiento de deshabituación.	115
Tabla 37. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2C9*2 según el tratamiento de deshabituación.	116
Tabla 38. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2C9*3 según el tratamiento de deshabituación.	117
Tabla 39. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2D6*4 según el tratamiento de deshabituación.	118
Tabla 40. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP3A4*1B según el tratamiento de deshabituación.	119
Tabla 41. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2B6*6 en pacientes según dosis de metadona.	120
Tabla 42. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2C9*2 en pacientes según dosis de metadona.	121
Tabla 43. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2C9*3 en pacientes según dosis de metadona.	123
Tabla 44. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2D6*4 en pacientes según dosis de metadona.	124
Tabla 45. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP3A4*1B en pacientes según dosis de metadona.	126
Tabla 46. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2B6*6 según haya habido abandono del programa de deshabituación.	127
Tabla 47. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2C9*2 según haya habido abandonos del programa de deshabituación.	128
Tabla 48. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2C9*3 según haya habido abandono del programa de deshabituación.	130
Tabla 49. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2D6*4 según haya habido abandono del programa de deshabituación.	131
Tabla 50. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP3A4*1B según haya habido abandono del programa de deshabituación.	132

Tabla 51. Fármacos consumidos concomitantes con el tratamiento de deshabituación y enzimas implicadas en su metabolismo (consulta realizada en www.go.drugbank.com).	136
Tabla 52. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo CYP2B6*6 en los pacientes con fármacos inhibidores de la enzima CYP2B6.....	139
Tabla 53. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2C9*2 en pacientes con consumo de fármacos inhibidores del CYP2C9 según la dosis de metadona.	140
Tabla 54. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2C9*2 en pacientes con consumo de fármacos inhibidores del CYP2C9 según el abandono del programa de deshabituación.	141
Tabla 55. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2C9*3 en pacientes con consumo de fármacos inhibidores del CYP2C9 según la dosis de metadona.	142
Tabla 56. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2C9*3 en pacientes con consumo de fármacos inhibidores del CYP2C9 según el abandono del programa.....	142
Tabla 57. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2D6*4 en pacientes con consumo de fármacos inhibidores del CYP2D6 según la dosis de metadona.	143
Tabla 58. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2D6*4 en pacientes con consumo de fármacos inhibidores del CYP2D6 según el abandono del programa.	144
Tabla 59. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP3A4*1B en pacientes con consumo de fármacos inhibidores del CYP3A4 según la dosis de metadona.....	146
Tabla 60. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP3A4*1B en pacientes con consumo de fármacos inhibidores del CYP3A4 según el abandono del programa	147
Tabla 61. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2B6*6 en pacientes con consumo de fármacos inductores del CYP2B6.....	148
Tabla 62. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2C9*2 en pacientes con consumo de fármacos inductores del CYP2C9.	149
Tabla 63. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2C9*3 en pacientes con consumo de fármacos inductores del CYP2C9.	149
Tabla 64. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP3A4*1B en pacientes con consumo de fármacos inductores del CYP3A4.	150
Tabla 65. Revisión bibliográfica del genotipado para CYP2B6*6 de pacientes en tratamiento con metadona y buprenorfina/naloxona.....	154
Tabla 66. Revisión bibliográfica del genotipado para CYP2C9*2 y *3 de pacientes en tratamiento con metadona y buprenorfina/naloxona.	160
Tabla 67. Revisión bibliográfica del genotipado para CYP2D6*4 de pacientes en tratamiento con metadona y buprenorfina/naloxona.....	161
Tabla 68. Revisión bibliográfica del genotipado para CYP3A4*1B de pacientes en tratamiento con metadona y buprenorfina/naloxona.....	164
Tabla 69. Bibliografía de las interacciones de metadona y buprenorfina/naloxona con otros fármacos. ...	166

ÍNDICE DE FIGURAS

<i>Figura 1. Prevalencia de consumo de analgésicos opioides. Extraído de Informe EDADES 2019/2020. Ministerio de Sanidad.....</i>	<i>29</i>
<i>Figura 2. Receptor μ opioide humano. Adaptado de Florez y col. 2013</i>	<i>34</i>
<i>Figura 3. Mecanismo de acción de los receptores opioides. Extraído de Zhang y col. 2020.....</i>	<i>35</i>
<i>Figura 4. Estructura química de la heroína.....</i>	<i>40</i>
<i>Figura 5. Metabolismo de la heroína. Extraído de Rook y col. 2006.....</i>	<i>42</i>
<i>Figura 6. Evolución de la prevalencia de consumo de heroína y la edad de inicio en España entre 1995-2017. Extraído de EDADES 2017. Ministerio de Sanidad</i>	<i>44</i>
<i>Figura 7. Estructura química de la metadona.</i>	<i>46</i>
<i>Figura 8. Metabolismo de la metadona. Extraído de Volpe y col. 2018.....</i>	<i>47</i>
<i>Figura 9. Estructura química de la buprenorfina.....</i>	<i>49</i>
<i>Figura 10. Metabolismo de la buprenorfina (BPN). Extraído de Vicencio-Rosas y col. 2018.....</i>	<i>50</i>
<i>Figura 11. Tipos de variaciones genéticas. Extraído de Lubomirov y col. 2008.....</i>	<i>54</i>
<i>Figura 12. Nomenclatura de las enzimas CYP.....</i>	<i>57</i>
<i>Figura 13. Tubo de EDTA tripotásico.</i>	<i>72</i>
<i>Figura 14. QIAcube®. Extraído de www.qiagen.com.....</i>	<i>72</i>
<i>Figura 15. Nano-drop® one.....</i>	<i>73</i>
<i>Figura 16. Funcionamiento de una sonda TaqMan®. Cada sonda, unida a un fluorocromo diferente, se une de manera específica a una secuencia concreta, y la ADN polimerasa al ejercer su actividad 5' exonucleasa permite la liberación del fluorocromo y la consecuente emisión de fluorescencia.....</i>	<i>77</i>
<i>Figura 17. Representación de la intensidad de señal emitida por cada fluorocromo asociado a un alelo diferente. El eje X corresponde a la intensidad del fluorocromo VIC asociado al alelo A, y el eje Y a la señal del fluorocromo FAM asociado al alelo G.</i>	<i>78</i>
<i>Figura 18. Etapas del genotipado con sondas KASPar®. Disponible en https://www.biosearchtech.com 80</i>	
<i>Figura 19. Edad de los pacientes heroínómanos en función de los grupos de edad.</i>	<i>85</i>
<i>Figura 20. Esquema representativo de la procedencia de los pacientes incluidos en este estudio.</i>	<i>86</i>
<i>Figura 21. Autopercepción de la calidad de vida con el tratamiento de deshabituación.....</i>	<i>108</i>
<i>Figura 22. Asistencia a terapias grupales de apoyo psicológico.</i>	<i>108</i>
<i>Figura 23. Frecuencia de consumo de grupos de fármacos concomitantes en la terapia de deshabituación.</i>	<i>135</i>

RESUMEN/ABSTRACT

Introducción: El coste humano y social de las adicciones es muy alto. Por esta razón, las organizaciones gubernamentales ponen en marcha programas para la deshabituación al consumo de drogas como la heroína. Los programas de deshabituación a heroína conllevan el tratamiento sustitutivo, con frecuencia con metadona o buprenorfina/naloxona. Estos fármacos son metabolizados por diferentes enzimas hepáticas. La variabilidad genética relativa a estas enzimas supone variaciones farmacocinéticas entre los distintos consumidores de los fármacos.

Objetivos: Determinar las características sociodemográficas y farmacogenéticas de los pacientes en tratamiento para la adicción a heroína y determinar si el perfil farmacogenético condiciona el tipo de tratamiento sustitutivo de opioides para la deshabituación a heroína, la dosis de metadona y el abandono del programa de deshabituación. Además, determinar si las interacciones farmacológicas influyen en la dosis de metadona y el abandono del programa de deshabituación.

Material y métodos: Estudio prospectivo experimental donde se incluyeron 191 pacientes del sureste español que formaban parte del programa de deshabituación de consumo de heroína con tratamiento sustitutivo a opioides.

Se realizó una encuesta donde se recogían datos sociodemográficos y farmacológicos. Además, se les extrajo una muestra de sangre periférica para el análisis genético de los polimorfismos marcados de alelos (tag SNPs) del citocromo P450 (CYP) 2B6*6 (rs3745274), 2C9*2 (rs1799853), 2C9*3 (rs1057910), 2D6*4 (rs3892097) y 3A4*1B (rs27405749).

Se emplearon para el genotipado sondas KASPar® (CYP2B6*6, 2C9*2, 2C9*3 y 3A4*1B) y sondas TaqMan® (CYP2D6*4).

Resultados: De los 191 pacientes, el 81.2% eran hombres, con edad media de 43±8 años, y el 18.8% fueron mujeres, con una edad media de 40±9 años. Los genotipos homocigotos silvestres (AA) del polimorfismo de CYP2C9*3 y el alelo minoritario (A) del CYP2D6*4 son más frecuentes en el grupo que precisa baja dosis de metadona (p=0.053 y p=0.026). El genotipo homocigoto silvestre (TT) del polimorfismo de CYP2C9*2 es más frecuente en el grupo que no abandona el programa de deshabituación (p=0.016). El genotipo heterocigoto (AC) del polimorfismo de CYP2C9*3 y el genotipo

homocigoto silvestre (AA) del polimorfismo de *CYP3A4*1B* son más frecuente en el grupo que abandona el programa de deshabituación ($p=0.020$ y $p=0.037$). En los pacientes que consumen fármacos inhibidores del *CYP2D6*, el genotipo homocigoto minoritario (AA) del polimorfismo *CYP2D6*4* está en mayor frecuencia en el grupo de pacientes que no abandona el programa de deshabituación ($p=0.059$).

Conclusiones: El paciente adicto heroína en tratamiento de deshabituación del sureste español se corresponde con un varón de mediana edad, consumidor de otras drogas y un consumo de heroína de un cuarto de gramo diario. Los polimorfismos genéticos para *CYP2B6*6*, *2C9*3* y *2D6*4* condicionan la dosis de metadona del tratamiento de deshabituación. Los polimorfismos genéticos para *CYP2C9*2*, *2C9*3* y *3A4*1B* están relacionados con el abandono del programa de deshabituación. Los polimorfismos genéticos analizados no condicionan el tratamiento de deshabituación con metadona o buprenorfina/naloxona. En los pacientes que consumen fármacos inhibidores de la enzima *CYP2D6*, la presencia del genotipo homocigoto minoritario para la variante **4* implica menor abandono del programa de deshabituación. La determinación de las variantes genéticas del citocromo P450 podría ser de utilidad en el manejo del paciente adicto a heroína en tratamiento de deshabituación.

Introduction: The human and social cost of addiction is very high. For this reason, government organizations implement programs to stop using drugs such as heroin. Heroin withdrawal programs often involve replacement therapy, usually with methadone or buprenorphine/naloxone. These drugs are metabolized by different liver enzymes. The genetic variability related to these enzymes implies pharmacokinetic variations between different drug users.

Objectives: To determine the sociodemographic and pharmacogenetic characteristics of patients undergoing treatment for heroin addiction and to determine if the pharmacogenetic profile determines the type of opioid substitution treatment for heroin withdrawal, the methadone dose and the abandonment of the withdrawal program. In addition, to determine if drug interactions influence the methadone dose and discontinuation of the withdrawal program.

Material and methods: A prospective experimental study including 191 patients from the southeast of Spain who were part of the heroin withdrawal program with opioid substitution treatment.

A survey was conducted where sociodemographic and pharmacological data were collected. In addition, a peripheral blood sample was extracted for the genetic analysis of the marked allele polymorphisms (tag SNPs) of cytochrome P450 (CYP) *2B6*6* (rs3745274), *2C9*2* (rs1799853), *2C9*3* (rs1057910), *2D6*4* (rs3892097) and *3A4*1B* (rs27405749).

KASPar® probes (*CYP2B6*6*, *2C9*2*, *2C9*3* and *3A4*1B*) and TaqMan® probes (*CYP2D6*4*) were used for genotyping.

Results: Of the 191 patients, 81.2% were men, with a mean age of 43±8 years, and 18.8% were women, with a mean age of 40±9 years. The wild type homozygous (AA) genotypes of the *CYP2C9*3* polymorphism and the minority allele (A) of *CYP2D6*4* are more frequent in the group requiring low doses of methadone (p=0.053 and p=0.026). The wild-type homozygous (TT) genotype of the *CYP2C9*2* polymorphism is more frequent in the group that does not abandon the withdrawal program (p=0.016). The heterozygous genotype (AC) of the *CYP2C9*3* polymorphism and the wild type homozygous (AA) genotype of the *CYP3A4*1B* polymorphism are more frequent in the

group leaving the withdrawal program ($p=0.020$ and $p=0.037$). In patients who consume CYP2D6 inhibitor drugs, the homozygous minority genotype (AA) of the *CYP2D6**4 polymorphism is more frequent in the group of patients who do not abandon the withdrawal program ($p=0.059$).

Conclusions: The profile of patient in treatment for a heroin addiction in the southeast of Spain corresponds with a middle-aged man, who consumes other drugs and has a daily heroin consumption of a quarter of a gram. Genetic polymorphisms for *CYP2B6**6, *2C9**3 and *2D6**4 determine the methadone dose for a heroin withdrawal treatment. Genetic polymorphisms for *CYP2C9**2, *2C9**3 and *3A4**1B are related to the abandonment of the withdrawal program. The genetic polymorphisms analyzed do not determine the withdrawal treatment with methadone or buprenorphine / naloxone. In patients who use CYP2D6 inhibitor drugs, the presence of the minor homozygous genotype for variant *4 implies less abandonment of the withdrawal program. The determination of the genetic variants of cytochrome P450 could be useful in the management of the withdrawal treatment in a heroin-addicted patient.

1. INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1. CONDUCTAS ADICTIVAS

1.1.1. Definición

La conducta adictiva fue definida en 1987 por Pomerlau y Pomerlau (1) como el consumo repetido y abusivo de una sustancia (heroína, cocaína, alcohol, etc.) y/o la implicación compulsiva en la realización de una conducta determinada (juego patológico).

Gossop, en 1989, propone cuatro aspectos fundamentales en la conducta adictiva (2):

1. Un fuerte deseo o un sentimiento de impulsión para llevar a cabo la conducta, especialmente cuando ésta es improbable.
2. Capacidad deteriorada para controlar la conducta (comienzo, mantenimiento o controlar el nivel en el que la conducta ocurre).
3. Malestar y angustia emocional cuando la conducta es impedida o abandonada.
4. Persistir con la conducta a pesar de la clara evidencia de que es quien produce los problemas.

En esta tesis, nos centraremos en el trastorno relacionado con el abuso de sustancias psicoactivas.

1.1.2. Trastornos relacionados con sustancias

Las sustancias que afectan la mente son causa de 3 tipos de trastornos: Trastornos por consumo de sustancia, abstinencia e intoxicación (3).

1.1.2.1. *Trastornos por consumo de sustancias*

La DSM-5® "Guía para el diagnóstico clínico" (3) establece que se trata de los pacientes que consumen la sustancia elegida en cantidad suficiente para tener problemas

crónicos o repetidos en distintas áreas de la vida: personal e interpersonal, salud y seguridad, laboral, control y complicaciones fisiológicas.

Este tipo de trastornos aparecen en un amplio rango de gravedad, desde leve a grave, según el número de criterios sintomáticos que se cumplen.

1.1.2.2. Abstinencia de sustancias

Este conjunto de síntomas, específicos para el tipo de sustancia, se desarrolla cuando una persona que ha consumido con frecuencia una sustancia deja de utilizarla o reduce de forma intensa la dosis.

1.1.2.3. Intoxicación por sustancia

Deriva del consumo excesivo reciente de alguna sustancia. Todas las drogas, excepto la nicotina, generan un síndrome de intoxicación específico.

1.1.3. Droga

1.1.3.1. Definición

Una droga es toda sustancia que introducida en el organismo vivo puede modificar uno o más de las funciones de éste (4).

Nahas y Trouvé, en 1992 (5), señalan que las drogas presentan las siguientes características:

1. Inducen un efecto de placer y recompensa.
2. Producen una neurotoxicidad.
3. Tras su consumo repetido, se instaura la tolerancia.
4. Tras un consumo prolongado de la sustancia, si se da un cese brusco se produce el síndrome de abstinencia.
5. Todas ellas poseen la propiedad farmacológica de actuar como refuerzo positivo.

1.1.3.2. Clasificación

A) Según sus efectos psicológicos (6):

A.1: *Euphorica*: disminuyen y eventualmente suspenden las funciones de la emotividad y de percepción, poniendo al sujeto en un estado agradable de bienestar físico y psíquico, con liberación de los estados afectivos (ej. Opio y sus derivados).

A.2: *Phantastica*: Dan lugar a una evidente excitación cerebral, que se manifiesta en forma de deformaciones estimulantes del humor o antidepresivos sensoriales y perceptivas (ej. Cannabis).

A.3: *Inebriantia*: tras una primera fase de hiper-excitación cerebral, dan lugar a una fase de depresión de la excitabilidad que puede conducir a un estado de supresión temporal (ej. Alcohol).

A.4: *Hypnotica*: agentes del sueño (ej. Hidrato de cloral).

A.5: *Excitantia*: estimulantes psíquicos que procuran sin alteración de la conciencia un estado de estimulación cerebral percibido subjetivamente (ej. Cafeína).

B) Según la función sobre el sistema nervioso central (7) se clasifica en:

B.1: Depresoras (Psicolépticos): Sustancias que tienen la propiedad de bloquear las funciones del sistema nervioso central.

B.2: Estimulantes (Psicoanalépticos): Sustancias que tienen la propiedad de activar o estimular las funciones del sistema nervioso central.

B.3: Perturbadoras (Psicodislépticos): Sustancias que pueden modificar de alguna manera la actividad psíquica y producir trastornos de percepción como las alucinaciones.

C) Según la utilidad terapéutica y el riesgo de salud pública, la Organización mundial de la salud (8), las clasifica en:

C.1: Grupo a: aquellas cuyo consumo puede ser abusivo y significar un riesgo especialmente grave para la salud pública y cuyo valor terapéutico es muy limitado o nulo.

C.2: Grupo b1: aquellas cuyo consumo puede ser abusivo y significar un riesgo para la salud pública, pero el valor terapéutico es débil o moderado.

C.3: Grupo b2: aquellas con similar riesgo de salud del grupo b1 pero presentan valor terapéutico moderado o grande.

C.4: Grupo c: aquellas cuyo consumo puede ser abusivo y significar un riesgo débil, pero aún significativo para la salud pública y presentan valor terapéutico variable entre escaso y grande.

C.5: Grupo d: aquellas preparaciones que contienen sustancias de los grupos b.1 b.2 o c mezcladas con otras sustancias que no provocan dependencia.

1.1.4. Epidemiología del consumo de drogas

1.1.4.1. Cifras a nivel mundial

Se estima que el 5,4% de la población adulta mundial consumieron drogas al menos una vez en 2018, alrededor de 269 millones de personas, representando los opioides 58 millones, sólo tras el consumo de cannabis con 192 millones de personas (9).

Además, se estima que la prevalencia del consumo de drogas aumentó, desde 2009 a 2018, en más del 12% en la población mundial (9).

Cabe puntualizar que el término droga incluido en los informes internacionales de las Naciones Unidas se refieren a sustancias controladas por las convenciones internacionales de fiscalización de drogas y su uso no médico.

En la última década, ha habido una diversificación de las sustancias disponibles en el mercado, sin embargo, en particular los opioides (incluyendo heroína, opio y principios activos sintéticos) suponen una preocupación importante debido a las graves consecuencias para la salud asociadas a su uso (9).

En 2017, el uso de opioides representó casi el 80% de los 42 millones de años de vida “saludable” (expresados como “años de vida ajustados por discapacidad” o AVAD) perdidos y el 66% de las 167.000 muertes estimadas atribuida a trastornos por consumo de drogas (9).

1.1.4.2. Cifras en España

Desde 1995, se realiza en España la Encuesta sobre Alcohol y otras Drogas (EDADES) en la población general con edades comprendidas entre los 15 y 64 años.

Los resultados de la última encuesta publicada muestran que las drogas con mayor prevalencia de consumo en la población española, en los últimos 12 meses, son el alcohol, el tabaco y el cannabis, seguidos de los cigarrillos electrónicos y la cocaína. La prevalencia de consumo representadas por los analgésicos opioides (sin receta) es del 0,6% en hombre y 0,7% en mujeres, mientras que la heroína representa el 0,1% (10).

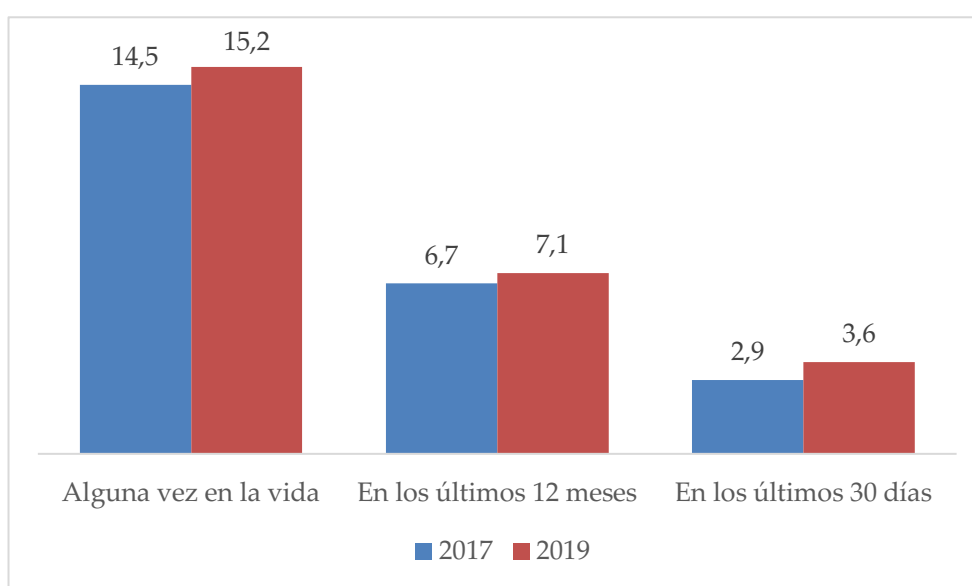


Figura 1. Prevalencia de consumo de analgésicos opioides. Extraído de Informe EDADES 2019/2020. Ministerio de Sanidad (10).

En la Figura 1 se representa la prevalencia de consumo de analgésicos opioides en España en 2019 respecto a 2017, observándose una tendencia ascendente, tanto en aquellos que la han consumido alguna vez en la vida, como en los últimos 12 meses o últimos 30 días.

1.1.5. Producción de opiáceos y vías de comercialización

El opio se produce ilícitamente en unos 50 países de todo el mundo, aunque los tres países donde se produce la mayor parte del opio han representado alrededor del 97% de la producción mundial, siendo Afganistán el país donde se produce la mayor parte y abastece a los mercados de los países vecinos. Le siguen Myanmar y México. Sin embargo, a pesar de una tendencia ascendente a largo plazo, la superficie mundial dedicada al cultivo de adormidera se redujo un 30% en 2019, curiosamente la producción de opio se mantuvo estable (11).

Estos 3 países (áreas clave de producción) se convierten, por tanto, en los centros de los principales flujos de tráfico de opiáceos. La llegada a Europa se realiza a través principalmente de la producción de Afganistán.

1.1.6. Consecuencias

El coste humano y social de las adicciones es muy alto; a lo que hay que añadir el coste para el sistema público de atención (prevención, atención médica y tratamiento), seguridad pública, medio ambiente y productividad laboral (12).

La Estrategia Nacional sobre Adicciones 2009-2017 (13) resume en 5 puntos los motivos de estos costes:

- 1) En primer lugar, cuando el consumo alcanza la adicción o dependencia, ya puede hablarse de una enfermedad en sí misma, en la que la persona afectada está periódica o crónicamente intoxicada, mostrando así una compulsión a tomar una o varias sustancias y además con gran dificultad para modificar o abandonar el consumo.
- 2) Mediante la incidencia de episodios de sobredosis o de intoxicación aguda por adulteración de las sustancias consumidas, éstas se convierten en la causa de muerte inmediata más visiblemente relacionada con el consumo.
- 3) El contagio de infecciones que se adquieren como consecuencia del tipo de consumo, principalmente por compartir medios de administración de las drogas, que facilitan la transmisión de gérmenes patógenos como el virus de la

inmunodeficiencia humana (VIH) o los virus de diversas hepatitis. Y de forma menos directa, la probabilidad de adquirir otras infecciones transmitidas por contacto personal, como aquellas de transmisión sexual.

- 4) Generación de enfermedades por las que el consumo de drogas constituye a veces la causa directa, y en otros supuestos, un factor de riesgo decisivo. Este es el caso del tabaco, el alcohol y otras sustancias, y su relación con determinadas enfermedades neoplásicas, cardiovasculares, hepáticas, entre otras.
- 5) Se deben considerar los problemas de salud o incapacitación provocados por diversas circunstancias relacionadas con el consumo de sustancias psicoactivas, tanto en personas que consumen drogas como en las que constituyen el entorno cercano de éstas. Un ejemplo son las lesiones o la incapacidad permanente derivadas de los accidentes de tráfico en los que el uso de alcohol o de otras drogas juega un papel decisivo, al igual que ocurre para una parte significativa de los accidentes laborales.
- 6) Alteraciones provocadas por las drogas durante la infancia (con consumos durante el embarazo, desatención y abandono) así como en el rendimiento laboral en la población adulta.
- 7) Por último, añadir la participación del consumo o de la adicción a las drogas en episodios de violencia doméstica y de género, así como en abusos de diversa índole cometidos en contextos familiares y sociales diversos, en cuyo análisis causal generalmente se omite la mención a la intervención de elementos relacionados con el abuso de alcohol y otras drogas.

1.2. OPIOIDES

1.2.1. Generalidades

El término opiáceo hace referencia a toda sustancia derivada del opio, siendo ésta una resina secretada por *Papaver somniferum* (14) y por extensión, se denominan también así a los productos químicos derivados de la morfina.

El término opioide se utiliza para designar aquellas sustancias endógenas o exógenas que tienen un efecto análogo al de la morfina y poseen actividad intrínseca (15).

En 1806, el químico alemán Friedrich Serturmer consiguió aislar el principal elemento del opio en su forma pura y que llamó morfina, en referencia a Morfeo, dios de los sueños en la mitología griega (16).

La composición del opio es compleja, pudiendo distinguirse dos tipos de compuestos (17):

1) Sustancias prácticamente inactivas (75-80%), como ácidos orgánicos, resinas, gomas, azúcares, sales minerales, etc.

2) Sustancias activas o alcaloides (20-25%). Desde el punto de vista químico, encontramos los derivados fenantrémicos, caracterizados por ser bases fuertes, analgésicos, estimulantes del músculo liso y capaces de generar drogodependencia, entre los que se incluye la morfina, codeína y tebaína. Los derivados bencilisoquinolínicos, por su parte, son bases débiles, no analgésicas y que no generan dependencia, pertenecen a este grupo, papaverina y noscapina.

A partir de la morfina y tras mínimas alteraciones químicas se pudieron obtener opiáceos semi-sintéticos. Desde hace 50 años, es posible obtener sustancias completamente sintéticas, casi sin relación química con la morfina, pero con el mismo efecto (15).

En la Tabla 1 se recogen algunos opiáceos según su origen (naturales, semi-sintéticos y sintéticos):

Tabla 1: Clasificación de los opiáceos y opioides según su origen. Adaptada de Villarejo-Díaz y col. 2000 (16).

Naturales	Semi-sintéticos	Sintéticos
Morfina	Heroína	Levorfanol
Codeína	Oximorfona	Nalbufina
Papaverina	Hidromorfona	Naloxona

Naturales	Semi-sintéticos	Sintéticos
Tebaína	Buprenorfina	Naltrexona
	Oxicodona	Metadona
	Tramadol	Propoxifeno
		Meperidina o Petidina
		Fentanilo
		Sulfentanilo
		Alfentanilo
		Remifentanilo

En 1975, se identifican por primera vez las sustancias endógenas en diversas estructuras del sistema nervioso central de varias especies animales y en el hombre, designándoseles con el nombre genérico de opioides endógenos. Hughes describió que se trataban de péptidos que tenían efectos similares a la morfina. Se han identificado tres familias distintas de estos opioides endógenos: encefalinas, endorfinas y dinorfinas, diferenciándose del precursor del que proceden y su distribución anatómica (16).

Los péptidos opioides endógenos y las moléculas opioides interaccionan en la misma posición receptora específica de la superficie de las células nerviosas y de las células del músculo liso del intestino, tracto urinario y pulmón, identificándose estas posiciones receptoras como receptores opioides.

1.2.2. Receptores opioides

Los perfiles farmacológicos mostrados por una amplia batería de fármacos permitieron diferenciar 3 tipos básicos de receptores opioides: el μ , activado por morfina, el κ , activado por la ketaciclazocina, y el σ , por la N-alilnormetazocina. Aunque éste último ha dejado de ser considerado opioide, por estar más relacionado con la acción de ciertos alucinógenos (18).

Con la identificación de los dos primeros ligandos endógenos con el receptor opioide (met-enkefalina y leu-enkefalina), se desveló la existencia de un cuarto receptor, el δ (18).

Los 3 receptores opiodes (μ , κ y δ) pertenecen a la familia de receptores con siete dominios transmembrana (Figura 2), todos asociados a la proteína G.

Cada receptor se distribuye de forma anatómicamente específica en el sistema nervioso central, periférico y entérico, de modo que su activación origina acciones específicas que caracterizan a sus respectivos ligandos.

Las proteínas G heterotriméricas constan de tres subunidades α , β y γ .

La proteína G tiene una porción catalítica proyectada al interior de la célula y acoplada a la Guanosin difosfato (GDP) en la porción α . Al unirse el agonista al receptor, se produce un cambio estructural que facilita el acoplamiento entre proteína G y el receptor. La afinidad de la GDP por la subunidad α disminuye en presencia de Mg^{2+} y es reemplazada por Guanosin trifosfato (GTP).

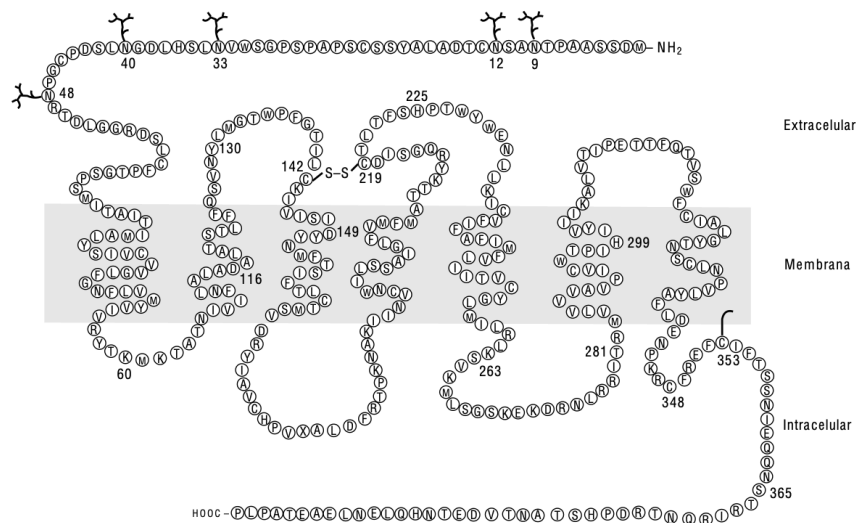


Figura 2. Receptor μ opioide humano. Adaptado de Florez y col. 2013 (18)

La subunidad α se disocia de las subunidades β y γ y se acopla al efector, modulando la señal transmembrana a través de la adenilciclasa, potasio, calcio y sodio, proteínas transportadoras y fosfolipasas A2 y C (Figura 3).

Estos efectos se traducen en una disminución de la liberación de neurotransmisores (como la sustancia P, el ácido γ -aminobutírico (GABA) o la dopamina) desde los terminales que llevan el impulso nociceptivo, con lo que las neuronas quedan hiperpolarizadas suprimándose las descargas espontáneas y las respuestas evocadas, es decir, inhibiéndose la transmisión sináptica del impulso. Después, la afinidad de receptor por el agonista disminuye y se disocia del receptor. La GTPasa intrínseca se activa e hidroliza la GTP en GDP liberando fósforo inorgánico (Pi) restableciéndose la señal transmembrana y uniéndose de nuevo las subunidades α , β y γ (19).

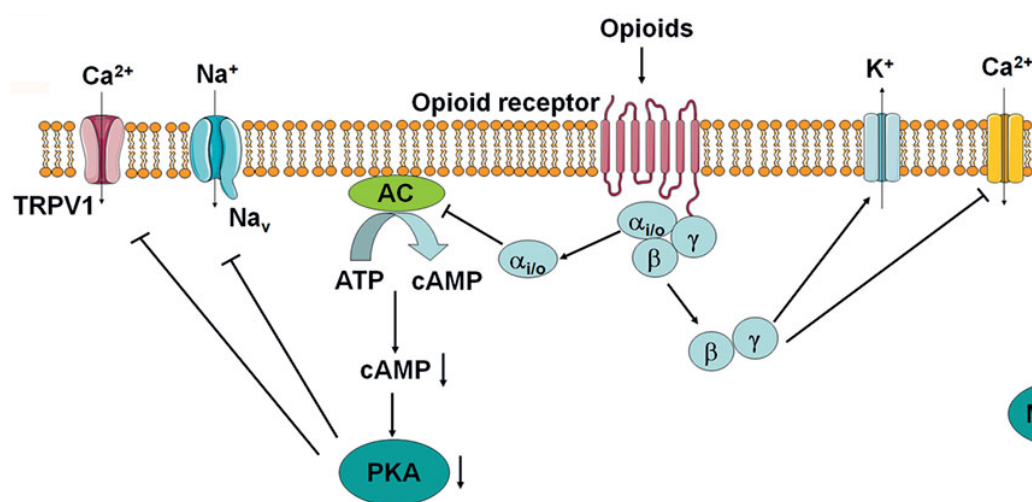


Figura 3. Mecanismo de acción de los receptores opioides. Extraído de Zhang y col. 2020 (20)

Estos receptores están localizados en los terminales presinápticos en el sistema nervioso central (cerebro, tronco cerebral y áreas medulares), vías sensitivas periféricas, y otros territorios (plexo mientérico y médula adrenal).

Ahora bien, la afinidad de las moléculas al receptor opioide es relativa, de tal forma que un opiáceo puede desplazar a otro del receptor. Cuando la molécula se ha unido al receptor podemos encontrarnos diferentes situaciones (18):

- A. El opioide es capaz de unirse a su receptor específico produciendo una activación de este que desencadena el mismo efecto que su ligando endógeno (máxima actividad intrínseca), hablamos entonces de **agonistas**

puros, como la morfina, la heroína, la petidina, la metadona, el fentanilo y sus derivados.

- B. En el sentido estricto, los opioides son capaces de actuar sobre más de un tipo de receptor opioide, concretamente sobre el μ y el κ , pero sobre el κ se comportan como agonistas mientras que sobre el μ lo hacen como agonistas parciales o incluso como antagonistas en el caso en el que exista un agonista puro sobre ese mismo receptor. Se denominan **agonistas-antagonistas mixtos**. Algunos ejemplos con la pentazocina y la nabufina.
- C. El opioide es capaz de activar también al receptor, pero en menor medida que un agonista puro, por tanto, el efecto producido es menor, como en el caso de la buprenorfina; un **agonista parcial**.
- D. Hablamos de **antagonistas puros** con aquellos compuestos capaces de unirse a su receptor específico, pero carece de actividad intrínseca y por ello no tiene posibilidad de activar al receptor. Son antagonistas opioides la naloxona y la naltrexona.

1.2.3. Aplicaciones terapéuticas

En relación con la clasificación de los opioides según la afinidad a los receptores, podemos definir los diferentes efectos farmacológicos de estas moléculas.

1.2.3.1 Efectos farmacológicos de los agonistas puros

El fármaco prototipo es la morfina. Los efectos pueden dividirse en periféricos y centrales. Algunos de ellos disminuyen tras la administración repetida (tolerancia). La administración continuada puede producir adicción (dependencia de opioides) (21).

A) Efectos centrales:

- Sedación: Se expresará más o menos dependiendo del estado del paciente (grado de dolor e insomnio). El empleo de opioides en anestesia es generalizado (18).

- Euforia: Producen euforia, placer y sensación de bienestar, con reducción de la ansiedad. Este efecto es muy intenso por vía intravenosa y, menos por vía fumada o inhalada que es la base de su abuso (21).

- Analgesia: El dolor posee componentes sensoriales y afectivos (emocionales). Los opioides reducen ambos. Se trata de un efecto dosis dependiente. Alivian o suprimen dolores de gran intensidad (agudos o crónicos) y de cualquier localización (21).

- Depresión respiratoria: Deprimen la actividad del centro respiratorio bulboprotuberancial, reducen la sensibilidad al CO₂ y a la hipoxia (21). Su uso se encuentra en situaciones terminales para aliviar el esfuerzo y la angustia respiratoria (18).

- Antitusivo: Suprimen el reflejo de la tos, posiblemente al afectar al conjunto de neuronas respiratorias que integran y dirigen los movimientos convulsivos de la tos (21).

- Miosis: La constricción pupilar es un efecto típico de casi todos los opioides. La acción se debe a la acción desinhibitoria sobre el núcleo de Edinger-Westphal (21).

- Náuseas y vómitos: Por activación de la zona quimiorreceptora del área postrema (21).

- Acciones neuroendocrinas: Por su acción sobre el hipotálamo y la hipófisis, estimulan la secreción de la hormona adrenocorticotrópa y la del crecimiento, entre otras, al tiempo que inhiben la secreción de las gonadotropinas y la hormona estimulante de tiroides. Sin embargo, las dosis empleada en la práctica clínica no suelen tener repercusiones endocrinas (18).

- Otros efectos centrales: Pueden provocar hipotermia e hipertonia muscular y rigidez (22).

B) Efectos periféricos:

- Gastrointestinales: Aumentan el tono miógeno en el tracto gastrointestinal, incluidos los esfínteres y, una inhibición de la actividad neurógena con reducción de la motilidad, provocando un retraso en el vaciamiento gástrico, disminución del peristaltismo intestinal y contracción de los esfínteres. Clínicamente se manifiesta con estreñimiento y disminución de la secreción biliar y pancreática (21).

- Cardiovasculares: Pueden provocar hipotensión por acción sobre el centro vasomotor, así como por vasodilatación arterial y venosa. También puede aparecer bradicardia de origen vagal (21).

- Liberación de histamina: Provoca sensación de calor, enrojecimiento facial y prurito (21).

- Renales y urinarios: Provocan con frecuencia retención urinaria (18).

- Otros: Reducen el tono uterino y por ello, alargan el trabajo de parto (21).

C) Desarrollo de tolerancia:

Los opioides desarrollan tolerancia a muchos de sus efectos con relativa rapidez. Se manifiesta por el acortamiento de la duración de la acción o por la necesidad de aumentar la dosis al disminuir la intensidad de la respuesta. La velocidad con la que se desarrolla es tanto mayor cuanto más intensamente actúa el opioide (18).

D) Desarrollo de dependencia física:

Tras la administración crónica de un opioide y tras la supresión brusca o la administración de un antagonista provoca un síndrome de abstinencia, cuyos signos y síntomas en parte son opuestos a las acciones opioides y, en parte, derivan de la hiperactividad noradrenérgica central. Los primeros síntomas que se perciben son subjetivos (ansiedad, inquietud e irritabilidad) y se acompañan de dolores y calambres musculares (23).

1.2.3.2. Efectos farmacológicos de los agonistas antagonistas

El fármaco prototipo es la pentazocina, y tienen una elevada afinidad por sobre los receptores κ , pero escasa o nula sobre los μ , como se detalla en el apartado 1.2.2. Receptores opioides. Por ello, ejercen menor depresión respiratoria y menos efectos gastrointestinales, aunque presentan un techo analgésico que limita su eficacia terapéutica (21).

1.2.3.3. Efectos farmacológicos de los agonistas parciales

El opiáceo mejor caracterizado de este grupo es la buprenorfina, aunque a veces, es incluida como agonista-antagonista. Se detalla más adelante.

Los efectos de este grupo son predominantemente de carácter μ , aunque también muestran afinidad por receptores κ . La analgesia es muy duradera y producen depresión

respiratoria, aunque la curva dosis-efecto tiene una pendiente más plana que la de los agonistas puros (18).

1.2.3.4. Efectos farmacológicos de los antagonistas

Los fármacos más conocidos son la naloxona y naltrexona. Ambos son antagonistas de los 3 tipos de receptores, pero la afinidad es mayor para los receptores μ , seguido de los δ y κ (18).

Bloquean tanto la acción de los opioides endógenos como exógenos. Se encargan de revertir los efectos de los agonistas y de los agonistas-antagonistas. Pueden provocar crisis hipertensiva, con taquicardia e incluso fibrilación auricular y edema agudo de pulmón (21).

1.2.4. Heroína

La heroína o diacetil-morfina es un opiáceo semi-sintético obtenido de la acetilación del clorhidrato de morfina, una sustancia natural que se encuentra en la planta adormidera o *Papaver somniferum*. Se utilizó como un analgésico muy potente y posteriormente se comercializó para tratar el dolor, la tos y la disnea. La demostración de su capacidad de adicción llevó a su retirada y prohibición, a pesar de lo cual continuó su producción, tráfico y consumo, lo que la ha convertido en un problema sanitario de primera magnitud en las sociedades occidentales ya que está presente en el 84% de los casos de muerte por reacciones adversas al consumo de drogas (24).

1.2.4.1. Estructura y forma de obtención

Derivado diacetilado de la morfina (25), cuya fórmula química es $C_{21}H_{23}NO_5$ y su nomenclatura sistémica según la *International Union of Pure and Applied Chemistry* (IUPAC) es diacetato de (5 α , 6 α)-7,8-didehidro-4,5-epoxi-17-meilmorfinan-3,6-diol (Figura 4).

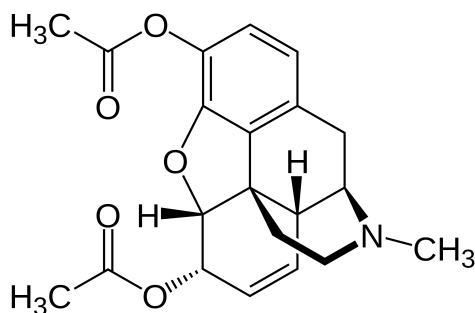


Figura 4. Estructura química de la heroína.

La heroína base puede sintetizarse desde la morfina clorhidrato o desde la morfina base, tras mezclarla con anhídrido acético y calentar. Puede, entonces, transformarse en diferentes preparados según su futura utilización.

En muchas ocasiones, la heroína se adultera con fármacos como la cafeína o el paracetamol, o con otras sustancias tales como la leche en polvo (26).

1.2.4.2. Tipos de heroína

En base al grado de pureza y origen, la heroína se puede clasificar en (26):

-Heroína nº 2: Heroína base o *Tsao-ta*, procedente del sudeste asiático y fácilmente obtenible. Es de color blanco u oscuro y se utilizada para inyección o fumada.

-Heroína nº 3: *Brown Sugar* o heroína marrón. Es la empleada para fumar. Aparece mezclada con otras sustancias como la cafeína. Su contenido en heroína fluctúa entre el 25-50%.

-Heroína nº 4: Heroína clorhidrato o heroína blanca. Su uso es principalmente intravenoso. Es la más concentrada en principio activo, superando en ocasiones el 90% de riqueza en origen.

-Heroína negra: Conocida como "goma" o "alquitrán negro" ("*black tar heroin*"). Es una sustancia negra pegajosa de procedencia americana. Se utiliza para inyección y se estima una riqueza del 20% (27).

1.2.4.3. Vías de administración de la heroína

La vía de administración de la heroína varía en gran medida y puede indicar el grado de gravedad de la adicción del individuo.

Las vías de administración más frecuentes de la heroína son la fumada en pipa o cigarrillo, conocida como “chino” y la inhalada (*chasing the dragon*), les sigue, en frecuencia de uso, la vía intranasal (esnifada) y, por último, la intravenosa (26).

La inyección intravenosa es la que mayor intensidad proporciona y causa la oleada de euforia más rápida (de 7 a 8 segundos). Mientras que cuando se inhala o fuma, generalmente se sienten sus efectos máximos después de unos 10 a 15 minutos (26). También se ha descrito administración tras su dilución por vía intramuscular o subcutánea (28).

1.2.4.4. Farmacocinética y mecanismo de acción

La vía de administración de la heroína influye notablemente en los efectos de esta en el organismo.

- A) Absorción: La biodisponibilidad de la heroína, medida por las concentraciones de morfina, es del 80% por vía intranasal, del 89% si es fumada y por vía oral oscila entre el 25-50% (26). Al tratarse la heroína de un éster, ésta es capaz de atravesar la barrera hemato-encefálica (BHE) más rápidamente que su precursor, la morfina y, por lo tanto, se explica una mayor potencia farmacodinámica (29).
- B) Distribución y metabolismo: Si la administración se realiza vía oral, la heroína sufre metabolismo de primer paso (30) y se transforma en morfina antes de cruzar la BHE (31). Sin embargo, si la administración es intravenosa, la heroína atraviesa la BHE. La heroína se hidroliza rápidamente a 6-monoacetilmorfina (6-MAM) y ésta en morfina, debido a la acción de las esterasas tanto séricas como en algunos tejidos, como el hígado y el cerebro. La morfina resultante es capaz de conjugarse con grupos glucurónidos (25) en las posiciones 3 y 6 (Figura 5) por la acción de la Uridina-5-difosfato-glucuronosiltransferasa (32). Es por esto, que la heroína es considerada profármaco, ya que los metabolitos

activos son la 6-MAM, la morfina y la morfina-6-glucurónido (33,34). La morfina-3-glucurónido, aunque es el principal metabolito, no tiene prácticamente afinidad por los receptores μ opioides y, por lo tanto, no muestra actividad agonista (25).

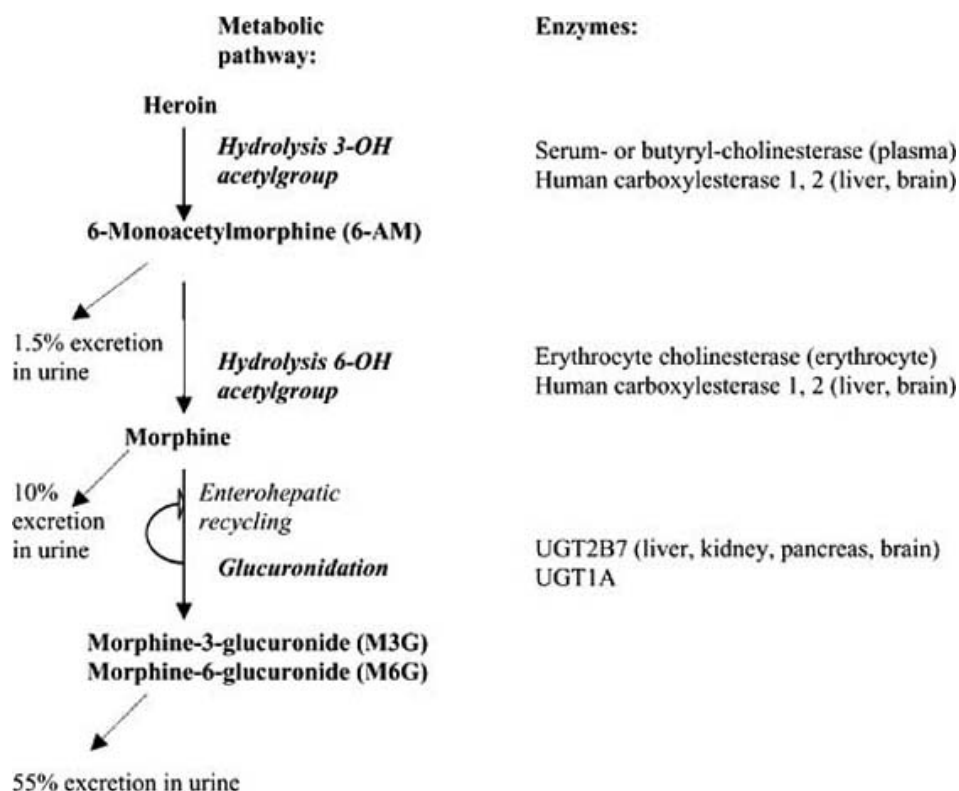


Figura 5. Metabolismo de la heroína. Extraído de Rook y col. 2006 (32)

Ciertos estudios en ratas parecen indicar que la concentración del 6-MAM es unas 6 veces superior a la de morfina, por lo que podría ser que esta sea la principal molécula encargada de provocar la mayoría de los efectos (35). El tiempo en alcanzar la concentración máxima (tmax) de cada una de las moléculas dependerá de la vía de administración empleada (26) y se detalla en la Tabla 2.

La heroína se transportará por la sangre unida a la proteína plasmática albúmina y a los eritrocitos en una proporción del 20-40% (36).

Tabla 2. Tiempo hasta alcanzar concentraciones máximas plasmáticas según la vía de administración.

	Intravenosa	Fumada	Intranasal
Heroína	1 min	1-2 min	5 min
6-MAM	1 min	2 min	5 min
Morfina	1-5 min	1-7 min	12 min

C) Excreción: El 6-MAM posee ligeramente más polaridad que la heroína y esto da lugar a que una pequeña parte puede excretarse en orina. La morfina generada es más hidrosoluble incluso que el 6-MAM, por lo que puede aparecer en orina un pequeño porcentaje de ésta (32). Las semividas de eliminación de la heroína se estima en 3-5 minutos, mientras que de la 6-MAM es de 3-12 minutos (26).

La heroína actúa de forma agonista sobre los receptores μ , κ y δ del sistema nervioso central (37). Los efectos del receptor μ explican tanto los efectos analgésicos ($\mu 1$) como la depresión respiratoria y la euforia ($\mu 2$). La activación de los receptores $\mu 2$ también causa miosis, reducción de la motilidad gastrointestinal y dependencia fisiológica. La activación del receptor κ causa cierto grado de analgesia (38). A su vez, los receptores δ están más involucrados en los fenómenos de analgesia espinal (39).

1.2.4.5. Adición a la heroína

La heroína es el opiáceo de abuso más frecuente. El nivel de dependencia farmacológica de los heroinómanos es relativamente elevado y los consumidores que interrumpen su consumo regular suelen desarrollar un síndrome de abstinencia moderado-grave (26).

Para conocer el detalle del consumo de heroína en nuestro país debemos remontarnos al informe EDADES de 2017 (40) donde se indica que en España el número de consumidores de alto riesgo de heroína en 2017 rondaba las 70.000 personas.

En la **¡Error! No se encuentra el origen de la referencia.**, se observa cómo el consumo de heroína descendió en el año 2000 para aquellos que lo habían consumido

alguna vez en la vida, pero experimentó un repunte en 2003, para estabilizarse en valores en torno al 0,6%.

La prevalencia para el consumo en los últimos 12 meses y 30 días se ha mantenido estable en los últimos años, con datos del 0,1%.

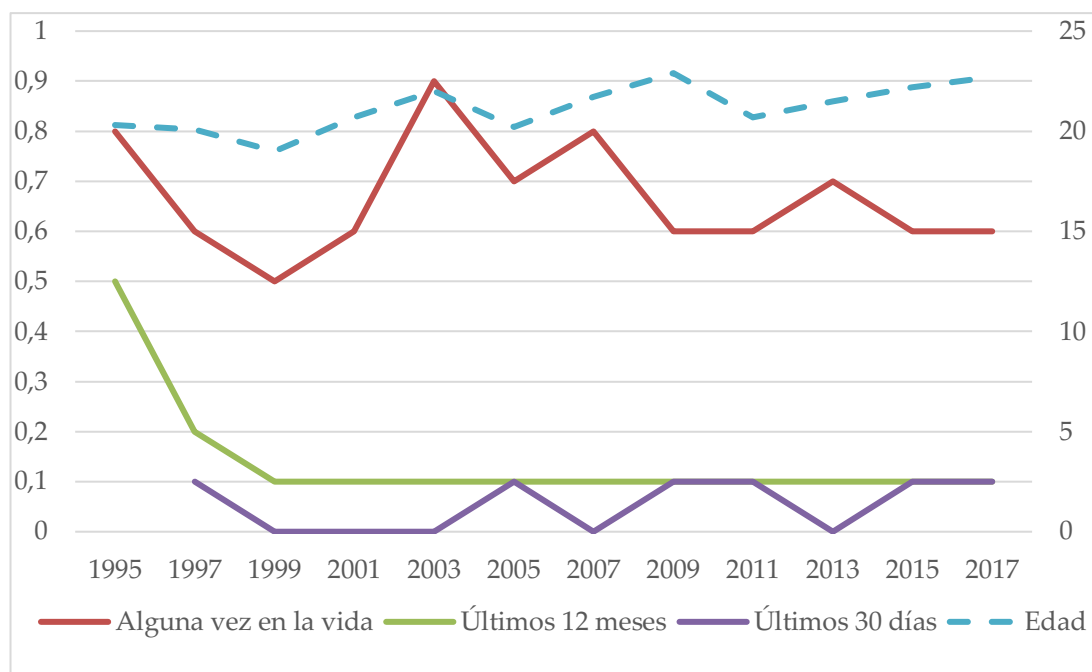


Figura 6. Evolución de la prevalencia de consumo de heroína y la edad de inicio en España entre 1995-2017. Extraído de EDADES 2017. Ministerio de Sanidad (41).

Según este mismo estudio, se señala que la edad media para el inicio de consumo es de 22,7 años, con ligero un incremento en los últimos años (Figura 6).

Un concepto por introducir a la hora de describir la adicción a heroína es el de policonsumo, definido como el consumo de dos o más sustancias psicoactivas en un mismo periodo de tiempo. Este patrón aumenta los riesgos de consumo de drogas, potenciando los efectos de unas sobre otras, reforzando la adicción, interfiriendo en el diagnóstico y dificultando el tratamiento (40).

En el mismo informe EDADES 2017 se refleja que, entre los consumidores de heroína, la prevalencia de consumo de 4 o más sustancias psicoactivas es del 2,1%, siendo la prevalencia de menos de 4 sustancias, 0,0%.

Entre las sustancias psicoactivas más consumidas junto a la heroína se encuentran: éxtasis (2,6%), hipnosedantes sin receta (2,6%), cocaína (2,5%), anfetaminas (1,8%), alucinógenos (1,3%), cannabis (0,4%), hipnosedantes con receta (0,3%), tabaco (0,1%) y alcohol (0,1%).

1.2.4.6. Tratamiento de deshabituación a la heroína

Los tratamientos de desintoxicación son procesos terapéuticos destinados a conseguir la abstinencia, permitiendo al adicto prescindir del consumo del tóxico. Se trata de un proceso mediante el cual se procede a la interrupción brusca o gradual del consumo de heroína, de la que se ha desarrollado una dependencia física, utilizando para ello un conjunto de medidas farmacológicas e higiénico-dietéticas que alivian la sintomatología derivada de la abstinencia. Los objetivos de la desintoxicación son (42):

- Liberar al organismo de la dependencia física asociada al consumo crónico de la droga.
- Disminuir las molestias e incomodidades asociadas a la supresión del consumo y consecuentemente a la abstinencia.
- Proporcionar un tratamiento seguro que permita al adicto superar las primeras dificultades que surgen al plantearse el abandono del consumo.
- Crear un espacio de diálogo y comunicación centrado en la motivación para la obtención de un compromiso más amplio con el tratamiento.
- Detectar y tratar cualquier problema médico existente.
- Aprovechar el momento para educar al paciente en todas aquellas cuestiones relacionadas con la salud y la prevención de recaídas.

En este trabajo nos centraremos en el uso de las terapias farmacológicas como herramientas para la desintoxicación a la heroína.

Las pautas de desintoxicación clásicas se basan en la utilización de agonistas opiáceos, entre los que encontramos la metadona y la buprenorfina/naloxona, antagonistas alfa-2-adrenérgicos y tratamiento farmacológico sintomático.

Según el Informe anual de alcohol, tabaco y drogas ilegales en España (40), se estima que en 2017, 59.857 personas se encontraban en tratamiento de mantenimiento de opiáceos, siendo el 89,8% con metadona y el 10,2% con buprenorfina/naloxona.

1.2.5. Metadona

1.2.5.1. Estructura

Derivado de 3,3-difenilpropilamina (Figura 7), es ligeramente más potente que la morfina y fue sintetizada en Alemania en los años 40 del siglo XX.

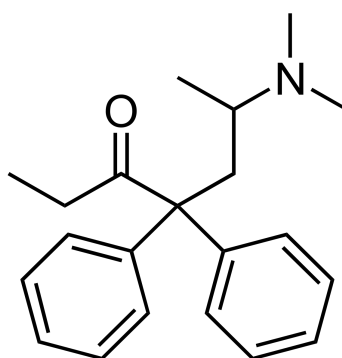


Figura 7. Estructura química de la metadona.

1.2.5.2. Farmacocinética y mecanismo de acción

La metadona presenta muy buena biodisponibilidad mediante la administración oral (apareciendo en plasma a la media hora después de su administración), alcanzando concentraciones máximas a las 2-4 horas. Las concentraciones máximas cerebrales se alcanzan transcurridas 1-2 horas tras la administración parenteral (vía subcutánea o intramuscular), obteniéndose buena correlación con los efectos analgésicos (43).

Una vez en el plasma, la metadona se une a las proteínas plasmáticas (hasta un 90%) por lo que la concentración de metadona libre puede variar en presencia de determinadas enfermedades que impliquen variaciones en la cantidad de proteínas (como hepatopatías severas). Además, se fija con intensidad a proteínas tisulares, provocando una acumulación en los tejidos tras la administración repetida (44),

generándose en estos tejidos reservas de metadona, que pueden liberarse a plasma al descender las concentraciones plasmáticas.

La metadona sufre una intensa metabolización hepática, responsable de su inactivación, existiendo diversas rutas superpuestas para su eliminación, destacando la N-desmetilación y la formación de compuestos cíclicos (44); aunque también se valora una metabolización a nivel intestinal (45).

La principal vía metabólica implica una N-desmetilación y una ciclación espontánea seguida de una deshidratación (Figura 8), dando lugar al metabolito principal, 2-etileno-1,5-dimetil-3-3-difenilpirrolina (EDDP), farmacológicamente inactivo. Este compuesto aún puede sufrir otra N-desmetilación dando lugar al 2-etil-5-metil-3-3-difenilpiralina (EMDP), también inactivo (46).

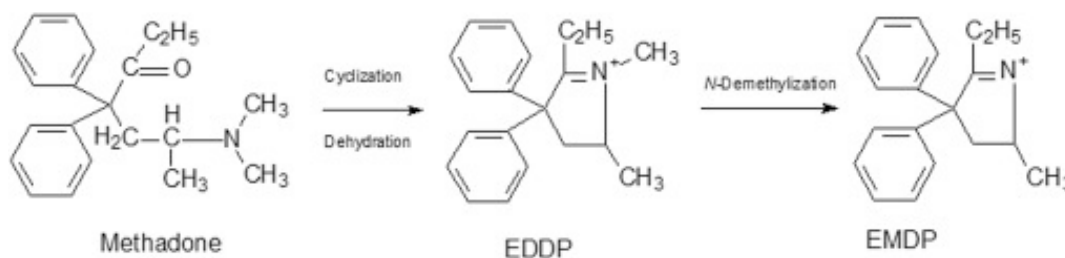


Figura 8. Metabolismo de la metadona. Extraído de Volpe y col. 2018 (47)

Este metabolismo se produce ampliamente por el citocromo P450 (CYP) 3A4, y en menor medida por el CYP 1A2, 2D6, 2D8, 2C9, 2C8, 2C19 y 2B6 (45), dando lugar a una alta variabilidad interindividual, debido, en parte, a la existencia de polimorfismos en las enzimas CYP implicadas. Este aspecto se detalla en el apartado 1.3.2. de este trabajo.

La vida media de eliminación varía de 5 a 130 h, con una media de 22 h (48). Esta amplitud en la vida media de eliminación ejemplifica la gran variabilidad que posee la metadona en su farmacocinética entre individuos (49). Sus metabolitos inactivos, junto a pequeñas cantidades de metadona sin modificar, son excretados por la orina (44).

La metadona es un agonista de receptores μ con una actividad similar a la morfina, siendo biológicamente activa cuando es administrada por vía oral y parenteral (15). También ejerce algunas acciones agonistas en los receptores κ y δ (50).

1.2.5.3. Utilidad terapéutica

Actualmente, se encuentra autorizado su uso en España para 3 indicaciones (50):

- 1) Dolor intenso de cualquier etiología. Dolores postoperatorios, postraumáticos, neoplásicos, neuríticos, por quemaduras, siempre tras un fracaso a analgésicos menores.
- 2) Tratamiento del síndrome de abstinencia a los narcóticos.
- 3) Tratamiento sustitutivo de mantenimiento de la dependencia a opiáceos, dentro de un programa de mantenimiento con control médico y conjuntamente con otras medidas de tipo médico y psicosocial.

Pudiéndose administrar por vía oral (como solución oral o comprimidos) o intravenosa.

La metadona es capaz de imitar los efectos de ciertos opioides endógenos como las encefalinas y endorfinas, afectando a la liberación de determinados neurotransmisores como la norepinefrina, la sustancia P o la dopamina. Esto explica sus propiedades analgésicas, antitusivas e incluso son capaces de provocar depresión respiratoria (51). También provocan náuseas y vómitos (mediante un efecto sobre la zona reflexógena quimiorreceptora), estreñimiento y constricción pupilar (50).

Se debe tener en cuenta que la administración de metadona, generalmente se realiza como mezcla racémica 50:50 (isómeros (R) y (S) de metadona), pero es el R-isómero el mayor responsable de los efectos agonistas opioides (52), siendo al menos 10 veces más potente que el S-isómero.

Los niveles elevados de R-metadona pueden deprimir la ventilación, induciendo depresión respiratoria (53–55). Por el contrario, un aumento en la disposición de S-metadona causa cardiotoxicidad a través del bloqueo del canal de potasio dependiente de voltaje, prolongando posteriormente el intervalo QT que conduce a torsades de pointes (56–59).

La indicación empleada en este trabajo es como tratamiento sustitutivo de mantenimiento de la dependencia a opiáceos. Las dosis administradas dependerán de la dosis de heroína consumida (Tabla 3) (42).

Tabla 3. Conversión heroína/metadona

Dosis de heroína	Dosis de metadona
0,25 g	30-50 mg
0,50 g	50-70 mg
0,75 g	70-90 mg
1 g	90-120 mg

1.2.6. Buprenorfina

1.2.6.1. Estructura

La buprenorfina, se trata de un opiáceo semisintético hexacíclico (Figura 9), derivado de la tebaína, uno de los alcaloides con estructura fenantrémica presentes en el jugo del opio (60). De la tebaína se han obtenido varios derivados. Uno de ellos, los más activos, son las oripavinas. La buprenorfina es una oripavina que llega a alcanzar una potencia analgésica hasta de 30 veces la de la morfina (60).

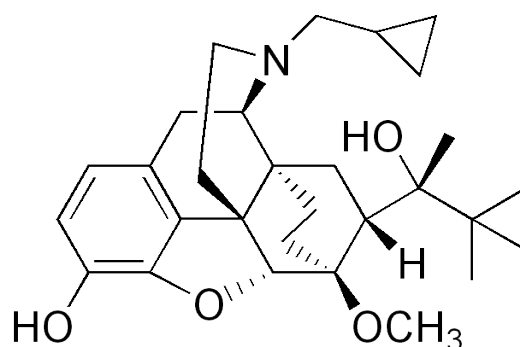


Figura 9. Estructura química de la buprenorfina.

1.2.6.2. Farmacocinética y mecanismo de acción

La buprenorfina se absorbe con facilidad a través de las membranas gastrointestinales y mucosas. Sin embargo, debido a un acusado metabolismo de primer paso, la biodisponibilidad oral es muy baja (en torno al 10%). Su biodisponibilidad aumenta con el uso de la administración sublingual (entre el 30-50%) (61,62). Por esta vía, el tiempo hasta alcanzar concentraciones plasmáticas máxima es de 1 hora (0,5-3,5 horas) (63).

La buprenorfina tiene un gran volumen de distribución y se une en gran medida a proteínas (96%) (63), siendo capaz de atravesar la BHE y la placenta (64). Se metaboliza principalmente en el hígado a través del citocromo CYP3A4. Los productos principales de este metabolismo son la norbuprenorfina, (metabolito activo) generada por una N-desalquilación, y sus productos glucuronados (metabolitos inactivos). Tanto buprenorfina como norbuprenorfina pueden además hidroxilarse (Figura 10) (65).

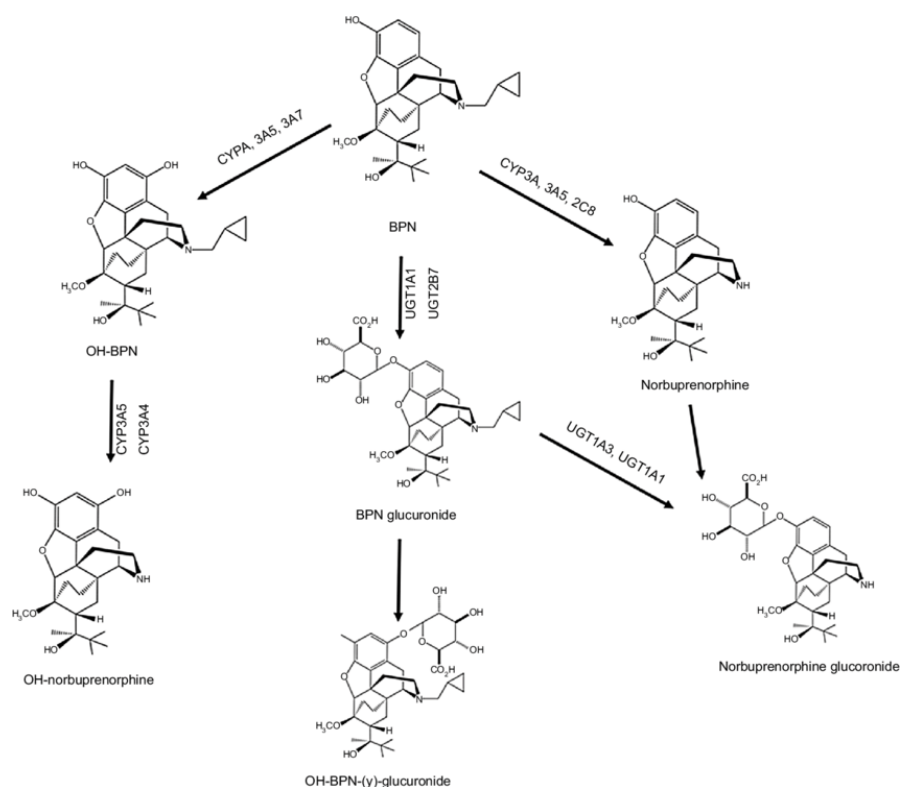


Figura 10. Metabolismo de la buprenorfina (BPN). Extraído de Vicencio-Rosas y col. 2018 (65).

La buprenorfina se excreta inalterada o como norbuprenorfina a través de las heces (50-71%) y la orina (10-17%) (66). La vida media varía según la vía de administración.

La buprenorfina ejerce la mayoría de sus efectos en el receptor opioide μ , donde actúa de agonista parcial, presenta una alta afinidad y una disociación lenta en estos receptores, lo que permite el bloqueo de otros opioides (63).

Además, parece actuar como antagonistas del receptor κ (posiblemente involucrado con la analgesia espinal y efectos antidisfóricos), como agonista del receptor λ y como agonista parcial en el receptor opioide-like 1 (67).

1.2.6.3. Utilidad terapéutica

Actualmente en España, la buprenorfina se encuentra comercializada tanto como principio activo único o en combinación junto a naloxona (antagonista puro) bajo formas farmacéuticas orales, parenterales o transdérmicas.

Las indicaciones autorizadas son:

- 1) Tratamiento de los dolores moderados e intensos de cualquier etiología (68).
- 2) Dolor moderado a intenso oncológico y dolor intenso que no responda a analgésicos no opioides (69).
- 3) Tratamiento de sustitución de la dependencia a opioides, en el marco de un tratamiento médico, social y psicológico (70).

La indicación de buprenorfina empleada en este trabajo es el tratamiento de sustitución a opioides, para la que existen comprimidos sublinguales (que combinan buprenorfina con naloxona) y soluciones inyectables de liberación prolongada.

El uso combinado con naloxona tiene la finalidad de disuadir el uso indebido y el abuso de buprenorfina. Se espera que el uso indebido del fármaco en combinación por vía intravenosa o intranasal sea menos probable que el de buprenorfina sola, ya que la naloxona presente puede precipitar la abstinencia en personas dependientes de heroína, metadona y otros agonistas opioides (70).

La dosis inicial (día 1) es de 4 mg de buprenorfina y 1 mg de naloxona en dosis única diaria, que puede repetirse otras dos veces el mismo día.

Tras la dosis de inducción del día 1, la dosis de mantenimiento debe adecuarse para que el paciente se mantenga con el tratamiento y que inhiba los efectos de abstinencia de opioides, sin superar en los 24 mg de buprenorfina diaria.

1.3. FARMACOGENÉTICA

1.3.1. Introducción

Uno de los principales problemas de la farmacología es la gran variabilidad interindividual que aparece en la respuesta a los fármacos. La administración de un mismo medicamento a distintos sujetos a las dosis recomendadas produce diferentes respuestas, resultando eficaz en la mayoría de ellos pero no en todos (71).

A principios del siglo XX (1902-1909), el médico Sir Archibald Garrod introdujo el concepto de "*chemical individuality*" para describir la toxicidad de ciertos individuos con una dosis de fármaco que era inocua para la mayoría (72,73). Garrod propuso que los medicamentos sufrían una biotransformación por vías metabólicas específicas, de manera similar a los sustratos endógenos, y que los defectos en estos procesos bioquímicos, determinados genéticamente, podían ser la causa de las reacciones adversas de los fármacos (74).

En 1957, Arno Motulsky propuso que la eficacia de los fármacos y la presencia de reacciones adversas a los medicamentos podría explicarse por variaciones individuales determinadas genéticamente (75). Dos años más tarde, en 1959, Fredrich Vogel acuñó el término farmacogenética para designar el estudio del papel que juega la variación de los genes individuales en la respuesta a los medicamentos (76,77). Poco tiempo después, en 1962, Werner Kalow sentó las bases de la farmacogenética como ciencia en su monografía "*Pharmacogenetics: Heredity and Response to Drugs*" (78).

En la actualidad, la farmacogenética se define como la disciplina orientada al estudio de los aspectos genéticos relacionados con la variabilidad en la respuesta de los pacientes a un fármaco (72). Aunque generalmente se ocupa de los genes relacionados con el metabolismo de los fármacos, se extiende a todos los factores involucrados en la

farmacocinética y farmacodinamia del fármaco (transportadores, receptores, enzimas, canales iónicos, etc.) (71).

La secuenciación del genoma humano ha demostrado que el 99,9% del ácido desoxirribonucleico (ADN) es prácticamente idéntico en todos los individuos, y la diferencia se debe a variaciones genéticas, como el tamaño de las secuencias repetidas, deleciones, inversiones y, sobre todo, cambios en un solo par de nucleótidos denominados polimorfismos de nucleótido simple (SNP).

Por definición, un polimorfismo es una variante genética por la que se presentan varios alelos de un gen en una población, que pueden expresarse como diferentes fenotipos, y que aparecen con una frecuencia de al menos el 1% en una población (79), es decir, es una variación en un lugar determinado de la secuencia de ADN entre los individuos de una población. Las variaciones genéticas más importantes son (Figura 11) (72):

- Los **polimorfismos de nucleótido simple (SNP)** son los más frecuentes constituyendo hasta el 90% de todas las variaciones genómicas. Son variaciones que sólo afectan a un par de bases de la secuencia de ADN [adenina (A), citosina (C), guanina (G) o timina (T)] entre miembros de una misma especie y se asocian con determinadas enfermedades y con distintas respuestas ante un mismo fármaco. Los SNP se pueden clasificar en sinónimos cuando la sustitución en un par de bases dentro de un codón no modifica el aminoácido codificado, y no sinónimos cuando la variación provoca la sustitución del aminoácido. Dicho cambio puede modificar la estructura y la estabilidad de la proteína, su afinidad al sustrato o introducir un codón de terminación. Se pueden clasificar también en funcionales cuando alteran la expresión del gen o la función de la proteína y no funcionales cuando no tienen ningún efecto.

- Las **inserciones o deleciones (INDEL)** de entre 1 y 30 pares de bases son el segundo tipo de polimorfismo más frecuente y, dentro de este grupo, lo más común es que afecte a un solo nucleótido (80). Cuando se encuentran en regiones codificantes pueden causar disrupciones de la secuencia de lectura o, si ocurre en regiones promotoras, pueden alterar la transcripción del gen.

- Las **variaciones en número de copias** (CNV) afectan a grandes regiones del genoma que pueden estar duplicadas o suprimidas. No se limitan a regiones dentro del gen, sino que pueden comprender toda la secuencia de uno o incluso varios genes o fragmentos cromosómicos.

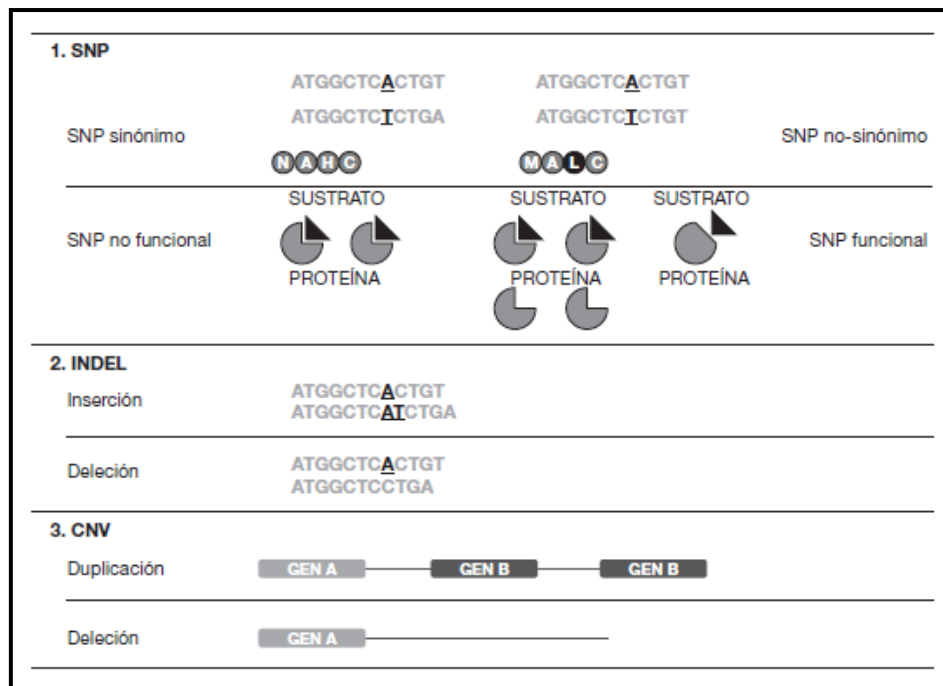


Figura 11. Tipos de variaciones genéticas. Extraído de Lubomirov y col. 2008 (72).

Durante el proceso de absorción, metabolismo, transporte y excreción de un fármaco intervienen numerosas proteínas. La síntesis de estas proteínas viene determinada por los genes, es decir, por la secuencia de bases del ADN, por lo que una pequeña variación en la secuencia del gen que codifica una de estas proteínas puede originar una proteína distinta que, al interactuar con el fármaco, provocará una respuesta diferente (81). Esta heterogeneidad en la respuesta a los fármacos es el resultado de factores individuales del paciente (genéticos y ambientales) y propios de la enfermedad. En este sentido, se admite que los factores genéticos son responsables del 20-40% de las diferencias interindividuales en la respuesta a los medicamentos (74).

La farmacogenética debe ser considerada como uno de los pilares de la medicina personalizada, pues permite, en una población específica, relacionar aspectos genéticos con la buena o mala respuesta del paciente a una determinada medicación, es decir, conocer qué fármacos pueden ser destinados a grupos específicos de pacientes definidos genéticamente. También pretende medir qué medicamentos ofrecen mayor beneficio

terapéutico o menor riesgo de desarrollar una reacción adversa (71). Conociendo cómo afecta un determinado polimorfismo genético al metabolismo y a la acción de los medicamentos, es posible predecir para cada paciente qué medicamento es el que ofrece mayor beneficio terapéutico y qué probabilidad existe de desarrollar una reacción adversa en función de su dotación genética.

En este trabajo estudiaremos los SNPs; aquellas variaciones genéticas que implican a un solo nucleótido en los genes que codifican las principales enzimas implicadas en el metabolismo de fármacos.

1.3.2. Farmacogenética de la metadona

La metadona se metaboliza principalmente en el hígado por las enzimas del citocromo P450 (CYP), predominantemente por CYP2B6, seguido por CYP3A4, 2C19, 2D6 y, en menor grado, CYP2C18, 3A7, 2C8, 2C9, 3A5 y 1A2 (82). Los SNP ubicados dentro de los CYP tienen el potencial de desempeñar un papel importante en la alteración del metabolismo y la farmacocinética de la metadona. Varios SNP en los genes *CYP2B6*, *3A4*, *2C19*, *2D6* y *3A5* dan como resultado aumentos en las concentraciones plasmáticas de metadona, disminución de la N-desmetilación y disminución del aclaramiento de metadona (49).

Esta variabilidad genética afecta también a los genes codificantes de los receptores de la metadona.

1.3.3. Farmacogenética de la buprenorfina/naloxona

El metabolismo de buprenorfina a norbuprenorfina está mediado por 13 isoformas del CYP: 3A4, 2C8, 3A5 y 3A7. Siendo la principal vía, la mediada por el CYP 3A4 (65%) y CYP 2C8 (30%). Además, se han demostrado que existen otras rutas oxidativas de buprenorfina que involucran a enzimas del CYP 2C9, 2C18, 2C19 y principalmente CYP 3A (83).

La principal implicación genética de la naloxona proviene de estudios recientes que sugieren que existen modificaciones genéticas en los receptores opioides que pueden manifestar pérdida de eficacia cuando se tratan con el fármaco (84).

1.3.4. Citocromo P450 y su nomenclatura

El sistema del citocromo P450 (CYP) es una gran superfamilia de proteína de membrana presente en animales, plantas y microorganismos (85).

Está formado por hemoproteínas, involucradas en cadenas de transporte de electrones, siendo responsables del metabolismo oxidativo de un gran número de fármacos y productos químicos. Su localización es predominantemente en el hígado, aunque también se encuentran en intestino y riñón (86).

El término "450" refleja la longitud de onda (450 nm) a la cual emiten el pico espectrofotométrico cuando se encuentra en su estado reducido asociado con el monóxido de carbono (87).

El sistema de nomenclatura y clasificación del citocromo P450, identifica a las enzimas con las siglas CYP seguidas de un número que designa la familia, una letra que identifica la subfamilia y otro número que se corresponde con el gen (Figura 12).

En una misma familia se agrupan aquellas enzimas cuya secuencia de aminoácidos tiene una similitud mayor del 40%, y dentro de una familia, se agrupan en subfamilias que se denominan correlativamente empezando siempre por la letra A. El requisito para pertenecer a la misma subfamilia es que tengan una homología en la secuencia de aminoácidos superior al 55%. Por último, dentro de una misma subfamilia, los enzimas individuales se designan empezando siempre por el número 1 y se consideran diferentes siempre y cuando sus respectivas secuencias difieran en más de un 3%. La secuencia de referencia conocida como genotipo salvaje o "*wild type*", es la que representa la funcionalidad normal de la proteína y suele coincidir con la de mayor frecuencia. La secuencia de tipo salvaje se designa con el nombre del gen seguido de un asterisco y el número 1. Todas las variaciones de la secuencia se nombran con un asterisco seguido de un número correlativo (88).

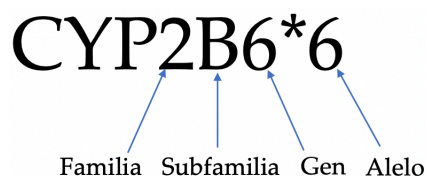


Figura 12. Nomenclatura de las enzimas CYP.

La superfamilia de isoenzimas CYP comprende 57 genes CYP y 58 pseudogenes dispuestos en 18 familias y 43 subfamilias en el hombre (89).

Estos genes son altamente polimórficos, con varios alelos que confieren una función alterada de la proteína en la población. Pudiendo dar lugar a:

-Toxicidad debido a la acumulación del fármaco como resultado de un déficit en el metabolismo.

-Falta de activación de un profármaco.

-Falta de efecto terapéutico como consecuencia de un metabolismo ultrarrápido (79).

Estas funciones alteradas, producidas por cambios en la proteína codificada, darán lugar a distintos fenotipos en la población. La mayoría de esta población tiene una actividad enzimática normal (metabolizados eficientes o extensivos), pero también existen, en función de los alelos funcionantes (90):

-Metabolizadores lentos: Con dos alelos con ausencia total de actividad metabólica.

-Metabolizadores intermedios: Portadores de un alelo funcional y otros no funcional o ambos alelos parcialmente funcionales.

-Metabolizadores ultrarrápidos: Con ambos alelos funcionales.

Sin embargo, a esta variabilidad hay que añadir la transformación del propio fármaco en metabolitos activos o inactivos.

Si el fármaco se transforma en un metabolito inactivo, el efecto terapéutico será mayor en los metabolizadores lentos y mucho menor en los ultrarrápidos. Por el contrario, en aquellos fármacos administrados como profármaco (donde el metabolismo

provoca su activación), los metabolizadores lentos no tendrán efecto terapéutico óptimo y los ultrarrápidos podrían presentar efectos adversos.

A continuación, se describirán las 5 enzimas CYP estudiadas en este trabajo y su relación con el metabolismo de la metadona y buprenorfina/naloxona.

1.3.4.1. CYP2B6

Es uno de los genes más polimórficos, con 70 variantes alélicas y 38 variantes de proteínas, afectando a la actividad catalítica y regulación transcripcional (49).

CYP2B6 es la enzima predominantemente involucrada en la N-desmetilación de la metadona y el aclaramiento. Muestra estereoselectividad hacia S-metadona (82,91-93).

En particular, *CYP2B6*6* es un haplotipo que consta de dos variantes no sinónimas, *CYP2B6*4* y *CYP2B6*9*.

Los portadores de *CYP2B6*6/*6* pueden tener un mayor riesgo de efectos adversos perjudiciales, ya que el metabolismo y el aclaramiento de la metadona están disminuidos en estos individuos (94). Por otro lado, se ha observado que *CYP2B6*4* disminuye las concentraciones plasmáticas de metadona debido al aumento del aclaramiento de metadona (49).

1.3.4.2. CYP2C9

La subfamilia CYP2C consta de cuatro genes, *CYP2C8*, *2C9*, *2C18* y *2C19*. Todos los CYP de estos genes contribuyen al metabolismo de la metadona (82).

CYP2C9 se expresa predominantemente en el hígado, representa aproximadamente el 20% del contenido hepático y está involucrado en el metabolismo del 10-15% de las drogas o fármacos habituales (90).

Para el gen de *CYP2C9*, se han descrito más de 30 SNPs diferentes en la región reguladora y de codificación, aunque su comportamiento polimórfico está principalmente representado por sus dos variantes más frecuentes: *CYP2C9*2* y *CYP2C9*3* (95); una sustitución de una citosina por una timina en la posición 430 (430C>T) y sustitución de una adenina por una citosina en la posición 1075 (1075A>C),

respectivamente. Ambos polimorfismos producen una disminución de la actividad de CYP2C9 como consecuencia de una sustitución de un aminoácido en la enzima (96).

Sin embargo, algunos estudios no han demostrado ningún efecto sobre los niveles plasmáticos de metadona con los genotipos *CYP2C9*2* y *CYP2C9*3* en caucásicos, por el contrario, otros, sí han observado un aumento significativo en las concentraciones séricas de metadona en portadores heterocigotos de SNP *CYP2C9*2* y *CYP2C9*3* (49).

1.3.4.3. *CYP2D6*

La subfamilia CYP2D consta de un solo gen codificador de proteínas, *CYP2D6*, que representa del 2 al 5% de la composición del CYP hepático y aproximadamente el 25% del metabolismo farmacológico de los fármacos. *CYP2D6* metaboliza ambos enantiómeros de metadona, con una propensión ligeramente mayor hacia la S-metadona. A diferencia de los SNP en otros genes CYP, el fenotipo *CYP2D6* está determinado por combinaciones de alelos.

Los alelos de mutación principales y más frecuentes son *CYP2D6*3*, **4*, **5* y **6*, que representan el 93-97% de los alelos entre los fenotipos de metabolizadores lentos. Algunos estudios han demostrado que los fenotipos *CYP2D6*4/*4*, **4/*3* y **4/*6* corresponde con metabolizadores lentos de metadona mientras que los *CYP2D6*1/*1* con metabolizadores ultrarrápidos. Sin embargo, no ha habido implicaciones claras sobre la relación entre los SNP de *CYP2D6* y el metabolismo de la metadona y su papel en la farmacocinética y farmacodinamia de la misma (49).

1.3.4.4. *CYP3A4*

La importancia de la familia 3 reside en que participa aproximadamente en la biotransformación de entre el 45 y el 60% de los fármacos, a través de su miembro más representativo, el *CYP3A4*, que en el hígado representa el 30% del contenido total de citocromos. Interviene en el metabolismo de un amplio rango de xenobióticos, así como del 50% de los fármacos utilizados actualmente que sufren metabolismo oxidativo (97).

Para el gen *CYP3A4* se han descrito más de 20 variantes, algunas de ellas con una disminución de la actividad (**6*, **17* y **20*) aunque se presentan en una frecuencia tan baja que se descarta su papel mayoritario en la variabilidad interindividual (90). Otro

alelo que se ha relacionado con una actividad significativamente menor es *CYP3A4*1B*, que explica en cierta parte la base genética de la variación interindividual en la expresión de *CYP3A4*. El polimorfismo *CYP3A4*1B* está localizado en la región promotora del gen y consiste en una sustitución de adenina por guanina en la posición -392 del promotor (-392A>G) (98).

Se ha observado una prevalencia del polimorfismo *CYP3A4*1B* de un 3% en una población homogénea de pacientes caucásicos del centro de España (98), sin embargo, es mucho más prevalente en población de etnia afroamericana (99).

Se ha demostrado que la metadona es N-desmetilada por *CYP3A4*, *3A5* y *3A7* de una manera no estereoselectiva (82).

En un estudio, se observó la frecuencia alélica de *CYP3A4*1B* en 245 pacientes con metadona (96% blancos) y se correlacionó con un aumento de los niveles plasmáticos de metadona. En el mismo estudio, la cohorte de estudio fue genotipada para el alelo deficiente *CYP3A5*3*. Los niveles plasmáticos de metadona no fueron influenciados por el genotipo *CYP3A5* (100).

2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

2. JUSTIFICACIÓN E HIPÓTESIS

2.1. JUSTIFICACIÓN

El consumo de heroína conlleva numerosas consecuencias a la sociedad, a nivel tanto sanitario, como judicial y económico. Por esta razón, las instituciones gubernamentales, a todos los niveles, han elaborado durante años, líneas estratégicas y planes para abordarlo.

Los aspectos que se recogen en estos planes son muy amplios, implicando acciones a muy distinto nivel (psicológico, farmacológico, laboral...). Siendo el tratamiento farmacológico de deshabituación uno de los ejes principales, donde se incluye el tratamiento sustitutivo a opiáceos (generalmente metadona, y en menor medida, buprenorfina/naloxona).

Sin embargo, la complejidad de este tratamiento puede ocasionar la falta de éxito de toda la terapia.

Unos de los factores implicados en esta complejidad, es la variabilidad genética que presentamos los humanos ante la administración de un mismo fármaco.

Es por ello por lo que en esta tesis nos planteamos identificar aquellos pacientes que, por su genética y capacidad metabólica, sean susceptibles del éxito del programa de deshabituación, analizando la influencia de 5 polimorfismos genéticos y la repercusión que tienen en el tratamiento de deshabituación.

2.2. HIPÓTESIS

La hipótesis de partida del presente trabajo es que los SNPs en genes que codifican para las enzimas CYP2B6, 2C9, 2D6 y 3A4, podrían estar relacionados con la respuesta interindividual a los fármacos sustitutivos de opioides en el tratamiento de deshabituación al consumo de heroína, y, por tanto, ser potenciales marcadores farmacogenéticos que podrían predecir la respuesta a estas terapias, facilitando con ello el tratamiento más efectivo para cada paciente.

Los estudios realizados hasta la fecha en este sentido son incipientes de esta hipótesis y no concluyentes. Esta imprecisión podría ser debida a la gran variedad de factores sociales no tenidos en cuenta que, junto a los genéticos, pueden influir en la respuesta al tratamiento.

3. OBJETIVOS

3. OBJETIVOS

3.1. OBJETIVO GENERAL

Determinar las características sociodemográficas y farmacogenéticas de los pacientes adictos a heroína en tratamiento de deshabituación.

3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Definir las características sociodemográficas de los pacientes del sureste español en tratamiento de deshabituación a la heroína.
- Determinar si los polimorfismos genéticos condicionan la elección del tratamiento de deshabituación con metadona o buprenorfina/naloxona.
- Determinar si los polimorfismos genéticos condicionan la dosis de metadona.
- Determinar si los polimorfismos genéticos condicionan el abandono del programa de deshabituación.
- Determinar si las interacciones farmacológicas con fármacos consumidos concomitantes con el tratamiento de deshabituación condicionan la dosis de metadona y el abandono del programa.

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4. MATERIAL Y MÉTODOS

4.1. POBLACIÓN DE LA MUESTRA

Se incluyeron 191 sujetos en tratamiento de mantenimiento para la adicción a la heroína, procedentes de los Centros de Ayuda a la Drogadicción (CAD) de Cartagena, Murcia, Alcoy y Torrevieja.

Las características sociodemográficas de los pacientes fueron recogidas en el formulario creado para tal fin, con título: Estudio en pacientes heroínómanos tratados con metadona-buprenorfina (Protocolo Legaz I_06112014_Datos Sociodemográficos_v9) (Anexo 9.3.).

Se emplearon para el estudio genético, muestras de sangre periférica de los pacientes.

Todos los participantes del estudio fueron previamente informados sobre el mismo (Anexo 9.1.) y firmaron el consentimiento informado (Anexo 9.2.) para la utilización de sus muestras biológicas, cumpliendo con lo establecido en la Declaración de Helsinki.

4.2. EXTRACCIÓN DE LA MUESTRA Y ADN

Para la determinación de los diferentes polimorfismos nucleares fue necesaria una muestra biológica de la que extraer, posteriormente, el material genético. En nuestro estudio empleamos como material genético, ADN nuclear.

Para la obtención del ADN, se extrajeron muestras de sangre periférica de todos los sujetos en tubos Wintrobe® que contenían como anticoagulante el ácido etilendiaminotetraacético tripotásico (EDTA K₃), identificado por un tapón violeta (Figura 13).

El EDTA K₃ es un agente quelante que no interfiere en la posterior reacción de la cadena de la polimerasa (PCR) a la que se someterá posteriormente el material genético extraído.



Figura 13. Tubo de EDTA tripotásico.

Para la extracción del material genético se utiliza el sistema de extracción automatizado de QiaCube[®] empleando el kit QiaAmp DNA Mini Kit, ambos de Qiagen[®] (Hilden, Alemania) basado en el principio de lisis celular y la unión del ADN a resinas de sílice en medio ácido.

El equipo (Figura 14) es capaz de realizar 12 extracciones de ADN por ronda, con una duración de 40 minutos por cada una de ellas.

Para la puesta en marcha de la extracción de ADN, cada muestra extraída es identificada con números consecutivos para garantizar la anonimización de la misma.

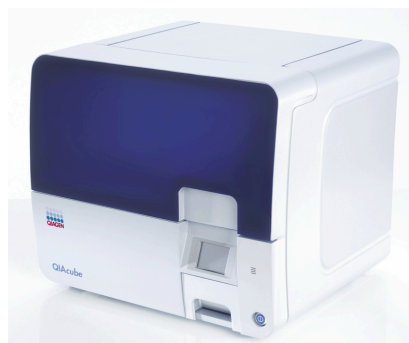


Figura 14. QIAcube[®]. Extraído de www.qiagen.com

4.3. CUANTIFICACIÓN DEL ADN EXTRAÍDO

Para la determinación de la cantidad y pureza del ADN extraído, se utilizó el equipo Nanodrop one® (Figura 15), un espectrofotómetro capilar que cuantifica la absorbancia del ADN a 260 nm y proporciona la concentración de ADN teniendo en cuenta que 1 unidad de densidad óptica equivale a 50 µg/mL de ADN.

La pureza del ADN extraído vendrá definida por el cociente, A260/A280, donde la absorbancia a 280 nm corresponderá mayoritariamente a las proteínas.

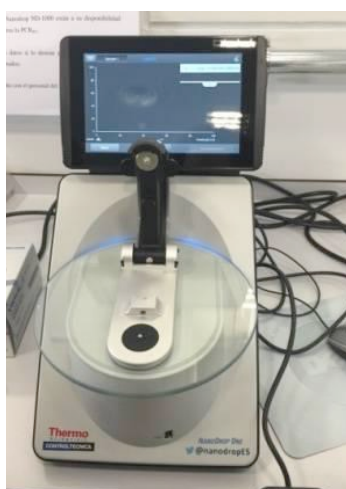


Figura 15. Nano-drop® one

El procedimiento para el análisis de la cuantificación del ADN es:

1. Seleccionar en el equipo el material a introducir, en nuestro caso “dsDNA”.

Limpiar cada pedestal con 5µL de agua y secar con papel.

2. Introducir 1 µL de agua para marcar la absorbancia del blanco.

3. Medir cada muestra con 1,2 µL del material genético extraído, previamente homogeneizada empleando un vórtex.

Tras cada medición el Nano-drop® one, nos aportará:

-La cuantificación de ADN en ng/µL.

-Relación de absorbancia a 260 y 280 nm (A260/A280), empleada para evaluar la pureza de los ácidos nucleicos, evitando obtener muestras de ADN contaminadas con

proteínas solubles. Consideramos como ADN puro aquel con una relación A260/A280 aproximadamente de 1,80.

-Relación de absorbancia a 260 y 230 nm (A260/A230) permite evaluar la contaminación con sales o disolventes. Consideramos ADN puro cuando la relación esté cerca de 2.

Cada tubo *eppendorf* identificado incluye en el etiquetado la concentración de ADN. Se conservarán congelados a una temperatura de -80°C.

4.4. PREPARACIÓN DEL MATERIAL GENÉTICO PARA LA GENOTIPIFICACIÓN

Para la genotipificación se emplearon placas de PCR con 96 pocillos MicroAmp Optical 96-well Reaction Plate® (Applied Biosystems). En cada una de las placas se dejaron libres, sin material genético, al menos 2 pocillos que se emplearon como controles negativos.

En el método de genotipado se han empleado 2 técnicas: Método seco y método húmedo.

4.4.1. Método seco

El ADN extraído y cuantificado, se descongela y se agita. Se añadirán 2 µL de ADN en cada pocillo y se dejará secar durante 24h a temperatura ambiente.

4.4.2. Método húmedo

En este caso, del ADN previamente descongelado y agitado, se añadirán 4 µL en cada pocillo y posteriormente se incorporarán los componentes propios del ensayo de genotipado.

4.5. GENOTIPADO

Se estudiaron 5 tagged-SNPs que permiten identificar los siguientes alelos en genes involucrados en el metabolismo de la metadona. En la Tabla 4 se recogen cuáles son y sus características.

Tabla 4. Características de los polimorfismos estudiados.

Alelo	Cambio de nucleótido	Denominación	Efecto del alelo mutado	Actividad enzimática (49)
<i>CYP2B6*6</i>	516 G>T	rs3745274	Cambio de aminoácido	Disminuida
<i>CYP2C9*2</i>	3608 C>T	rs1799853	Cambio de aminoácido	Disminuida/Aumentada
<i>CYP2C9*3</i>	42614A>C	rs1057910	Cambio de aminoácido	Disminuida/Aumentada
<i>CYP2D6*4</i>	1847 G>A	rs3892097	Defecto en el splicing	Disminuida (Metabolizador lento)
<i>CYP3A4*1B</i>	-392 A>G	rs27405749	Variación en el promotor	Disminuida

Se analizaron los genotipos de todos los pacientes de nuestro estudio sin conocer las variables de respuesta a la metadona de los sujetos.

El genotipado se realizó mediante discriminación alélica por medio de sondas TaqMan® (*CYP2B6*6*, *2C9*2*, *2C9*3* y *3A4*1B*) proporcionadas por Applied Biosystems (Foster City, CA, EEUU) y mediante sondas KASPar® (*CYP2D6*4*) (KBiosciences, Hertfordshire, Reino Unido).

Las sondas TaqMan® y las sondas KASPar® se basan en discriminación empleando sondas específicas de alelo en un PCR cuyo objetivo es copiar millones de veces una secuencia específica de ADN mediante una reacción llevada a cabo por la enzima ADN polimerasa. La PCR es una reacción enzimática *in vitro* que se realiza en termocicladores y participan los siguientes elementos: el molde (ADN), la enzima ADN polimerasa, los cebadores o “*primers*” que son secuencias de oligonucleótidos que flanquean y delimitan la secuencia que se desea amplificar y son complementarios a ésta, una sonda fluorescente específica de alelo (dos de ellas por polimorfismo) que hibridará en el ADN molde en una posición flanqueado por los cebadores, los desoxirribonucleótidos trifosfatados (dNTPs): adenina, timina, citosina y guanina, que son las bases

nitrogenadas con los que se construyen las nuevas cadenas de ADN, el ion magnesio que es el cofactor enzimático que influye en la especificidad de la reacción, una solución amortiguadora o *buffer* y agua como disolvente de la reacción.

4.5.1. Genotipado mediante sondas TaqMan®

El genotipado del polimorfismo de *CYP2D6*4* se realizó mediante sondas TaqMan® en el Termociclador a tiempo real 7500 Fast® de Applied Biosystems (Foster City, CA, EEUU). Estas sondas están validadas y separan las muestras en tres grupos: homocigotos para un alelo, homocigotos para el otro alelo y heterocigotos.

El análisis de fluorescencia mediante sondas TaqMan® se basa en *primers* específicos de alelo que contienen dos tipos de moléculas fluorescentes (fluorocromos) según el alelo y un apantallador o *quencher* de esta fluorescencia. La sonda TaqMan® es un oligonucleótido que contiene fluorocromos en los dos extremos y es capaz de hibridar en regiones internas y específicas de cada alelo. Esta sonda presenta un fluorocromo unido en el extremo 5' o *reporter* (FAM o VIC) y en el extremo 3', una molécula que inhibe la fluorescencia o *quencher* (*Non-Fluourence Quencher* (NFQ)).

Cuando la sonda está intacta, la fluorescencia emitida por el *reporter* es absorbida por el *quencher* mediante un proceso conocido como transferencia de energía de resonancia de Förster o transferencia de energía de resonancia fluorescente (FRET), que se traduce en la anulación de la fluorescencia de la sonda. Si la secuencia de ADN complementaria a los cebadores y a la sonda está presente, se produce la unión de estos oligonucleótidos con el ADN molde. Cuando la ADN polimerasa inicia el proceso de copiado desde el extremo 3' del cebador, degrada las sondas gracias a su actividad 5' exonucleasa. Esta degradación hace que el *reporter* y el *quencher* se separen, produciéndose un incremento en la fluorescencia que es registrado por los detectores del termociclador.

La separación de la sonda del ADN posibilita que el proceso de extensión del *primer* continúe hasta el final. Este proceso se repite en cada ciclo, dando lugar a un incremento en la intensidad de la fluorescencia proporcional a la cantidad de producto generado. Así, se diseña una sonda TaqMan® con la secuencia que correspondería al

alelo 1 unido a un fluorocromo (VIC) y otra sonda con la secuencia que correspondería al alelo 2 (FAM). Cada sonda se unirá de manera específica a su secuencia complementaria, y al unirse será cuando la ADN polimerasa separe el *reporter* del *quencher* y la fluorescencia emitida será específica de la secuencia a la que era complementaria (Figura 16).

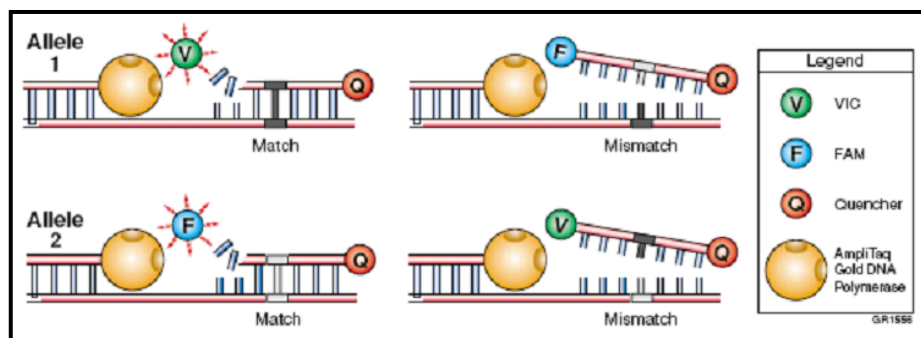


Figura 16. Funcionamiento de una sonda TaqMan®. Cada sonda, unida a un fluorocromo diferente, se une de manera específica a una secuencia concreta, y la ADN polimerasa al ejercer su actividad 5' exonucleasa permite la liberación del fluorocromo y la consecuente emisión de fluorescencia.

Para realizar la amplificación del fragmento de ADN de interés para cada polimorfismo mediante la PCR, se prepara una mezcla con TaqMan Universal PCR Master Mix (Applied Biosystems®) que contiene AmpliTaq Gold ADN polimerasa, dNTPs con desoxiuridina trifosfato (dUTP), más las sondas específicas del gen, agua destilada y ADN. Las concentraciones y volúmenes específicos de cada reactivo se resumen en la Tabla 5.

Tabla 5. Componentes de la mezcla de la reacción para la amplificación de la reacción en cadena de la polimerasa mediante TaqMan®

Reactivo	Volumen/pocillo (µL)
2X TaqMan® PCR Master Mix	12.5
20X SNP Genotyping Assay	1.25
ADN (10ng/µL)	11.25

Las reacciones se llevan a cabo en la placa de 96 pocillos MicroAmp Optical 96-well Reaction Plate® (Applied Biosystems). Se añade 25 µL a cada pocillo en toda la placa,

se cubre con un adhesivo de calidad óptica y se coloca en el bloque térmico del sistema de detección 7900HT Fast Real-Time PCR® (Applied Biosystems). Las condiciones para la amplificación mediante la PCR son:

- Desnaturalización inicial a 95° C durante 10 minutos.
- Paso de alineamiento 40 ciclos:
 - Desnaturalización a 95° C durante 15 segundos
 - Anillado y extensión a 60° C durante 1 minuto

Tras la amplificación se procede a la discriminación alélica, empleándose el software de detección 7500 Fast Real-Time PCR que clasifica las muestras según la fluorescencia (Figura 17).

Dependiendo de la intensidad de cada alelo se clasificarán como:

- homocigoto alelo A (si sólo existe fluorescencia VIC),
- homocigoto alelo G (si sólo existe fluorescencia FAM) y
- heterocigoto (si existen ambas fluorescencias).

El incremento del ADN en cada ciclo se corresponde con un aumento de hibridación de las sondas, lo que conlleva un aumento en la misma proporción de fluorescencia emitida. El empleo de estas sondas garantiza la especificidad de la detección y permite identificar polimorfismos o mutaciones puntuales.

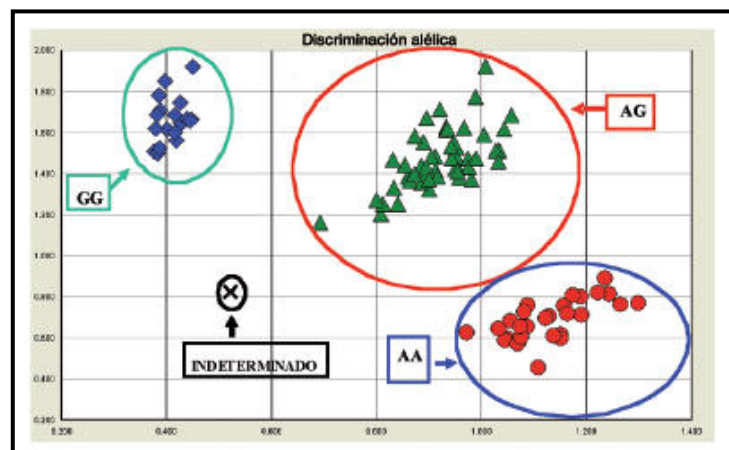


Figura 17. Representación de la intensidad de señal emitida por cada fluorocromo asociado a un alelo diferente. El eje X corresponde a la intensidad del fluorocromo VIC asociado al alelo A, y el eje Y a la señal del fluorocromo FAM asociado al alelo G.

4.5.2. Genotipado mediante sondas KASPar®

La detección de los polimorfismos de *CYP2B6*6*, *2C9*2*, *2C9*3* y *3A4*1B* se realizó mediante sondas KASPar® (KBiosciences®, Hertfordshire, Reino Unido) empleando tecnología FRET. El ensayo KASPar® es capaz de discriminar mediante una PCR alelo específica competitiva, los alelos de un SNP en un locus específico a partir de ADN genómico, utilizando el equipo de PCR-RT 7500F® de Applied Biosystems (Foster City, CA, EEUU) en placa de 96 pocillos. Las concentraciones y volúmenes específicos de los reactivos empleados se resumen en la Tabla 6.

Tabla 6. Composición de la Master Mix para sondas KASPar®

Reactivo	Volumen/pocillo (µL)
KASPar® 2X	4
Cl ₂ Mg	0,064
Array	0,11
ADN (10ng/µL)	4

Este sistema utiliza una Taq polimerasa modificada sin actividad 3'-5' exonucleasa y cebadores que generan productos de PCR fluorescentes que permiten genotipar el SNP en un único paso.

Este sistema está diseñado como un ensayo multiplex que detecta ambos alelos en un único tubo de reacción con tres *primers* específicos para el SNP sin marcar y dos cebadores universales marcados con fluorescencia. Estos *primers* si no se unen al ADN molde adoptan una estructura de horquilla en donde la molécula de fluorocromo se encuentra muy próxima a un *quencher* que le impide la emisión de fluorescencia. En cambio, cuando son complementarios al ADN molde, la estructura de horquilla se rompe y el fluorocromo es capaz de emitir fluorescencia que es medida por el detector.

La PCR se realizó bajo las siguientes condiciones (Figura 18):

- Desnaturalización inicial a 94° C durante 15 minutos.
- 35 ciclos a 57° C durante 25 segundos.
- 72° C durante 40 segundos.

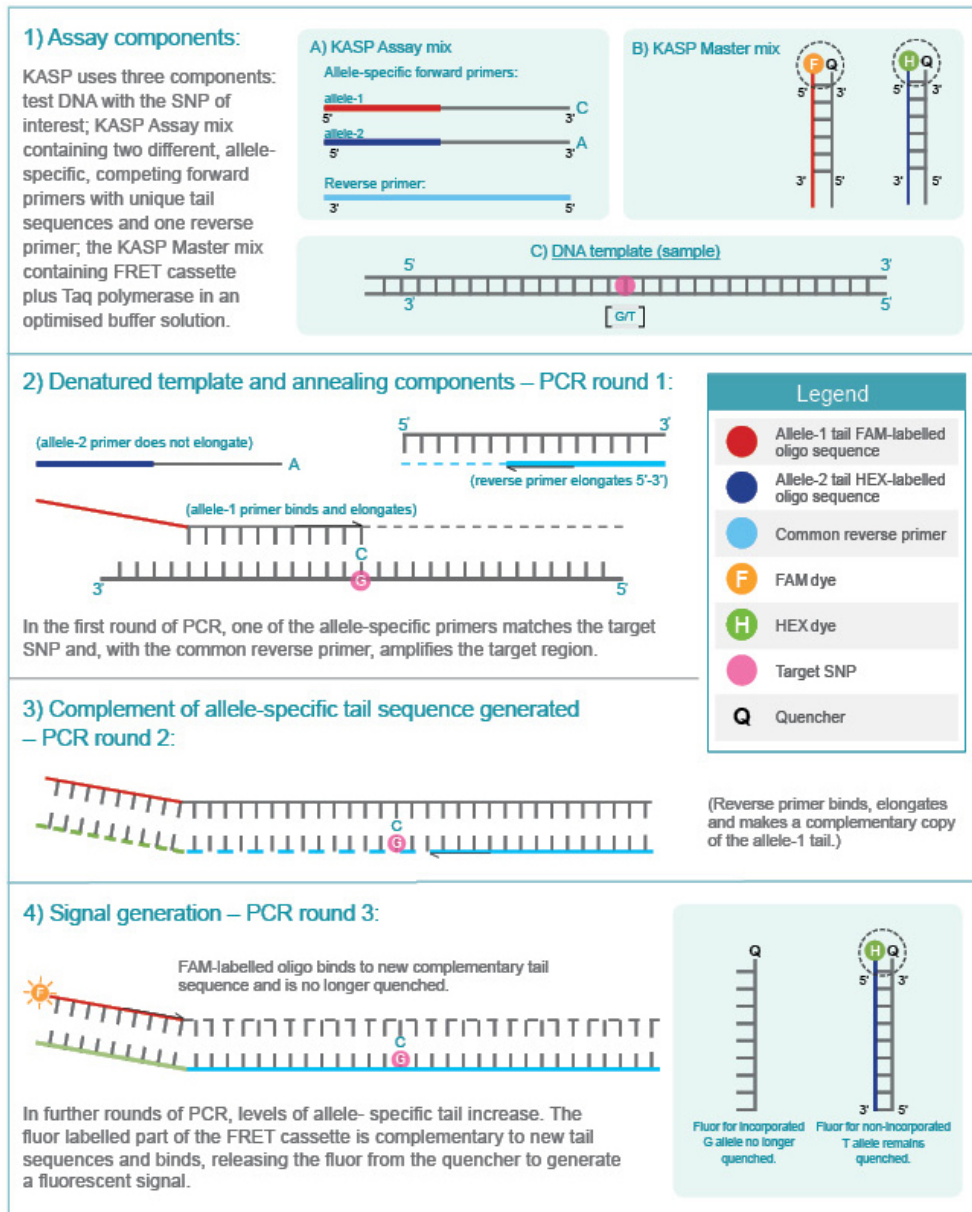


Figura 18. Etapas del genotipado con sondas KASPar®. Disponible en <https://www.biosearchtech.com>

4.6. VARIABLES DEL ESTUDIO

Las variables incluidas en el estudio son:

- Variables demográficas: Edad, sexo, etnia, peso, índice de masa corporal (IMC) y CAD de procedencia.
- Antecedentes clínicos: Enfermedades psiquiátricas e infecciosas.
- Antecedentes familiares: de consumo de drogas, de enfermedades psiquiátricas y de trastornos de ansiedad.
- Datos de consumo de heroína: Edad de inicio, tiempo de consumo antes de acudir al CAD, tipo de heroína, vía de administración, frecuencia de consumo promedio al día, frecuencia de dosis de heroína por toma, consumo de otras drogas (alcohol, cocaína, marihuana y tabaco), frecuencia de su consumo y edad de inicio. Consumo de fármacos previos al programa de deshabituación y su frecuencia.
- Datos de deshabituación: Motivo de inclusión al CAD, tratamiento inicial y actual de deshabituación, dosis de metadona y buprenorfina, tiempo en tratamiento de deshabituación. Tiempo y grado de abstinencia. Número de abandonos del programa de deshabituación. Autopercepción de la calidad de vida. Asistencia a terapias grupales de apoyo. Medicación concomitante con el tratamiento de deshabituación.
- Frecuencia genotípica y alélica para los polimorfismos *CYP2B6*6*, *2C9*2*, *2C9*3*, *2D6*4* y *3A4*1B*.

4.7. ANÁLISIS DE DATOS

Los datos sociodemográficos y los resultados fueron recogidos en una base de datos de Microsoft Access 11.0 (Microsoft corporation, Seattle, WA). Posteriormente fueron analizados estadísticamente utilizando el software estadístico SPSS 20.0 (SPSS Inc., Chicago IL, USA).

Los resultados se presentan como media [\pm desviación estándar (DE)] para variables continuas con distribución normal o como mediana [rango intercuartílico (RI)]

para las no normales. Se utilizó la prueba de Kolmogorov-Smirnov para verificar la distribución normal de los datos. Las variables categóricas se muestran como frecuencia (porcentaje).

La confirmación de que los genotipos cumplían con el equilibrio de Hardy-Weinberg se evaluó utilizando la prueba de Chi-cuadrado (X^2) de Pearson utilizando la calculadora de la Universidad de Tufts, EEUU.

De esta manera, se utilizó en este estudio la prueba de Chi-cuadrado (X^2) de Pearson y el Test exacto de Fisher de dos colas para comparar variables cualitativas categorizadas entre grupos, en los cuales, los niveles de significación $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos. Además, en el análisis de las variables nominales dicotómicas se analizaron los valores de Odds Ratio (OR) con un Intervalo de Confianza (IC) al 95% inferior y superior.

Sin embargo, la validez de la prueba de Chi-cuadrado (X^2) de Pearson depende del cumplimiento de una serie de condiciones, como, por ejemplo, que las frecuencias esperadas bajo el supuesto de independencia no sean demasiado pequeñas: habitualmente se exige que el porcentaje de frecuencias esperadas menores que 5 no supere el 20% del total de frecuencias esperadas. Asimismo, cuando la tabla consta de 2 filas y 2 columnas (tabla 2x2) es habitual el empleo de pruebas inferenciales alternativas a la Chi-cuadrado, como el estadístico exacto de Fisher.

El presente estudio fue concebido como exploratorio (piloto) y por ello no se realizó un cálculo del tamaño muestral a priori.

5. RESULTADOS

5. RESULTADOS

CAPÍTULO I. CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS Y FARMACOLÓGICAS DE LA POBLACIÓN DE ESTUDIO.

5.I.1. Características sociodemográficas de la población heroínómana.

Durante el periodo de estudio se incluyeron 191 pacientes, con una edad media de 42 ± 8 años (media \pm DE). De éstos, el 81.2% eran hombres, cuya edad media fue de 43 ± 8 años (media \pm DE), y el 18.8% fueron mujeres, con una edad media de 40 ± 9 años (media \pm DE). Los pacientes, en función de su edad, fueron agrupados en 4 rangos de edad: jóvenes (<30 años), adultos jóvenes (30-45 años), adultos mayores (46-60 años), ancianos (>60 años), de acuerdo con la clasificación de la Organización Mundial de la Salud (101) y el Ministerio de Sanidad (102). En la Figura 19 se muestra la frecuencia de la población en los 4 rangos de edad y se observa que el rango de edad mayoritario es el de adulto joven con un 62.8% (n=120), seguido del adulto mayor (29.3%; n=56) y jóvenes (7.3%; n=14), quedando escasamente representada una población anciana (0.5%; n=1).

En los siguientes apartados, se agruparán los pacientes en dos grupos según la edad, el grupo joven aglutinará a los pacientes de hasta 45 años, mientras que el grupo mayor, a partir de 46 años.

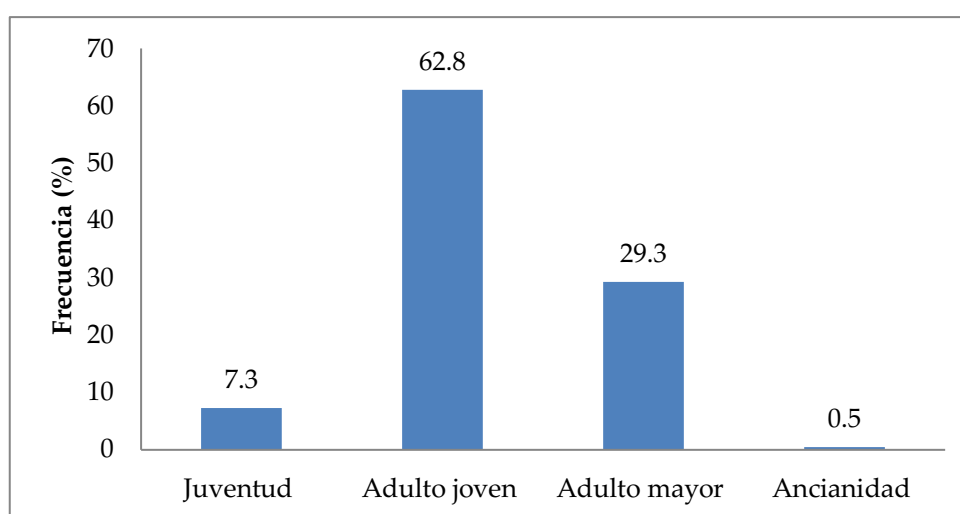


Figura 19. Edad de los pacientes heroínómanos en función de los grupos de edad.

Los pacientes procedían de diferentes CAD del sureste español, siendo en su mayoría procedentes del CAD de Orihuela y de la ciudad de Murcia (Figura 20).



Figura 20. Esquema representativo de la procedencia de los pacientes incluidos en este estudio.

La distribución de la procedencia de los pacientes se detalla en la Tabla 7.

Tabla 7. Procedencia de los pacientes heroinómanos incluidos en el estudio.

n (%)	Población total N=191
Orihuela	83 (43.5)
Murcia	64 (33.5)
Alcoy	20 (10.5)
Cartagena	16 (8.4)
Callosa del Segura	6 (3.1)
Alicante	2 (1.0)

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo.

La etnia mayoritaria fue la caucasoide (n=164, 85.9%), seguida de la gitana (n=26, 13.6%) y la africana (n=1, 0.5%).

El peso medio del total de la población fue de $72.5 \pm 15,2$ kg (media \pm DE) y el IMC medio de toda la población incluida fue 24.8 ± 5.0 kg/m² (media \pm DE).

5.I.2. Análisis de las enfermedades psiquiátricas presentes en los pacientes.

Se observó que el 58.1% (n=111) de los pacientes heroínómanos presentaban enfermedades psiquiátricas (Tabla 8), destacando mayoritariamente la presencia de ansiedad (34.6%) y esquizofrenia (14.1%). En menor frecuencia se observaron otro tipo de trastornos psiquiátricos, como trastorno bipolar o trastorno mental orgánico, que pudo observarse en ambos casos en un 0.5%.

Tabla 8. Enfermedades psiquiátricas en el total de pacientes heroínómanos y según grupo de edad.

n (%)	Población total N=191	Grupo joven N=134	Grupo mayor N=57	<i>p</i> joven vs mayor
Con enfermedades mentales	111 (58.1)	75 (55.9)	36 (63.2)	0.424
Ansiedad	66 (34.6)	44 (32.8)	22 (38.6)	
Esquizofrenia	27 (14.1)	21 (15.7)	6 (10.5)	
Depresión	10 (5.2)	4 (3.0)	6 (10.5)	
Trastorno neurótico	4 (2.1)	2 (1.5)	2 (3.5)	
Trastorno de personalidad	2 (1.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	
Trastorno bipolar	1 (0.5)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Trastorno mental orgánico	1 (0.5)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Sin enfermedades mentales	80 (41.9)	59 (44.0)	21 (36.8)	

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo. p: significación estadística mediante test de Fisher. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita.

5.I.3. Análisis de las enfermedades infecciosas presentes en los pacientes.

Un 52.4% (n=100) presentaban enfermedades infecciosas virales, quedando detalladas en la Tabla 9. Se observa un predominio del virus de la Hepatitis C (21.5%) sobre el resto de las infecciones virales analizadas.

El grupo mayor presentó mayor frecuencia de enfermedades infecciosas virales (p=0.002).

Tabla 9. Enfermedades infecciosas virales en el total pacientes heroínómanos y según grupo de edad.

n (%)	Población total N=191	Grupo joven N=134	Grupo mayor N=57	p joven vs mayor
Con enfermedades infecciosas virales	100 (52.4)	60 (44.8)	40 (70.2)	
VHC	41 (21.5)	23 (17.2)	18 (31.6)	0.002
VHB	2 (1.0)	1 (0.7)	1 (1.7)	
VIH	7 (3.7)	4 (3.0)	3 (5.3)	
Otras	50 (26.2)	32 (23.9)	18 (31.6)	
Sin enfermedades infecciosas virales	91 (47.6)	74 (55.2)	17 (29.8)	

VHB: Virus de la Hepatitis B, VHC: Virus de la Hepatitis C, VIH: Virus de la Inmunodeficiencia humana. N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo. p: significación estadística mediante test de Fisher. Valores de p<0.05 fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita. p=0.002, OR=0.345, 95% IC (0.178-0.668).

5.I.4. Análisis de los antecedentes familiares de los pacientes.

En este apartado se analizan los antecedentes familiares de los pacientes incluidos en el estudio. En primer lugar, se analiza el consumo de drogas en el entorno familiar, seguido de los antecedentes en enfermedades psiquiátricas, y se concluye el apartado con los antecedentes en trastorno de ansiedad.

5.1.4.1. Análisis del consumo de drogas en el entorno familiar del paciente.

Con relación a los antecedentes familiares de los pacientes, del total de pacientes analizados (N=191), el 53.4% (n=102) confirmaron tener al menos un familiar o personas de un entorno más próximo consumidor de drogas. La relación de parentesco con el paciente heroínmano se detalla en la Tabla 10.

Tabla 10. Análisis de consumo de drogas en el entorno familiar del total de pacientes heroínmanos y según grupo de edad.

n (%)	Población total N=191	Grupo joven N=134	Grupo mayor N=57	p joven vs mayor
Con antecedentes de consumo de drogas	102 (53.4)	73 (54.5)	29 (50.9)	
Hermano/a	65 (34.0)	48 (35.8)	17 (29.8)	
Espos/a-compañero/a	8 (4.2)	3 (2.2)	5 (8.8)	
Padre/madre+ Hermano/a	5 (2.6)	3 (2.2)	2 (3.5)	
Tío/a	4 (2.1)	4 (3.0)	0 (0.0)	
Padre/Madre	4 (2.1)	4 (3.0)	0 (0.0)	
Hermano/a+Abuelo/a	3 (1.6)	1 (0.7)	2 (3.5)	
Padre/madre+Hermano/a+Tío/a	3 (1.6)	3 (2.2)	0 (0.0)	0.751
Hijo/a	3 (1.6)	1 (0.7)	2 (3.5)	
Hermano/a+Tío/a	2 (1.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	
Primo/a	2 (1.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	
Tío/a+primo/a	2 (1.0)	1 (0.7)	1 (1.8)	
Hermano/a+Espos/a-compañero/a	1 (0.5)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Sin antecedentes de consumo de drogas	89 (46.6)	61 (45.5)	28 (49.1)	

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo. p: significación estadística mediante test de Fisher. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita.

En ella, se observa, con una destacada diferencia respecto al resto de parentescos, que el 63.7% de los pacientes heroínómanos tenían hermanos consumidores de drogas. El 36.3% restante está ampliamente distribuido entre los diferentes lazos familiares con el paciente.

5.1.4.2. Análisis de las enfermedades psiquiátricas en el entorno familiar del paciente.

Continuando con las características del entorno familiar de los pacientes heroínómanos, en este apartado se analizan la presencia de enfermedades psiquiátricas en los familiares (Tabla 11).

Del total de 191 pacientes analizados, se observa que el 34.0% (n=65) de los pacientes heroínómanos encuestados presentaban antecedentes familiares de enfermedades psiquiátricas.

En la Tabla 11 se establece la relación de parentesco entre los pacientes heroínómanos y sus familiares afectados de alteraciones psiquiátricas. En la misma, se observa un predominio de afectación por enfermedades psiquiátricas en padres o madres, en un 13.1%, y hermano/a del paciente, con un 11.0%, de lejos, le siguen familiares como tío/a o abuelo/a.

Tabla 11. Análisis de enfermedades psiquiátricas en el entorno familiar del total de pacientes heroínómanos y según grupo de edad.

n (%)	Población total N=191	Grupo joven N=134	Grupo mayor N=57	<i>p</i> joven vs mayor
Con antecedentes familiares de enfermedades psiquiátricas	65 (34.0)	47 (35.1)	18 (31.6)	0.739
Padre/Madre	25 (13.1)	22 (16.4)	3 (5.3)	
Hermano/a	21 (11.0)	12 (9.0)	9 (15.8)	
Padre/madre+ Hermano/a	5 (2.6)	4 (3.0)	1 (1.8)	
Tío/a	3 (1.6)	2 (1.5)	1 (1.8)	
Abuelo	2 (1.1)	2 (1.5)	0 (0.0)	
Hermano/a+Abuelo/a	2 (1.1)	1 (0.7)	1 (1.8)	

Padre/madre+Abuelo/a	2 (1.1)	1 (0.7)	1 (1.8)
Padre/madre+ Hermano/a+Abuelo/a	2 (1.1)	1 (0.7)	1 (1.8)
Esposo/a-compañero/a	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (1.8)
Primo/a	1 (0.5)	1 (0.7)	0 (0.0)
Hermano/a+Padre/madre+Tio/a+Primo/a	1 (0.5)	1 (0.7)	0 (0.0)

Sin antecedentes familiares de enfermedades psiquiátricas 126 (66.0) 87 (64.9) 39 (68.4)

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo. p: significación estadística mediante test de Fisher. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita.

5.1.4.3. Análisis del trastorno de ansiedad en el entorno familiar del paciente.

Se analizó en este estudio de forma detallada los antecedentes familiares de trastorno de ansiedad (Tabla 12).

Del total de pacientes heroinómanos analizados (N=191), solamente 84 (44.0%) de ellos presentaron al menos un familiar que padecía trastornos de ansiedad, mientras que el 56% restante no lo presentaron. En la Tabla 12 se detalla la relación de parentesco en relación con los trastornos de ansiedad. En ella se observa, que son los padres de los pacientes analizados los que presentan predominantemente ansiedad, con una frecuencia del 22%, seguido de los hermanos (7.8%) y padre/madre junto a hermanos (5.7%). Una frecuencia muy inferior se presenta en el resto de los familiares con trastorno de ansiedad.

Se observa que el grupo joven tiene mayor número de antecedentes familiares con trastornos de ansiedad que el grupo mayor ($p=0.058$).

Tabla 12. Análisis de trastornos de ansiedad en el entorno familiar del total de pacientes heroinómanos y según grupo de edad.

n (%)	Población total N=191	Grupo joven N=134	Grupo mayor N=57	p joven vs mayor
Con antecedentes familiares de trastornos de ansiedad	84 (44.0)	65 (48.5)	19 (33.3)	
Padre/Madre	42 (22.0)	36 (28.9)	6 (10.5)	
Hermano/a	15 (7.8)	10 (7.5)	5 (8.8)	
Padre/madre+Hermano/a	11 (5.7)	8 (6.0)	3 (5.3)	
Padre/madre+Abuelo/a	5 (2.6)	3 (2.2)	2 (3.5)	
Esposo/a-compañero/a	4 (2.1)	2 (1.5)	2 (3.5)	0.058
Padre/madre+ Esposo/a-compañero/a	4 (2.1)	3 (2.2)	1 (1.7)	
Abuelo/a	1 (0.5)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Padre/madre+Tío/a	1 (0.5)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Padre/madre+Hermano/a+Abuelo/a	1 (0.5)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Sin antecedentes familiares de trastornos de ansiedad	107 (56.0)	69 (51.5)	38 (66.7)	

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo. p: significación estadística mediante test de Fisher. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita. $p=0.058$, OR=1.884, 95% IC (0.987-3.597).

5.1.5. Consumo de heroína previo al inicio del programa de deshabitación.

Los pacientes del estudio comenzaron a consumir heroína a una edad media de 20.8 ± 7.9 años (media \pm DE) y el tiempo medio transcurrido antes de acudir al CAD e iniciar tratamiento para la deshabitación fue de 6.1 ± 5.8 años (media \pm DE).

El tipo de heroína mayoritariamente consumida, descrito en la Tabla 13, fue la Brown sugar, consumida por el 55% (n=105) de los pacientes, seguida de la blanca en el 13.6% y negra (3.7%), otros tipos de heroína representan el 27.7%.

Se observa que el consumo de heroína Brown sugar se da mayoritariamente en el grupo joven frente al mayor ($p<0.005$).

Tabla 13. Tipo de heroína consumida en el total pacientes heroínómanos y según grupo de edad.

n (%)	Población total N=191	Grupo joven N=134	Grupo mayor N=57	<i>p</i> joven vs mayor
Brown sugar	105 (55.0)	89 (66.4)	16 (28.1)	
Blanca	26 (13.6)	14 (10.4)	12 (21.1)	<0.001
Negra	7 (3.7)	6 (4.5)	1 (1.7)	
Otros	53 (27.7)	25 (18.7)	28 (49.1)	

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo. *p* valor: significación estadística mediante la prueba de Chi-cuadrado (χ^2). Valores de $p<0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita. $p=0.000$, $\chi^2=23.799$, $gl=2$.

La vía de administración de la heroína consumida, especificada en la Tabla 14, fue preferentemente la vía inhalatoria/fumada, representada por el 48.7% ($n=93$) de los pacientes, seguida de la fumada/intravenosa empleada por 35 (18.3%) de los pacientes analizados. El 11% ($n=21$) empleó exclusivamente la vía intravenosa, mientras que en el 10.5% ($n=20$), la vía de consumo fue la inhalada.

El grupo de población joven consumía la heroína por vía inhalatoria/fumada mayoritariamente, mientras que el grupo mayor, la vía de administración más empleada era la intravenosa ($p<0.005$).

Tabla 14. Vía de administración de heroína en el total de paciente heroínómanos y según grupo de edad.

n (%)	Población total N=191	Grupo joven N=134	Grupo mayor N=57	<i>p</i> joven vs mayor
Inhalatoria/fumada	93 (48.7)	76 (56.7)	16 (28.1)	
Fumada/intravenosa	35 (18.3)	25 (18.7)	10 (17.5)	<0.001
Intravenosa	21 (11)	4 (3.0)	17 (29.8)	

Inhalada	20 (10.5)	15 (11.2)	5 (8.8)
Vía desconocida	22 (11.5)	14 (10.4)	8 (14.0)

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo. p valor: significación estadística mediante la prueba de Chi-cuadrado (χ^2). Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita. $p=0.000$, $\chi^2=32.838$, $gl=4$.

5.1.5.1. Análisis de la frecuencia de consumo promedio diaria de heroína previa al inicio del programa de deshabitación.

La frecuencia de consumo promedio al día viene descrita en la Tabla 15.

Tabla 15. Frecuencia de consumo de heroína promedio al día previo al programa de deshabitación en el total pacientes heroínomanos y según grupo de edad.

n (%)	Población total N=191	Grupo joven N=134	Grupo mayor N=57	<i>p</i> joven vs mayor
1 vez al día	24 (12.6)	19 (14.2)	5 (8.8)	0.605
2 veces al día	34 (17.8)	25 (18.6)	9 (15.8)	
3 veces al día	51 (26.7)	36 (26.9)	15 (26.3)	
Otras	82 (42.9)	54 (40.3)	28 (49.1)	

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo. p valor: significación estadística mediante la prueba de Chi-cuadrado (χ^2). Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita.

En ella se observa gran variabilidad en la frecuencia de consumo, ya que sólo el 12.6% de los pacientes analizados consumen heroína 1 vez al día, seguido del 17.8%, que lo hace 2 veces al día. Mientras que el consumo de heroína 3 veces diarias llega a alcanzar el 26.7% (n=51) de los pacientes analizados. Cabe destacar que una elevada proporción (42.9%) refleja frecuencias de consumo diferentes a las anteriormente mencionadas.

5.1.5.2. Análisis de la frecuencia de dosis por toma de heroína previa al inicio del programa de deshabitación.

La frecuencia de la dosis de heroína consumida por toma previamente al inicio del programa de deshabitación viene descrita en la Tabla 16. En ella, se observa que el consumo mayoritario, en el 33.5% de los pacientes analizados, es de un cuarto de gramo

de heroína por toma. En 57 de los pacientes (29.8%), el consumo por toma fue de medio gramo de heroína. Cabe resaltar, que el 19.9% de los pacientes analizados eran consumidores de más de un gramo y medio de heroína por toma.

Tabla 16. Análisis de la frecuencia de dosis por toma de heroína previa al inicio del programa de deshabitación en el total pacientes heroínómanos y según grupo de edad.

n (%)	Población total N=191	Grupo joven N=134	Grupo mayor N=57	p joven vs mayor
0.25 g	64 (33.5)	44 (32.8)	20 (35.1)	
0.5 g	57 (29.8)	43 (32.1)	14 (24.6)	
1 g	29 (15.2)	20 (14.9)	9 (15.8)	0.585
1.5 g	3 (1.6)	1 (0.7)	2 (3.5)	
>1.5 g	38 (19.9)	26 (19.4)	12 (21.0)	

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo. p valor: significación estadística mediante la prueba de Chi-cuadrado (χ^2). Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita.

5.1.5.3. Análisis del consumo de otras drogas en el paciente heroínómano previo al inicio del programa de deshabitación.

Concomitantemente al consumo de heroína, el 93.7% (n=179) de los pacientes eran consumidores de otras drogas. Este consumo había sido iniciado a una edad media de 17.51±6.4 años (media±DE).

5.1.5.3.1. Análisis del consumo de alcohol en el paciente heroínómano previo al inicio del programa de deshabitación.

Profundizando en el consumo concomitante de alcohol, en la Tabla 17 se detalla su consumo junto a la heroína, así como las combinaciones con otras drogas.

Se observa que en 116 (60.7%) de los pacientes analizados se consumía alcohol junto a la heroína, mientras que un 39.3% no eran consumidores de alcohol. De estos, destacan dos grupos por su representatividad, uno de ellos, formado por 24 pacientes

(12.6%), que eran consumidores, además de heroína y alcohol, de cocaína, marihuana y tabaco. El otro grupo, formado por 23 pacientes (12.0%), consumían concomitantemente, además de las drogas mencionadas, éxtasis y LSD.

Tabla 17. Consumo de alcohol y otras drogas concomitantemente con el consumo de heroína.

n (%)	Población total N=191
Consumidores de alcohol	116 (60.7)
Alcohol	3 (1.6)
Alcohol + Cocaína	4 (2.1)
+ Éxtasis + LSD + Marihuana	2 (1.0)
+ Éxtasis + LSD + Marihuana + Tabaco	23 (12.0)
+ Éxtasis + LSD + Marihuana + Tabaco + Otras	18 (9.4)
+ Éxtasis + LSD + Tabaco	2 (1.0)
+ Éxtasis + Marihuana + Tabaco	5 (2.6)
+ Éxtasis + Tabaco	1 (0.5)
+ LSD + Marihuana	1 (0.5)
+ LSD + Marihuana+ Tabaco	5 (2.6)
+ LSD + Marihuana+ Tabaco + Otras	3 (1.6)
+ Marihuana	6 (3.1)
+ Marihuana + Tabaco	24 (12.6)
+ Marihuana + Tabaco + Otras	2 (1.0)
+ Tabaco	4 (2.1)
+ Tabaco + Otras	1 (0.5)
+ Otras	1 (0.5)
Alcohol + LSD	-
+ Marihuana + Tabaco	2 (1.0)

+ Marihuana + Otras	1 (0.5)
Alcohol + Marihuana	1 (0.5)
+ Tabaco	3 (1.6)
Alcohol + Tabaco	3 (1.6)
+ Otras	1 (0.5)
Sin consumo de alcohol	75 (39.3)

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo.

La frecuencia de consumo de alcohol viene representada en la Tabla 18.

En ella se observa un predominio, representado por 71 (37.2%) pacientes, de un consumo diario de alcohol, seguido de un consumo de fin de semana, observado en 29 (15.2%) pacientes, y de 2-3 veces por semana, en un 8.4% de los pacientes analizados.

Tabla 18. Frecuencia de consumo de alcohol.

n (%)	Población total N=191	Grupo joven N=134	Grupo mayor N=57	<i>p</i> joven vs mayor
Con consumo de alcohol	116 (60.7)	87 (64.9)	29 (50.9)	
Diaria	71 (37.2)	50 (37.3)	21 (36.8)	
Fin de semana	29 (15.2)	23 (17.2)	6 (10.5)	0.077
2-3 veces/semana	16 (8.4)	14 (10.4)	2 (3.5)	
Sin consumo de alcohol	75 (39.3)	47 (35.1)	28 (49.1)	

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo. p: significación estadística mediante test de Fisher. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita.

5.1.5.3.2. Análisis del consumo de cocaína en el paciente heroínmano previo al inicio del programa de deshabituación.

En relación con el apartado anterior, pero en este apartado, profundizando en el consumo concomitante de cocaína junto a heroína, se describe en la Tabla 19, tanto la frecuencia como las combinaciones de consumo de cocaína junto a la heroína y a otras drogas. Se observa, que del total de pacientes heroínmanos analizados (N=191), 145 de

ellos (75.9%), eran consumidores de cocaína. Tan solo 46 pacientes no consumían cocaína. Destacan, como ocurría en el caso del consumo de alcohol, que los dos grupos más numerosos de pacientes (n=24; 12.6% y n=23; 12.0%) eran consumidores también de alcohol, marihuana y tabaco, y éxtasis y LSD, respectivamente.

Tabla 19. Consumo de cocaína concomitantemente con el consumo de heroína.

n (%)	Población total N=191
Consumidores de cocaína	145 (75.9)
Cocaína	7 (3.7)
Cocaína + Alcohol	4 (2.1)
+ Éxtasis + LSD + Marihuana	2 (1.0)
+ Éxtasis + LSD + Marihuana + Tabaco	23 (12.0)
+ Éxtasis + LSD + Marihuana + Tabaco + Otras	18 (9.4)
+ Éxtasis + LSD + Tabaco	2 (1.0)
+ Éxtasis + Marihuana + Tabaco	5 (2.6)
+ Éxtasis + Tabaco	1 (0.5)
+ LSD + Marihuana	1 (0.5)
+ LSD + Marihuana + Tabaco	5 (2.6)
+ LSD + Marihuana + Tabaco + Otras	3 (1.6)
+ Marihuana	6 (3.1)
+ Marihuana + Tabaco	24 (12.6)
+ Marihuana + Tabaco + Otras	2 (1.0)
+ Tabaco	4 (2.1)
+ Tabaco + Otras	1 (0.5)
+ Otras	1 (0.5)
Cocaína + Éxtasis	-

+ LSD	1 (0.5)
+ LSD + Marihuana	1 (0.5)
+ LSD + Marihuana + Tabaco	4 (2.1)
Cocaína + LSD	-
+ Marihuana + Tabaco	1 (0.5)
Cocaína + Marihuana	5 (2.6)
+ Tabaco	10 (5.2)
+ Tabaco + Otras	2 (1.0)
Cocaína + Tabaco	11 (5.8)
+ Otras	1 (0.5)
Sin consumo de cocaína	46 (24.1)

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo.

La misma tendencia observada en la frecuencia de consumo de alcohol se observó en la frecuencia de consumo concomitante de cocaína y heroína, detallada en la Tabla 20, donde vuelve a destacar el consumo diario de cocaína junto a la heroína, representado por 78 (40.8%) pacientes. El consumo de fin de semana se da en el 16.8% de los sujetos analizados, mientras que un consumo de 2-3 veces por semana de cocaína aparece en el 12.6%.

Tabla 20. Frecuencia de consumo de cocaína concomitante con heroína.

n (%)	Población total N=191	Grupo joven N=134	Grupo mayor N=57	<i>p</i> joven vs mayor
Con consumo de cocaína	145 (75.9)	107 (79.9)	38 (66.7)	
Diaria	78 (40.8)	56 (41.8)	22 (38.6)	0.064
Fin de semana	32 (16.8)	27 (20.1)	5 (8.8)	

2-3 veces/semana	24 (12.6)	18 (13.4)	6 (10.5)
Desconocido	11 (5.7)	6 (4.5)	5 (8.8)
Sin consumo de cocaína	46 (24.1)	27 (20.1)	19 (33.3)

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo. p: significación estadística mediante test de Fisher. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita.

5.1.5.3.3. Análisis del consumo de marihuana en el paciente heroínmano previo al inicio del programa de deshabituación.

En la Tabla 21, se detallan las frecuencias de consumo y combinaciones de consumo de heroína y marihuana con otras drogas.

Del total de pacientes heroínmanos analizados, 130 (68.1%) eran consumidores de marihuana junto a la heroína previamente a iniciar el programa de deshabituación, mientras que el 31.9% no consumían marihuana. Las combinaciones más frecuentes junto a la heroína fueron el consumo de marihuana junto a alcohol, cocaína y tabaco (12.6%) y junto a alcohol, cocaína, éxtasis, LSD y tabaco (12.0%).

Tabla 21. Consumo de marihuana concomitantemente con el consumo de heroína.

n (%)	Población total N=191
Consumidores de marihuana	130 (68.1)
Marihuana	4 (2.1)
Marihuana + Alcohol	1 (0.5)
+ Cocaína	6 (3.1)
+ Cocaína + Éxtasis + LSD	2 (1.0)
+ Cocaína + Éxtasis + LSD + Tabaco	23 (12.0)
+ Cocaína + Éxtasis + LSD + Tabaco + Otras	18 (9.4)
+ Cocaína + Éxtasis + Tabaco	5 (2.6)

+ Cocaína + LSD	1 (0.5)
+ Cocaína + LSD + Tabaco	5 (2.6)
+ Cocaína + LSD + Tabaco + Otras	3 (1.6)
+ Cocaína + Tabaco	24 (12.6)
+ Cocaína + Tabaco + Otras	2 (1.0)
+ LSD + Tabaco	2 (1.0)
+ LSD + Otras	1 (0.5)
+ Tabaco	3 (1.6)
Marihuana + Cocaína	5 (2.6)
+ Éxtasis + LSD	1 (0.5)
+ Éxtasis + LSD + Tabaco	4 (2.1)
+ Tabaco	10 (5.2)
+ Tabaco + LSD	1 (0.5)
+ Tabaco + Otras	2 (1.0)
Marihuana + Tabaco	6 (3.1)
+ LSD + Éxtasis	1 (0.5)
Sin consumo de marihuana	61 (31.9)

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo.

5.1.5.3.4. Análisis del consumo de tabaco en el paciente heroinómano previo al inicio del programa de deshabituación.

En relación con el consumo de tabaco en el paciente heroinómano previamente a iniciar el programa de deshabituación a heroína, se obtuvieron que del total de pacientes heroinómanos analizados (N=191), el 73.8% (n=141) eran consumidores de tabaco junto a la heroína, previamente a iniciar el programa de deshabituación. En la Tabla 22, se detallan las frecuencias de consumo y combinaciones de consumo de heroína y tabaco con otras drogas.

Tabla 22. Consumo de tabaco concomitantemente con el consumo de heroína.

n (%)	Población total N=191
Consumidores de tabaco	141 (73.8)
Tabaco	7 (3.7)
Tabaco + Alcohol	3 (1.6)
+ Cocaína	4 (2.1)
+ Cocaína + Éxtasis	1 (0.5)
+ Cocaína + Éxtasis + LSD	2 (1.0)
+ Cocaína + Éxtasis + LSD + Marihuana	23 (12.0)
+ Cocaína + Éxtasis + LSD + Marihuana + Otras	18 (9.4)
+ Cocaína + Éxtasis + Marihuana	5 (2.6)
+ Cocaína + LSD + Marihuana	5 (2.6)
+ Cocaína + LSD + Marihuana + Otras	3 (1.6)
+ Cocaína + Marihuana	24 (12.6)
+ Cocaína + Marihuana + Otras	2 (1.0)
+ Cocaína + Otras	1 (0.5)
+ LSD + Marihuana	2 (1.0)
+ Marihuana	3 (1.6)
+ Otras	1 (0.5)
Tabaco + Cocaína	11 (5.8)
+ Éxtasis + LSD + Marihuana	4 (2.1)
+ LSD + Marihuana	1 (0.5)
+ Marihuana	10 (5.2)

+ Marihuana + Otras	2 (1.0)
+ Otras	1 (0.5)
Tabaco + Éxtasis	-
+ LSD + Marihuana	1 (0.5)
Tabaco + Marihuana	6 (3.1)
Tabaco + Otras	1 (0.5)
Sin consumo de tabaco	50 (26.2)

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo.

5.1.5.4. Análisis del consumo de fármacos en el paciente heroínomano al inicio del programa de deshabitación.

Continuando con el consumo concomitante de otras sustancias junto a la heroína, previo al ingreso en el programa de deshabitación, el 94.2% (n=180) de los pacientes consumieron en el pasado otros fármacos (por automedicación o bajo prescripción facultativa).

En la Tabla 23 se describen los fármacos o clases de fármacos, consumidos concomitantemente con la heroína.

Tabla 23. Fármacos consumidos concomitantemente con la heroína.

Número de fármacos consumidos	N=334; n (%)
Ansiolíticos	151 (45.2)
Metadona	133 (39.8)
Antipsicóticos	35 (10.5)
Buprenorfina/Naloxona	14 (4.2)
Otros	1 (0.3)
n: número de individuos por cada grupo.	

En ella se observó un predominio del consumo de ansiolíticos sobre el resto de los fármacos recogidos (metadona, antipsicóticos, buprenorfina/naloxona y otros). Dentro

del grupo predominante, se obtuvieron datos de un elevado consumo de benzodiazepinas (57.6%) sobre otros fármacos ansiolíticos

Por otra parte, se analizó la frecuencia de consumo de fármacos y heroína (Tabla 24). Se observó, tal y como ocurría en el consumo de otras drogas, un predominio muy destacado del consumo diario, representado por 118 (61.8%) pacientes.

Tabla 24. Frecuencia de consumo concomitante de fármacos y heroína.

n (%)	Población total N=191	Grupo joven N=134	Grupo mayor N=57	p joven vs mayor
Con consumo de otros fármacos	180 (94.2)	126 (94.0)	54 (94.7)	
Diaria	118 (61.8)	82 (61.2)	36 (63.2)	1.000
Fin de semana	13 (6.8)	9 (6.7)	4 (7.0)	
2-3 veces/semana	9 (4.7)	8 (6.0)	1 (1.7)	
Desconocido	40 (20.9)	27 (20.1)	13 (22.8)	
Sin consumo de otros fármacos	11 (5.8)	8 (6.0)	3 (5.3)	

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo. p: significación estadística mediante test de Fisher. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita.

5.I.6. Tratamiento inicial de deshabituación a heroína.

Cabe destacar que la mayoría de los pacientes ingresaron en el CAD de manera voluntaria (n=171; 89.5%).

Al inicio de inclusión en el CAD, el fármaco más empleado fue la metadona (n=164; 85.9%), seguida de buprenorfina/naloxona (n=23; 12.0%) y naltrexona (n=2; 1.0%). Dos de los pacientes no recibieron inicialmente tratamiento farmacológico.

Sin embargo, en el momento de realización de las encuestas, transcurrido tiempo desde el inicio del programa de deshabituación, se observaron ligeros cambios en el tratamiento farmacológico de deshabituación. Se observa en la Tabla 25, que el

tratamiento con buprenorfina/naloxona aumentó, en detrimento de la prescripción de metadona.

Tabla 25. Características del tratamiento actual de deshabituación en el total pacientes heroínómanos y según grupo de edad.

n (%)	Población total N=191	Grupo joven N=134	Grupo mayor N=57	<i>p</i> joven vs mayor
Metadona	127 (66.5)	85 (63.4)	42 (73.7)	0.429
Buprenorfina/Naloxona	49 (25.7)	38 (28.4)	11 (19.3)	
Naltrexona	2 (1.0)	2 (1.5)	0 (0.0)	
Otros	13 (6.8)	9 (6.7)	4 (7.0)	

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo. *p* valor: significación estadística mediante la prueba de Chi-cuadrado (χ^2). Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita.

Las dosis diarias de metadona y buprenorfina/naloxona consumidas se detallan en la Tabla 26. Se observa que el grupo joven consumían menor dosis diaria de metadona que el grupo mayor ($p=0.024$).

Tabla 26. Dosis diarias de metadona y buprenorfina/naloxona.

Dosis diaria media \pm DE (mg)	Población total	Grupo joven	Grupo mayor	<i>p</i> joven vs mayor
Metadona	43.1 \pm 27.7	39.1 \pm 26.2	52.1 \pm 29.2	0.024
Buprenorfina/Naloxona	6.7 \pm 4.6	7.2 \pm 4.9	5.1 \pm 3.3	0.216

DE: Desviación estándar. *p* valor: significación estadística mediante la prueba T para muestras independientes. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita. $p=0.024$, t -valor=2.407, $gl=107$.

La media del tiempo total con el tratamiento de deshabituación descrito fue de 4.5 (± 6.1) años.

El tiempo en tratamiento con cada uno de los fármacos recogidos viene detallado en la Tabla 27.

Tabla 27. Tiempo con el tratamiento de deshabitación y según grupo de edad.

Tiempo de tratamiento media ± DE (años)	Población total	Grupo joven	Grupo mayor	p joven vs mayor
Metadona	5.0±6.1	4.4±5.6	6.0±6.9	0.194
Buprenorfina/Naloxona	2.7±4.2	2.5±3.7	3.1±5.8	0.678
Naltrexona	0.04±0.06	0.04±0.06	-	-
Otros	7.7±9.8	6.8±9.7	9.8±11.3	0.636

DE: Desviación estándar. p valor: significación estadística mediante la prueba T para muestras independientes. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita.

5.I.7. Respuesta al tratamiento de deshabitación a heroína.

5.I.7.1. Tiempo y grado de abstinencia.

Respecto a la respuesta al tratamiento de deshabitación llevado a cabo en el CAD, el 64.4% (n=123) de los pacientes refiere presentar algún grado de abstinencia (Tabla 28).

Tabla 28. Grado de abstinencia y según grupo de edad.

n (%)	Población total N=191	Grupo joven N=134	Grupo mayor N=57	p joven vs mayor
Abstinencia	123 (64.4)	87 (64.9)	36 (63.2)	0.869
Sin abstinencia	68 (35.6)	47 (35.1)	21 (36.8)	

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo. p: significación estadística mediante test de Fisher. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita.

La duración media de la misma fue de 2.0 ± 3.6 años (media±DE), se detalla en la Tabla 29.

Tabla 29. Tiempo de abstinencia y según grupo de edad.

Tiempo de abstinencia media ± DE (años)	Población total N=191	Grupo joven N=134	Grupo mayor N=57	p joven vs mayor
	2.0±3.6	1.7±2.8	2.6±4.9	0.326

N: Número de individuos analizados. DE: Desviación estándar. p valor: significación estadística mediante la prueba T para muestras independientes. Valores de p<0.05 fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita.

5.1.7.2. Número de abandonos.

Se valoró la adecuación y tipo de respuesta al tratamiento por el número de abandonos del programa CAD.

El número medio de abandonos del programa CAD fue de 2.7±4.4 veces (media±DE) por paciente. Los abandonos por tratamiento de deshabituación recibido y grupo de edad se detalla en la Tabla 30.

Tabla 30. Número de abandonos según el tratamiento de deshabituación y grupo de edad.

Número de abandonos media ± DE	Población total N=191	Grupo joven N=134	Grupo mayor N=57	p joven vs mayor
Metadona	2.8±4.7	2.3±3.7	3.6±6.1	0.221
Buprenorfina/Naloxona	2.0±3.3	2.1±3.5	1.7±2.1	0.774
Naltrexona	12.0±11.3	12.0±11.3	-	-
Otros	2.7±3.9	2.4±4.4	3.2±2.9	0.747

N: Número de individuos analizados. DE: Desviación estándar. p valor: significación estadística mediante la prueba T para muestras independientes. Valores de p<0.05 fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita.

5.1.7.3. Autopercepción de la calidad de vida del paciente.

Por otra parte, se analizó la autopercepción del paciente respecto a la calidad de vida (Figura 21), obteniéndose que el 64.9% (n=124) de los pacientes consideran que su calidad de vida con el tratamiento recibido fue buena. Ligado a que 167 (87.4%) de los

encuestados se encontraban satisfechos con el tratamiento actual, 160 (83.3%) estaban satisfechos con la dosis actual recibida del tratamiento farmacológico.

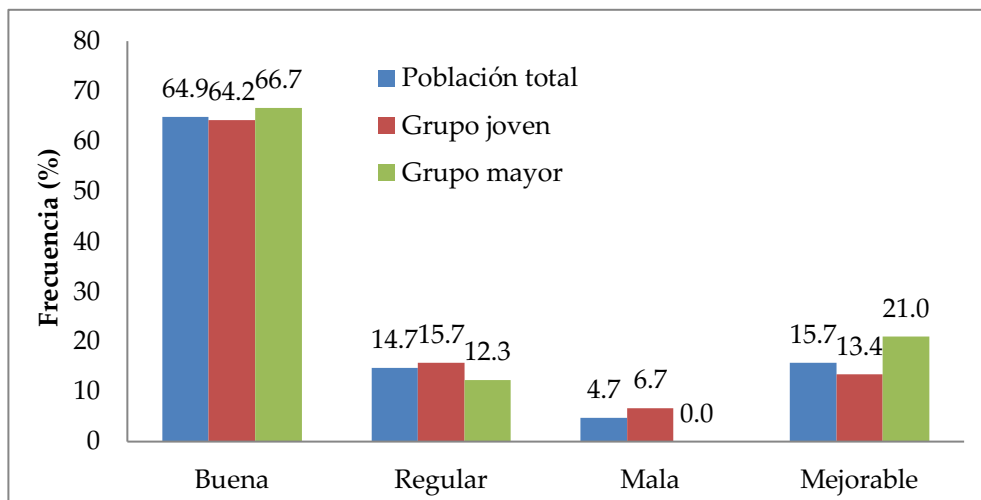


Figura 21. Autopercepción de la calidad de vida con el tratamiento de deshabituación.

5.1.7.4. Asistencia a terapias grupales de apoyo.

Cabe destacar que tan solo el 33.5% (n=64) asistía a terapias grupales de apoyo psicológico (Figura 22).

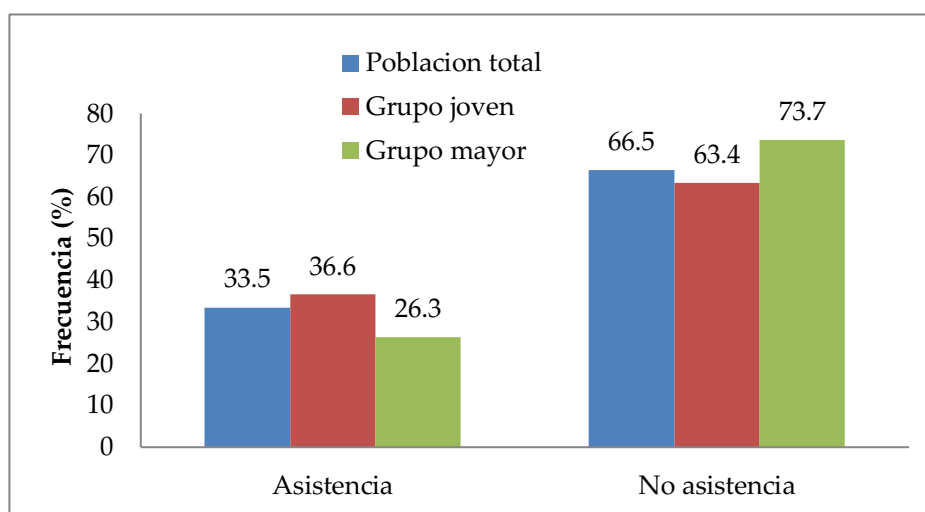


Figura 22. Asistencia a terapias grupales de apoyo psicológico.

5.1.8. Análisis del consumo de medicación concomitante al tratamiento de deshabituación a opioides.

En el estudio del uso de medicación concomitante con el tratamiento de deshabituación a opioides, se observó que el 48.2% (n=92) de los pacientes eran también consumidores de otro tipo de fármacos.

El análisis del número de fármacos adicionales a la terapia de deshabituación, representado en la Tabla 31.

Tabla 31. Número de fármacos adicionales a la terapia de deshabituación.

n (%)	Población total N=191	Grupo joven N=134	Grupo mayor N=57	p joven vs mayor
Con consumo de otros fármacos	92 (48.2)	67 (50.0)	25 (43.9)	
Un fármaco	32 (16.8)	24 (17.9)	8 (14.0)	0.527
Dos fármacos	26 (13.6)	16 (11.9)	10 (17.5)	
Tres fármacos	16 (8.4)	12 (9.0)	4 (7.0)	
Cuatro fármacos	8 (4.2)	7 (5.2)	1 (1.8)	
Cinco fármacos	1 (0.5)	1 (0.7)	0 (0.0)	
Desconocido	9 (4.7)	7 (5.2)	2 (3.5)	
Sin consumo de otros fármacos	99 (51.8)	67 (50.0)	32 (56.1)	

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo. p: significación estadística mediante test de Fisher. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita.

En ella se mostró que mayoritariamente eran consumidores de uno o dos fármacos añadidos, observándose una frecuencia descendiente al aumentar el número de fármacos adicionales.

Posteriormente, se analizó el perfil de fármacos consumidos concomitantemente (Tabla 32) y se observó que destacaba el consumo de benzodiazepinas, antipsicóticos y antidepresivos, frente a otros grupos de fármacos como antiepilépticos y AINEs.

Tabla 32. Tratamiento farmacológico concomitante al tratamiento de deshabituación.

Número de fármacos consumidos	N=157; n (%)
Benzodiazepinas	72 (45.9)
Antipsicóticos	35 (22.3)

Antidepresivos	29 (18.5)
Tricíclicos	2 (6.9)
ISRS	11 (37.9)
IRSN	7 (24.1)
Otros	9 (31.0)
Antiepilépticos	13 (8.3)
AINEs	3 (1.9)
Otros	5 (3.2)

n: número de individuos por cada grupo. AINEs: Antiinflamatorio no esteroideos, IRSN: Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina, ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

CAPÍTULO II. ANÁLISIS DE LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS EN EL PACIENTE CON ADICCIÓN A HEROÍNA.

En este estudio se analizan los polimorfismos de 5 genes que codifican las diferentes enzimas hepáticas de la familia citocromo P450 para analizar su implicación en el metabolismo del paciente heroinómano.

5.II.1. Análisis global de los polimorfismos genéticos del citocromo P450.

La Tabla 33 muestra la distribución de frecuencias de los genotipos de las variantes polimórficas analizadas: *CYP2B6*6*, *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *CYP2D6*4* y *CYP3A4*1B*. En todos los polimorfismos analizados, la frecuencia mayoritaria correspondió al genotipo homocigoto silvestre. Las mayores diferencias fueron observadas para el genotipo heterocigoto.

En ella se puede observar que para el polimorfismo *CYP2B6*6*, encontramos una frecuencia de homocigotos silvestres del 50.3% y de heterocigotos del 44.4%, mientras que la población homocigota minoritaria queda representada en un 5.3%.

La misma tendencia fue observada en el caso del polimorfismo del *CYP2C9*2*, la frecuencia fue mayoritariamente homocigota silvestre (70.7%), sin embargo, en este caso, la población heterocigota presentó una menor frecuencia (16.2%).

El polimorfismo del *CYP2C9*3*, analizado en 187 pacientes, resultó una población mayoritaria de homocigotos silvestres, con 146 pacientes (78.1%), seguido de la población heterocigota (11.2%) y homocigota minoritaria (10.7%).

El análisis del polimorfismo del *CYP2D6*4*, mostró una frecuencia de la población heterocigota silvestre del 60.4%, el 28.3% presentó un genotipo heterocigoto, mientras que el 11.2% correspondía con un genotipo homocigoto minoritaria.

Para el polimorfismo del *CYP3A4*1B*, el 69.8% pertenece al homocigoto silvestre, siendo el más frecuente, y el 29.6% para el heterocigoto. Sólo 1 (0.5%) de los pacientes analizados presentó un genotipo homocigoto minoritaria.

De forma importante, se analizó si los polimorfismos de este estudio cumplían o no con la ley de equilibrio de Hardy-Weinberg (Tabla 33).

Se observa que, en tres de los polimorfismos analizados, la ley no se cumple.

Tabla 33. Distribución genotípica y equilibrio de Hardy-Weinberg.

Alelos	N	Homocigotos (silvestres) n (%)	Heterocigotos n (%)	Homocigotos (minoritarios) n (%)	HW
CYP2B6*6 (rs3745274)	188	94 (50.3)	83 (44.4)	10 (5.3)	0.1253
CYP2C9*2 (rs1799853)	191	135 (70.7)	31 (16.2)	25 (13.1)	<0.001
CYP2C9*3 (rs1057910)	187	146 (78.1)	21 (11.2)	20 (10.7)	<0.001
CYP2D6*4 (rs3892097)	187	113 (60.4)	53 (28.3)	21 (11.2)	<0.001
CYP3A4*1B (rs2740574)	189	132 (69.8)	56 (29.6)	1 (0.5)	0.0534

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo.

En la Tabla 34 se representa la distribución genotípica y alélica de los polimorfismos analizados en la población de nuestro estudio y la recogida en la bibliografía para la población general (población española (*Iberian Population in Spain*; fuente: *Proyecto Ensembl* (103)). La diferencia entre ambas no supera en ningún caso el 25%.

Tabla 34. Distribución genotípica y alélica de los genotipos analizados en pacientes en tratamiento con deshabituación y la población general.

	% (n)	Población general	Población del estudio	Diferencia % general vs estudio
CYP2B6*6 (rs3745274)	GG (HS)	65.4 (70)	50.3 (94)	15.1
	GT (HT)	28.0 (30)	44.4 (83)	-16.4
	TT (HM)	6.5 (7)	5.3 (10)	1.2
	Alelo G (silvestre)	79.4 (170)	65.6 (177)	13.8
	Alelo T (minoritario)	20.6 (44)	33.4 (93)	-12.8

CYP2C9*2 (rs1799853)	CC (HS)	74.8 (80)	70.7 (135)	4.1
	CT (HT)	22.4 (24)	16.2 (31)	6.2
	TT (HM)	2.8 (3)	13.1 (25)	10.3
	Alelo C (silvestre)	86.0 (184)	74.8 (166)	11.2
	Alelo T (minoritario)	14.0 (30)	25.2 (56)	-11.2
CYP2C9*3 (rs1057910)	AA (HS)	83.2 (89)	78.1 (146)	5.1
	AC (HT)	16.8 (18)	11.2 (21)	5.6
	CC (HM)	0.0 (0)	10.7 (20)	-10.7
	Alelo A (silvestre)	91.6 (196)	80.3 (167)	11.3
	Alelo C (minoritario)	8.4 (18)	19.7 (41)	-11.3
CYP2D6*4 (rs3892097)	GG (HS)	73.8 (79)	60.4 (113)	13.4
	AG (HT)	23.4 (25)	28.2 (53)	4.8
	AA (HM)	2.8 (3)	11.2 (21)	8.4
	Alelo G (silvestre)	85.5 (183)	69.2 (166)	16.3
	Alelo A (minoritario)	14.5 (31)	30.8 (74)	-16.3
CYP3A4*1B (rs2740574)	AA (HS)	94.4 (101)	69.8 (132)	24.6
	AG (HT)	5.6 (6)	29.6 (56)	-24.0
	GG (HM)	0.0 (0)	0.5 (1)	-0.5
	Alelo A (silvestre)	97.2 (208)	76.7 (188)	20.5
	Alelo G (minoritario)	2.8 (6)	23.3 (57)	-20.5

n: número de individuos por cada grupo; HS: Homocigoto silvestre, HT: Heterocigoto, HM: Homocigoto minoritario, n: número de individuos por cada grupo.

5.II.1.1. Análisis de la frecuencia de los alelos minoritarios en los genes del citocromo P450 en la población total de pacientes.

Para conocer la frecuencia del alelo minoritario en la población, se analizaron conjuntamente los individuos homocigotos y heterocigotos portadores de la variante, los datos obtenidos se muestran en la Tabla 35.

La frecuencia del alelo minoritario más frecuente fue el del gen *CYP2B6* (≥ 1 alelo 6 presente en el 49.7%), mientras que el alelo minoritario menos frecuente fue el del gen *CYP2C9* (≥ 1 alelo 3 presente en el 21.9%). El resto de los alelos presentaron frecuencias entre el 29.3 y el 39.5%.

Tabla 35. Frecuencia resultante de la agrupación de frecuencias de los alelos homocigotos minoritarios y heterocigotos.

Alelos n (%)	N	Homocigotos minoritarios + Heterocigotos
<i>CYP2B6</i> *6	188	93 (49.7)
<i>CYP2C9</i> *2	191	56 (29.3)
<i>CYP2C9</i> *3	187	41 (21.9)
<i>CYP2D6</i> *4	187	74 (39.5)
<i>CYP3A4</i> *1B	189	57 (30.1)

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo.

5.II.2. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica de los polimorfismos genéticos del citocromo P450 en función del tratamiento de deshabituación.

Para su estudio, los pacientes fueron divididos en dos grandes grupos en función del tratamiento de deshabituación del paciente. Se analizó la frecuencia de los distintos polimorfismos en pacientes en tratamiento con metadona y con buprenorfina/naloxona.

5.II.2.1. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo del gen *CYP2B6**6 en función del tratamiento de deshabituación.

En la Tabla 36 se analiza la frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo *CYP2B6**6 en los pacientes clasificados según el tipo de tratamiento de deshabituación. No surgen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento ($p=0.986$). El análisis de las frecuencias alélicas mostró una mayor frecuencia del alelo silvestre (G) en ambos casos sin observar diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos ($p=0.652$).

Tabla 36. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2B6*6 según el tratamiento de deshabituación.

Distribución genotípica para CYP2B6*6	Pacientes totales N=187 n (%)	Tratamiento de deshabituación		p met vs bup/nal
		Metadona N=124 n (%)	Buprenorfina/Naloxona N=48 n (%)	
GG (silvestre)	94 (50.3)	60 (48.4)	27 (56.2)	
TG	83 (44.4)	56 (45.2)	19 (39.6)	0.612
TT (minoritario)	10 (5.3)	8 (6.4)	2 (4.2)	
GG o GT	177 (94.7)	116 (93.5)	46 (93.8)	0.728
TT	10 (5.3)	8 (6.5)	2 (4.2)	
TG o TT	93 (49.7)	64 (51.6)	21 (43.7)	0.398
GG	94 (50.3)	60 (43.4)	27 (56.3)	
GG o TT	104 (55.6)	68 (54.8)	29 (60.4)	0.608
TG	83 (44.4)	56 (45.2)	19 (39.6)	
Distribución alélica				
Alelo G (silvestre)	177 (65.6)	116 (64.4)	46 (68.7)	0.652
Alelo T (minoritario)	93 (33.4)	64 (35.6)	21 (31.3)	

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo. p: significación estadística mediante la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) de Pearson o test de Fisher. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita.

5.II.2.2. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo del gen CYP2C9*2 en función del tratamiento de deshabituación.

Para el caso del polimorfismo de CYP2C9*2, los resultados obtenidos son mostrados en la Tabla 37. No existen diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes genotipos según el tratamiento de deshabituación ($p=0.492$). La frecuencia de la distribución alélica presenta una relación similar, siendo más frecuente el alelo

silvestre (C) que el minoritario (T), no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento ($p=1.000$).

Tabla 37. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2C9*2 según el tratamiento de deshabituación.

Distribución genotípica para CYP2C9*2	Pacientes totales N=191 n (%)	Tratamiento de deshabituación		P met vs bup/nal
		Metadona N=127 n (%)	Buprenorfina/Naloxona N=49 n (%)	
CC (silvestre)	135 (70.7)	87 (68.5)	33 (67.3)	
TC	31 (16.2)	21 (16.5)	10 (20.4)	0.782
TT (minoritario)	25 (13.1)	19 (15.0)	6 (12.2)	
CC o CT	166 (86.9)	108 (85.0)	43 (87.8)	0.811
TT	25 (13.1)	19 (15.0)	6 (12.2)	
TC o TT	56 (29.3)	40 (31.5)	16 (32.7)	1.000
CC	135 (70.7)	87 (68.5)	33 (67.3)	
CC o TT	160 (83.8)	106 (83.5)	39 (79.6)	0.659
TC	31 (16.2)	21 (16.5)	10 (20.4)	
Distribución alélica				
Alelo C (silvestre)	177 (65.6)	108 (73.0)	43 (72.9)	1.000
Alelo T (minoritario)	93 (33.4)	40 (27.0)	16 (27.1)	

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo. p: significación estadística mediante la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) de Pearson o test de Fisher. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita.

5.II.2.3. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo del gen CYP2C9*3 en función del tratamiento de deshabituación.

En la Tabla 38 se muestra el análisis de frecuencia genotípica y alélica para el CYP2C9*3 por grupos de tratamiento. No existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento (p=0.155).

Respecto a la frecuencia de la distribución alélica no surgen diferencias significativas estadísticamente entre estos dos últimos grupos (p=0.556).

Tabla 38. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2C9*3 según el tratamiento de deshabituación.

Distribución genotípica para CYP2C9*3	Pacientes totales N=187 n (%)	Tratamiento de deshabituación		p met vs bup/nal
		Metadona N=125 n (%)	Buprenorfina/Naloxona N=47 n (%)	
AA (silvestre)	113 (60.4)	99 (79.2)	34 (72.3)	0.155
AC	53 (28.3)	11 (8.8)	9 (19.1)	
CC (minoritario)	21 (11.2)	15 (12.0)	4 (8.5)	
AA o AC	166 (88.8)	110 (88.0)	43 (91.5)	0.597
CC	21 (11.2)	15 (12.0)	4 (8.5)	
AC o CC	74 (39.6)	26 (20.8)	13 (26.7)	0.414
AA	113 (60.4)	99 (79.2)	34 (72.3)	
AA o CC	134 (71.7)	114 (91.2)	38 (80.9)	0.067
AC	53 (28.3)	11 (8.8)	9 (19.1)	
Distribución alélica				
Alelo A (silvestre)	166 (69.2)	110 (80.9)	43 (76.8)	0.556
Alelo C (minoritario)	74 (30.8)	26 (19.1)	13 (23.2)	

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo. p: significación estadística mediante la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) de Pearson o test de Fisher. Valores de p<0.05 fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita.

5.II.2.4. *Análisis de la frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo del gen CYP2D6*4 en función del tratamiento de deshabituación.*

El análisis de frecuencias correspondientes al polimorfismo *CYP2D6*4* en pacientes heroínómanos según la terapia de deshabituación se muestra en la Tabla 39.

No surgen diferencias estadísticamente significativas entre grupos de tratamiento ($p=0.633$) en la distribución genotípica y tampoco en la alélica ($p=0.626$).

*Tabla 39. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2D6*4 según el tratamiento de deshabituación.*

Distribución genotípica para CYP2D6*4	Pacientes totales N=187 n (%)	Tratamiento de deshabituación		P met vs bup/nal
		Metadona N=124 n (%)	Buprenorfina/Naloxona N=48 n (%)	
GG (silvestre)	113 (60.4)	72 (58.1)	31 (64.6)	
AG	53 (28.3)	36 (29.0)	13 (27.1)	0.633
AA (minoritario)	21 (11.2)	16 (12.9)	4 (8.3)	
GG o AG	166 (88.8)	108 (87.1)	44 (91.7)	0.596
AA	21 (11.2)	16 (12.9)	4 (8.3)	
AG o AA	74 (39.6)	52 (41.9)	17 (35.4)	0.490
GG	113 (60.4)	72 (58.1)	31 (64.6)	
GG o AA	134 (71.7)	88 (71.0)	35 (72.9)	0.853
AG	53 (20.3)	36 (29.0)	13 (27.1)	
Distribución alélica				
Alelo G (silvestre)	166 (69.2)	108 (67.5)	44 (72.1)	0.626
Alelo A (minoritario)	74 (30.8)	52 (32.5)	17 (27.9)	

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo. p: significación estadística mediante la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) de Pearson o test de Fisher. Valores de $p<0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita.

5.II.2.5. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo del gen CYP3A4*1B en función del tratamiento de deshabituación.

El análisis de la frecuencia genotípica y alélica para el CYP3A4*1B por grupos de tratamiento, es detallado en la Tabla 40, no existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos de tratamiento y las distribuciones genotípicas ($p=0.167$). Respecto al análisis de frecuencias alélicas no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos del estudio ($p=0.718$).

Tabla 40. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP3A4*1B según el tratamiento de deshabituación.

Distribución genotípica para CYP3A4*1B	Pacientes totales N=189 n (%)	Tratamiento de deshabituación		p met vs bup/nal
		Metadona N=126 n (%)	Buprenorfina/Naloxona N=48 n (%)	
AA (silvestre)	132 (69.8)	87 (69.0)	36 (75.0)	
AG	56 (29.6)	39 (31.0)	11 (22.9)	-
GG (minoritario)	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (2.1)	
AA o AG	188 (99.5)	126 (100.0)	47 (97.9)	0.276
GG	1 (0.5)	0 (0.0)	1 (2.1)	
AG o GG	57 (30.2)	39 (31.0)	12 (25.0)	0.576
AA	132 (69.8)	87 (69.0)	36 (75.0)	
AA o GG	133 (70.4)	87 (69.0)	37 (77.1)	0.351
AG	56 (29.6)	39 (31.0)	11 (22.1)	
Distribución alélica				
Alelo A (silvestre)	188 (76.7)	126 (76.4)	47 (79.7)	0.718
Alelo G (minoritario)	57 (23.3)	39 (23.6)	12 (20.3)	

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo. p: significación estadística mediante la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) de Pearson o test de Fisher. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita.

5.II.3. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica de los polimorfismos genéticos del citocromo P450 en función de la dosis de metadona administrada.

Para analizar la posible influencia de los polimorfismos del citocromo P450 en la dosificación de metadona, los pacientes en tratamiento con metadona fueron divididos en dos grupos; aquellos que eran tratados con una baja dosis de metadona (≤ 45 mg/día) y pacientes en tratamiento con una alta dosis de metadona (>45 mg/día). Esta división se realizó teniendo en cuenta que la dosis media de metadona en el total de la población fue de 43.1 ± 27.7 g (media \pm DE).

5.II.3.1. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo del gen CYP2B6*6 en función de la dosis de metadona.

La distribución genotípica del polimorfismo del CYP2B6*6 en pacientes heroínómanos según dosis de metadona es mostrada en la Tabla 41.

Tabla 41. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2B6*6 en pacientes según dosis de metadona.

	Pacientes en tratamiento con metadona	Baja dosis de metadona (≤ 45 mg/día)	Alta dosis de metadona (>45 mg/día)	P baja vs alta
Distribución genotípica para CYP2B6*6	N=124 n (%)	N=69 n (%)	N=37 n (%)	
GG (silvestre)	60 (48.4)	37 (53.6)	17 (47.9)	
TG	56 (45.2)	26 (37.7)	20 (54.1)	-
TT (minoritario)	8 (6.4)	6 (8.7)	0 (0.0)	
GG o GT	116 (93.5)	63 (91.3)	37 (100.0)	0.089
TT	8 (6.5)	6 (8.7)	0 (0.0)	
TG o TT	64 (51.6)	32 (46.4)	20 (54.1)	0.542
GG	60 (43.4)	37 (53.6)	17 (47.9)	
GG o TT	68 (54.8)	43 (62.3)	17 (47.9)	0.105
TG	56 (45.2)	26 (37.7)	20 (54.1)	

Distribución alélica				
Alelo G (silvestre)	116 (64.4)	63 (66.3)	37 (64.9)	0.862
Alelo T (minoritario)	64 (35.6)	32 (33.7)	20 (35.1)	

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo. p: significación estadística mediante la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) de Pearson o test de Fisher. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita.

Tanto en la distribución genotípica como alélica no existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos mencionados ($p=0.083$ y $p=0.862$, respectivamente).

*5.II.3.2. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo del gen CYP2C9*2 en función de la dosis de metadona.*

El análisis de la frecuencia de la distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2C9*2 se encuentra en la Tabla 42. Las diferencias de frecuencias entre los genotipos de ambos grupos no resultan ser estadísticamente significativas ($p=0.469$). Tampoco los son las diferencias en la distribución alélica ($p=0.518$).

*Tabla 42. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2C9*2 en pacientes según dosis de metadona.*

	Pacientes en tratamiento con metadona	Baja dosis de metadona (≤ 45 mg/día)	Alta dosis de metadona (> 45 mg/día)	P baja vs alta
Distribución genotípica para CYP2C9*2	N=127 n (%)	N=72 n (%)	N=37 n (%)	
CC (silvestre)	87 (68.5)	49 (68.0)	28 (75.7)	0.469
TC	21 (16.5)	11 (15.3)	6 (16.2)	
TT (minoritario)	19 (15.0)	12 (16.7)	3 (8.1)	
CC o CT	108 (85.0)	60 (83.3)	34 (91.9)	0.257
TT	19 (15.0)	12 (16.7)	3 (8.1)	

TC o TT	40 (31.5)	23(31.9)	9 (24.3)	0.507
CC	87 (68.5)	49 (68.1)	28 (75.7)	
CC o TT	106 (83.5)	61 (84.7)	31 (87.8)	1.000
TC	21 (16.5)	11 (15.3)	6 (16.2)	
Distribución alélica				
Alelo C (silvestre)	108 (73.0)	60 (72.3)	34 (79.1)	0.518
Alelo T (minoritario)	40 (27.0)	23 (27.7)	9 (20.1)	

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo. p: significación estadística mediante la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) de Pearson o test de Fisher. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita.

5.II.3.3. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo del gen CYP2C9*3 en función de la dosis de metadona.

Continuando con el análisis de la frecuencia genotípica y alélica en función de la dosis de metadona, en el caso del alelo *3 del CYP2C9 (Tabla 43), se observa, un valor de p ($p=0.051$) cercano a la significancia estadística entre el grupo de alta y baja dosis de metadona y la presencia del homocigoto silvestre (AA) frente al homocigoto minoritario (CC) y heterocigoto (AC), donde 20 (28.2%) pacientes, que recibían baja dosis de metadona, presentan el genotipo AC o CC, y 4 (10.8%) en los que recibían altas dosis. Para el resto de las comparativas no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas.

La distribución alélica mostró la mayor frecuencia para el alelo silvestre (A) en ambos grupos. Sin embargo, el alelo minoritario (C) aumenta su frecuencia en pacientes que necesitan baja dosis de metadona ($p=0.088$).

Tabla 43. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2C9*3 en pacientes según dosis de metadona.

	Pacientes en tratamiento con metadona	Baja dosis de metadona (≤45 mg/día)	Alta dosis de metadona (>45 mg/día)	P baja vs alta
Distribución genotípica para CYP2C9*3	N=125 n (%)	N=71 n (%)	N=37 n (%)	
AA (silvestre)	99 (79.2)	51 (71.8)	33 (89.2)	
AC	11 (8.8)	9 (12.7)	1 (2.7)	-
CC (minoritario)	15 (12.0)	11 (15.5)	3 (8.1)	
AA o AC	110 (88.0)	60 (84.5)	34 (91.9)	0.372
CC	15 (12.0)	11 (15.5)	3 (8.1)	
AC o CC	26 (20.8)	20 (28.2)	4 (10.8)	0.051^a
AA	99 (79.2)	51 (71.8)	33 (89.2)	
AA o CC	114 (91.2)	62 (87.3)	36 (97.3)	0.159
AC	11 (8.8)	9 (12.7)	1 (2.7)	
Distribución alélica				
Alelo A (silvestre)	110 (80.9)	60 (75.0)	34 (89.5)	0.088
Alelo C (minoritario)	26 (19.1)	20 (25.0)	4 (10.5)	

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo. p: significación estadística mediante la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) de Pearson o test de Fisher. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita. ^a $p = 0.051$, OR=3.235, 95% IC (1.015-10.314).

5.II.3.4. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo del gen CYP2D6*4 en función de la dosis de metadona.

El análisis del polimorfismo del CYP2D6*4 en función de la dosis de metadona es detallado en la Tabla 44.

En ella se observa, que la proporción de pacientes con genotipo homocigoto silvestre (GG) representa el 49.3% de los que requieren baja dosis de metadona y el 81.1%

con altas dosis de metadona. Mientras que la proporción de pacientes heterocigota representa el 37.7% con baja dosis de metadona y el 10.8% con alta. Estas diferencias se encuentran cercanas a la significancia estadística ($p=0.05$).

En la misma línea, se detalla que en la frecuencia del genotipo silvestre (GG) frente al resto de genotipos, observamos que en el grupo de pacientes que reciben una baja dosis de metadona, el genotipo silvestre (GG) representa el 49.3% ($n=34$), mientras que, en el grupo con alta dosis de metadona, presentan este genotipo el 81.1% ($n=30$), existiendo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos analizados ($p=0.002$).

Estas diferencias vuelven a observarse al analizar la frecuencia del genotipo heterocigoto (AG) frente al resto de genotipos en los dos grupos analizados en función de la baja o alta dosis de metadona recibida. En el primer grupo, el 37.7% presentaron el genotipo heterocigoto (AG) mientras que fueron el 10.8% lo que lo presentaron en el segundo, existiendo diferencias estadísticamente significativas ($p=0.003$).

*Tabla 44. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2D6*4 en pacientes según dosis de metadona.*

	Pacientes en tratamiento con metadona	Baja dosis de metadona (≤ 45 mg/día)	Alta dosis de metadona (> 45 mg/día)	P baja vs alta
Distribución genotípica para CYP2D6*4	N=124 n (%)	N=69 n (%)	N=37 n (%)	
GG (silvestre)	72 (58.1)	34 (49.3)	30 (81.1)	
AG	36 (29.0)	26 (37.7)	4 (10.8)	0.005^a
AA (minoritario)	16 (12.9)	9 (13.0)	3 (8.1)	
GG o AG	108 (87.1)	60 (87.0)	34 (91.9)	0.535
AA	16 (12.9)	9 (13.0)	3 (8.1)	
AG o AA	52 (41.9)	35 (50.7)	7 (18.9)	0.002^b
GG	72 (58.1)	34 (49.3)	30 (81.1)	

GG o AA	88 (71.0)	43 (62.3)	33 (89.2)	0.003^c
AG	36 (29.0)	26 (37.7)	4 (10.8)	
Distribución alélica				
Alelo G (silvestre)	108 (67.5)	60 (63.2)	34 (82.9)	0.026^d
Alelo A (minoritario)	52 (32.5)	35 (36.8)	7 (17.1)	

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo. p: significación estadística mediante la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) de Pearson o test de Fisher. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita. ^a $p=0.005$, $\chi^2=10,698$, $gl=2$; ^b $p=0.002$, OR=4.412, 95% IC (1.709-11.390); ^c $p=0.003$, OR=0.200, 95% IC (0.064-0.631); ^d $p=0.026$, OR=0.353, 95% IC (0.141-0.880).

En el análisis de la distribución alélica en función de la dosis de metadona, se observa una frecuencia para el alelo silvestre (G) del 63.2% en el grupo que recibían baja dosis de metadona, y del 82.9% para lo que recibían altas dosis, existiendo una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos respecto a la distribución alélica ($p=0.026$).

*5.II.3.5. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo del gen CYP3A4*1B en función de la dosis de metadona.*

La frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo del CYP3A4*1B se muestra en la Tabla 45. No se observó ninguna diferencia estadísticamente significativa entre las frecuencias genotípicas y alélicas de los pacientes que consumían alta o baja dosis de metadona en relación con el polimorfismo CYP3A4*1B.

Tabla 45. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP3A4*1B en pacientes según dosis de metadona.

	Pacientes en tratamiento con metadona	Baja dosis de metadona (≤45 mg/día)	Alta dosis de metadona (>45 mg/día)	P baja vs alta
Distribución genotípica para CYP3A4*1B	N=126 n (%)	N=71 n (%)	N= 37 n (%)	
AA (silvestre)	87 (69.0)	47 (66.2)	26 (70.3)	
AG	39 (31.0)	24 (33.8)	11 (29.7)	0.829
GG (minoritario)	0 (0.0)	0	0	
AA o AG	126 (100.0)	71(100.0)	37 (100.0)	-
GG	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
AG o GG	39 (31.0)	24 (33.8)	11 (29.7)	0.829
AA	87 (69.0)	47 (66.2)	26 (70.3)	
AA o GG	87 (69.0)	47 (66.2)	26 (70.3)	0.829
AG	39 (31.0)	24 (33.8)	11 (29.7)	
Distribución alélica				
Alelo A (silvestre)	126 (76.4)	71 (74.7)	37 (77.1)	0.839
Alelo G (minoritario)	39 (23.6)	24 (25.3)	11 (22.9)	

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo. p: significación estadística mediante el test de Fisher. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita.

5.II.4. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica de los polimorfismos genéticos del citocromo P450 en función del abandono del programa de deshabituación.

De acuerdo con la respuesta al programa de deshabituación, en los siguientes apartados se recoge el análisis de la relación del abandono al programa con el perfil genético de los pacientes.

Como variable para conocer la respuesta al tratamiento de deshabituación, los pacientes analizados fueron divididos en dos grupos, en función si habían sufrido o no al menos un abandono del programa de deshabituación. En los siguientes apartados se detalla la frecuencia genotípica y alélica de los polimorfismos hasta ahora analizados en los dos grupos definidos.

*5.II.4.1. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo del gen CYP2B6*6 según si habían sufrido abandonos en el programa de deshabituación.*

En la Tabla 46 se muestra la distribución genotípica y alélica en función de si había habido abandonos del programa de deshabituación.

En ella no se observó diferencia estadísticamente significativa en relación con el polimorfismo del CYP2B6*6 entre los grupos de pacientes que habían sufrido abandono del programa y los que no lo habían hecho.

*Tabla 46. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2B6*6 según haya habido abandono del programa de deshabituación.*

Distribución genotípica para CYP2B6*6	Pacientes heroinómanos	No abandona	Si abandona	P
	N=187 n (%)	N=81 n (%)	N=106 n (%)	abandono vs no abandono
GG (silvestre)	94 (50.3)	37 (45.7)	57 (53.8)	0.539
TG	83 (44.4)	39 (48.1)	44 (41.5)	
TT (minoritario)	10 (5.3)	5 (6.2)	5 (4.7)	
GG o GT	177 (94.7)	73 (93.8)	101 (95.3)	0.499
TT	10 (5.3)	5 (6.2)	5 (4.7)	
TC o TT	93 (49.7)	44 (54.3)	49 (46.2)	0.303
GG	94 (50.3)	37 (45.7)	57 (53.8)	
GG o TT	104 (55.6)	42 (51.9)	62 (58.5)	
TG	83 (44.4)	39 (48.1)	44 (41.5)	0.377

Distribución alélica				
Alelo G (silvestre)	177 (65.6)	73(62.4)	101 (67.3)	0.438
Alelo T (minoritario)	93 (33.4)	44 (37.6)	49 (32.7)	

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo. p: significación estadística mediante la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) de Pearson o test de Fisher. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita.

5.II.4.2. *Análisis de la frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo del gen CYP2C9*2 según si habían sufrido abandonos en el programa de deshabituación.*

Siguiendo en la línea del apartado anterior, pero este caso para el polimorfismo del gen CYP2C9*2 (Tabla 47).

Se observa que la población homocigota minoritaria (TT) está presente en el 6.1% de los pacientes que no abandonan el programa de deshabituación y en el 18.3% de aquellos que si abandonan. La frecuencia de homocigotos silvestres (CC) en el grupo que no abandona es del 76.8% mientras que del 66.1% en aquellos que si abandonan ($p=0.045$). En la misma línea se observa que la presencia del genotipo homocigoto minoritario (TT) frente a la agrupación de los homocigotos silvestres y heterocigotos es superior en el grupo de pacientes que abandona frente a los que no lo hacen ($p=0.016$).

Tabla 47. *Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2C9*2 según haya habido abandonos del programa de deshabituación.*

	Pacientes heroinómanos	No abandona	Si abandona	P
Distribución genotípica para CYP2C9*2	N=191 n (%)	N=82 n (%)	N=109 n (%)	abandono vs no abandono
CC (silvestre)	135 (70.70)	63 (76.8)	72 (66.1)	
TC	31 (16.20)	14 (17.1)	17 (15.6)	0.045^a
TT (minoritario)	25 (13.10)	5 (6.1)	20 (18.3)	
CC o CT	166 (86.9)	77 (93.9)	89 (81.7)	
TT	25 (13.1)	5 (6.1)	20 (18.3)	0.016^b

TC o TT	56 (29.3)	19 (23.2)	37 (33.9)	0.112
CC	135 (70.7)	63 (76.8)	72 (66.1)	
CC o TT	160 (83.8)	68 (82.9)	92 (84.4)	0.844
TC	31 (16.2)	14 (17.1)	17 (15.6)	
Distribución alélica				
Alelo C (silvestre)	177 (65.6)	77 (80.2)	89 (70.6)	0.120
Alelo T (minoritario)	93 (33.4)	19 (19.8)	37 (29.4)	

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo, p: significación estadística mediante la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) de Pearson o test de Fisher. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita. ^a $p=0.045$, $\chi^2=6.197$, $gl=2$; ^b $p=0.016$, $OR=3.461$, $95\% IC (1.240-9.658)$.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas entre las frecuencias alélicas de los pacientes que habían sufrido abandono del programa en relación con el polimorfismo *CYP2C9**2.

*5.II.4.3. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo del gen CYP2C9*3 según si habían sufrido abandonos en el programa de deshabituación.*

La Tabla 48 especifica el análisis de distribución (genotípica y alélica) para el polimorfismo del gen *CYP2C9**3.

Se observa que la frecuencia del genotipo heterocigoto es del 5.0% en el grupo que no abandona mientras que del 15.9% en aquel que sí lo hace ($p=0.056$).

En esta línea encontramos que al comparar las distribuciones del genotipo homocigoto silvestre (AA) frente al resto de genotipos (AC o CC) entre los dos grupos analizados, surgen diferencias próximas a la significación estadística ($p=0.052$). Y que al comparar las distribuciones de genotipo heterocigoto (AC) frente a los genotipos homocigotos entre los pacientes sin abandonos y con abandono del programa de deshabituación, encontramos diferencias estadísticamente significativas entre ellos ($p=0.020$).

Sin embargo, en el análisis de las distribuciones alélicas no existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos.

Tabla 48. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2C9*3 según haya habido abandono del programa de deshabituación.

	Pacientes heroínómanos	No abandona	Si abandona	P
Distribución genotípica para CYP2C9*3	N=187 n (%)	N=80 n (%)	N=107 n (%)	abandono vs no abandono
AA (silvestre)	113 (60.4)	68 (85.0)	78 (72.9)	
AC	53 (28.3)	4 (5.0)	17 (15.9)	0.056^a
CC (minoritario)	21 (11.2)	8 (10.0)	12 (11.2)	
AA o AC	166 (88.8)	72 (90.0)	95 (88.8)	1.000
CC	21 (11.2)	8 (10.0)	12 (11.2)	
AC o CC	74 (39.6)	12 (15.0)	29 (27.1)	0.052^b
AA	113 (60.4)	68 (85.0)	78 (72.9)	
AA o CC	134 (71.7)	76 (95.0)	90 (84.1)	0.020^c
AC	53 (20.3)	4 (5.0)	17 (15.9)	
Distribución alélica				
Alelo A (silvestre)	166 (69.2)	72 (85.7)	95 (76.6)	0.114
Alelo C (minoritario)	74 (30.8)	12 (14.3)	29 (23.4)	

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo. p: significación estadística mediante la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) de Pearson o test de Fisher. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita. ^a $p=0.056$, $\chi^2=5.754$, $gl=2$; ^b $p=0.052$, OR=0.475, 95% IC (0.225-1.002); ^c $p=0.020$, OR=3.589, 95% IC (1.158-11.123).

5.II.4.4. *Análisis de la frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo del gen CYP2D6*4 según si habían sufrido abandonos en el programa de deshabituación.*

En el análisis de la distribución genotípica y alélica del polimorfismo del gen CYP2D6*4 (Tabla 49), no se observan diferencias estadísticamente significativas en las frecuencias genotípicas y alélicas de los grupos con y sin abandono.

*Tabla 49. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2D6*4 según haya habido abandono del programa de deshabituación.*

	Pacientes heroínómanos	No abandona	Si abandona	P
Distribución genotípica para CYP2D6*4	N=187 n (%)	N=81 n (%)	N=106 n (%)	abandono vs no abandono
GG (silvestre)	113 (60.4)	52 (64.2)	61 (57.5)	
AG	53 (28.3)	17 (21.0)	36 (34.0)	0.095
AA (minoritario)	21 (11.2)	12 (14.8)	9 (8.5)	
GG o AG	166 (88.8)	69 (85.2)	97 (91.5)	0.242
AA	21 (11.2)	12 (14.8)	9 (8.5)	
AG o AA	74 (39.6)	29 (35.8)	45 (42.5)	0.370
GG	113 (60.4)	52 (64.2)	61 (57.5)	
GG o AA	134 (71.7)	64 (79.0)	70 (66.0)	0.071
AG	53 (20.3)	17 (21.0)	36 (34.0)	
Distribución alélica				
Alelo G (silvestre)	166 (69.2)	69 (70.4)	97 (68.3)	0.777
Alelo A (minoritario)	74 (30.8)	29 (29.6)	45 (31.7)	

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo. p: significación estadística mediante la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) de Pearson o test de Fisher. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita.

5.II.4.5. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo del gen CYP3A4*1B según si habían sufrido abandonos en el programa de deshabituación.

En la Tabla 50, se detalla el análisis de las frecuencias genéticas y genotípicas del alelo *1B del gen CYP3A4.

Tabla 50. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP3A4*1B según haya habido abandono del programa de deshabituación.

	Pacientes heroínómanos	No abandona	Si abandona	P
Distribución genotípica para CYP3A4*1B	N=189 n (%)	N=80 n (%)	N=109 n (%)	abandono vs no abandono
AA (silvestre)	132 (69.8)	49 (61.3)	83 (76.1)	
AG	56 (29.6)	30 (37.5)	26 (23.9)	-
GG (minoritario)	1 (0.5)	1 (1.2)	0 (0.0)	
AA o AG	188 (99.5)	79 (98.8)	109 (100.0)	0.423
GG	1 (0.5)	1 (1.2)	0 (0.0)	
AG o GG	57 (30.2)	31 (38.7)	26 (23.9)	0.037^a
AA	132 (69.8)	49 (61.3)	83 (76.1)	
AA o GG	133 (70.4)	50 (62.5)	83 (76.1)	0.053^b
AG	56 (29.6)	30 (37.5)	26 (23.9)	
Distribución alélica				
Alelo A (silvestre)	188 (76.7)	79 (71.8)	109 (80.7)	0.128
Alelo G (minoritario)	57 (23.3)	31 (28.2)	26 (19.3)	

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo. p: significación estadística mediante la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) de Pearson o test de Fisher. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita. ^a $p = 0.037$, OR=2.020, 95% IC (1.076-3.790); ^b $p = 0.053$, OR=0.552, 95% IC (0.278-0.982).

Se observa una mayor representación del genotipo heterocigoto en el grupo que no abandona (37.5%) frente al que si lo hace (23.9%), por el contrario, se observa mayor representación del homocigoto silvestre en el grupo que si abandona.

Estas diferencias se confirman al profundizar en el análisis del homocigoto silvestre (AA), con una representación del 61.3% en el grupo sin abandonos y del 76.1% en el de con abandonos, frente al resto de genotipos (AG o GG), observándose que existen diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos ($p=0.037$).

Este mismo hecho se vuelve a observar al comparar el genotipo heterocigoto (AG) frente a los genotipos homocigotos (AA o GG), en los dos grupos de pacientes (sin o con abandono del programa), donde la población heterocigota (AG) representa el 37.5% en el primer grupo y el 23.9% en el segundo, en cuyo caso se obtuvieron diferencias próximas a la significación estadística ($p=0.053$).

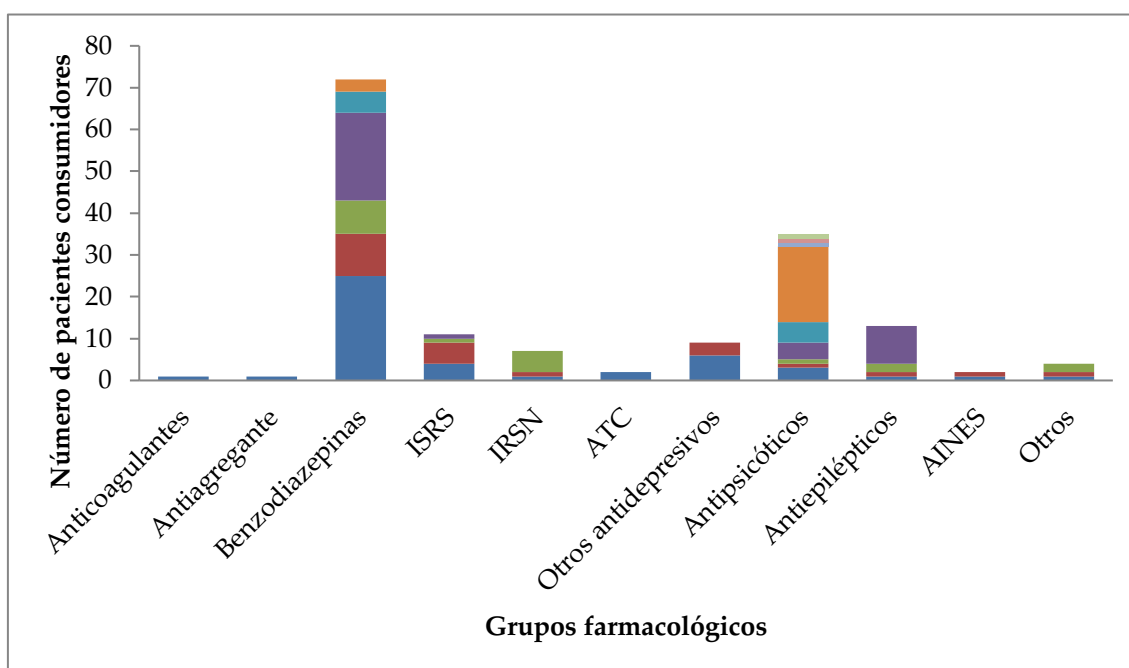
No se observan diferencias estadísticamente significativas en las frecuencias de la distribución alélica de los grupos con y sin abandono.

CAPÍTULO III. ANÁLISIS DE LOS POLIMORFISMOS GENÉTICOS CON RELACIÓN AL CONSUMO DE OTROS FÁRMACOS

5.III.1. Análisis del consumo de otros fármacos junto al tratamiento de deshabituación.

Se analizaron los fármacos consumidos de forma concomitantes con la terapia de deshabituación. En la Figura 23 se representa la frecuencia de consumo de estos.

Se observa que el consumo mayoritario corresponde a fármacos de la familia de las benzodiazepinas y antipsicóticos.



AINES: Antiinflamatorios no esteroideos; ATC: Antidepresivos tricíclicos; IRSN: Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina; ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

Figura 23. Frecuencia de consumo de grupos de fármacos concomitantes en la terapia de deshabituación.

Los fármacos incluidos en cada grupo y la frecuencia de consumo de cada uno de ellos, se detalla en la Tabla 51. Los fármacos mayoritariamente consumidos son alprazolam, diazepam y quetiapina.

Para conocer la influencia metabólica de los fármacos en los tratamientos de deshabituación, previamente se ha realizado una revisión bibliográfica para conocer qué enzimas están implicadas en el metabolismo de estos y qué posible inducción/inhibición de la enzima pueden provocar. Los datos se muestran en la Tabla 51, donde se observa que la mayoría de los fármacos son metabolizados por enzimas del CYP3A4, seguidas del CYP2D6 (104).

Tabla 51. Fármacos consumidos concomitantes con el tratamiento de deshabituación y enzimas implicadas en su metabolismo (consulta realizada en www.go.drugbank.com).

Fármacos	N	Enzimas CYP			
		2B6	2C9	2D6	3A4
ANTICOAGULANTE					
Acenocumarol	1		Sustrato		Sustrato
ANTIAGREGANTES					
Ácido acetilsalicílico	1		Sustrato		
BENZODIAZEPINAS					
Alprazolam	25		Sustrato		Sustrato
Clonazepam	10				Sustrato
Clorazepato	8				Sustrato
Diazepam	21	Sustrato	Sustrato		Sustrato/ Inhibidor
Lorazepam	5				Sustrato
Lormetazepam	3				
ANTIDEPRESIVOS					
ISRS					
Escitalopram	4			Sustrato/ Inhibidor	Sustrato
Fluoxetina	5	Inductor	Sustrato/ Inhibidor	Sustrato/ Inhibidor	Sustrato/ Inhibidor
Paroxetina	1	Inhibidor	Inhibidor	Sustrato/ Inhibidor	Sustrato/ Inhibidor
Sertralina	1	Sustrato/ Inhibidor	Sustrato/ Inhibidor	Sustrato/ Inhibidor	Sustrato

Fármacos	N	Enzimas CYP			
		2B6	2C9	2D6	3A4
IRSN					
Duloxetina	1	Inhibidor	Sustrato	Sustrato/Inhibidor	Inhibidor
Venlafaxina	1			Sustrato/Inhibidor	Sustrato
Desvenlafaxina	5			Inhibidor	Sustrato/Inhibidor
ATC					
Amitriptilina	2	Sustrato	Sustrato	Sustrato	Sustrato
OTROS					
Mirtazapina	6			Sustrato	Sustrato/Inhibidor
Trazodona	3			Sustrato/Inhibidor	Sustrato

ANTIPSICOTICOS

Aripiprazol	3			Sustrato	Sustrato
Clorprotixeno	1				
Clotiapina	1				
Olanzapina	4		Inhibidor	Sustrato/Inhibidor	Inhibidor
Paliperidona	5			Sustrato	Sustrato
Quetiapina	18			Sustrato	Sustrato
Risperidona	1			Sustrato/Inhibidor	Sustrato
Sulpirida	1				
Zuclopentixol	1			Sustrato	Sustrato

ANTIEPILEPTICOS

Carbamazepina	1	Sustrato/Inductor	Inductor		Sustrato/Inductor
Lamotrigina	1				
Topiramato	2				Inductor
Pregabalina	9				

Fármacos	N	Enzimas CYP			
		2B6	2C9	2D6	3A4
AINES					
Lornoxicam	1		Sustrato		
Nimesulida	1				Sustrato
OTROS					
Meprobamato	1				
Tizanidina	1				
Ketamina	2	Sustrato	Sustrato		Sustrato/ Inductor

N: número de pacientes consumidores del fármaco. AINES: Antiinflamatorios no esteroideos; ATC: Antidepresivos tricíclicos; IRSN: Inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina; ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina.

5.III.2. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica de los polimorfismos genéticos del citocromo P450 en pacientes que consumen fármacos metabolizados por la misma enzima.

En base a la información sobre la influencia de los fármacos en la inducción o inhibición de las enzimas CYP detalladas en la Tabla 65, en los siguientes apartados se han seleccionado aquellos pacientes que consumían fármacos que inhiben o inducen cada una de las enzimas estudiadas y se ha analizado la relación que tiene este efecto con la dosis de metadona y con el abandono del programa de deshabituación.

5.III.2.1. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica de los polimorfismos genéticos del citocromo P450 en la población con consumo de fármacos inhibidores de enzimas del CYP.

En los siguientes apartados se analizan las distribuciones genéticas y alélicas de aquellos pacientes que consumen fármacos que son inhibidores de las enzimas objeto de estudio de esta tesis y su relación con las variables previamente mencionadas.

5.III.2.1.1. *Análisis de la frecuencia genotípica y alélica de los polimorfismos genéticos para CYP2B6*6 en la población con consumo de fármacos inhibidores de enzimas del CYP2B6.*

Se obtienen 3 pacientes que consumen fármacos inhibidores de la enzima CYP2B6, todo ellos con genotipo silvestre (Tabla 52).

Tabla 52. *Distribución genotípica y alélica del polimorfismo CYP2B6*6 en los pacientes con fármacos inhibidores de la enzima CYP2B6.*

Distribución genotípica para CYP2B6*6	Pacientes con inhibidores del CYP2B6
	N=3 n (%)
GG (silvestre)	3 (100)
TG	0 (0.0)
TT (minoritario)	0 (0.0)
Distribución alélica	
Alelo G (silvestre)	3 (100)
Alelo T (minoritario)	0 (0.0)

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo.

5.III.2.1.2. *Análisis de la frecuencia genotípica y alélica de los polimorfismos genéticos para CYP2C9*2 en la población con consumo de fármacos inhibidores de enzimas del CYP2C9.*

En las siguientes tablas se detalla la distribución genotípica y alélica del CYP2C9*2 en aquellos pacientes que consumen fármacos que son inhibidores del CYP2C9 y la relación de esta con la dosis de metadona (Tabla 53) y con el abandono del programa (Tabla 54).

Tabla 53. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2C9*2 en pacientes con consumo de fármacos inhibidores del CYP2C9 según la dosis de metadona.

Distribución genotípica para CYP2C9*2	Pacientes con inhibidores del CYP2C9	Baja dosis de metadona (≤ 45 mg/día)	Alta dosis de metadona (>45 mg/día)	p baja vs alta
	N=11 n (%)	N=3 n (%)	N= 2 n (%)	
CC (silvestre)	10 (90.9)	2 (66.7)	2 (100)	1.000
TC	1 (9.1)	1 (33.3)	0 (0.0)	
TT (minoritario)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
CC o TC	11 (100)	3 (100)	2 (100)	-
TT	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
TC o TT	1 (9.1)	1 (33.3)	0 (0.0)	1.000
CC	10 (90.9)	2 (66.7)	2 (100)	
CC o TT	10 (90.9)	2 (66.7)	2 (100.0)	1.000
TC	1 (9.1)	1 (33.3)	0 (0.0)	
Distribución alélica				
Alelo C (silvestre)	11 (91.7)	3 (75.0)	2 (100)	1.000
Alelo T (minoritario)	1 (8.3)	1 (25.0)	0 (0.0)	

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo. p: significación estadística mediante el test de Fisher. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita.

Tabla 54. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2C9*2 en pacientes con consumo de fármacos inhibidores del CYP2C9 según el abandono del programa de deshabituación.

Distribución genotípica para CYP2C9*2	Pacientes con inhibidores del CYP2C9	No abandona	Si abandona	P
	N=11 n (%)	N=2 n (%)	N=9 n (%)	abandono vs no abandono
CC (silvestre)	10 (90.1)	2 (100)	8 (88.9)	
TC	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	1.000
TT (minoritario)	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
CC o TC	11 (100)	2 (100)	9 (100)	-
TT	0 (0.0)	0 (0.0)	0 (0.0)	
TC o TT	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	1.000
CC	10 (90.1)	2 (100)	8 (88.9)	
CC o TT	10 (90.1)	2 (100)	8 (88.9)	1.000
TC	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	
Distribución alélica				
Alelo C (silvestre)	11 (91.7)	2 (100)	9 (90.0)	1.000
Alelo T (minoritario)	1 (8.3)	0 (0.0)	1 (10.0)	

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo. p: significación estadística mediante el test de Fisher. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita.

5.III.2.1.3. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica de los polimorfismos genéticos para CYP2C9*3 en la población con consumo de fármacos inhibidores de enzimas del CYP2C9.

En este apartado se detalla la distribución genotípica y alélica del CYP2C9*3 en aquellos pacientes que consumen fármacos que son inhibidores del CYP2C9 y la relación de ésta con la dosis de metadona (Tabla 55) y con el abandono del programa (Tabla 56), sin obtener diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Tabla 55. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2C9*3 en pacientes con consumo de fármacos inhibidores del CYP2C9 según la dosis de metadona.

Distribución genotípica para CYP2C9*3	Pacientes con inhibidores del CYP2C9	Baja dosis de metadona (≤ 45 mg/día)	Alta dosis de metadona (>45 mg/día)	p baja vs alta
	N=11 n (%)	N=3 n (%)	N=2 n (%)	
AA (silvestre)	9 (81.8)	3 (100)	2 (100)	
AC	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
CC (minoritario)	1 (9.1)	0 (0.0)	0 (0.0)	
Distribución alélica				
Alelo A (silvestre)	10 (83.3)	3 (100)	2 (100)	
Alelo C (minoritario)	2 (16.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	-

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo. p: significación estadística mediante el test de Fisher.

Tabla 56. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2C9*3 en pacientes con consumo de fármacos inhibidores del CYP2C9 según el abandono del programa.

Distribución genotípica para CYP2C9*3	Pacientes con inhibidores del CYP2C9	No abandona	Si abandona	P abandono vs no abandono
	N=11 n (%)	N=2 n (%)	N=9 n (%)	
AA (silvestre)	9 (81.8)	2 (100)	7 (77.8)	
AC	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	-
CC (minoritario)	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	
AA o AC	10 (90.1)	2 (100)	8 (88.9)	1.000
CC	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	
AC o CC	2 (18.2)	0 (0.0)	2 (22.2)	1.000
AA	9 (81.8)	2 (100)	7 (77.8)	

AA o CC	10 (90.1)	2 (100)	8 (88.9)	1.000
AC	1 (9.1)	0 (0.0)	1 (11.1)	
Distribución alélica				
Alelo A (silvestre)	10 (83.3)	2 (100)	8 (80.0)	1.000
Alelo C (minoritario)	2 (16.7)	0 (0.0)	2 (20.0)	

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo. p: significación estadística mediante la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) de Pearson o test de Fisher. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita.

*5.III.2.1.4. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica de los polimorfismos genéticos para CYP2D6*4 en la población con consumo de fármacos inhibidores de enzimas del CYP2D6.*

Se observa en la Tabla 57 la distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2D6*4 en aquellos pacientes que consumían fármacos inhibidores de la enzima CYP2D6 y su relación con la dosis de metadona, sin existir diferencias estadísticamente significativas.

*Tabla 57. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2D6*4 en pacientes con consumo de fármacos inhibidores del CYP2D6 según la dosis de metadona.*

	Pacientes con inhibidores del CYP2D6	Baja dosis de metadona (≤ 45 mg/día)	Alta dosis de metadona (> 45 mg/día)	p baja vs alta
Distribución genotípica para CYP2D6*4	N=24 n (%)	N=7 n (%)	N=4 n (%)	
GG (silvestre)	14 (58.3)	4 (57.1)	4 (100)	
AG	7 (29.2)	2 (28.6)	0 (0.0)	-
AA (minoritario)	3 (12.5)	1 (14.3)	0 (0.0)	
GG o AG	21 (87.5)	6 (85.7)	4 (100)	1.000
AA	3 (12.5)	1 (14.3)	0 (0.0)	

AG o AA	10 (41.7)	3 (42.9)	0 (0.0)	0.236
GG	14 (58.3)	4 (57.1)	4 (100)	
GG o AA	17 (70.8)	5 (71.4)	4 (100)	0.491
AG	7 (29.2)	2 (28.6)	0 (0.0)	
Distribución alélica				
Alelo G (silvestre)	21 (67.7)	6 (66.7)	4 (100)	0.497
Alelo A (minoritario)	10 (32.3)	3 (33.3)	0 (0.0)	

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo. p: significación estadística mediante la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) de Pearson o test de Fisher. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita.

En la Tabla 58, se detalla la distribución genotípica y alélica del polimorfismo del alelo *4 del CYP2D6 en los pacientes que consumen fármacos inhibidores de la enzima CYP2D6 y su relación con el abandono del programa de deshabituación, y se observa que en el grupo de pacientes que abandona el programa, la frecuencia del genotipo minoritario (AA) es menor que en el grupo que no abandona.

Tabla 58. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2D6*4 en pacientes con consumo de fármacos inhibidores del CYP2D6 según el abandono del programa.

Distribución genotípica para CYP2D6*4	Pacientes con inhibidores del CYP2D6			P abandono vs no abandono
	No abandona N=10 n (%)	Si abandona N=14 n (%)		
GG (silvestre)	14 (58.3)	6 (60.0)	8 (57.1)	-
AG	7 (29.2)	1 (10.0)	6 (42.9)	
AA (minoritario)	3 (12.5)	3 (30.0)	0 (0.0)	
GG o AG	21 (87.5)	7 (70.0)	14 (100)	0.059^a
AA	3 (12.5)	3 (30.0)	0 (0.0)	

AG o AA	10 (41.7)	4 (40.0)	6 (42.9)	1.000
GG	14 (58.3)	6 (60.0)	8 (57.1)	
GG o AA	17 (70.8)	9 (90.0)	8 (57.1)	0.172
AG	7 (29.2)	1 (10.0)	6 (42.9)	
Distribución alélica				
Alelo G (silvestre)	21 (67.7)	7 (63.6)	14 (70.0)	1.000
Alelo A (minoritario)	10 (32.3)	4 (36.4)	6 (30.0)	

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo. p: significación estadística mediante la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) de Pearson o test de Fisher. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita. ^a $p=0.059$, OR=0.700, 95% IC (0.467-1.050).

Se confirma esta diferencia al agrupar los genotipos silvestres y heterocigotos, obteniéndose una frecuencia del homocigoto minoritario del 30% en el grupo que no abandona, mientras que no aparece representado dicho genotipo en el grupo que sí sufre abandono, siendo esta diferencia cercana a la significación estadística ($p=0.059$).

*5.III.2.1.5. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica de los polimorfismos genéticos para CYP3A4*1B en la población con consumo de fármacos inhibidores de enzimas del CYP3A4.*

En este apartado se detalla la distribución genotípica y alélica del *alelo *1B* del gen CYP3A4 en aquellos pacientes que consumen fármacos que son inhibidores de la enzima CYP3A4 y la relación con la dosis de metadona (Tabla 59) y con el abandono del programa (Tabla 60), sin obtener diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Tabla 59. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP3A4*1B en pacientes con consumo de fármacos inhibidores del CYP3A4 según la dosis de metadona.

	Pacientes con inhibidores del CYP3A4	Baja dosis de metadona (≤45 mg/día)	Alta dosis de metadona (>45 mg/día)	p baja vs alta
Distribución genotípica para CYP3A4*1B	N=37 n (%)	N=9 n (%)	N=8 n (%)	
AA (silvestre)	22 (59.5)	6 (66.7)	6 (75.0)	
AG	14 (37.8)	3 (33.3)	2 (25.0)	1.000
GG (minoritario)	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	
AA o AG	36 (97.3)	9 (100)	8 (100)	
GG	1 (2.7)	0 (0.0)	0 (0.0)	-
AG o GG	15 (40.5)	3 (33.3)	2 (25.0)	1.000
AA	22 (59.5)	6 (66.7)	6 (75.0)	
AA o GG	23 (62.2)	6 (66.7)	6 (75.0)	1.000
AG	14 (37.8)	3 (33.3)	2 (25.0)	
Distribución alélica				
Alelo A (silvestre)	36 (70.6)	9 (75.0)	8 (80.0)	1.000
Alelo G (minoritario)	15 (29.4)	3 (25.0)	2 (20.0)	

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo. p: significación estadística mediante el test de Fisher. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita.

Tabla 60. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP3A4*1B en pacientes con consumo de fármacos inhibidores del CYP3A4 según el abandono del programa

Distribución genotípica para CYP3A4*1B	Pacientes con inhibidores del CYP3A4	No abandona	Si abandona	P abandono vs no abandono
	N=37 n (%)	N=13 n (%)	N=24 n (%)	
AA (silvestre)	22 (59.5)	6 (46.2)	16 (66.7)	
AG	14 (37.8)	6 (46.2)	8 (33.3)	-
GG (minoritario)	1 (2.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	
AA o AG	36 (97.3)	12 (92.3)	24 (100)	0.351
GG	1 (2.7)	1 (7.7)	0 (0.0)	
AG o GG	15 (40.5)	7 (53.8)	8 (33.3)	0.300
AA	22 (59.5)	6 (46.2)	16 (66.7)	
AA o GG	23 (62.2)	7 (53.8)	16 (66.7)	0.495
AG	14 (37.8)	6 (46.2)	8 (33.3)	
Distribución alélica				
Alelo A (silvestre)	36 (70.6)	12 (63.2)	24 (75.0)	0.526
Alelo G (minoritario)	15 (29.4)	7 (36.8)	8 (25.0)	

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo. p: significación estadística mediante la prueba de Chi-cuadrado (χ^2) de Pearson o test de Fisher. Valores de $p < 0.05$ fueron considerados estadísticamente significativos y son mostrados en negrita.

5.III.2.2. Análisis de la frecuencia genotípica y alélica de los polimorfismos genéticos del citocromo P450 en la población con consumo de fármacos inductores de enzimas del CYP.

En los siguientes apartados se analizan las distribuciones genéticas y alélicas de aquellos pacientes que consumen fármacos que son inductores de las enzimas objeto de estudio de esta tesis y su relación con las variables previamente mencionadas.

5.III.2.2.1. *Análisis de la frecuencia genotípica y alélica de los polimorfismos genéticos para CYP2B6*6 en la población con consumo de fármacos inductores de enzimas del CYP2B6.*

Se describe en la Tabla 61, la distribución genotípica y alélica del polimorfismo de la variante *6 del CYP2B6 en los pacientes que consumían fármacos inductores de la enzima CYP2B6.

Tabla 61. *Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2B6*6 en pacientes con consumo de fármacos inductores del CYP2B6.*

Distribución genotípica para CYP2B6*6	Pacientes con inductores del CYP2B6
	N=5 n (%)
GG (silvestre)	2 (40.0)
TG	3 (60.0)
TT (minoritario)	0 (0.0)
Distribución alélica	
Alelo G (silvestre)	5 (62.5)
Alelo T (minoritario)	3 (37.5)

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo.

5.III.2.2.2. *Análisis de la frecuencia genotípica y alélica de los polimorfismos genéticos para CYP2C9*2 y *3 en la población con consumo de fármacos inductores de enzimas del CYP2C9.*

Se observa en las Tabla 62 y Tabla 63, las distribuciones genotípicas y alélicas del polimorfismo de las variantes *2 y *3 del CYP2C9 en los pacientes que consumían fármacos inductores de la enzima CYP2C9.

Tabla 62. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2C9*2 en pacientes con consumo de fármacos inductores del CYP2C9.

Distribución genotípica para CYP2C9*2	Pacientes con inductores del CYP2C9
	N=1 n (%)
CC (silvestre)	0 (0.0)
TC	1 (100)
TT (minoritario)	0 (0.0)
Distribución alélica	
Alelo C (silvestre)	1 (50.0)
Alelo T (minoritario)	1 (50.0)

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo.

Tabla 63. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP2C9*3 en pacientes con consumo de fármacos inductores del CYP2C9.

Distribución genotípica para CYP2C9*3	Pacientes con inductores del CYP2C9
	N=1 n (%)
AA (silvestre)	1 (100)
AC	0 (0.0)
CC (minoritario)	0 (0.0)
Distribución alélica	
Alelo A (silvestre)	1 (100)
Alelo C (minoritario)	0 (0.0)

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo.

5.III.2.2.3. *Análisis de la frecuencia genotípica y alélica de los polimorfismos genéticos para CYP3A4*1B en la población con consumo de fármacos inductores de enzimas del CYP3A4.*

Se observa en la Tabla 64 la distribución genotípica y alélica del polimorfismo de CYP3A4 variante 1B, en pacientes que consumen fármacos que inducen la enzima CYP3A4.

*Tabla 64. Distribución genotípica y alélica del polimorfismo del CYP3A4*1B en pacientes con consumo de fármacos inductores del CYP3A4.*

Distribución genotípica para CYP3A4*1B	Pacientes con inductores del CYP3A4
	N=5 n (%)
AA (silvestre)	4 (80.0)
AG	1 (20.0)
GG (minoritario)	0 (0.0)
Distribución alélica	
Alelo A (silvestre)	5 (83.3)
Alelo G (minoritario)	1 (16.7)

N: Número de individuos analizados, n: número de individuos por cada grupo.

6. DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

El objetivo de este trabajo ha sido determinar las características sociodemográficas y farmacogenéticas de los pacientes en tratamiento para la adicción a heroína.

6.1. TRABAJOS PUBLICADOS RELACIONADOS CON EL TEMA

Tras revisar la evidencia científica disponible hasta la fecha mediante PubMed, el motor de búsqueda de la base de datos Medline, y mediante la base de datos de tesis doctorales (TESEO) del Ministerio de Educación, Cultura y Deporte, no se ha encontrado otro estudio con las mismas condiciones que la presente tesis doctoral. A lo largo de este capítulo se irán comparando y discutiendo los resultados aquí obtenidos con los resultados obtenidos por otros autores.

En las siguientes tablas se resumen los estudios hallados en la literatura científica.

En relación con las características sociodemográficas de los pacientes incluidos en nuestro estudio, se publicó en 2011, un trabajo, realizado por Fonseca y col. (105), donde se describía a un población española, de caucásicos, inscritos en programas de tratamiento con metadona durante al menos 4 meses y con dosis estables del fármaco, en él se observó que el 71% eran hombres con una edad media de 38 ± 8 años (media \pm DE), con dosis media de metadona diaria de 98 ± 64 mg (media \pm DE) y siendo el 98.8% fumadores y el 65% consumidores de fármacos concomitantes. En nuestro estudio, el porcentaje de varones (81.2%) y la edad media (42 ± 8 años (media \pm DE)) fueron superiores, este último aumento puede ser debido a la diferencia temporal de ambos estudios. En relación con la frecuencia de fumadores en nuestro caso, se analizó por separado el consumo de tabaco (73.8%) y de marihuana (68.1%), por lo que las diferencias metodológicas podrían justificar la variabilidad en este consumo entre ambos trabajos. El uso de fármacos concomitantes se observó en el 48.2% y la dosis diaria media de metadona en nuestro estudio de 43.1 ± 27.7 mg (media \pm DE), inferior a la obtenida por Fonseca y col.. Estas diferencias pueden deberse a la limitación que implica el uso de la encuesta como método de recogida de estos datos.

Respecto a los polimorfismo analizados, en la Tabla 65 se detalla, que para el polimorfismo *CYP2B6**6, se han publicado varios estudios que confirman que la enzima *CYP2B6* es esteroselectiva para S-metadona y además, la mayor parte de autores coinciden en que el genotipo *6 implica un déficit metabólico de la enzima, repercutiendo en una elevación de la relación concentración plasmática/dosis de metadona, aumento de los niveles plasmáticos de metadona, disminución de la N-desmetilación de R- y S-metadona, disminución de su aclaramiento y aumento de efectos adversos, llegando incluso a estar relacionado con un aumento en el riesgo de muerte por metadona. En uno de los trabajos previamente publicados (106), concluyen con la necesidad de menor dosis de metadona de mantenimiento en los homocigotos de *CYP2B6**6 frente a los homocigotos silvestres y heterocigotos.

En nuestro estudio se observa que la presencia del *alelo* *6 no influye en el tratamiento de deshabituación que reciben los pacientes incluidos.

Sin embargo, sí se observa que los pacientes homocigotos *CYP2B6**6 están más representados en el grupo de aquellos que precisan dosis bajas de metadona (≤ 45 mg/día) frente a los que precisan dosis más altas (>45 mg/día), diferencias con tendencia a la significación estadística. Estos resultados irían en la línea de estudios previos, y justificarían la reducción de la actividad enzimática en presencia del polimorfismo *CYP2B6**6.

No obstante, esta implicación enzimática no muestra repercusión en el número de abandonos del programa de deshabituación.

Tabla 65. Revisión bibliográfica del genotipado para *CYP2B6**6 de pacientes en tratamiento con metadona y buprenorfina/naloxona.

Autor principal (año)	Tipo de estudio y muestra	Polimorfismo	Molécula	Resultado
Crettol (2006) (100)	Pacientes en tratamiento con metadona (n=245)	<i>CYP2B6</i> *6 <i>rs3745274</i>	Metadona	Los portadores de <i>CYP2B6</i> *6/*6 tenían niveles plasmáticos valle de S-metadona significativamente más altos y una tendencia hacia niveles plasmáticos más altos de R-metadona

Autor principal (año)	Tipo de estudio y muestra	Polimorfismo	Molécula	Resultado
Bunten (2010) (107)	Pacientes <i>post mortem</i> por sobredosis de metadona (n=40)	CYP2B6*6 rs3745274	Metadona	El alelo CYP2B6*6 está asociados con concentraciones más altas de metadona <i>post mortem</i> en sangre.
Bunten (2011) (108)		CYP2B6*6 rs3745274	Metadona	Se identificó una asociación significativa entre altas concentraciones de metadona y el alelo CYP2B6*6 característico del fenotipo de metabolizador lento. Se sugiere que el riesgo de muerte por metadona puede estar predeterminado en parte por el alelo CYP2B6*6.
Wang (2011) (109)	Pacientes en tratamiento con metadona (n=366)	CYP2B6*6 rs3745274	Metadona	El alelo G (silvestre) relacionado con elevado aclaramiento, concentración plasmática menor y bajo ratio concentración/dosis de S-metadona.
Fonseca (2011) (105)	Pacientes dependientes a opioides en tratamiento con metadona (n=105)	CYP2B6*6 rs3745274	Metadona	Homocigotos *6 recibieron dosis más bajas con concentraciones superiores de S-metadona.
Hung (2011) (110)	Sujetos sanos vs pacientes en tratamiento con metadona (n=202 vs 321)	CYP2B6*6 rs3745274	Metadona	Los portadores de las variantes de alelos CYP2B6 516G> T tenían más probabilidades de requerir una dosis de metadona más alta que los no portadores.
Musa (2012) (111)	Pacientes de Malasia	CYP2B6*6 rs3745274	Metadona	La similitud en la frecuencia de CYP2B6*6 cuando se

Autor principal (año)	Tipo de estudio y muestra	Polimorfismo	Molécula	Resultado
	sanos vs dependiente de opiáceos (n=424 vs 110)			comparó a malayos sanos con malayos dependientes de heroína podría ser un hallazgo fortuito, pero también puede sugerir un papel de este alelo en la dependencia de heroína, ya que la dependencia de heroína ocurre con mayor frecuencia.
Dobrinas (2013) (58)	Pacientes con altas dosis vs bajas dosis de S-metadona en plasma (n=12 vs 35)	CYP2B6*6 rs3745274 (este rs aparece asociado a los alelos *6, *7 y*9)	Metadona	El rs3745274 (*9; c516G> T; Q172H) estaba menos representado en el grupo de bajo nivel de S-metadona, lo que sugiere una asociación con una disminución de la actividad de CYP2B6.
Zanger (2013) (112)	Revisión bibliográfica	CYP2B6*6 rs3745274	Metadona	Disminución del aclaramiento y aumento de eventos adversos de S-metadona.
Gadel (2013) (113)	Estudio in vitro	CYP2B6*6 rs3745274	Metadona	La N-desmetilación de metadona catalizada por CYP2B6*6, es catalíticamente deficiente en comparación con CYP2B6*1.
Levran (2013) (106)	Pacientes israelíes en tratamiento con metadona (n=74)	CYP2B6*6 rs3745274	Metadona	Los genotipos *6/*6 requieren dosis más bajas que los *1/*1 y *1/*6.
Dennis (2014) (114)	Metaanálisis	CYP2B6*6 rs3745274	Metadona	La concentración plasmática de R-metadona y S-metadona fue significativamente mayor en los portadores homocigotos CYP2B6*6 en comparación con los no portadores. No se

Autor principal (año)	Tipo de estudio y muestra	Polimorfismo	Molécula	Resultado
Bart (2014) (115)	Pacientes en tratamiento con metadona (n=206)	<i>CYP2B6*6</i> <i>rs3745274</i>	Metadona	encontró que los portadores del haplotipo <i>CYP2B6*6</i> fueran significativamente diferentes de los no portadores con respecto a la dosis o la respuesta al tratamiento.
Gadel (2015) (116)	Estudio in vitro	<i>CYP2B6*6</i> <i>rs3745274</i>	Metadona	El metabolismo estereoselectivo de la metadona (S> R) se mantuvo con todas las variantes de <i>CYP2B6</i> .
Kharasch (2015) (117)	Pacientes <i>CYP2B6*1/*1</i> (n=21), <i>*1/*6</i> (n=20) y <i>*6/*6</i> (n=17) que reciben metadona oral e intravenoso	<i>CYP2B6*6</i> <i>rs3745274</i>	Metadona	El metabolismo de la administración intravenosa y oral de R y S-metadona fue significativamente menor en los portadores de <i>CYP2B6*6</i> en comparación con el de los homocigotos de <i>CYP2B6*1</i> .
Kharasch (2017) (118)	Revisión bibliográfica	<i>CYP2B6*6</i> <i>rs3745274</i>	Metadona	La genética de <i>CYP2B6</i> también influye en el metabolismo y el aclaramiento de la metadona, que disminuyó en los portadores de <i>CYP2B6*6</i> y aumentó en los portadores de <i>CYP2B6*4</i> .
Ahmad (2017) (119)	Autopsias de raza caucásica debidas a metadona vs	<i>CYP2B6*6</i> <i>rs3745274</i> (este <i>rs</i> aparece asociado con los	Metadona	El <i>alelo</i> *9 es más frecuente en el grupo de pacientes de metadona.

Autor principal (año)	Tipo de estudio y muestra	Polimorfismo	Molécula	Resultado
	control (n=125 vs 255)	alelos *4, *7 y *9		
Kringen (2017) (120)	Pacientes en tratamiento con metadona (n=62)	<i>CYP2B6</i> *6 <i>rs3745274</i>	Metadona	La proporción concentración/dosis de metadona para los portadores homocigotos de <i>CYP2B6</i> *6 fue significativamente más alta que los no portadores. No hubo diferencia en la concentración/dosis entre portadores heterocigotos de <i>CYP2B6</i> *6 y no portadores.
Crist (2018) (121)	Pacientes en tratamiento con metadona (n=354) y buprenorfina (n=410)	<i>CYP2B6</i> *6 <i>rs3745274</i>	Metadona y Buprenorfina/naloxona	Los metabolizadores lentos tendieron a prescribir dosis más bajas que los metabolizadores ultrarrápidos pero este efecto no fue significativo.
Victorri-Vigneau (2019) (122)	Pacientes en tratamiento con metadona (n=72)	<i>CYP2B6</i> *6 <i>rs3745274</i>	Metadona	Diferente relación concentración/dosis de R y S-metadona en los 3 genotipos de <i>CYP2B6</i> .
Sutlović (2020) (123)	Pacientes con tratamiento con metadona con VHC negativo, positivo y en remisión (n=35)	<i>CYP2B6</i> *6 <i>rs3745274</i>	Metadona	Sin relación con la ratio Metadona/EDDP entre los 3 grupos.
Sadat (2021) (124)	Pacientes adictos a opioides (n=199) vs	<i>CYP2B6</i> *6 <i>rs3745274</i>	Metadona	En los pacientes que responden a metadona los genotipos GG y GT, tienen mayor riesgo de adicción. En

Autor principal (año)	Tipo de estudio y muestra	Polimorfismo	Molécula	Resultado
	sujetos control (n=117)			los pacientes que no responden a metadona, los genotipos GG y GT tiene más riesgo de recaída.

Respecto al polimorfismo de *CYP2C9**2 y *3 (Tabla 66) cabe destacar, que la relación con el metabolismo de la metadona está escasamente estudiada. Las publicaciones iniciales al respecto hacen referencia a que estos polimorfismos no influyen en los niveles plasmáticos de metadona, aunque en el estudio más reciente, de Krigen y col. (120), sí destacan un aumento en la relación concentración/dosis de metadona en los portadores heterocigotos.

En nuestro estudio no se han evidenciado diferencias en el tratamiento de deshabitación en función de los genotipos para *CYP2C9**2 y *3. Tampoco se han observado para las dosis de metadona en los genotipos de *CYP2C9**2.

Sin embargo, para los genotipos de *CYP2C9**3, sí se observa que el genotipo homocigoto silvestre (AA) consume más dosis de metadona que los genotipos homocigotos minoritarios y heterocigotos, con diferencias con tendencia a la significación estadística. Este hecho, estaría en consonancia con el estudio de Krigen y col. (120), donde observaban que los genotipos heterocigotos y homocigotos minoritarios presentaban concentraciones plasmáticas/dosis de metadona más altas. Por lo que todo hace sugerir que la presencia de alelos minoritarios implica la necesidad de dosis más bajas de metadona para la terapia de deshabitación.

La relación entre el polimorfismo de *CYP2C9**2 con el abandono del programa de deshabitación muestra que el genotipo homocigoto minoritario (TT) abandona con mayor frecuencia que lo hacen los genotipos homocigoto silvestre (GG) y heterocigoto (GT). Para el polimorfismo *CYP2C9**3 se muestra que el genotipo heterocigoto (AC) tiene mayor abandono del programa frente al resto de genotipos. Se observa además que el homocigoto silvestre (AA) tiene menor abandono del programa frente al genotipo

homocigoto minoritario y heterocigoto, siendo estas diferencias con tendencia a la significación estadística.

Tabla 66. Revisión bibliográfica del genotipado para CYP2C9*2 y *3 de pacientes en tratamiento con metadona y buprenorfina/naloxona.

Autor principal (año)	Tipo de estudio y muestra	Polimorfismo	Molécula	Resultado
Crettol (2005 y 2006) (93,100)	Pacientes en tratamiento con metadona (n=245)	CYP2C9*2 y *3	Metadona	Los genotipos de CYP2C9 no influyen en los niveles plasmáticos de metadona.
Fonseca (2011) (105)	Pacientes dependientes a opioides en tratamiento con metadona (n=105)	CYP2C9*2 y *3	Metadona	Los genotipos de CYP2C9 no influyen en los niveles plasmáticos de metadona.
Kringen (2017) (120)	Pacientes noruegos en tratamiento con metadona (n=62)	CYP2C9*2 y *3	Metadona	Aumento en la relación concentración/dosis de metadona en los portadores heterocigotos de CYP2C9*2 o *3. Se observaron resultados similares para los individuos homocigotos CYP2C9*2 y CYP2C9*3, aunque no hubo diferencias significativas.

Las publicaciones con respecto a la influencia del CYP2D6 (Tabla 67) en el tratamiento con metadona no son concluyentes. Hasta la fecha se puede considerar que la presencia del *alelo* *4 da lugar a un fenotipo metabolizador lento.

En nuestro estudio observamos cómo la influencia del *alelo* *4 no guarda relación con el tipo de tratamiento de deshabituación. Por el contrario, éste sí la guarda con la dosis de metadona que reciben los pacientes. Se observa que el homocigoto silvestre (GG) está más representado en el grupo de pacientes que requieren altas dosis de metadona (>45 mg/día) frente a los genotipos homocigotos minoritarios (AA) y

heterocigoto (AG). Esta diferencia de frecuencias también se observa en el genotipo heterocigoto (AG), más representado en el grupo de pacientes que requieren baja dosis de metadona (<45 mg/día) frente a los genotipos homocigotos. Este hecho se confirma con que la presencia del alelo minoritario (A) provoca un desplazamiento de la frecuencia hacia el grupo que requiere menor dosis, estando en consonancia con el fenotipo deficiente enzimáticamente que provoca dicho alelo sobre la enzima CYP2D6.

La relación del genotipo *6 de CYP2D6 no se ha visto que influya en la frecuencia de abandono del programa de deshabituación.

Tabla 67. Revisión bibliográfica del genotipado para CYP2D6*4 de pacientes en tratamiento con metadona y buprenorfina/naloxona.

Autor principal (año)	Tipo de estudio y muestra	Polimorfismo	Molécula	Resultado
Eap (2001) (125)	Pacientes en tratamiento con metadona (n=256)	CYP2D6*4 rs3892097		Los fenotipos de CYP2D6 tuvieron una influencia significativa en las concentraciones sanguíneas de R-, S- y racemato -metadona, donde se observaron concentraciones más altas en metabolizadores lentos (CYP2D6*4/*4, *4/*3, *4/*6) y se midieron concentraciones más bajas en metabolizadores ultrarrápidos (CYP2D6*1/*1).
Shiran (2003) (126)	Pacientes en tratamiento con metadona (n=34). Análisis genotípico y fenotípico empleando dextrometorfano	CYP2D6*4 rs3892097	Metadona	Inhibición de la actividad de CYP2D6 por la metadona.
Coller (2007) (127)	Pacientes en tratamiento con metadona (n=56)	CYP2D6*4 rs3892097	Metadona	CYP2D6*3, *4, *5, *6, *7 y *8 son variantes no funcionales, y CYP2D6 *9, *10 y *41 tienen una

Autor principal (año)	Tipo de estudio y muestra	Polimorfismo	Molécula	Resultado
				disminución en la función. Los genotipos metabolizadores lentos, intermedio y extenso de <i>CYP2D6</i> no parecieron afectar el aclaramiento oral de R-, S - o racemato-metadona. Además, los genotipos de <i>CYP2D6</i> en estos sujetos no influyeron en las necesidades de dosificación de metadona.
Pérez de los Cobos (2007) (128)	Pacientes dependientes de heroína en tratamiento con metadona (n=205)	<i>CYP2D6</i> *4 <i>rs3892097</i>	Metadona	Los pacientes dependientes de heroína que son metabolizadores ultrarrápidos del <i>CYP2D6</i> según el genotipo presentan una satisfacción deficiente con el tratamiento de mantenimiento con metadona.
Zhou (2009) (129)		<i>CYP2D6</i> *4 <i>rs3892097</i>	Metadona	La inactividad de <i>CYP2D6</i> causada genéticamente reduce el aclaramiento de metadona.
Fonseca (2011) (105)	Pacientes dependientes a opioides en tratamiento con metadona (n=105)	<i>CYP2D6</i> *4 <i>rs3892097</i>	Metadona	El genotipo *4/*4 corresponde con el fenotipo metabolizador lento. Los pacientes metabolizadores ultrarrápidos requirieron altas dosis de metadona, aproximadamente el doble de las que se administraron a los pacientes con metabolizadores rápidos. Sin embargo, esta mayor demanda de metadona no está relacionada con una

Autor principal (año)	Tipo de estudio y muestra	Polimorfismo	Molécula	Resultado
Victorri- Vigneau (2019) (122)	Pacientes en tratamiento con metadona (n=72)	<i>CYP2D6*4</i> <i>rs3892097</i>	Metadona	mayor disposición metabólica, ya que las concentraciones plasmáticas de metadona y sus enantiómeros son las más altas entre todos los fenotipos CYP2D6. El Los fenotipos CYP2D6 no parecieron ser relevantes con respecto a los niveles de metadona.

La relación de la frecuencia alélica y genotípica descrita en la bibliografía se detalla en la Tabla 68. En ella se observa que los estudios, no muy numerosos, parecen coincidir en que la frecuencia alélica de *CYP3A4*1B* está relacionada con incremento de los niveles plasmáticos de metadona y aumento de reacciones adversas. Sin embargo, el estudio más reciente, de Akbari y col. (130), no relaciona el polimorfismo con la dosis de metadona.

En este trabajo se observa que no existen diferencias entre el tratamiento de deshabitación recibido ni la dosis de metadona administrada en función de la frecuencia alélica y genotípica de *CYP3A4*1B*, siguiendo la misma línea que lo hasta ahora publicado.

Sin embargo, sí se observa diferencia en el abandono del programa de deshabitación en función del genotipo. Se observa que la presencia de homocigoto silvestre (AA) está representado con mayor frecuencia en el grupo de pacientes que abandonan frente al homocigoto minoritario (GG) y heterocigoto (AG). Además, se observa que el hecho de presentar el genotipo heterocigoto (AG) provoca menor abandono del programa que el presentar un genotipo homocigoto (AA o GG).

Tabla 68. Revisión bibliográfica del genotipado para CYP3A4*1B de pacientes en tratamiento con metadona y buprenorfina/naloxona.

Autor principal (año)	Tipo de estudio y muestra	Polimorfismo	Molécula	Resultado
Crettol (2006) (100)	Pacientes en tratamiento con metadona (n=245)	CYP3A4*1B rs2740574	Metadona	La frecuencia alélica de CYP3A4*1B se correlacionó con un aumento de los niveles plasmáticos de metadona.
Richards-Waugh (2014) (131)	Pacientes con muerte por metadona (n=136) y metadona/benzodiazepinas (n=92)	CYP3A4*1B rs2740574	Metadona	Genotipo *1B más presente en las muertes por sobredosis de metadona sola en comparación con el grupo de control y la población general.
Ettienne (2017) (132)	Paciente en tratamiento de mantenimiento con buprenorfina (n=1)	CYP3A4*1B rs2740574	Buprenorfina	La presencia del alelo CYP3A4*1B parece ser consistente con un fenotipo metabolizador ultrarrápido, ya que se requirieron dosis más altas de buprenorfina para una terapia de mantenimiento exitosa. Los pacientes que tienen al menos una copia del alelo CYP3A4*1B metabolizan la buprenorfina a un ritmo acelerado en comparación con el fenotipo metabolizador rápido (CYP3A4 *1/*1).
Crist (2018) (121)	Pacientes en tratamiento con metadona (n=354) y buprenorfina (n=410)	CYP3A4*1B rs2740574	Metadona y Buprenorfina/naloxona	El estado del metabolismo de CYP3A4 tampoco se asoció con la tasa de abandono en el grupo de metadona o buprenorfina, aunque el estado de CYP3A4 mostró una tendencia hacia la asociación con la tasa de abandono cuando se

Autor principal (año)	Tipo de estudio y muestra	Polimorfismo	Molécula	Resultado
				combinaron los dos grupos de tratamiento.
Ettienne (2019) (133)	Pacientes en tratamiento con buprenorfina/naloxona (n=113). Africanos (n=111/113)	<i>CYP3A4*1B</i> <i>rs2740574</i>	Buprenorfina/naloxona	Los pacientes con al menos una copia del alelo <i>CYP3A4*1B</i> exhiben una tasa de metabolismo acelerada en comparación con el alelo <i>CYP3A4*1</i> .
Sutlović (2020) (123)	Pacientes con tratamiento con metadona con VHC negativo, positivo y en remisión (n=35)	<i>CYP3A4*1B</i> <i>rs2740574</i>	Metadona	Sin relación con la ratio Metadona/EDDP entre los 3 grupos.
Akbari (2021) (130)	Pacientes varones iraníes (n=124)	<i>CYP3A4*1B</i> <i>rs2740574</i>	Metadona	Sin relación del polimorfismo con dosis bajas (<40mg/día), moderadas (40-100 mg/días) y altas (>110 mg/día) de metadona.

En relación con la interacción farmacológica de los pacientes en tratamiento de deshabituación, observamos que la bibliografía publicada se basa en las interacciones entre los fármacos implicados y no profundiza en los polimorfismos genéticos que presenta los pacientes que consumen fármacos inductores o inhibidores enzimáticos (Tabla 69).

En nuestro estudio se observa que los grupos farmacológicos más consumidos son las benzodiazepinas, seguida de los antiepilépticos y los antipsicóticos.

En relación con la influencia en el metabolismo de fármacos, el estudio muestra que la mayor parte de pacientes son consumidores de fármacos que inhiben la enzima *CYP3A4*, seguida de la *CYP2D6* y *CYP2C9*.

La predominancia de pacientes con inhibidores del *CYP3A4* se justifica en gran medida por el elevado consumo de diazepam (un inhibidor de *CYP3A4*). Sin embargo,

se observa que el hecho de consumir fármacos inhibidores de esta enzima no implica relación de la variable alélica *1B con la dosis de metadona ni con el abandono del programa.

El grupo de pacientes que tomaban fármacos inhibidores del CYP2D6 está formado principalmente por aquellos que consumen antidepresivos. En este grupo se observa que la distribución alélica y genotípica para *CYP2D6**4 está relacionada con el abandono del programa, puesto que el genotipo homocigoto minoritario (AA) está más representado en el grupo de pacientes que no abandona el programa que en el que sí lo hace. Este hecho podría estar justificado por la actividad enzimática disminuida que se le atribuye a la variante *4, por lo que, una inhibición de la enzima, ya de por sí deficiente, no conlleva un mayor abandono del programa de deshabituación. Estas diferencias descritas no se observan asociadas con la dosis de metadona.

En el grupo de pacientes con fármacos inhibidores del CYP2C9 encontramos pacientes consumidores de antidepresivos. En este grupo no se observan diferencias en la distribución alélica y genotípica de las variantes *2 y *3 en relación con la dosis de metadona o el abandono del programa.

Tabla 69. Bibliografía de las interacciones de metadona y buprenorfina/naloxona con otros fármacos.

Autor principal (año)	Fármacos implicados	Resultado
Iribarne (1998) (134)	Interacción de metadona y buprenorfina con fluoxetina	La fluoxetina inhibió la N-desmetilación de metadona, pero no inhibió la desmetilación de buprenorfina. La norfluoxetina inhibió el metabolismo tanto de la metadona como de la buprenorfina.
Hamilton (2000) (135)	Interacción de metadona y buprenorfina con sertralina	Sin interacción clínicamente relevante.
Lintzeris (2006) (136)	Pacientes en tratamiento con metadona y buprenorfina/naloxona (placebo vs diazepam)	Diazepam puede alterar significativamente la respuesta al tratamiento de sustitución de opioides con metadona o buprenorfina.

Autor principal (año)	Fármacos implicados	Resultado
	10 mg vs diazepam 20mg)	
Perucca (2006) (137)	Interacción metadona y carbamazepina	Asociado con la abstinencia a opiáceos.
Gore (2008) (138)	Interacción duloxetina y metadona	Metadona puede potencialmente conducir a una mayor exposición a duloxetina.
Bakke (2009) (139)	Interacciones con metadona y buprenorfina/naloxonasobredosis	Por razones farmacocinéticas, la buprenorfina parece tener relativamente pocas interacciones clínicamente relevantes. Con respecto a la metadona puede aparecer sedación e inhibición respiratoria durante el tratamiento concomitante con sedantes.
McCance-Katz (2012) (140)	Interacciones con metadona y buprenorfina/naloxona con mirtazapina, olanzapina, risperidona y topiramato.	Sin interacción clínicamente relevante.
Volpe (2018) (47)	Interacciones con metadona	Los inhibidores de CYP alteraron la exposición a la metadona sin efectos adversos. Los inductores de CYP generalmente disminuyeron la exposición a la metadona con algunos informes de síntomas de abstinencia en los sujetos.

6.2. LIMITACIONES DEL ESTUDIO

- El empleo de la encuesta como recogida de datos implica algunas limitaciones, como preguntas omitidas sin responder, diferencias entre la comprensión e interpretación y la falta de sinceridad.
- Algunos de los polimorfismos analizados no estuvieron en concordancia con la ley de Hardy-Weinberg. Este hecho puede ser debido a que la población estudiada no se corresponde con la general, pues estaba

seleccionada por el consumo de heroína. A pesar de este factor, la diferencia de distribución genotípica con las bases reportadas en población española para esos polimorfismos no superó el 25% para ninguno de los genotipos.

- El limitado tamaño muestral ($n=191$) puede haber impedido encontrar más significación estadística para algunas de las asociaciones estudiadas.
- En cualquier caso, las asociaciones encontradas deberían ser validadas en una serie independiente, a ser posible, con mayor tamaño muestral.

7. CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

Respecto al objetivo principal: La identificación del paciente en tratamiento para la deshabituación a heroína y el conjunto de cinco polimorfismos estudiados (*CYP2B6*6*, *CYP2C9*2*, *CYP2C9*3*, *CYP2D6*4* y *CYP3A4*1B*) aporta información para la optimización del tratamiento de deshabituación.

Respecto a los objetivos secundarios:

Conclusión 1: El paciente adicto heroína en tratamiento de deshabituación del sureste español se corresponde con un varón de mediana edad, consumidor de otras drogas y un consumo de heroína de un cuarto de gramo diario. Utiliza metadona como tratamiento sustitutivo y abandona el programa de deshabituación tres veces.

Conclusión 2: Los polimorfismos genéticos para *CYP2B6*6*, *2C9*2*, *2C9*3*, *2D6*4* y *3A4*1B* no condicionan el tratamiento de deshabituación con metadona o buprenorfina/naloxona.

Conclusión 3: Los polimorfismos genéticos para *CYP2C9*3* y *2D6*4* condicionan la dosis de metadona del tratamiento de deshabituación, mientras que aquellos para *CYP2B6*6*, *2C9*2* y *3A4*1B* no determinan la dosis de metadona del tratamiento de deshabituación.

Conclusión 4: Los polimorfismos genéticos para *CYP2C9*2*, *2C9*3* y *3A4*1B* condicionan el abandono del programa de deshabituación, mientras que aquellos para *CYP2B6*6* y *2D6*4* no condicionan el abandono del programa de deshabituación.

Conclusión 5: En los pacientes que consumen fármacos inhibidores de la enzima *CYP2D6*, la presencia del genotipo homocigoto minoritario para la variante *4 implica menor abandono del programa de deshabituación.

8. BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Pomerleau OF, Pomerleau CS. A biobehavioral view of substance abuse and addiction. *J Drug Issues*. 1987;17(1-2):111-31.
2. Gossop M, editor. *Relapse and addictive behaviour*. Relapse and addictive behaviour. New York, NY, US: Tavistock/Routledge; 1989. viii, 305-viii, 305.
3. Morrison J. *DSM-5® Guía para el diagnóstico clínico*. Editorial El Manual Moderno; 2015.
4. Kramer JF, Cameron DC. *Manual sobre la dependencia de las drogas: compilación basada en informes de grupos de expertos de la OMS y en otras publicaciones de la OMS / compiladores, J. F. Kramer y D. C. Cameron* [Internet]. Ginebra: Organización Mundial de la Salud; 1998. Available from: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/40467>
5. Nahas G, Trouvé R. *Manual de toxicomania*. Masson SA, editor. 1992. 168 p.
6. Lewin L. *Phantastica*. Stilke Bln, editor. 1927.
7. Berjano E, Musitu Ochoa G. *Las drogas análisis teórico y métodos de intervención*. Valencia: Nau Llibres; 1987.
8. World Health Organization. 17º Informe. Comité de Expertos de la OMS en Farmacodependencia. 1970 p. 32.
9. United Nations Office on Drugs and Crime. *Drug Use and Health Consequences* [Internet]. 2020. Available from: <https://wdr.unodc.org/wdr2020/en/drug-use-health.html>
10. Ministerio de Sanidad. *EDADES 2019/2020. Encuesta sobre alcohol, drogas y otras adicciones en España*. 2020.
11. United Nations Office on Drugs and Crime. *Drug Supply* [Internet]. 2020. Available from: https://wdr.unodc.org/wdr2020/field/WDR20_Booklet_3.pdf
12. Ministerio de Sanidad. *Estrategia Nacional sobre Adicciones 2017-2024*. 2017.

13. Ministerio de Sanidad. Estrategia Nacional sobre Adicciones 2009-2017. 2009.
14. Bataller Sifre R. Toxicología clínica. 2004.
15. Seidenberg A, Honegger U. Metadona, Heroína y otros opioides. 2000.
16. Villarejo-Díaz M, Murillo-Zaragoza JR, Alvarado-Hernández H. Farmacología de los agonistas y antagonistas de los receptores opioides. *Educ e Investig clínica*. 2000;1(2):106–37.
17. Aldrete JA, Guevara-López U, Capmourteres E. Texto de anestesiología teórico-práctica / J. Antonio Aldrete, Uriah Guevara López, Emilio M. Capmourteres, editores. SERBIULA (sistema Librum 2.0). 2004.
18. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. Fármacos Analgésicos Opioides. In: *Farmacología humana*. 2013.
19. Maze M, Tranquilli W. Alpha-2 adrenoceptor agonists: defining the role in clinical anesthesia. *Anesthesiology*. 1991 Mar;74(3):581–605.
20. Zhang L, Zhang J-T, Hang L, Liu T. Mu Opioid Receptor Heterodimers Emerge as Novel Therapeutic Targets: Recent Progress and Future Perspective. *Front Pharmacol*. 2020;11:1078.
21. Álvarez Y, Farré M. Farmacología de los opioides. *Adicciones*. 2005;17(2):21–40.
22. Schumacher MA, Basbaum AI, Way WL. Basic and clinical pharmacology. *Opioid Analg Antagon* 12th ed New York, USA McGraw-Hill. 2012;542–3.
23. Flórez J, Armijo JA, Mediavilla Á. Trastornos adictivos/Farmacodependencias. In: *Farmacología humana*. 2013.
24. Consejería de Salud. Región de Murcia. Heroína. *Toxiconet*. 2009.
25. Rook EJ, Van Ree JM, Van Den Brink W, Hillebrand MJX, Huitema ADR, Hendriks VM, et al. Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of High Doses of Pharmaceutically Prepared Heroin, by Intravenous or by Inhalation Route in Opioid-Dependent Patients. *Basic Clin Pharmacol Toxicol*. 2006 Jan 1;98(1):86–96.
26. Dirección general del Plan Nacional sobre Drogas. Informes de la Comisión Clínica 5. Heroína. 2009.

27. Bravo L. Manual de farmacoterapia. Elsevier España; 2005.
28. National Institute on Drug Abuse. ¿Qué es la heroína y cómo se consume? [Internet]. 2018 [cited 2021 Feb 7]. Available from: <https://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/serie-de-reportes/la-heroína/que-es-la-heroína-y-como-se-consume>
29. Oldendorf WH, Hyman S, Braun L, Oldendorf SZ. Blood-Brain Barrier: Penetration of Morphine, Codeine, Heroin, and Methadone after Carotid Injection. *Science* (80-). 1972;178(4064):984–6.
30. Maas A, Madea B, Hess C. Confirmation of recent heroin abuse: Accepting the challenge. *Drug Test Anal.* 2018 Jan;10(1):54–71.
31. Tschacher W, Haemmig R, Jacobshagen N. Time series modeling of heroin and morphine drug action. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003;165(2):188–93.
32. Rook EJ, Huitema ADR, Ree JM v, Beijnen JH. Pharmacokinetics and pharmacokinetic variability of heroin and its metabolites: review of the literature. *Curr Clin Pharmacol.* 2006;1(1):109–18.
33. Inturrisi CE, Schultz M, Shin S, Umans JG, Angel L, Simon EJ. Evidence from opiate binding studies that heroin acts through its metabolites. *Life Sci.* 1983;33:773–6.
34. Selley DE, Cao C-C, Sexton T, Schwegel JA, Martin TJ, Childers SR. μ Opioid receptor-mediated G-protein activation by heroin metabolites: evidence for greater efficacy of 6-monoacetylmorphine compared with morphine. *Biochem Pharmacol.* 2001;62(4):447–55.
35. Gottås A, Øiestad EL, Boix F, Vindenes V, Ripel Å, Thaulow CH, et al. Levels of heroin and its metabolites in blood and brain extracellular fluid after iv heroin administration to freely moving rats. *Br J Pharmacol.* 2013;170(3):546–56.
36. Cohn GL, Cramer JA, McBride W, Brown RC, Kleber HD. Heroin and morphine binding with human serum proteins and red blood cells. *Proc Soc Exp Biol Med.* 1974;147(3):664–6.
37. Sneader W. The discovery of heroin. *Lancet (London, England)*. 1998

- Nov;352(9141):1697–9.
38. Goldstein A. Heroin addiction: neurobiology, pharmacology, and policy. *J Psychoactive Drugs*. 1991;23(2):123–33.
 39. Huecker MR, Koutsothanasis GA, Abbasy MSU, Marraffa J. Heroin. 2017;
 40. Ministerio de Sanidad. Alcohol, tabaco y drogas ilegales en España. Informe 2019. 2019.
 41. Ministerio de Sanidad. EDADES 2017. Encuesta sobre alcohol, drogas y otras adicciones en España. 2017.
 42. Fernández Miranda JJ, Pereiro Gómez C. Guía para el tratamiento de la dependencia a opiáceos. 2007.
 43. Fernández Orrego JL, de Anestesiología R. Revisión: METADONA Interacciones farmacológicas y con los alimentos.
 44. Moreno Brea MR, Rojas Corrales MO, Gibert-Rahola J, Mico JA. Interacciones de metadona con fármacos antiinfecciosos y sustancias de abuso. *Adicciones*. 2000;12(1):65–75.
 45. Miguez Díez E. Aportación al conocimiento de la farmacocinética de metadona en plasma y saliva humanos. Universitat de Barcelona; 2014.
 46. Kapur BM, Hutson JR, Chibber T, Luk A, Selby P. Methadone: a review of drug-drug and pathophysiological interactions. *Crit Rev Clin Lab Sci*. 2011;48(4):171–95.
 47. Volpe DA, Xu Y, Sahajwalla CG, Younis IR, Patel V. Methadone Metabolism and Drug-Drug Interactions: In Vitro and In Vivo Literature Review. *J Pharm Sci*. 2018;107(12):2983–91.
 48. Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet*. 2002;41(14):1153–93.
 49. Ahmad T, Valentovic MA, Rankin GO. Effects of cytochrome P450 single nucleotide polymorphisms on methadone metabolism and pharmacodynamics.

- Biochem Pharmacol. 2018 Jul;153:196–204.
50. Agencia Española del Medicamento. Eptadone® 100mg Solución oral. Ficha técnica del medicamento [Internet]. 2018. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/69909/FT_69909.html
 51. Anderson IB, Kearney TE. Medicine Cabinet: Use of methadone. *West J Med.* 2000;172(1):43.
 52. Kristensen K, Christensen CB, Christrup LL. The mu1, mu2, delta, kappa opioid receptor binding profiles of methadone stereoisomers and morphine. *Life Sci.* 1995;56(2):PL45-50.
 53. Mitchell TB, Dyer KR, Newcombe D, Salter A, Somogyi AA, Bochner F, et al. Subjective and physiological responses among racemic-methadone maintenance patients in relation to relative (S)- vs. (R)-methadone exposure. *Br J Clin Pharmacol.* 2004 Dec;58(6):609–17.
 54. Silverman DAN, Nettleton RT, Spencer KB, Wallisch M, Olsen GD. S-Methadone augments R-methadone induced respiratory depression in the neonatal guinea pig. *Respir Physiol Neurobiol.* 2009 Dec;169(3):252–61.
 55. van der Schier R, Roozkrans M, van Velzen M, Dahan A, Niesters M. Opioid-induced respiratory depression: reversal by non-opioid drugs. *F1000Prime Rep.* 2014;6:79.
 56. Eap CB, Crettol S, Rougier J-S, Schläpfer J, Sintra Grilo L, Déglon J-J, et al. Stereoselective block of hERG channel by (S)-methadone and QT interval prolongation in CYP2B6 slow metabolizers. *Clin Pharmacol Ther.* 2007 May;81(5):719–28.
 57. Ansermot N, Albayrak O, Schläpfer J, Crettol S, Croquette-Krokar M, Bourquin M, et al. Substitution of (R,S)-methadone by (R)-methadone: Impact on QTc interval. *Arch Intern Med.* 2010 Mar;170(6):529–36.
 58. Dobrinás M, Crettol S, Oneda B, Lahyani R, Rotger M, Choong E, et al. Contribution of CYP2B6 alleles in explaining extreme (S)-methadone plasma levels: a CYP2B6 gene resequencing study. *Pharmacogenet Genomics.* 2013

Feb;23(2):84–93.

59. Csajka C, Crettol S, Guidi M, Eap CB. Population Genetic-Based Pharmacokinetic Modeling of Methadone and its Relationship with the QTc Interval in Opioid-Dependent Patients. *Clin Pharmacokinet*. 2016 Dec;55(12):1521–33.
60. Micó JA. Perfil farmacológico de la buprenorfina. 2002;
61. Mendelson J, Upton RA, Everhart ET, III PJ, Jones RT. Bioavailability of sublingual buprenorphine. *J Clin Pharmacol*. 1997;37(1):31–7.
62. Kuhlman Jr JJ, Lalani S, Magluilo Jr J, Levine B, Darwin WD, Johnson RE, et al. Human pharmacokinetics of intravenous, sublingual, and buccal buprenorphine. *J Anal Toxicol*. 1996;20(6):369–78.
63. Welsh C, Valadez-Meltzer A. Buprenorphine: a (relatively) new treatment for opioid dependence. *Psychiatry (Edgmont)*. 2005 Dec;2(12):29–39.
64. Johnson RE, Fudala PJ, Payne R. Buprenorphine: considerations for pain management. *J Pain Symptom Manage*. 2005;29(3):297–326.
65. Vicencio-Rosas E, Pérez-Guillé MG, Flores-Pérez C, Flores-Pérez J, Trujillo-Jiménez F, Chávez-Pacheco JL. Buprenorphine and pain treatment in pediatric patients: an update. *J Pain Res*. 2018;11:549.
66. Vadivelu N, Anwar M. Buprenorphine in postoperative pain management. *Anesthesiol Clin*. 2010;28(4):601–9.
67. Bloms-Funke P, Gillen C, Schuettler AJ, Wnendt S. Agonistic effects of the opioid buprenorphine on the nociceptin/OFQ receptor. *Peptides*. 2000;21(7):1141–6.
68. Agencia Española del Medicamento. Buprex® 0,2 mg comp sublinguales. Ficha técnica del medicamento [Internet]. 2015. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/56858/FT_56858.html
69. Agencia Española del Medicamento. Transtec® 35 mcg/h parches. Ficha técnica del medicamento [Internet]. 2009. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64684/FT_64684.html
70. Agencia Española del Medicamento. Suboxone® 2mg/0,5mg comp sublinguales.

- Ficha técnica del medicamento [Internet]. 2011. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06359001/FT_06359001.html
71. Tello ED. Farmacogenética I. Concepto, historia, objetivos y áreas de estudio. *Actas Dermosifiliogr.* 2006;97(10):623–9.
 72. Lubomirov R, Telenti A, Rotger M. Conceptos generales y métodos de estudio en farmacogenética. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2008;26(Suppl. 6):4–9.
 73. Garrod a E. The incidence of alkaptonuria: A study in clinical individuality. *Lancet.* 1902;2:1616–20.
 74. López-López M, Guerrero-Camacho JL, Familiar-López IM, Jung-Cook H. Farmacogenómica: búsqueda de la terapia personalizada. 2004;39(11):1063–71.
 75. Gurwitz D, Motulsky AG. “Drug reactions, enzymes, and biochemical genetics”: 50 years later. *Pharmacogenomics.* 2007;8(11):1479–84.
 76. Ortega-Mata M. Farmacogenética , farmacogenómica y proteómica en la medicina personalizada. *Monografías de la Real Academia Nacional de Farmacia.* 2004. 167–98 p.
 77. Meyer UA. Pharmacogenetics - Five Decades of Therapeutic Lessons From Genetic Diversity. *Nat Rev Genet.* 2004;5(9):669–76.
 78. Kalow W. *Pharmacogenetics, heredity and the response to drugs* (W.B. Saunders & Co., Philadelphia, USA). 1962.
 79. Ameen M, Smith CH, Barker JNWN. Pharmacogenetics in clinical dermatology: Topical Review. *Br J Dermatol.* 2002;146(1):2–6.
 80. Brockmüller J, Tzvetkov M V. Pharmacogenetics: Data, concepts and tools to improve drug discovery and drug treatment. *Eur J Clin Pharmacol.* 2008;64(2):133–57.
 81. Torrades S. Farmacogenética: la medicina a la carta. *Offarm.* 2002;21(10):126–30.
 82. Chang Y, Fang WB, Lin S-N, Moody DE. Stereo-selective metabolism of methadone by human liver microsomes and cDNA-expressed cytochrome P450s: a reconciliation. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2011 Jan;108(1):55–62.

83. Picard N, Cresteil T, Djebli N, Marquet P. In vitro metabolism study of buprenorphine: evidence for new metabolic pathways. *Drug Metab Dispos.* 2005 May;33(5):689–95.
84. Hauser AS, Chavali S, Masuho I, Jahn LJ, Martemyanov KA, Gloriam DE, et al. Pharmacogenomics of GPCR Drug Targets. *Cell.* 2018 Jan 11;172(1):41-54.e19.
85. Nebert DW, Russell DW. Clinical importance of the cytochromes P450. *Lancet.* 2002;360(9340):1155–62.
86. Elfaki I, Mir R, Almutairi FM, Duhier FMA. Cytochrome P450: Polymorphisms and Roles in Cancer, Diabetes and Atherosclerosis. *Asian Pac J Cancer Prev.* 2018 Aug 24;19(8):2057–70.
87. Bezirtzoglou EEV. Intestinal cytochromes P450 regulating the intestinal microbiota and its probiotic profile. *Microb Ecol Health Dis.* 2012;23.
88. Rogers JF, Nafziger AN, Bertino JS. Pharmacogenetics affects dosing, efficacy, and toxicity of cytochrome P450–metabolized drugs. *Am J Med.* 2002;113(9):746–50.
89. Nelson DR, Zeldin DC, Hoffman SMG, Maltais LJ, Wain HM, Nebert DW. Comparison of cytochrome P450 (CYP) genes from the mouse and human genomes, including nomenclature recommendations for genes, pseudogenes and alternative-splice variants. *Pharmacogenet Genomics.* 2004;14(1):1–18.
90. Ingelman-Sundberg M, Sim SC, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: Pharmacogenetic, pharmacoepigenetic and clinical aspects. *Pharmacol Ther.* 2007;116(3):496–526.
91. Totah RA, Allen KE, Sheffels P, Whittington D, Kharasch ED. Enantiomeric metabolic interactions and stereoselective human methadone metabolism. *J Pharmacol Exp Ther.* 2007 Apr;321(1):389–99.
92. Totah RA, Sheffels P, Roberts T, Whittington D, Thummel K, Kharasch ED. Role of CYP2B6 in stereoselective human methadone metabolism. *Anesthesiology.* 2008 Mar;108(3):363–74.
93. Crettol S, Déglon J-J, Besson J, Croquette-Krokkar M, Gothuey I, Hämmig R, et al. Methadone enantiomer plasma levels, CYP2B6, CYP2C19, and CYP2C9

- genotypes, and response to treatment. *Clin Pharmacol Ther.* 2005 Dec;78(6):593–604.
94. Wang H, Tompkins LM. CYP2B6: new insights into a historically overlooked cytochrome P450 isozyme. *Curr Drug Metab.* 2008 Sep;9(7):598–610.
 95. Gaedigk A, Miller N, Leeder S, Klein T, Whirl-Carrillo M. Pharmacogene Variation Consortium. PharmVar [Internet]. 2019. Available from: www.PharmVar.org
 96. Harmsze A, van Werkum JW, Bouman HJ, Ruven HJ, Breet NJ, Ten Berg JM, et al. Besides CYP2C19*2, the variant allele CYP2C9*3 is associated with higher on-clopidogrel platelet reactivity in patients on dual antiplatelet therapy undergoing elective coronary stent implantation. *Pharmacogenet Genomics.* 2010;20(1):18–25.
 97. Elens L, van Gelder T, Hesselink DA, Haufroid V, van Schaik RH. CYP3A4*22: promising newly identified CYP3A4 variant allele for personalizing pharmacotherapy. *Pharmacogenomics.* 2013;14(1):47–62.
 98. Angiolillo DJ, Fernandez-Ortiz A, Bernardo E, Ramírez C, Cavallari U, Trabetti E, et al. Contribution of gene sequence variations of the hepatic cytochrome P450 3A4 enzyme to variability in individual responsiveness to clopidogrel. *Arterioscler Thromb Vasc Biol.* 2006;26(8):1895–900.
 99. Wandel C, Witte JS, Hall JM, Stein CM, Wood a J, Wilkinson GR. CYP3A activity in African American and European American men: population differences and functional effect of the CYP3A4*1B5'-promoter region polymorphism. *Clin Pharmacol Ther.* 2000;68(1):82–91.
 100. Crettol S, Déglon J-J, Besson J, Croquette-Krokar M, Hämmig R, Gothuey I, et al. ABCB1 and cytochrome P450 genotypes and phenotypes: influence on methadone plasma levels and response to treatment. *Clin Pharmacol Ther.* 2006 Dec;80(6):668–81.
 101. World Health Organization. Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. 2015.
 102. Ministerio de Sanidad. Juventud en Cifras. 2017.

103. Howe KL, Achuthan P, Allen J, Allen J, Alvarez-Jarreta J, Amode MR, et al. Ensembl 2021. *Nucleic Acids Res.* 2021 Jan 8;49(D1):D884–91.
104. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res.* 2018 Jan;46(D1):D1074–82.
105. Fonseca F, de la Torre R, Díaz L, Pastor A, Cuyàs E, Pizarro N, et al. Contribution of cytochrome P450 and ABCB1 genetic variability on methadone pharmacokinetics, dose requirements, and response. *PLoS One.* 2011 May;6(5):e19527.
106. Levran O, Peles E, Hamon S, Randesi M, Adelson M, Kreek MJ. CYP2B6 SNPs are associated with methadone dose required for effective treatment of opioid addiction. *Addict Biol.* 2013 Jul;18(4):709–16.
107. Bunten H, Liang WJ, Pounder DJ, Seneviratne C, Osselton D. OPRM1 and CYP2B6 gene variants as risk factors in methadone-related deaths. *Clin Pharmacol Ther.* 2010 Sep;88(3):383–9.
108. Bunten H, Liang W-J, Pounder D, Seneviratne C, Osselton MD. CYP2B6 and OPRM1 gene variations predict methadone-related deaths. *Addict Biol.* 2011 Jan;16(1):142–4.
109. Wang S-C, Ho I-K, Tsou H-H, Tian J-N, Hsiao C-F, Chen C-H, et al. CYP2B6 polymorphisms influence the plasma concentration and clearance of the methadone S-enantiomer. *J Clin Psychopharmacol.* 2011 Aug;31(4):463–9.
110. Hung C-C, Chiou M-H, Huang B-H, Hsieh Y-W, Hsieh T-J, Huang C-L, et al. Impact of genetic polymorphisms in ABCB1, CYP2B6, OPRM1, ANKK1 and DRD2 genes on methadone therapy in Han Chinese patients. *Pharmacogenomics.* 2011 Nov;12(11):1525–33.
111. Musa N, Zulkafli MI, Talib N, Mohamad N, Fauzi H, Ismail R. Haplotypes frequencies of CYP2B6 in Malaysia. *J Postgrad Med.* 2012;58(4):235–41.
112. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation.

- Pharmacol Ther. 2013;138(1):103–41.
113. Gadel S, Crafford A, Regina K, Kharasch ED. Methadone N-demethylation by the common CYP2B6 allelic variant CYP2B6.6. *Drug Metab Dispos.* 2013 Apr;41(4):709–13.
 114. Dennis BB, Bawor M, Thabane L, Sohani Z, Samaan Z. Impact of ABCB1 and CYP2B6 genetic polymorphisms on methadone metabolism, dose and treatment response in patients with opioid addiction: a systematic review and meta-analysis. *PLoS One.* 2014;9(1):e86114.
 115. Bart G, Lenz S, Straka RJ, Brundage RC. Ethnic and genetic factors in methadone pharmacokinetics: a population pharmacokinetic study. *Drug Alcohol Depend.* 2014 Dec;145:185–93.
 116. Gadel S, Friedel C, Kharasch ED. Differences in Methadone Metabolism by CYP2B6 Variants. *Drug Metab Dispos.* 2015 Jul;43(7):994–1001.
 117. Kharasch ED, Regina KJ, Blood J, Friedel C. Methadone Pharmacogenetics: CYP2B6 Polymorphisms Determine Plasma Concentrations, Clearance, and Metabolism. *Anesthesiology.* 2015 Nov;123(5):1142–53.
 118. Kharasch ED. Current concepts in methadone metabolism and transport. *Clin Pharmacol drug Dev.* 2017;6(2):125–34.
 119. Ahmad T, Sabet S, Primerano DA, Richards-Waugh LL, Rankin GO. Tell-Tale SNPs: The Role of CYP2B6 in Methadone Fatalities. *J Anal Toxicol.* 2017 May;41(4):325–33.
 120. Kringen MK, Chalabianloo F, Bernard J-P, Bramness JG, Molden E, Høiseth G. Combined Effect of CYP2B6 Genotype and Other Candidate Genes on a Steady-State Serum Concentration of Methadone in Opioid Maintenance Treatment. *Ther Drug Monit.* 2017 Oct;39(5):550–5.
 121. Crist RC, Li J, Doyle GA, Gilbert A, Dechairo BM, Berrettini WH. Pharmacogenetic analysis of opioid dependence treatment dose and dropout rate. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2018;44(4):431–40.
 122. Victorri-Vigneau C, Verstuyft C, Bouquié R, Laforgue E-J, Hardouin J-B,

- Leboucher J, et al. Relevance of CYP2B6 and CYP2D6 genotypes to methadone pharmacokinetics and response in the OPAL study. *Br J Clin Pharmacol*. 2019 Jul;85(7):1538–43.
123. Sutlović D, Ključević Ž, Kuret S. ABCB1, CYP2B6, and CYP3A4 genetic polymorphisms do not affect methadone maintenance treatment in HCV-positive patients. *Arh Hig Rada Toksikol*. 2020 Dec;71(4):353–8.
124. Sadat Aghabozorg Afjeh S, Boshehri B, Hamednia S, Amini A, Mashayekhi P, Omrani MD. Investigating the CYP2B6 rs3745274 and rs3211371 polymorphisms in Methadone-Responder and Non-Responder Addicts in Iran. *Iran Biomed J*. 2021 Feb;25(3):220–5.
125. Eap CB, Broly F, Mino A, Hammig R, Déglon JJ, Uehlinger C, et al. Cytochrome P450 2D6 genotype and methadone steady-state concentrations. *J Clin Psychopharmacol*. 2001;21(2):229–34.
126. Shiran MR, Chowdry J, Rostami-Hodjegan A, Ellis SW, Lennard MS, Iqbal MZ, et al. A discordance between cytochrome P450 2D6 genotype and phenotype in patients undergoing methadone maintenance treatment. *Br J Clin Pharmacol*. 2003 Aug;56(2):220–4.
127. Coller JK, Joergensen C, Foster DJR, James H, Gillis D, Christrup L, et al. Lack of influence of CYP2D6 genotype on the clearance of (R)-, (S)- and racemic-methadone. *Int J Clin Pharmacol Ther*. 2007 Jul;45(7):410–7.
128. Pérez de los Cobos J, Siñol N, Trujols J, del Río E, Bañuls E, Luquero E, et al. Association of CYP2D6 ultrarapid metabolizer genotype with deficient patient satisfaction regarding methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend*. 2007 Jul;89(2–3):190–4.
129. Zhou S-F. Polymorphism of human cytochrome P450 2D6 and its clinical significance: Part I. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(11):689–723.
130. Akbari A, Kheradmand A, Sina M, Ahmadiani A, Asadi S. OPRM1 and CYP3A4 association with methadone dose in Iranian patients undergoing methadone maintenance therapy. *J Addict Dis*. 2021 Mar;1–9.

131. Richards-Waugh LL, Primerano DA, Dementieva Y, Kraner JC, Rankin GO. Fatal methadone toxicity: potential role of CYP3A4 genetic polymorphism. *J Anal Toxicol.* 2014 Oct;38(8):541–7.
132. Ettienne EB, Chapman E, Maneno M, Ofoegbu A, Wilson B, Settles-Reaves B, et al. Pharmacogenomics-guided policy in opioid use disorder (OUD) management: An ethnically-diverse case-based approach. *Addict Behav reports.* 2017 Dec;6:8–14.
133. Ettienne EB, Ofoegbu A, Maneno MK, Briggs J, Ezeude G, Williams S, et al. Pharmacogenomics and Opioid Use Disorder: Clinical Decision Support in an African American Cohort. *J Natl Med Assoc.* 2019 Dec;111(6):674–81.
134. Iribarne C, Picart D, Dréano Y, Berthou F. In vitro interactions between fluoxetine or fluvoxamine and methadone or buprenorphine. *Fundam Clin Pharmacol.* 1998;12(2):194–9.
135. Hamilton SP, Nunes E V, Janal M, Weber L. The effect of sertraline on methadone plasma levels in methadone-maintenance patients. *Am J Addict.* 2000;9(1):63–9.
136. Lintzeris N, Mitchell TB, Bond A, Nestor L, Strang J. Interactions on mixing diazepam with methadone or buprenorphine in maintenance patients. *J Clin Psychopharmacol.* 2006 Jun;26(3):274–83.
137. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol.* 2006 Mar;61(3):246–55.
138. Gore M, Sadosky A, Leslie D, Sheehan AH. Selecting an appropriate medication for treating neuropathic pain in patients with diabetes: a study using the U.K. and Germany Mediplus databases. *Pain Pract.* 2008;8(4):253–62.
139. Bakke E, Bachs L. [Interactions with methadone and buprenorphine]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2009 Nov;129(22):2364–6.
140. McCance-Katz EF, Sullivan LE, Nallani S. Drug interactions of clinical importance among the opioids, methadone and buprenorphine, and other frequently prescribed medications: a review. *Am J Addict.* 2010;19(1):4–16.

9. ANEXOS

9. ANEXOS

9.1. INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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 a el 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.

PROCEDIMIENTO 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.

RIESGO.

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: “”

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

9.2. CONSENTIMIENTO INFORMADO

Consentimiento Informado• **AUTORIZACIÓN DE INCLUSIÓN EN ESTUDIO**

(Indicar grupo de estudio y procedencia)

Grupo estudio	Centros de Atención Drogodependencias (C.A.D.)				Unidades Móviles
/Control	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"/>	Elda	<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 farmacogenómicas 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 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 farmacogenómicas 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

9.3. HOJA DE RECOGIDA DE DATOS

ESTUDIO EN PACIENTES HEROINÓMANOS TRATADOS CON METADONA-BUPRENORFINA

Fecha:		Metadona / Suboxone (Indicar)	
Id. (Nº de identificación interna CAD del paciente)		CAD: Cartagena / Murcia / Alcoy/ Orihuela/Elda (Indicar ciudad)	
<i>Consentimiento Informado</i> <input type="checkbox"/> Archivador nº	<i>Información Paciente</i> <input type="checkbox"/>	Datos sociodemográficos	
DNA----- (Rellenar Laboratorio)			
P- _ _ _ (Rellenar Laboratorio)			
Nacionalidad:			
Etnia: Caucasoide <input type="checkbox"/> Gitana <input type="checkbox"/> Africana <input type="checkbox"/> Asiática		Edad:	
Estado civil: Soltero <input type="checkbox"/> Casado <input type="checkbox"/> En pareja <input type="checkbox"/> Separado/Divorciado <input type="checkbox"/> Viudo <input type="checkbox"/>			
Sexo: Hombre <input type="checkbox"/> Mujer <input type="checkbox"/>			
Peso (Kg):		Altura (m):	IMC:
Hijos: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/>			
Nivel de estudios: Primaria <input type="checkbox"/> Secundaria <input type="checkbox"/> F.P. <input type="checkbox"/> Universitario <input type="checkbox"/> Analfabeto/sin estudios <input type="checkbox"/>			
Profesión: 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"/>			
Situación Laboral: 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"/>			
Principal fuente de ingresos: 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"/>			
Situación económica actual: Ingresos suficientes <input type="checkbox"/> Ingresos insuficientes (necesitas ayuda) <input type="checkbox"/>			
Situación judicial: Sin antecedentes <input type="checkbox"/> Pendiente de juicio <input type="checkbox"/> Condena cumplida <input type="checkbox"/>			
Número de veces en prisión: Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> N°.....			

ESTADO DE SALUD

Como calificarías tu salud: Buena Regular Mala

Enfermedades psiquiátricas: Si No

Esquizofrenia Trastorno neurótico Ansiedad Depresión Bipolar

Trastorno personalidad Trastorno mental orgánico Otro.....

Tratamiento actual: Si No

Fármacos (antidepresivos, ansiolíticos.....):

Enfermedades infecciosas: No VHB VHC VIH Desconocido ,

Otras.....

Enfermedades: Hepatitis Diabetes Ansiedad Depresión Otras.....

ANTECEDENTES FAMILIARES

Residencia habitual: Rural Urbana / Solo Acompañado Ambos

Antecedentes familiares de consumo drogas: Si No

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

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 Benzodíacepinas 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

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:

¿Como 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?.....

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

Que 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?

**HISTORIAL DE RECAIDAS Y ABANDONOS EN EL PROGRAMA
(Anexar Fotocopia)**

