

Características de la adicción como factores pronósticos en el tratamiento con naltrexona de la dependencia de opiáceos

A. Madoz-Gúrpide^a, E. Barbudo del Cura^b, M. Leira Sanmartín^b, M. Navío Acosta^b,
L. Villoria Borrego^b y E. Ochoa Mangado^b

^a Centro de Salud Mental San Blas. ^b Servicio de Psiquiatría. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid

Addiction characteristics as prognosis factors in opiate dependence treated with naltrexone

Resumen

Introducción. Se estudia el valor pronóstico de las características de la adicción en el tratamiento de la dependencia de opiáceos. Para ello se consideran diversas variables relacionadas con la historia previa de consumo de opiáceos (vía de administración, cantidad de sustancia consumida, edad de inicio en la adicción, tiempo de consumo, abuso de otras sustancias).

Objetivo. Establecer el valor pronóstico de las características de la adicción en el tratamiento con naltrexona de la dependencia de opiáceos.

Métodos. Estudio observacional retrospectivo con diseño de un grupo de tratamiento sin grupo control. Se estudian 945 pacientes dependientes de opiáceos que durante 1991-1995 inician de forma consecutiva tratamiento con naltrexona en el Hospital Ramón y Cajal de Madrid. Para el análisis estadístico se emplean técnicas descriptivas e inferenciales (técnicas de supervivencia).

Resultados. Se establecen como variables predictivas de mala evolución el consumo habitual de heroína previo por vía intravenosa, historia prolongada de consumo, edad de inicio en la adicción anterior a los 17 años o posterior a los 25 años y consumo concomitante de otras sustancias, en particular benzodiazepinas y cocaína. Cantidades elevadas de consumo de heroína tienden asimismo a asociarse con peor evolución.

Conclusiones. Determinadas características de la adicción (duración de la dependencia, vía previa de consumo, edad de inicio, cantidad consumida, consumo de otras sustancias) tienen valor pronóstico en la evolución del tratamiento. Son necesarios estudios posteriores que puedan facilitar la comprensión de la importancia pronóstica de la historia adictiva en la evolución del tratamiento.

Palabras clave: Heroína. Naltrexona. Dependencia de opiáceos. Características de la adicción. Factor pronóstico.

Summary

Introduction. Addiction characteristics as prognostic factors in opiate dependence treatment were studied. Thus, several factors related to previous opiate consumption record were considered (current heroin route, amount of heroin, onset age of heroin consumption, time of heroin consumption, other drug consumption record).

Objective. To establish the prognostic value of addiction characteristics in a naltrexone program for opiate dependence.

Methods. To achieve this objective, an observational, retrospective study was designed with a design of a treatment group with no control group. 945 subjects diagnosed of opiate dependence who were consecutively hospitalized voluntarily in the naltrexone program of the Hospital Ramon y Cajal of Madrid during 1991-1995 form a part of the study population. Descriptive and survival techniques were used to analyze the data.

Results. Previous intravenous heroin route, chronic heroin consumption record, onset age of heroin use younger than 17 or older than 25, and other drug consumption especially benzodiazepine and also cocaine provide a prognostic value for a worse outcome. High quantities of heroin consumption also tend to be associated with a poorer evolution.

Conclusions. Several addiction characteristics (current previous route, onset age of heroin consumption, quantity of heroin consumption, time of heroin consumption, other drug consumption) have a prognostic value for treatment evolution. Further studies are necessary to provide a more complete knowledge of addiction characteristics as prognosis factors in opiate dependence treatment.

Key words: Heroin. Naltrexone. Opiate dependence. Addiction characteristics. Prognosis factor.

Correspondencia:

Enriqueta Ochoa Mangado
Servicio de Psiquiatría
Hospital Ramón y Cajal
Ctra. Colmenar, km 9.100
28034 Madrid
Correo electrónico: eochoam@terra.es

INTRODUCCIÓN

Son numerosas las publicaciones que se refieren a los factores pronósticos en el tratamiento de la dependencia de opiáceos, algunos de los cuales han sido relacionados con la probabilidad de éxito de los programas terapéuticos. La definición formal de un patrón de usuario per-

mitiría decidir la indicación de un tratamiento a fin de maximizar los beneficios de cada programa terapéutico. Sin embargo, los resultados de los estudios son, con frecuencia, contradictorios y poco concluyentes.

Diversos factores han condicionado el estancamiento de la investigación en este campo. Por un lado existen dificultades para la generalización de los resultados. Unos estudios se refieren a programas de «baja exigencia» (mantenimiento con opiáceos, principalmente metadona), mientras que otros se refieren a programas de «alta exigencia» (tratamiento con antagonistas opiáceos y otros programas libres de drogas). Las conclusiones sobre las variables estudiadas en cada tratamiento no son, por tanto, fácilmente extrapolables¹⁻³. Al tratarse la dependencia de un proceso complejo en que los diversos factores no sólo inciden de manera directa sino que pueden interactuar entre ellos, el estudio de dichas variables es a menudo confuso y complicado. A esta dificultad para la investigación se suman otras, como la heterogeneidad de la muestra⁴, los diferentes criterios de selección y definiciones de «caso», la diversidad de escuelas y de constructos teóricos, con sus respectivos modelos de equipo terapéutico, etc. Las peculiaridades de cada programa hacen que sean escasamente reproducibles los hallazgos a la hora de evaluar la efectividad, restando posibilidades no ya sólo de comparar entre sí programas, sino también de realizar metaanálisis⁵. Cabe destacar también la inespecificidad de las variables aisladas cuando se trata de diferenciar los programas terapéuticos, ya que la mayor parte de ellas ha sido encontrada por igual tanto en terapias con agonistas como en tratamientos con antagonistas y en otros programas libres de drogas²⁻³. Es necesario estudiar no sólo los factores predictores previos al tratamiento, sino también los que se desarrollan durante el mismo³ y sus relaciones. Algunos de los trabajos de los que se inducen factores pronósticos han empleado muestras pequeñas, lo que unido a seguimientos breves confiere en ocasiones dudosa validez a los resultados¹. Estudios de seguimiento a largo plazo han destacado la inestabilidad del valor predictivo a lo largo del tiempo, al menos, de algunas variables^{6,7}. La idiosincrasia del enfermo adicto a opiáceos no facilita este punto, siendo frecuentes los abandonos de tratamientos, los seguimientos discontinuos y parciales, la escasa colaboración en estudios más allá de la aplicación puramente clínica, etc.⁸, circunstancias que dificultan habitualmente llevar a cabo investigaciones prolongadas y completas que sean capaces de arrojar resultados válidos y extrapolables.

También se ha visto perjudicado el análisis de los predictores de evolución por la disparidad en el parámetro idóneo para medir la eficacia. Tres han sido los parámetros principales, aun habiendo otros, que los distintos autores han venido empleando para medir la efectividad de los programas de tratamiento^{2,9-11}. La opción más clásica es asumir como parámetro la abstinencia de sustancias opiáceas. Esto supone una visión parcial del problema, desestimando la repercusión que en otras variables no toxicológicas tiene la recuperación del sujeto^{12,13}. El empleo restrictivo del parámetro abstinencia choca con

la forma actual de conceptualizar el proceso adictivo y la recuperación, en la que pequeñas recaídas y consumos esporádicos no se consideran fracasos terapéuticos, sino más bien parte del propio proceso de cambio¹⁴⁻¹⁸. Otro de los parámetros empleados para la evaluación de los programas es la cifra de abandono o retención. La tasa de pacientes que recaen en el consumo de opiáceos (70%) es elevada¹⁹, en especial durante el primer mes de tratamiento, oscilando entre un 27 hasta un 60% en programas de naltrexona, entre un 20 y un 60% en los programas de metadona y cercano al 80% en las comunidades terapéuticas a los 6 meses de iniciar el tratamiento²⁰⁻²⁶. Pero con frecuencia, tras la recaída, el paciente retoma el tratamiento, beneficiándose nuevamente del mismo^{18,27-30}. La ventaja fundamental de esta medida respecto a la abstinencia consiste en que permite continuar la evaluación del tratamiento a pesar de las recaídas en consumos esporádicos³¹. La tercera de las vías para evaluar la efectividad del tratamiento es el reflejo que tiene el desarrollo terapéutico sobre variables no directamente relacionadas con el consumo. Tal es el caso de la situación laboral, familiar o del estatus legal³². Si bien éstas no definen el objetivo último y primordial del tratamiento, no parece desacertado que la actual visión de la drogodependencia como afectación global del sujeto, incluyendo todas las facetas de su existencia, exija cierta transformación del estatus social y relacional, del estilo de vida del sujeto poder hablar de «mejoría». Hay que destacar, sin embargo, que la mejoría en las diversas áreas no es uniforme³³, siendo prominente en algunos aspectos tal evolución positiva (p. ej., en las áreas legal y laboral) y menos relevante en otras áreas (mejora de la psicopatología)³⁴⁻³⁶.

Historia de consumo previo como indicador pronóstico de evolución

No existe unanimidad en lo relativo al papel que desempeñan las características de la adicción de cara a establecer el pronóstico del tratamiento. Algunos³⁷ autores minimizan la importancia del estado de consumo de la sustancia al inicio del tratamiento como factor predictor de retención de un programa ambulatorio libre de drogas, concediendo mayor importancia a las variables de tipo sociodemográfico (raza, edad y situación laboral). En general se acepta que la mayor severidad de la dependencia a sustancias opiáceas es un factor predictivo de mala evolución^{38,39}. Se han propuesto los siguientes factores:

a) *Cantidad* (tabla 1). El estudio de la cantidad habitual de opiáceo consumida marca el pronóstico de los tratamientos. Los consumos de baja cantidad en los meses previos al inicio de la terapia se consideran un factor favorecedor del buen resultado de la misma⁴⁰. Así, algunos han relacionado el número de consumos semanales y la frecuencia de exposición a estímulos ambientales con el consumo como parámetros que, de forma significativa e independiente, predicen la frecuencia de uso de opiáceos durante un tratamiento de desintoxicación con metadona⁴¹. De igual modo, en un estudio prospectivo se

TABLA 1. Cantidad previa consumida y pronóstico (revisión)

<i>Autor y año de publicación</i>	<i>Variable previa al tratamiento</i>	<i>Tipo de tratamiento</i>	<i>Resultado</i>
Babst et al., 1971 ⁴⁴	Escasa cantidad estable	Desintoxicación con metadona	Favorece el tratamiento +
Vaillant, 1973 ⁴⁶		Varios	Seguimiento de 20 años -
Resnick y Washton, 1978 ⁵⁵	Cantidad consumida los 6 meses previos	Tratamiento con naltrexona	Condiciona el tratamiento +
Capone et al., 1986 ⁴⁰ Iguchi et al., 1991 ⁴¹	Número de consumos semanales y frecuencia de exposición a estímulos relacionados con el consumo	Desintoxicación con metadona	Predice recaída +
Bedate et al., 1995 ⁴⁵	Adicciones prolongadas y de dosis altas de heroína	Tratamiento con naltrexona	Predice recaída +
Simpson et al., 1997 ⁴²	Tasa de inyecciones de heroína menor de 4 al día	Desintoxicación con metadona	Duplica la posibilidad de éxito +

concluye que una menor tasa de inyección (menos de cuatro veces/día) de heroína, previa a la incorporación a un programa de mantenimiento con metadona, duplicaba la probabilidad de obtener un buen resultado terapéutico⁴². Otros estudios también apoyan que la cantidad de sustancia consumida en los 6 meses previos al programa terapéutico lo condicionan pronósticamente⁴³, que consumos de escasa cantidad de manera estable en el tiempo favorecen posteriores evoluciones⁴⁴, que adicciones prolongadas y de dosis altas de heroína son un factor predictor de

recaída⁴⁵. Sin embargo, otros no otorgan en su investigación importancia determinante a este factor⁴⁶.

b) Vía de administración. Se considera una peor evolución entre los usuarios de drogas por vía parenteral respecto a aquellos que consumen por vía inhalada o fumada^{18,47}. El consumo intravenoso de heroína indica una mayor severidad en la dependencia de opiáceos y se asocia a una peor evolución.

c) Tiempo previo de consumo (tabla 2). La opinión mayoritaria^{48,49} sostiene que historias de consumo relati-

TABLA 2. Tiempo previo de consumo y pronóstico (revisión)

<i>Autor y año de publicación</i>	<i>Estudio</i>	<i>Tipo de tratamiento</i>	<i>Resultado</i>
Oppenheimer et al., 1979 ⁴⁸ Del Río et al., 1997	Seguimiento de adictos a heroína abstinentes	Varios	Historias cortas: peor pronóstico
Comas et al., 1996 ⁵⁰ Hser et al., 2001 ⁵¹	Estudio longitudinal retrospectivo de adictos a heroína durante 10 años Ídem durante 33 años	Varios	Historia larga y numerosos intentos de deshabitación: peor pronóstico
Babst et al., 1971 ⁴⁴ Resnick et al., 1976 ⁵² Shufman et al., 1994 ¹¹ Apodaca et al., 1995 ⁵³ Elizagarate, 2001 ¹⁰⁶	Ídem Ídem	Metadona Naltrexona	Historia adictiva media-larga: mejor pronóstico
Resnick et al., 1976 y 1978 ^{52,55}	Ídem	Naltrexona	Historia adictiva media-larga: mejor pronóstico y abstinencia prolongada
Vaillant, 1966 ⁶	Ídem, 12 años	Varios	Una historia larga: mejor
Vaillant, 1973 ⁴⁶	Ídem, 20 años	Varios	Una historia larga: peor
Ling y Wesson, 1984 ⁵⁶	Ídem	Naltrexona	Una historia larga: no influye

vamente cortas, normalmente asociadas a menos repercusión en otras áreas de funcionamiento del individuo, determinan peor pronóstico en el tratamiento debido a una menor motivación y a escasa búsqueda de ayuda. Paradójicamente, lo mismo ocurre con consumos ya inverteados, habitualmente asociados a numerosos intentos de deshabituación fallidos, en los que la adicción ha llegado a formar parte de un «estilo de vida»^{50,51}. Por tanto, una historia adictiva de duración media-larga, pero aún no crónica, marca un factor de buen pronóstico en programas de naltrexona^{11,52-54}, con la misma importancia que la existencia previa de períodos amplios de abstinencia^{52,55}. En esta línea se manifiestan los primeros hallazgos de 12 años de seguimiento de una muestra en la que una historia adictiva prolongada era el factor predictivo de mayor abstinencia y retención⁶. Sin embargo, el mismo autor, Vaillant, negó esta tendencia tras el seguimiento de la muestra 20 años después⁴⁶. Posteriormente tampoco se encontró una relación positiva entre los años de adicción y la efectividad del tratamiento, si bien conviene señalar que se estudió en una población altamente seleccionada (personal médico adicto a opiáceos)⁵⁶.

d) *Precocidad del inicio del consumo.* La misma ambigüedad de resultados es manifiesta cuando se valora como factor pronóstico la edad del inicio tardío o temprano de la dependencia. Mientras algunos autores parecen encontrar relativamente mejor pronóstico entre quienes empezaron tarde la adicción³⁴, otros encuentran esa misma previsión en un inicio temprano⁵⁵.

e) *Número y duración de los períodos de abstinencia.* Se apunta una mejor evolución en los pacientes que han tenido períodos prolongados de abstinencia⁵⁵. Es más, si bien no puede confirmarse que el número previo de intentos de deshabituación suponga una mayor probabilidad de éxito terapéutico³⁴, sí se señala que la tasa de retención a los 6 meses mejora, alcanzando el 75 % entre quienes proceden de una recaída previa²⁸. La investigación así parece ratificar un mejor pronóstico en el tratamiento para quienes acuden nuevamente al mismo después de una recaída previa^{54,57,58} (tabla 3).

f) *Otros consumos.* Uno de los aspectos más controvertidos dentro del campo de la toxicomanía es la relación que guardan en su consumo los opiáceos con el alcohol. La mayor parte de los autores coinciden en señalar un incremento del consumo de alcohol durante el tratamiento de las dependencias de opiáceos^{59,60}. Así se citan cifras de dependencia o abuso de alcohol entre un 5 y un 50 % de las muestras de sujetos adictos a opiáceos^{61,64}, aunque hay que tener en cuenta que los porcentajes varían en función de los criterios diagnósticos elegidos; por ejemplo, el uso del Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM) genera tasas mayores que el *Research Diagnostic Criteria* (RDC)⁶⁵. Sin embargo, en la literatura se pueden encontrar también autores que desmienten los hallazgos previos, señalando un descenso del consumo de alcohol entre quienes entran en terapia con metadona⁶⁶ e investigaciones no concluyentes al respecto^{67,68}. Las investigaciones parecen confirmar que el consumo de alcohol en las poblaciones adictas a opiáceos es elevado y precede al consumo de otras drogas, disminuye con el consumo de heroína^{69,70} y aumenta de manera importante en períodos de abstinencia de sustancias opioides (tratamientos de deshabituación)⁷¹, e incluso en programas de mantenimiento con metadona, que bloquea los efectos subjetivos de otros opiáceos³⁵.

El consumo de alcohol predice una peor evolución en el tratamiento^{72,73}. En un estudio sobre el efecto del alcoholismo en una muestra de 533 adictos se concluye que hay peor pronóstico en cuanto a salud, función social, sintomatología psiquiátrica y problemas legales entre quienes consumen alcohol⁷⁴. También en otra muestra de pacientes dependientes de opiáceos se encuentra que el consumo severo de alcohol aumenta la mortalidad de forma significativa con respecto a los pacientes que no lo consumen¹⁵. En general se considera que el consumo de alcohol empeora la retención en el tratamiento^{21,62}, aun cuando otros no encuentren ninguna diferencia significativa en lo referente a tasas de retención⁷⁵. De manera positiva se señala una mejor evolución entre aquellos profesionales sanitarios adictos a opiáceos no consumidores de alcohol⁷⁶. El

TABLA 3. Número de intentos, duración de la abstinencia y pronóstico (revisión)

<i>Autor y año de publicación</i>	<i>Estudio</i>	<i>Tipo de tratamiento</i>	<i>Resultado</i>
Resnick y Washton, 1978 ⁵⁵	Seguimiento retrospectivo	Naltrexona	A mayor duración de la abstinencia previa, mejor pronóstico
Szapocznik y Ladner, 1977 ³⁴	Revisión de estudios: número previo de intentos de deshabituación	Metadona	No concluyente
Kosten et al., 1986 ²⁸	Seguimiento de 2,5 años	Varios	A mayor número de intentos previos, mejor pronóstico
Sansone, 1980 ⁵⁷ Landabaso et al., 1996 ²⁸ Elizagarate et al., 2001 ¹⁰⁶	Seguimiento Seguimiento de 3 años Seguimiento	Varios Antagonistas Naltrexona	Si acude de nuevos al mismo tratamiento tras una recaída, mejor pronóstico

peor pronóstico del paciente alcohólico⁶³ se ha puesto en relación con una probable mayor incidencia y gravedad de patología psiquiátrica: diagnósticos más frecuentes de trastorno límite y antisocial de personalidad⁶⁴ y riesgo más elevado de depresión y de suicidio, con peor respuesta al tratamiento⁶¹.

Respecto al consumo de otras sustancias conviene considerar que su tasa de empleo entre adictos a opiáceos es alta⁷⁷⁻⁷⁹. El consumo de benzodiazepinas (BZP) es muy elevado; cerca del 90 % de los dependientes de heroína de este estudio⁸⁰ han consumido BZP en el año previo como droga principal (52 %) o como sustitutivo (35 %). Otros⁸¹ hablan del 44,8 % de los pacientes adictos a heroína los que consumen además psicotropos y un 31,1 % BZP de manera habitual. Datos similares aportan otros estudios⁸², con un 51 % de adictos a heroína consumiendo además cannabis y el 7 % empleando BZD no prescritas. Dicho policonsumo se asocia con mayor riesgo para la salud del sujeto, en especial con el número de sobredosis⁸³, y la elección de una u otra sustancia viene en parte condicionada por los rasgos de personalidad del sujeto; por ejemplo, los ansiosos parecen preferir alcohol y cannabis⁸⁴. Es elevada la tasa de utilización de cocaína entre sujetos de programa de metadona⁸⁵, y se ha señalado su valor como predictor negativo en áreas tan diversas como exposición a la violencia, aumento de la actividad criminal^{85,86}, tendencia de nuevo al estilo de vida adictivo, aumento del gasto de dinero y abuso de otras sustancias, entre ellas opiáceos ilegales. En una muestra de pacientes en programa de mantenimiento con metadona el uso frecuente de cocaína fue un factor predictor de abandono precoz⁸⁷. Otros autores también inciden en la importancia del abuso de cocaína como factor predictor de recaída en el consumo de opiáceos en pacientes en programa de mantenimiento con metadona⁸⁸. Similares hallazgos se encuentran en otras investigaciones^{89,90}, quienes señalan a la cocaína como la sustancia más empleada entre los adictos a heroína, y como aparece una mayor proporción de psicopatología y marcadores de virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) entre quienes consumen cocaína⁹¹. Sin embargo, otros estudios arrojan resultados contradictorios en este respecto, y así en pacientes en mantenimiento con metadona sometidos a programas con características y diseños diferentes no se encontró que el uso previo de cocaína modificase de forma significativa la retención en el programa⁹².

No obstante, se debe tener en cuenta que el consumo de ciertas sustancias es frecuente entre sujetos con patología psiquiátrica, no sólo entre adictos a opiáceos.

En relación con estos consumos, se admite también un peor pronóstico valorado por medio de tasas de retención y efectividad del tratamiento entre quienes son politoxicómanos, incluyéndose en esta denominación el empleo de alcohol^{44,72,73}. En España se ha encontrado que la adicción a cocaína establece un peor pronóstico respecto al programa de deshabituación con naltrexona². De forma paradójica se ha señalado el consumo de benzodiazepinas como el único factor significativamente relacionado con

una menor tasa de recaída en el consumo de opiáceos a los 6 meses de tratamiento en el programa de mantenimiento con metadona, resultado que los autores intentan explicar en el contexto de un modelo de automedicación⁸⁸.

MATERIAL Y MÉTODOS

Objetivos e hipótesis de trabajo

Tomando como referencia de efectividad del tratamiento la probabilidad de supervivencia para un tiempo t , se pretende estudiar la utilidad como factores pronósticos de diversas variables relacionadas con la historia previa de consumo de opiáceos (vía de administración, cantidad de sustancias consumida, edad de inicio en la adicción, tiempo de consumo, abuso de otras sustancias).

Como hipótesis de trabajo, por tanto, se admite la siguiente para cada una de las variables estudiadas: se observan diferencias en cuanto a la evolución en el tratamiento, determinadas por la presencia o ausencia de determinada cualidad referente a la historia previa de consumo.

Metodología y técnicas descriptivas

Se trata de un estudio observacional retrospectivo, con diseño de un grupo de tratamiento sin grupo control (tipo serie de casos, de direccionalidad anterógrada y de temporalidad mixta⁹³). La recogida de datos se llevó a cabo mediante un protocolo estructurado de recogida de datos clínicos^{94,95}.

El análisis estadístico se basa en el empleo de técnicas descriptivas e inferenciales. Mediante las primeras se describe la muestra poblacional, utilizando parámetros adecuados (media aritmética y desviación estándar en variables cuantitativas, y frecuencias relativas y absolutas en variables cualitativas). Las técnicas de supervivencia centran el estudio inferencial. En ellas, el tiempo se considera como variable dependiente, y las variables contempladas en el estudio, como independientes. Las técnicas de supervivencia pretenden establecer la probabilidad de sobrevivir en un determinado tratamiento a lo largo del tiempo^{96,99}. Se adaptan mejor así al factor temporal, respetando más satisfactoriamente la peculiar distribución de la muestra a lo largo del proceso y el tiempo (curva de supervivencia)^{76,100}. Estas técnicas permiten definir la efectividad del tratamiento o retención como la probabilidad de supervivencia al menos durante un tiempo t para un sujeto que empieza tratamiento.

Tradicionalmente se ha venido empleando la técnica estadística de la chi cuadrado para comparar el comportamiento de las diferentes categorías de una variable independiente cualitativa respecto de otra variable dependiente también cualitativa. Dicho procedimiento permite afrontar la hipótesis nula de la no existencia de diferencias significativas entre los valores categóricos de una determinada variable respecto a otra. Este tipo de es-

tudio estadístico, no obstante, no es el más adecuado para comparativas en las que interviene el factor temporal. En su lugar la prueba de Mantel-Cox es el equivalente en las técnicas de supervivencia de la prueba de la chi cuadrado para tablas de contingencia^{100,101}.

Muestra

La población del estudio está compuesta por todos aquellos pacientes con diagnóstico de trastorno por dependencia de opiáceos (ítem F 11.2, de la Clasificación Internacional de las Enfermedades [CIE-10])¹⁰² que entre los años 1991-1995 acuden de forma consecutiva a la consulta de naltrexona del Hospital Ramón y Cajal de Madrid solicitando voluntariamente su ingreso en dicho programa. El número total de la muestra es de 945 pacientes. Como criterios de exclusión se establecieron el embarazo, la lactancia y las contraindicaciones formales al fármaco.

Se considera período de retención el seguimiento correcto del paciente según las citas pautadas y en estado de abstinencia. El inicio del período de retención viene marcado por la toma de la primera dosis completa de naltrexona tras cualquier tipo de desintoxicación previa. El final del mismo está señalado por la fecha de alta, pudiendo ser varias las causas de alta (alta médica, muerte, abandono, etc.).

La dificultad para la recogida de datos (ante la peculiaridad de la población) y el proceso constante de adap-

tación del protocolo a las nuevas investigaciones condicionan la recogida de datos, circunstancias que se han tenido en cuenta para el análisis estadístico.

El perfil del usuario (n=945) es el de un sujeto varón (84,4% de la muestra) de 27,4 años de edad (DE: 4,9) de raza mayoritariamente caucásica (99,2%). La mayor parte de los pacientes están solteros (73,9%) y conviven con sus familias de origen (79,4%). El mayor porcentaje de la población se declara inactiva y sin derecho a subsidio ni pensión (52,1%); se trata de una población habituada a trabajar en su mayor parte como obreros (44,1%) o empleados (50%), siendo su nivel escolar básico en el 22,9%.

En el momento de su primera visita el 98,9% de los sujetos se encontraban activos en su consumo de heroína, con una dosis media diaria de 0,67 g (DE: 0,6), empleando formas inhaladas o fumadas de sustancia en el 57,6% de los casos (el resto, 42,4%, utilizaba la vía intravenosa como principal en su hábito). No se observa gran variación en cuanto a la vía de consumo previa y actual. La edad media en la cual se inició el consumo es de 19,42 años (DE: 4,2). Como media, los sujetos llevan 7,16 años consumiendo heroína (DE: 4,4).

Cerca de un 64,4% de los sujetos reconocen el consumo de cocaína concomitante durante los últimos 6 meses, en su mayor parte (56,3%) por vía intravenosa acompañando a la heroína. Entre quienes consumen, la media de cocaína diaria administrada es de 0,68 (DE: 0,57), y se iniciaron en este consumo con 19,1 años como

TABLA 4. Significación estadística. Supervivencia (Mantel-Cox) al año

Variable	Categoría	Med.	% Sv	M-C	gl	Sign.	n
Vía actual de consumo de heroína	Intravenosa	151	30,69	0,00	1	0,9841	923
	Fumada/inhalada	164	31,58				
Vía previa de consumo de heroína	Intravenosa	124	27,03	11,89	1	0,0006	945
	Fumada/inhalada	197	36,82				
Edad de inicio de consumo de heroína	< 17 años	131	26,10	8,90	2	0,0117	912
	18-25 años	182	34,60				
	> 25 años	124	26,00				
Tiempo de consumo de heroína	< 7 años	197	34,83	14,69	2	0,0006	912
	7-15 años	133	27,51				
	> 15 años	77	21,15				
Cantidad de heroína	< 1 g/día	161	31,75	3,50	1	0,0614	845
	< 1 g/día	93	25,58				
Policonsumos	No (sólo heroína)	280	50,00	3,89	1	0,0487	747
	Sí	151	30,38				
Consumo de cocaína	No	180	35,81	2,96	1	0,0852	831
	Sí	147	30,47				
Consumo de cannabis	No	158	32,24	0,19	1	0,6656	729
	Sí	168	33,13				
Consumo de estimulantes	No	161	32,34	0,29	1	0,5922	495
	Sí	168	28,81				
Consumo de alcohol	No	147	31,41	1,47	1	0,2256	552
	Sí	185	33,80				
Consumo de benzodiazepinas	No	234	42,01	11,68	1	0,0006	414
	Sí	130	24,90				

Med.: mediana del tiempo en retención; % Sv: probabilidad de supervivencia; M-C: estadístico de contraste de Mantel-Cox; gl: grados de libertad; Sign.: significación estadística; n: sujetos que informan sobre la variable.

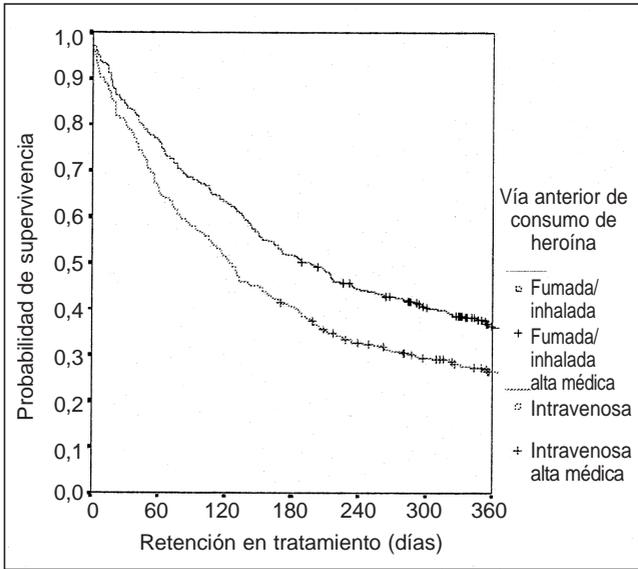


Figura 1. Vía de administración de la heroína.

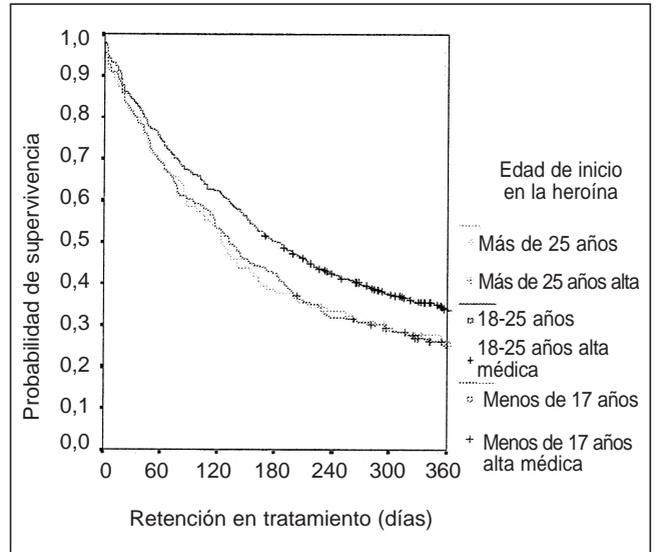


Figura 3. Edad de inicio en la heroína.

media (DE: 4,1). En relación con otras sustancias, el 45,5% consume de manera regular cannabis, el 59,2% benzodiazepinas y el 65,4%, alcohol.

RESULTADOS

El análisis de las diferentes variables estudiadas como indicadores de gravedad de la historia de consumos previos señala la significación estadística de una buena parte de las mismas (tabla 4) en función de la tasa de retención o probabilidad de supervivencia (figs. 1 a 7).

Se establecen como variables predictivas de la evolución: la vía habitual de consumo de heroína (mayor pro-

babilidad de supervivencia entre quienes consumen preferentemente por vía fumada o inhalada), con significación estadística de $p=0,0006$; el tiempo de historia de consumo, con peores tasas de retención para consumos crónicos ($p=0,0006$); la edad de inicio en el mismo, cuyos extremos etarios señalan peor pronóstico ($p=0,0117$), y el consumo concomitante de otras sustancias en general, con peor pronóstico que aquellos que sólo toman benzodiazepinas ($p=0,0487$) en particular si toman benzodiazepinas ($p=0,0006$) y rozando la significación estadística si toman cocaína ($p=0,0852$), pero no ocurre así con el alcohol, ni con el cannabis, ni con los estimulantes.

La vía actual de consumo no establece diferencias significativas en cuanto a probabilidad de supervivencia

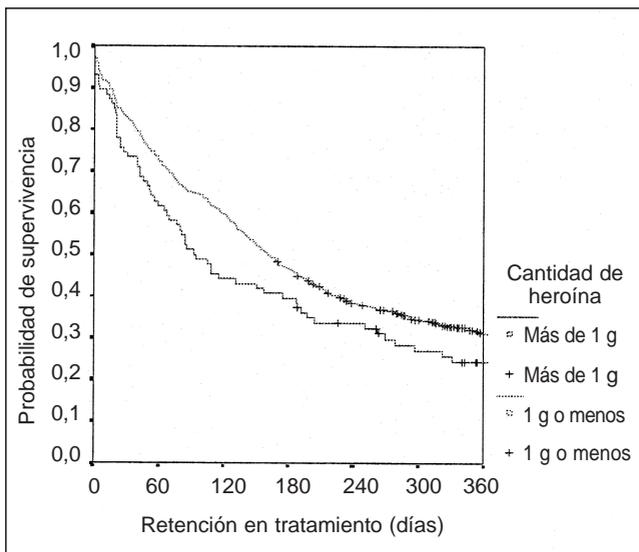


Figura 2. Cantidad de heroína.

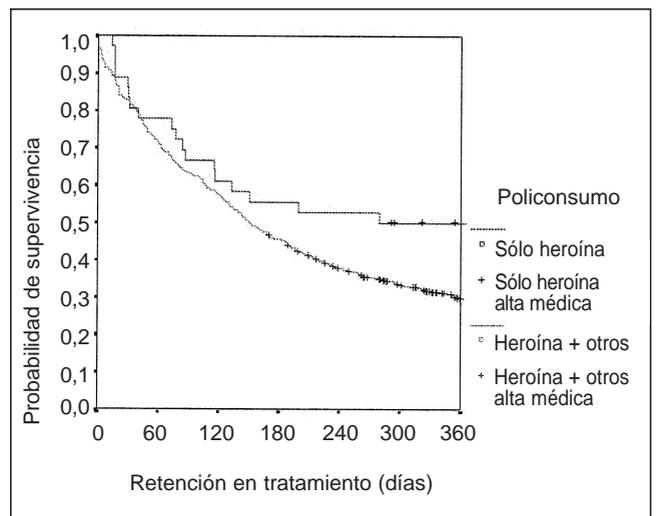


Figura 4. Policonsumo.

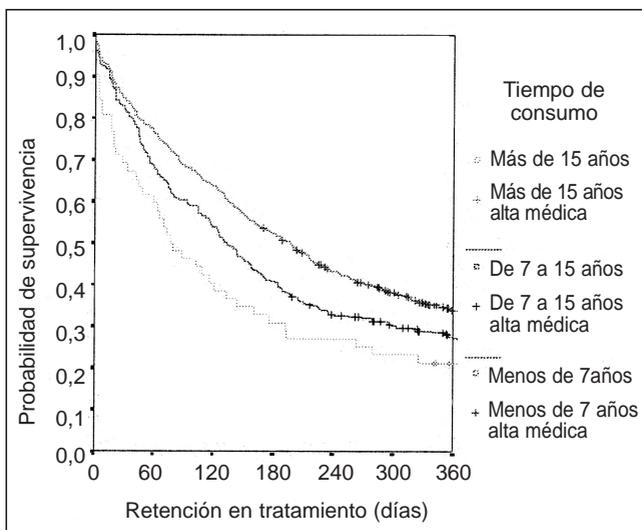


Figura 5. Tiempo de consumo.

($p=0,9841$). Respecto a la cantidad de sustancia empleada previamente al inicio del tratamiento, se roza la significación estadística en cuanto al mejor pronóstico asociable a dosis bajas de consumo ($p=0,0614$).

DISCUSIÓN

Pese al considerable tamaño de la muestra y a la prolongada duración del seguimiento, se puede criticar metodológicamente la ausencia de un grupo control; sin embargo, la revisión de estudios similares muestra que este defecto es casi inevitable en este tipo de estudios por motivos metodológicos, éticos y politicosanitarios. Tampoco hay que olvidar que los resultados proceden de una muestra de pacientes exclusivamente tratados con

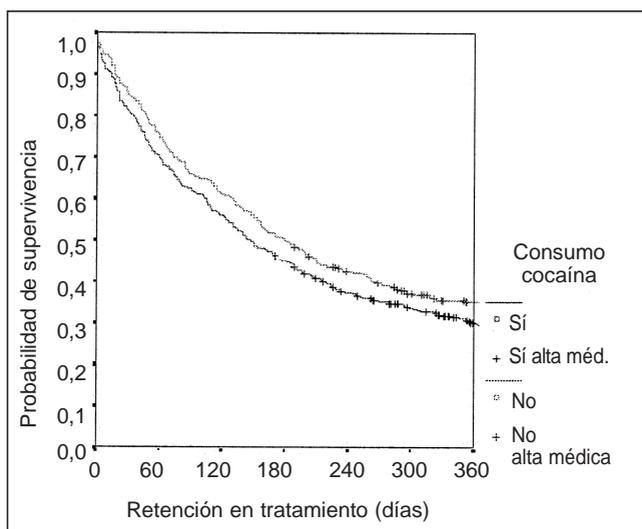


Figura 6. Consumo de cocaína.

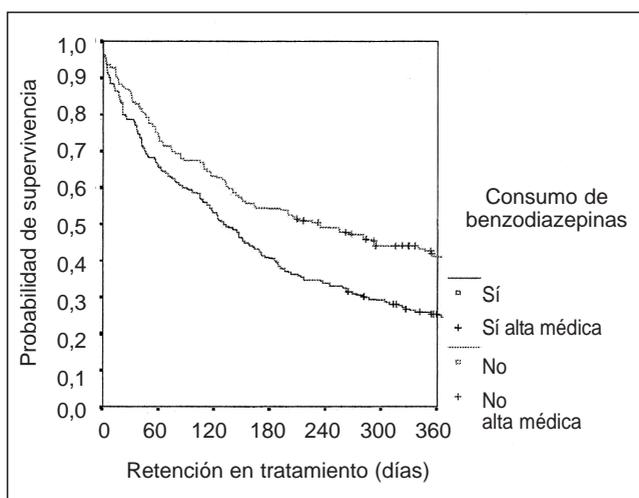


Figura 7. Consumo de benzodiazepinas.

naltrexona. Los pacientes de este estudio proceden de varias áreas de Madrid, pero se aglutinan en torno a la consulta de toxicomanías de un solo hospital. La prolongación del estudio en el tiempo supone incluir perfiles y patrones de consumo diversos, marcadas en parte por sucesivas políticas sanitarias, a veces dispares. Ello contribuye a la heterogeneidad de la muestra.

La posibilidad de generalizar los resultados requiere que el perfil del usuario sea representativo de la población más amplia posible de heroinómanos. El perfil de sujeto aquí expuesto coincide en lo sustancial con los datos referidos por otras publicaciones del entorno^{25,45,58,103-105}, por lo que las conclusiones pueden ser válidas al menos para el entorno nacional.

De los resultados encontrados cabe comentar los siguientes aspectos. Se confirma, por un lado, que la cantidad de heroína consumida en los meses previos establece un valor pronóstico en el tratamiento. Cantidades superiores a 1 g/día suponen una tendencia hacia la significación estadística de una peor evolución en la terapia, con mayor tasa de abandonos. Coincide este hallazgo con lo expuesto mayoritariamente en la literatura^{40,45,55}. En cuanto a la vía de consumo, si bien la vía actual no resulta predictora de evolución, sí lo hace la vía habitual. Quienes durante su adicción han empleado siempre la vía fumada o inhalada responden mejor al tratamiento, con mayores tasas de supervivencia. El hecho de que la vía actual (la inmediatamente previa a la solicitud del tratamiento) no ofrezca ese valor predictivo podría deberse a la percepción por parte del sujeto del empleo de vía intravenosa como de más peligro (hay que recordar la alta prevalencia de VIH en España motivada por ese hábito de consumo), actuando como motivador para la solicitud de tratamiento. La vía de consumo como factor predictivo ya había sido expuesta anteriormente¹⁸ en los mismos términos a los aquí comentados.

La edad de inicio en el consumo de opiáceos marca claramente el pronóstico en la terapia. Los estudios pre-

vios, escasos en este punto, presentaban datos opuestos, con mejor pronóstico³⁴ para inicios tempranos y para inicios tardíos⁵⁵. Como resultado de este estudio son precisamente las edades de inicio intermedias las que mejor evolución han tenido. Así, quienes se iniciaron muy tempranamente en el consumo (menores de 17 años) o de manera tardía (más de 25 años) presentan menores tasas de supervivencia. Estos resultados parecen ser consecuentes con la experiencia clínica y reflejarían aspectos más caracteriales, de personalidad y de estilo de vida de los sujetos consumidores.

De forma coincidente con la mayoría de las publicaciones previas^{11,48-50,53,70,106}, el tiempo de consumo se sitúa como factor predictor de retención en tratamiento. Consumos relativamente recientes, con poca repercusión en otras variables (sociales, legales, orgánicas, etc.) actúan como escasamente motivadores para la terapia. Consumos ya crónicos, con grave deterioro en estas áreas y/o marcados rasgos patológicos de personalidad también tendrían un peor resultado en la terapia. El tiempo de consumo podría actuar, por tanto, como factor determinante en la retención, en tanto haya supuesto para el sujeto suficiente daño en áreas diversas como para reaccionar ante él, pero aún no tan grave deterioro como para haber establecido un estilo de vida adictivo crónico.

El consumo de otras sustancias supone claramente un peor pronóstico en la evolución. Coinciden los datos, por tanto, con la mayor parte de los referidos en estudios previos^{2,87-90}. Parece evidente que el uso de otras sustancias, con todas las connotaciones que supone, pueda influir en la evolución de los pacientes. En concreto el consumo de cocaína y benzodiazepinas actúa de manera independiente como factor pronóstico de mala evolución, a diferencia de lo encontrado por otros autores⁸⁸. En el caso particular del consumo de alcohol cabe destacar que aun cuando las diferencias al año no son significativas entre quienes consumen alcohol y quienes no lo hacen, la tendencia a lo largo del tiempo⁷ señala que, si bien al principio (6 meses) la evolución era mejor entre quienes consumían alcohol, con el paso del tiempo el grupo de quienes continuaban con el consumo iban progresivamente empeorando su pronóstico (y mejorando el de los abstinentes). Estos datos apoyarían la idea de la interrelación entre el consumo de opiáceos y el de alcohol, de tal manera que los iniciales efectos de la abstinencia de opiáceos se corregirían con un aumento en el uso de alcohol (disminuyendo éste a medida que el tratamiento provocara la regulación neuroquímica y desaparecieran los efectos de la abstinencia). En esta última fase el mantenimiento del consumo de alcohol pasaría ya a suponer factor pronóstico de mala evolución.

CONCLUSIONES

Determinadas características de la adicción, como la dosis de opiáceo, la duración de la dependencia, la vía previa de consumo, la edad de inicio y el consumo de otras sustancias tienen valor pronóstico en la evolución

en el tratamiento, según se deduce de los datos analizados. Algunos de estos resultados confirman la opinión mayoritaria expuesta en la literatura; otros proponen cierta novedad o el apoyo a hipótesis menos estudiadas. No obstante, estos factores pronósticos deben ser ponderados de forma cautelosa como recomiendan Greenfield et al.⁸⁷, que a pesar de constatar el valor pronóstico de los indicadores de severidad de la adicción *a priori* evidencian que la disposición de programas adaptados a las necesidades del grupo de adictos con dependencias más severas ayudaría a neutralizar el peso de los factores habitualmente considerados como predictores de mala evolución. Dicho efecto podría explicarse, según dichos autores⁸⁷, por una mayor accesibilidad al tratamiento, con un menor coste y menos tiempo invertido en el desplazamiento. Posteriores estudios con modelos estadísticos más potentes (regresión multivariante, etc.) pueden facilitar la comprensión de la importancia pronóstica de la historia adictiva para la evolución del tratamiento.

BIBLIOGRAFÍA

1. Madoz-Gúrpide A, Ochoa E, Salvador E, Baca-García E. Definición del perfil de indicación de los programas de naltrexona en la adicción a opiáceos: aplicación clínica de las técnicas de análisis de supervivencia. *Adicciones* 2003; 15(1): 57-76.
2. Ochoa E, Arias F, Somoza JC, López-Ibor JJ. Tratamiento con naltrexona en dependientes de opiáceos: 2 años y medio de seguimiento. *Arch Neurobiol* 1992;55:224-7.
3. Magura S, Nwakeze PC, Demsky SY. Pre and in-treatment predictors of retention in methadone treatment using survival analysis. *Addiction* 1998;93(1):51-60.
4. Trujols J, Tejero A, Pérez de los Cobos J, Casas M. Determinantes situacionales del consumo de heroína en sujetos dependientes de opiáceos: una aproximación psicométrica. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1997;25(6):363-8.
5. Kirchmayer U, Davoli M, Verster A. Naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001333.
6. Vaillant GE. A twelve-year follow-up of New York narcotic addicts. *Arch Gen Psychiatry* 1966;15:573-609.
7. Madoz-Gúrpide A. Efectividad de la naltrexona en la dependencia de opiáceos. Factores pronósticos. Tesis doctoral. Universidad de Alcalá (Madrid), 2002.
8. Goldstein A. Heroin addiction: sequential treatment employing pharmacologic supports. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33:353-8.
9. McGlothlin WH, Anglin MD. Long-term follow-up of clients of high- and low-dose methadone programs. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:1055-63.
10. Peachey JE, Franklin T. Methadone treatment of opiate dependence in Canada. *Br J Addict* 1985;80:291-9.
11. Shufman EN, Porat S, Witztum E, Gandacu D, Bar Hamburger R, Ginath Y. The efficacy of naltrexone in preventing reabuse of heroin after detoxification. *Biol Psychiatry* 1994;35(12):935-45.
12. Greene MH, Brown BS, DuPont RL. Controlling the abuse of illicit methadone. Washington: *Arch Gen Psychiatry* 1975; 32:221-6.
13. Newman RG. Methadone treatment. Defining and evaluation success. *N Eng J Med* 1987;317:447-50.

14. Schecter AJ, Friedman JG, Grossman DJ. Clinical use of naltrexone (EN-1639A). Part I: Safety and efficacy in pilot studies. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1974;1:253-69.
15. Joe GW, Lloyd MR, Simpson DD, Singh BK. Recidivism among opioid addicts after drug treatment: an analysis by race and tenure in treatment. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1982;9:371-82.
16. Osborn E, Grey C, Reznikoff M. Psychosocial adjustment, modality choice, and outcome in naltrexone versus methadone treatment. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1986;12(4):383-8.
17. Hollister LE, Schwinn RL, Kasper P. Naltrexone treatment of opiate-dependent persons. *Drug Alcohol Depend* 1977;2:203-9.
18. Arias F, López-Ibor JJ, Ochoa E. Predictores evolutivos en un programa de mantenimiento con naltrexona. *Adicciones* 1996;8:479-500.
19. Warner EA, Kosten TR, O'Connor PG. Pharmacotherapy for opioid and cocaine abuse. *Med Clin North Am* 1997;81:909-25.
20. Tennant FS, Rawson RA, Cohen AJ, Mann A. Clinical experience with naltrexone in suburban opioid addicts. *J Clin Psychiatry* 1984;45:42-5.
21. Greenstein RA, Arndt IC, McLellan AT, O'Brien CP, Evans B. Naltrexone: a clinical perspective. *J Clin Psychiatry* 1984;45:25-8.
22. Ochoa E, Arias F, Somoza JC, Vicente N, Jordá L. Retención en un programa de mantenimiento con naltrexona: 2 años de seguimiento. *Adicciones* 1992;4(3):207-14.
23. Secades Villa R, Fernández Rodríguez R, Fernández Hermida JR. Factores asociados a la retención de heroinómanos en un programa libre de drogas. *Adicciones* 1998;10(1):53-8.
24. Bell JR, Young MR, Masterman SC, Morris A, Mattick RP, Bammer G. A pilot study of naltrexone-accelerated detoxification in opioid dependence. *Med J Aust* 1999;171(1):26-30.
25. Fernández Miranda JJ. Efectividad de los programas de mantenimiento con metadona. Una revisión de los resultados de los estudios de evaluación. *Med Clin* 2001;116(4):150-4.
26. Fernández Miranda JJ, González García-Portilla MP, Sáiz Martínez PA, Gutiérrez Cienfuegos E, Bobes García J. Retención a los 6 años en un programa de mantenimiento con metadona y variables relacionadas. *Rev Esp Drogodep* 2001;26(1):43-56.
27. Allison M, Hubbard RL. Drug abuse treatment process: a review of the literature. *Int J Addict* 1985;20:1321-45.
28. Kosten TR, Rounsaville BJ, Kleber HD. A 2,5-year follow-up of treatment retention and reentry among opioid addicts. *J Subst Abuse Treat* 1986;3:181-9.
29. Rounsaville BJ, Kosten TR, Kleber HD. The antecedents and benefits of achieving abstinence in opioid addicts: a 2.5-year follow-up study. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1987;13:213-29.
30. Ochoa E, Arias F, Ciudad A, Martín MJ. Deshabituación con naltrexona en la dependencia de opiáceos: un estudio evolutivo. *Rev Esp Drogodep* 1993;18:233-46.
31. García-Alonso F, Gutiérrez M, San L. A multicentre study to introduce naltrexone for opiate dependence in Spain. *Drug Alcohol Depend* 1989;23:117-21.
32. Dole VP, Nyswander ME. A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction. *JAMA* 1965;193:80-4.
33. McLellan AT, Luborsky L, Woody GE, Kron R. Are the «addiction-related» problems of substance abusers really related? *J Nerv Ment Dis* 1981;169:232-9.
34. Szapocznick J, Ladner R. Factors related to successful retention in methadone maintenance: a review. *Int J Addict* 1977;12:1067-85.
35. Simpson DD, Savage LJ, Lloyd MR. Follow-up evaluation of treatment of drug abuse during 1969 to 1972. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:772-80.
36. Simpson DD, Sells SB. Effectiveness of treatment for drug abuse: An overview of the DARP research program. *Adv Alcohol Drug Abuse* 1982;2:2-29.
37. McCaul ME, Svikis DS, Moore RD. Predictors of outpatient treatment retention: patient versus substance use characteristics. *Drug Alcohol Depend* 2001;62(1):9-17.
38. Brewer DD, Catalano RF, Haggerty K, Gaaney RR, Fleming CB. A meta-analysis of predictors of continued drug use during and after treatment for opiate addiction. *Addiction* 1998;93:73-92.
39. Arias Horcajadas F, Ochoa Mangado E. Retención en los programas de deshabituación con naltrexona. En: Ochoa Mangado E, editor. *Antagonistas opiáceos en las dependencias. Clínica de la Naltrexona*. Barcelona: Ars Medica, 2001.
40. Capone T, Brahen L, Condren R, Kordal N, Melchionda R, Peterson M. Retention and outcome in a narcotic antagonist treatment program. *J Clin Psychol* 1986;42:825-33.
41. Iguchi MY, Stitzer ML. Predictors of opiate drug abuse during a 90-day methadone detoxification. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1991;17(3):279-94.
42. Simpson DD, Savage LJ, Lloyd MR. Follow-up evaluation of treatment of drug abuse during 1969 to 1972. *Arch Gen Psychiatry* 1979;36:772-80.
43. Resnick RB, Washton AM, Thomas MA, Kestenbaum RS. Naltrexone in the treatment of opiate dependence. *Int Chall Drug Abuse* 1978;32:321-32.
44. Babst DV, Chambers CD, Warner A. Patient characteristics associated with retention in a methadone maintenance program. *Br J Addict* 1971;66:195-204.
45. Bedate J, Bobes J, Ochoa E, Solé J. Evaluación del tratamiento de los heroinómanos con naltrexona. Estudio multicéntrico. *Avances en drogodependencias*. Ediciones en Neurociencias 1995;129-60.
46. Vaillant GE. A 20-year follow-up of New York narcotic addicts. *Arch Gen Psychiatry* 1973;29:237-41.
47. Arias Horcajadas F. *Trastornos psiquiátricos en dependientes de opiáceos en tratamiento de mantenimiento con naltrexona*. Tesis doctoral. Alcalá de Henares, 1995.
48. Oppenheimer E, Stimson GV, Thorley A. Seven-year follow-up of heroin addicts: abstinence and continued use compared. *Br Med J* 1979;2(6191):627-30.
49. Del Río M, Mino A, Perneger TV. Predictors of patient retention in a newly established methadone maintenance treatment programme. *Addiction* 1997;92(10):1353-60.
50. Comas Arnau D, García Martín E, Roldán Inchusta G. Políticas sobre drogas a partir de los resultados de un estudio longitudinal retrospectivo de adictos a la heroína (1982-1992). *Adicciones* 1996;8(1):75-89.
51. Hser YI, Hoffman V, Grella CE, Anglin MD. A 33-year follow-up of narcotics addicts. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:503-8.
52. Resnick R, Aronoff M, Lonborg G. Clinical efficacy of naltrexone: a one year follow up. *NIDA Res Monogr* 1976(9):114-7.
53. Apodaca I, Montejo E, Lejardi N, Moreno A, Aresti A, Duque J, et al. Características de los toxicómanos que no inician o interrumpen tempranamente el tratamiento. *Adicciones* 1995;7:159-67.

54. Elizarrárate E, Gutiérrez M, Fernández C, Figuerido JL, González-Pinto A, Jiménez JM. Antagonización rápida de opiáceos: eficacia en una muestra de 91 pacientes. *Psiquiatría.COM* [revista electrónica] 1998 diciembre [citado 05/05/03];2(4):[27 pantallas]. URL: http://www.psiquiatria.com/psiquiatria/vol2num4/art_4.htm.
55. Resnick RB, Washton AM. Clinical outcome with naltrexone. *Ann N Y Acad Sci* 1978;311:241-6.
56. Ling W, Wesson DR. Naltrexone treatment for addicted health-care professionals: a collaborative private practice experience. *J Clin Psychiatry* 1984;45:46-8.
57. Sansone J. Retention patterns in a therapeutic community for the treatment of drug abuse. *Int J Addict* 1980;15(5): 711-36.
58. Landabaso MA, Fernández B, Sanz J, Ruiz de Apodanca J, Pérez B, Gutiérrez-Fraile M. Estudio de la evolución (1990-1993) de adictos a opiáceos en programas de antagonistas. *Adicciones* 1996;8(1):67-74.
59. Kreek MJ. Medical complications in methadone patients. *Ann N Y Acad Sci* 1978;110:34.
60. Dole VP, Joseph HJ. Long term outcome of patients treated with methadone maintenance. *Ann NY Acad Sci* 1978; 311:181-9.
61. Kaufman E. The relationship of alcoholism and alcohol abuse to the abuse of other drugs. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1982;9:1-17.
62. Maddux JF, Desmond DP. Residence relocation inhibits opioid dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:1313-7.
63. Rounsaville BJ, Weisman MM, Wilbur CH, Kleber HD. Identifying alcoholism in treated opiate addicts. *Am J Psychiatry* 1983;140:764-6.
64. Cushman P Jr. Alcohol and opioids: possible interactions of clinical importance. *Adv Alcohol Subst Abuse* 1987;6: 33-46.
65. Arias F, López Ibor JJ, Ochoa E. Comorbilidad psiquiátrica en dependientes de opiáceos en tratamientos con naltrexona. *Adicciones* 1997;9(2):235-53.
66. Jackson G, Korts D, Hambury R. Alcohol consumption in persons on methadone maintenance therapy. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1982;9:69-76.
67. Stimmel B, Cohen M, Hanbury R. Alcoholism and polydrug abuse in persons on methadone maintenance. *Ann N Y Acad Sci* 1978;311:99-109.
68. Marcovici M, McLellan AT, O'Brien CP, Rosenzweig J. Risk for alcoholism and methadone treatment. A longitudinal study. *J Nerv Ment Dis* 1980;168:556-8.
69. Belenko S. Alcohol abuse by heroin addicts: review of research findings and issues. *Int J Addict* 1979;14(7): 965-75.
70. Hser YI, Anglin MD, Powers K. A 24-year follow-up of California narcotics addicts. *Arch Gen Psychiatry* 1993; 50:577-84.
71. Ochoa E, Arias F. Consumo de alcohol en dependientes de opiáceos en tratamiento con naltrexona. *Actas Esp Psiquiatr* 2000;28(4):239-49.
72. Senay EC. Methadone maintenance treatment. *Int J Addict* 1985;20:803-21.
73. Simpson DD, Joe GW, Lehman WE, Sells SB. Addiction careers: etiology, treatment and 12-year follow-up outcomes. *J Drug Issues* 1986;16:107-21.
74. Rounsaville BJ, Weissman MM, Kleber HD. The significance of alcoholism in treated opiate addicts. *J Nerv Ment Dis* 1982;170:479-88.
75. Stimmel B, Goldberg J, Cohen M, Rotkopf E. Detoxification from methadone maintenance: Risk factors associated with relapse to narcotic use. *Ann N Y Acad Sci* 1978; 358:173-80.
76. Ling W, Wesson DR, Charuvastra C, Klett CJ. A controlled trial comparing buprenorphine and methadone maintenance in opioid dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53(5):401-7.
77. Darke S, Hall W. Levels and correlates of polydrug use among heroin users and regular amphetamine users. *Drug Alcohol Depend* 1995;39:231-5.
78. Kiddorf M, Brooner RK, King VL, Chutuape MA, Stitzer ML. Concurrent validity of cocaine and sedative dependence diagnoses in opioid-dependent outpatients. *Drug Alcohol Depend* 1996;42:117-23.
79. San Narciso GI, Carreño JE, Pérez SF, Álvarez CE, González MP, Bobes J. Evolución de los trastornos de personalidad evaluados mediante el IPDE en una muestra de pacientes heroínómanos en tratamiento con naltrexona. *Adicciones* 1998;10(1):7-21.
80. Perera KM, Tulley M, Jenner FA. The use of benzodiazepines among drug addicts. *Br J Addict* 1987;82:511-5.
81. Schmidt LG, Müller-Oerlinghausen B, Schlünder M, Seidel M, Platt WE. Benzodiazepines and barbiturates in chronic alcoholics and opiate addicts: an epidemiological study of hospitalized addicts. *Oestch Med Wschr* 1987; 112:1849-54.
82. DuPont RL, Saylor KE. Marijuana and benzodiazepines in patients receiving methadone treatment. *JAMA* 1989; 261(23):3409.
83. Darke S, Zador D. Fatal heroin overdose: a review. *Addiction* 1996;91:405-11.
84. Hobfoll SE, Segal B. A factor analytic study of the relationship of experience seeking and trait anxiety to drug use and reasons for drug abuse. *Int J Addict* 1983;18(4):448-9.
85. Strug DL, Hunt DE, Goldsmith DS, Lipton DS, Spunt B. Patterns of cocaine use among methadone clients. *Int J Addict* 1985;20:1163-75.
86. Nurco DN. A long term program of research on drug use and crime. *Subst Use Misuse* 1998;33(9):1817-37.
87. Greenfield L, Brady JV, Besteman KJ, De Smet A. Patient retention in mobile and fixed-site methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend* 1996;42(2):125-31.
88. Broers B, Giner F, Dumont P, Mino A. Inpatient opiate detoxification in Geneva: follow-up at 1 and 6 months. *Drug Alcohol Depend* 2000;58(1-2):85-92.
89. Hanbury R, Sturiano V, Cohen M, Stimmel B, Aguiillaume C. Cocaine use in persons on methadone maintenance. *Adv Alcohol Subst Abuse* 1986;6:97-106.
90. Nurco DN, Hanlon TE, Kinlock TW, Duszynski KR. Differential criminal patterns of narcotic addicts over an addiction career. *Criminology* 1988b;26:407-23.
91. Torrens M, San L, Peri JM, Olle JM. Cocaine abuse among heroin addicts in Spain. *Drug Alcohol Depend* 1991;27: 29-34.
92. Saxon AJ, Wells EA, Fleming C, Jackson TR, Calsyn DA. Pre-treatment characteristics, program philosophy and level of ancillary services as predictors of methadone maintenance treatment outcome. *Addiction* 1996;91(8): 1197-209.
93. Torrens M, Castillo C, Pérez Sola V. Retention in a low-threshold methadone maintenance program. *Drug Alcohol Depend* 1996;41(1):55-9.
94. Baca-García E, García A, Ochoa E. Historia psiquiátrica estructurada en la interconsulta hospitalaria a toxicomanías/sida. *Rev Esp Drogodepend* 1999;2481:60-70.
95. Baca-García E, Madoz-Gúrpide A. Protocolos de recogida de datos en una unidad de toxicomanías con «clínica de

- naltrexona». En: Ochoa Mangado E, editor. Antagonistas opiáceos en las dependencias. Clínica de la naltrexona. Barcelona: Ars Medica, 2001.
96. Allgulander C, Fisher LD. Survival analysis (or time to an event analysis), and the Cox regression model methods for longitudinal psychiatric research. *Acta Psychiatr Scand* 1986;74(6):529-35.
 97. Juez Martel P, Díez Vegas FJ. Probabilidad y estadística en Medicina. Madrid: Díaz de Santos, 1996.
 98. Nordstrom P, Samuelsson M, Asberg M. Survival analysis of suicide risk after attempted suicide. *Acta Psychiatr Scand* 1995;91(5):336-340.
 99. Ferrán Aranaz M. SPSS para Windows. Programación y análisis estadístico. Madrid: McGraw-Hill, 1997.
 100. Iraurgi I, Jiménez-Lerma JM, Herrera A, Murúa F, Gutiérrez M. Tasas de retención y consumo en un programa de antagonistas opiáceos. Un análisis de supervivencia. *Adicciones* 1997;9(1):7-21.
 101. Macía Antón MA, Lubín P, Rubio de Lemus P. *Psicología Matemática II*. Madrid: UNED, 1997.
 102. Clasificación Internacional de la Enfermedades. Décima revisión. Trastornos mentales y del comportamiento. Descripciones clínicas y pautas para el diagnóstico. Madrid: Meditor, 1993.
 103. Carreño JE, Bobes J, Brewer C, Álvarez CE, San Narciso GI, Bascarán MT, et al. 24-hour opiate detoxification an antagonist induction at home the «Asturian method»: a report on 1368 procedures. *Addict Biol* 2002; 7(2):243-50.
 104. Observatorio español sobre drogas, 2002.
 105. Gutiérrez M, Ballesteros J, González-Oliveros R, Ruiz J. Retention rates in two naltrexone programmes for heroin addicts in Vitoria, Spain. *Eur Psychiatry* 1995;10: 183-8.
 106. Elizagarate Zabala E, Dorado Martínez ML, Rodríguez Montes MJ. Seguimiento de un programa de naltrexona tras antagonización rápida de opiáceos. *Trastornos Adictivos* 2001;3(1):38-43.