El paciente heroinómano en el Hospital General

JOSÉ CADAFALCH
MIGUEL CASAS

CITRAN
Programa Sant Pau-Citran

PLAN NACIONAL
SOBRE DROGAS
Delegación del Gobierno para el Plan Nacional Sobre Drogas

Generalitat de Catalunya
Departament de Sanitat
i Seguretat Social

La revisión técnica de esta obra ha sido efectuada por el

Prof. DELFÍN ABELLA.

La coordinación del equipo de secretaría ha sido efectuada por

D.ª MARINA LAHOZ.



ISBN: 84-7670-348-1
NIPO: 351-92-008-7
Depósito Legal: S.S. 194/93
Imprime: DIDOT, S.A. - Nervión, 3-6º - Bilbao - Tel.: (94) 424 82 95

AUTORES

DELFÍN ABELLA. Médico.

Director del Servicio de Psiquiatría.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

LINA ABELLANAS. Psicólogo.

Unidad de Conductas Adictivas.
Programa SANT PAU-CITRAN.
Servicio de Psiquiatría.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

ORENCIO ALTIRRIBA. Médico.

Jefe de la Sección de Neonatología.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

FERRÁN BLANCAFORT. Psicólogo.

Unidad de Conductas Adictivas.
Programa SANT PAU-CITRAN.
Servicio de Psiquiatría.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

MANUEL BONASTRE. Médico.

Servicio de Medicina Interna.
Hospital Parc Taulí. Sabadell. (Barcelona).

LUIS CABERO. Médico.

Catedrático de Obstetricia y Ginecología. Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona.
Jefe del Servicio de Obstetricia y Ginecología.
Residencia Valle Hebron. Barcelona.

JOSÉ CADAFALCH. Médico.

Profesor Asociado de Medicina.
Jefe de la Sección de Patología Orgánica de la
Unidad de Conductas Adictivas.
Programa SANT PAU-CITRAN.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

MIGUEL CASAS. Médico.

Profesor Titular de Psiquiatría. Departamento de Psiquiatría.
Facultad de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela.
Coordinador de los Programas Docentes y de Investigación
de la Unidad de Conductas Adictivas.
Programa SANT PAU-CITRAN. Servicio de Psiquiatría.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

AGUSTÍN CASTRILLO. Médico.

Servicio de Anestesiología.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

JESÚS COLOMINA. Médico.

Servicio de Medicina Interna.
Hospital de Elda. Alicante.

PEDRO DOMINGO. Médico.

Sección de Patología Orgánica de la
Unidad de Conductas Adictivas.
Programa SANT PAU-CITRAN.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

PILAR DURO. Médico.

Unidad de Conductas Adictivas.
Programa SANT PAU-CITRAN.
Servicio de Psiquiatría.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

ESTHER FURIO. Psicólogo.

Unidad de Conductas Adictivas.
Programa SANT PAU-CITRAN.
Servicio de Psiquiatría.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

MONTSERRAT FUSTER. Médico.

Sección de Patología Orgánica.
Unidad de Conductas Adictivas.
Programa SANT PAU-CITRAN.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

JUANA GARCÍA. Médico.

Servicio de Anestesiología.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

JOSÉ MARÍA GATELL. Médico.

Profesor Titular de Medicina.
Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Clínico y Provincial. Barcelona.

CARLOS GIL. Médico.

Servicio de Anestesiología.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

JOSÉ GUARDIA. Médico.

Unidad de Conductas Adictivas.
Programa SANT PAU-CITRAN.
Servicio de Psiquiatría.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

MERCEDES GURGUI. Médico.

Profesor Asociado de Medicina.
Jefe de Sección de la Unidad de Enfermedades Infecciosas.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

EMILIA HERNÁNDEZ. Psicólogo.

Unidad de Conductas Adictivas.
Programa SANT PAU-CITRAN.
Servicio de Psiquiatría.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

JOAQUÍN LÓPEZ-CONTRERAS. Médico.

Servicio de Medicina Interna.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

ANTONIO LÓPEZ-NAVIDAD. Médico.

Servicio de Medicina Interna.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

JOSÉ MARÍA MIRO. Médico.

Servicio de Enfermedades Infecciosas.
Hospital Clínico y Provincial. Barcelona.

JUAN NOLLA. Médico.

Profesor Titular de Medicina.
Director del Servicio de Medicina Interna
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

MARÍA PASTORET. Psicólogo.

Unidad de Conductas Adictivas.
Programa SANT PAU-CITRAN.
Servicio de Psiquiatría.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

JOSÉ PÉREZ DE LOS COBOS. Médico.

Unidad de Conductas Adictivas.
Programa SANT PAU-CITRAN.
Servicio de Psiquiatría.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

CRISTINA PINET. Médico.

Unidad de Conductas Adictivas.
Programa SANT PAU-CITRAN.
Servicio de Psiquiatría.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

JOSÉ MARÍA QUERALTO. Médico.

Servicio de Bioquímica.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

ELISA RIBALTA. Médico.

Unidad de Conductas Adictivas.
Programa SANT PAU-CITRAN.
Servicio de Psiquiatría.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

JOSÉ RIS. Médico.

Sección de Patología Orgánica de la
Unidad de Conductas Adictivas.
Programa SANT PAU-CITRAN.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

ANTONIO RODRIGUEZ-LOPEZ.

Catedrático de Psiquiatría.
Facultad de Medicina.
Universidad de Santiago de Compostela.

XAVIER ROCA. Psicólogo.

Unidad de Conductas Adictivas.
Programa SANT PAU-CITRAN.
Servicio de Psiquiatría.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

DOMINGO RUIZ. Médico.

Servicio de Medicina Interna.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

ISABEL SALAZAR. Médico.

Profesor Ayudante.
Departamento de Psiquiatría.
Facultad de Medicina.
Universidad de Santiago de Compostela.

MARIA ANTONIA SAMBEAT. Médico.

Profesor Asociado de Medicina.
Servicio de Medicina Interna.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

MIGUEL SANTALO. Médico.

Servicio de Urgencias.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

ANTONIO TEJERO. Psicólogo.

Unidad de Conductas Adictivas.
Programa SANT PAU-CITRAN.
Servicio de Psiquiatría.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

ANA TERRADAS. Médico.

Unidad de Conductas Adictivas.
Programa SANT PAU-CITRAN.
Servicio de Psiquiatría.
Hospital de al Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

JOAN TRUJOLS. Psicólogo.

Unidad de Conductas Adictivas.
Programa SANT PAU-CITRAN.
Servicio de Psiquiatría.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

GUILLERMO VERGER. Médico.

Profesor Titular de Medicina.
Jefe de la Unidad de Enfermedades Infecciosas.
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.

INDICE

PRESENTACIÓN 17

PRÓLOGO. A. Rodríguez López 19

1. **TRATAMIENTO DEL PACIENTE HEROINÓMANO EN EL HOSPITAL GENERAL: Expectativas, recelos y temores** 21
   M. Casas, J. Cadafalch, J. Nolla, D. Abella.

2. **EL TRASTORNO POR DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS: Conceptos básicos que deben ser manejados por el personal del Hospital General no especializado en drogodependencias** 29
   M. Casas, P. Duro, J. Guardia.

3. **EL FENÓMENO DE LAS RECAÍDAS EN EL MARCO DEL PROCESO TERAPÉUTICO: ¿Debe ser considerada como recaída cualquier consumo de opiáceos en un paciente desintoxicado?** 43
   M. Casas, I. Salazar.

4. **LA ATENCIÓN DEL PACIENTE HEROINÓMANO EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS DE LOS HOSPITALES GENERALES: Breves consideraciones sobre una situación de conflicto permanente con reducida utilidad terapéutica** 53
   M. Casas, C. Pinet, J. Cadafalch.

5. **DROGODEPENDENCIAS, SIDA Y ÉTICA PROFESIONAL: El dilema de la confidencialidad** 59
   M. Casas.

6. **TRATAMIENTO DE DESINTOXICACIÓN DE OPIÁCEOS** 71
   E. Ribalta, A. Terradas, M. Casas.

7. **ASPECTOS PSICOLÓGICOS DE LA DESINTOXICACIÓN E INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS MÍNIMAS** 85
   J. Trujols, A. Tejero, L. Abellanas.

8. **PROGRAMAS DE MANTENIMIENTO CON AGONISTAS OPIÁCEOS (PMM)** 105
P. Duro, M. Casas.

9. **PROGRAMAS DE MANTENIMIENTO CON ANTAGONISTAS OPIÁCEOS (PMA)** 131
C. Pinet, M. Casas.

10. **DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS Y PSICOPATOLOGÍA CONCOMITANTE** 149
J. Pérez de los Cobos, M. Casas.

11. **PERSONALIDAD ANTISOCIAL Y ADICCIÓN A OPIÁCEOS: Repercusiones clínicas y asistenciales** 169
A. Tejero, F. Blancafort, M. Casas.

12. **EMBARAZO, PARTO Y PUERPERIO EN LA MUJER ADICTA A OPIÁCEOS** 189
P. Duro, M. Casas, L. Cabero.

13. **EFECTOS DE LA EXPOSICIÓN INTRAUTERINA A OPIÁCEOS: DEPENDENCIA PERINATAL** 221
P. Duro, M. Casas, O. Altirriba.

14. **INTOXICACIÓN AGUDA POR OPIÁCEOS** 245
M. Fuster, J. Cadafalch, P. Domingo, M. Santalo.

15. **CONTROL ANALGÉSICO Y ANESTÉSICO DE LOS PACIENTES ADICTOS A OPIÁCEOS** 253
A. Castrillo, C. Gil, J. García.

16. **COMPLICACIONES MÉDICAS DE ETIOLOGÍA NO INFECCIOSA EN EL DROGODEPENDIENTE** 261
D. Ruiz, J. Cadafalch, M. Fuster, J. Ris.

17. **PATOGENIA Y PERSPECTIVAS FUTURAS DE LAS INFECCIONES EN DROGADICTOS EN NUESTRO PAÍS** 273
J.M.ª Miró, J. M.ª Gatell.

18. **COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN ADICTOS A DROGAS POR VÍA PARENTERAL** 285
P. Domingo, J. López-Contreras, J. Ris, J. Colomina, J. Cadafalch.

19. **ENDOCARDITIS INFECCIOSA EN EL DROGODEPENDIENTE** 317
J. Ris, J. Colomina, M. Gurgui, J. Cadafalch.

20. **CONDUCTA A SEGUIR ANTE EL ADICTO A DROGAS CON FIEBRE** .. 333
M. A. Sambeat, J. Ris, J. Cadafalch.

21. HEPATITIS EN ADICTOS A DROGAS 339
J. Cadafalch, P. Domingo, A. López-Navidad.

22. LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y EL SIDA EN DROGADICTOS 369
J. Cadafalch, M. Bonastre, G. Verger.

23. TRASTORNOS NEUROPSICOLÓGICOS ASOCIADOS AL ABUSO DE SUBSTANCIAS PSICOACTIVAS Y A LA INFECCIÓN POR VIH 421
E. Hernández, E. Furio.

24. DETERMINACIÓN ANALÍTICA DE OPIÁCEOS: Necesidad de colaboración entre el laboratorio de bioquímica y la unidad de desintoxicación 441
J. M.ª Queralto.

PRESENTACION

En 1988 aparecía una primera edición de este libro en catalán, con el título «Atenció hospitalària del malalt addicte als opiacis», publicado en colaboración por el Departamento de Sanidad y Seguridad Social de la Generalitat de Cataluña y CITRAN.

El libro trataba en quince capítulos distintos aspectos relacionados con las drogodependencias, los trastornos orgánicos asociados a las mismas, y la intervención que sobre estos pacientes se llevaba a cabo en los distintos servicios hospitalarios.

Consciente de la importancia de un trabajo de estas características, el Ministerio de Sanidad y Consumo, a través de la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas, conjuntamente con las dos entidades editorias de la obra original, decidieron acometer la publicación de la misma en versión castellana, a fin de que tuviera una mayor difusión entre los distintos profesionales interesados en el tema.

La obra que el lector tiene en sus manos ha sufrido una profunda reforma respecto a la versión aparecida hace cuatro años. Todos los capítulos han sido actualizados, añadiéndose otros nuevos a fin de tratar cuestiones que han ido surgiendo en estos últimos años.

En unos momentos en que resulta más evidente que nunca la necesidad de aumentar la implicación del Sistema Nacional de Salud en la atención de las personas afectadas por el consumo de drogas, estamos seguros de que este libro puede convertirse en una obra de referencia indispensable para todos aquellos profesionales que desde uno u otro sector, desarrollan su actividad en el campo de las drogodependencias.

PROLOGO

Hay libros que son necesarios y libros que son oportunos, «El paciente heroinómano en el Hospital General», de J. Cadafalch y M. Casas, es, a mi juicio, un libro necesario y oportuno. Necesario por cuanto hay muy escasa bibliografía sobre el tema en nuestro país; oportuno, en la medida en que llega en el momento preciso para dar respuesta a una multitud de preguntas y ansiedades que el tema está generando en los medios hospitalarios. No cabe duda, por otra parte, de que la aparición de este libro servirá de acicate para que otros autores se ocupen de una problemática que será prioritaria en la sanidad pública de los próximos años, más que por su importancia cuantitativa, notable, pero no desmesurada de momento en nuestro país, por su importancia cualitativa, ligada a las connotaciones emocionales que el tema del SIDA ha añadido a la problemática general de las drogodependencias. Los viejos y soterrados fantasmas y temores de la Humanidad, que salieron una vez más a la superficie con la puesta en marcha de las Unidades de Hospitalización psiquiátrica en los Hospitales Generales, aquietados después de algunos años de convivencia no demasiado conflictiva de la locura con la enfermedad orgánica, reaparecen de nuevo con la integración en la asistencia hospitalaria de los nuevos marginados del siglo XXI, los drogodependientes, estigmatizados por el SIDA, la peste del final del milenio.

Estos temores y recelos suscitan, junto con las características propias de unos pacientes heterodoxos, cuya atipicidad cuestiona el saber médico tecnificado que caracteriza a la medicina hospitalaria, un cierto malestar en los Hospitales Generales que, como señalan los autores del libro en el primer capítulo, no pusieron en principio demasiadas dificultades para establecer en su interior las Unidades de Desintoxicación de Drogodependientes. Sin embargo, en la actualidad comienzan ya a ser consideradas como una «cabeza de puente» para el desembarco en el Hospital de unos invasores tan molestos como peligrosos. Las reflexiones que a este respecto se hacen en el primer Capítulo del libro me parecen muy oportunas y esclarecedoras.

Igualmente interesantes y clarificadoras, además de prácticas, considero las orientaciones que se dan en el Capítulo 4 sobre la atención del paciente heroinómano en

los Servicios de Urgencias, tema cada vez más frecuente y preocupante y para el que estos dispositivos asistenciales están reclamando orientaciones precisas.

Quisiera resaltar finalmente, para no hacer demasiado prolija la referencia a Capítulos concretos, el magnífico enfoque que se hace en el Capítulo 5 de los problemas que plantean estos pacientes en relación con la ética profesional y el dilema de la confidencialidad; tema éste, de la bioética, que está pasando a ocupar un lugar de primer plano entre los problemas de fondo de la medicina actual.

No es el objeto de este Prólogo y lo haría, además, innecesariamente largo y tedioso, el comentar pormenorizadamente cada uno de sus Capítulos, que abarcan de forma exhaustiva toda la problemática que puede plantear el heroinómano en el Hospital General, desde el primer abordaje en los Servicios de Urgencias hasta las complicaciones que puede generar en los diversos Servicios médicos y quirúrgicos, expuesta por personal altamente cualificado que no se limita a transcribir concepciones teóricas sino que aborda los temas desde la perspectiva que permite la práctica diaria de afrontamiento con ellos; no en balde el grueso de la larga lista de autores pertenece a la plantilla del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau de Barcelona que, aparte de su gran prestigio como Hospital General, ha creado en los últimos años, con la ayuda de la Fundación CITRAN y del Departamento de Sanidad de la Generalitat de Cataluña, una Unidad modélica en España en el abordaje integral de la problemática de los drogodependientes, dirigida por uno de los editores del libro, el Prof. Miguel Casas y está desarrollando, actualmente, una Sección de Patología Orgánica y SIDA dirigida por el otro editor, Dr. José Cadafalch.

La conjunción de un tema de la máxima actualidad y de unos profesionales que lo abordan desde la experiencia que da la lucha diaria con el mismo hace de «El paciente heroinómano en el Hospital General» un libro de lectura obligada, no solo para los profesionales que trabajan en el campo de las drogodependencias sino, y muy especialmente, para los médicos de cualquier especialidad que trabajan en Hospitales Generales.

Antonio Rodríguez López
CATEDRATICO DE PSIQUIATRIA
UNIVERSIDAD DE SANTIAGO DE COMPOSTELA

1. TRATAMIENTO DEL PACIENTE HEROINÓMANO EN EL HOSPITAL GENERAL: Expectativas, recelos y temores.

M. CASAS, J. CADAFALCH, J. NOLLA, D. ABELLA.

Dentro del creciente número de posibilidades de tratamiento que se ofrecen al paciente drogodependiente, una de las más recientes es su derivación hacia los diversos Servicios Médico-Quirúrgicos y las Unidades de Toxicomanías de los Hospitales Generales. Los factores que han posibilitado la disponibilidad de estos nuevos recursos asistenciales son, en primer lugar, la política seguida por la Administración de implantar progresivamente las denominadas Unidades de Desintoxicación Hospitalarias dentro de las diversas redes asistenciales, a nivel municipal, autonómico y estatal, con el fin de desarrollar programas específicos de tratamiento. En segundo lugar, la necesidad de atención médica generada por los múltiples trastornos psíquicos y orgánicos y, en particular, el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida, que presentan, cada vez con mayor frecuencia, estos pacientes.

El progresivo aumento del número de dependientes de heroína acaecido en los últimos años, ha puesto en evidencia el hecho de que algunos pacientes requerían una atención que no podía ser ofrecida por los programas ambulatorios de desintoxicación ni por las comunidades terapéuticas ya existentes, precisando de unidades hospitalarias especializadas donde pudieran instaurarse nuevas pautas farmacológicas para abordar el proceso de abstinencia, desarrollar abordajes más medicalizados del proceso adictivo y efectuar estudios completos de la psicopatología concomitante. Por otra parte, alejar al heroinómano de su medio ambiente habitual, solución ampliamente utilizada a través de granjas y comunidades terapéuticas, puede ser beneficioso para determinados pacientes pero muy perjudicial, a largo plazo, para muchos otros. El Hospital General, al estar dentro de las áreas urbanas, permite el ingreso sin romper la estructura familiar y social facilitando, al mismo tiempo, el

estudio de las patologías orgánicas asociadas que se demuestran resistentes a los tratamientos convencionales y necesitadas de atención especializada.

Ante ello, la Administración ha propiciado que los Hospitales Generales desarrollaran unidades específicas de desintoxicación. Para muchos heroinómanos esta medida ha generado nuevas ilusiones y grandes expectativas en situaciones personales acostumbradas al desengaño y al escepticismo, como resultado de los numerosos fracasos terapéuticos sufridos. En los hospitales, aunque ninguno ha rechazado explícitamente la nueva responsabilidad, han aparecido resistencias, temores y recelos, provocados por el hecho de que la Sanidad Pública tiene ya suficientes dificultades económicas y limitaciones presupuestarias, a causa de los gastos acelerados de una asistencia en constante progresión técnica, como para agravarlas con el tratamiento de un tipo de paciente poco ortodoxo y supuestamente muy conflictivo, cuya asistencia se presupone que va a ser extraordinariamente costosa. En los centros y programas de drogodependencias no hospitalarios que, durante tantos años, han contenido y tratado el problema, ha surgido a veces la fantasía abrumadora de la todopoderosa medicalización, o peor aún, de la elitista psiquiatrización de la asistencia al paciente heroinómano.

Debido a ello, la atención especializada de pacientes heroinómanos en los Hospitales Generales ha desarrollado una serie de «fenómenos de interrelación», a veces patológicos, entre los drogodependientes, su entorno familiar y las Unidades de Toxicomanías por un lado, y por otro, los diversos Servicios Generales de los Hospitales, las Instituciones Públicas y los Centros de Tratamiento de Drogodependientes que existían anteriormente.

1. LA ATENCIÓN DE LOS PACIENTES HEROINÓMANOS EN LOS HOSPITALES GENERALES

Para comprender la situación actual de la atención de los pacientes heroinómanos dentro del Hospital General tienen que ser valorados múltiples factores, de entre los que destaca la distinta aceptación que un paciente dependiente de sustancias psicoactivas va a tener, en estos centros sanitarios, según cual sea el tipo de tóxico que consuma.

El alcoholismo, por ejemplo, es en nuestro país un tipo de patología crónica relativamente poco conflictiva que genera unos trastornos orgánicos, principalmente gastroenterológicos y neurológicos, que interesan al médico hospitalario desde el punto de vista clínico y de investigación. Consecuentemente, los pacientes alcohólicos son bien aceptados en los hospitales generales. Con un cambio de especialidades médicas se podría exponer lo mismo de la dependencia tabáquica. Sin embargo, las dependencias de barbitúricos, benzodiacepinas, anfetaminas, *cannabis*, opiáceos, etc, que han sido tratadas desde su inicio por la psiquiatría, lo cual ha impedido que el personal de estos centros se familiarizara con ellas debido a que hasta hace pocos años no estaba esta especialidad incluída en los hospitales ge-

nerales, son enfermedades «nuevas» en estos hospitales y, por lo tanto, mal comprendidas.

La implantación progresiva de unidades de internamiento psiquiátrico en los Hospitales Generales, empezada muy recientemente, ha sido —y es todavía— dura y dificultosa, habiendo tenido que sufrir la incomprensión de las instituciones públicas, de las gerencias de los hospitales y hasta de los mismos especialistas «médico-quirúrgicos» que han aceptado siempre con recelo que la psiquiatría fuera considerada como una disciplina médica de pleno derecho. Cuando se implantó con fuerza en nuestro país la toxicomanía conflictiva por antonomasia, es decir, la dependencia de opiáceos, la respuesta hospitalaria fue inmediata: la adición a la heroína debía ser considerada como un «problema psiquiátrico», del que solamente las repercusiones orgánicas —hepatitis, endocarditis, SIDA, etc.— deberían ser tratadas en el Hospital General, siempre y cuando el paciente no ocasionara alteraciones en el orden y la rutina establecidos. Sin pretenderlo, volvía a anatemizarse un tipo determinado de patología psíquica al intentar impedir que su manifestación clínica pudiera turbar la clásica normativa de los centros asistenciales.

No obstante, el rechazo hospitalario a los pacientes heroinómanos basado en la argumentación de que la dependencia de opiáceos era un problema psiquiátrico no consiguió evitar su directa implicación en el abordaje terapéutico de esta enfermedad dado que muchas Unidades de Psiquiatría ya formaban parte del espacio físico de los hospitales generales y, también, porque la gravedad de las patologías orgánicas asociadas al consumo de heroína exigían el ingreso de muchos de estos pacientes en centros asistenciales de alta especialización.

Cuando en un Hospital General, con Servicio de Psiquiatría o sin él, es anunciada la creación de una Unidad de Toxicomanías aparece, de manera inmediata, un rechazo general por parte de los diversos colectivos sanitarios y los órganos de gestión. Al estar el paciente heroinómano plenamente identificado con conceptos de connotación negativa tales como psicopatía, agresividad, delincuencia, reincidencia, etc., se comprende, hasta cierto punto, que su presencia no provoque ningún entusiasmo en centros caracterizados por la jerarquización y la tecnificación del trabajo clínico y por la confianza que normalmente se establece entre el personal sanitario y el enfermo. Este rechazo aparece siempre, curiosamente, en el momento de establecerse oficialmente la institucionalización de la asistencia al drogodependiente. En cambio, no hay recelos —como no sean estrictamente singulares y minoritarios— respecto a su atención en los diversos servicios médicos y quirúrgicos de los mismos hospitales. Así, se produce la paradoja de que el número de toxicómanos atendidos en los servicios de Medicina Interna, Gastroenterología, Cardiología, Enfermedades Infecciosas, Neurología, Traumatología, Dermatología, Ginecología y Obstetricia, etc., es muy superior a los asistidos en las Unidades de Desintoxicación donde, además, los pacientes son agrupados y más adecuadamente controlados que los que están dispersos por todo el hospital. Sin embargo, el recelo lo despierta la creación de estas unidades especializadas que, en última instancia, contribuyen en gran manera a la racionalización de la atención del paciente heroinómano en los centros hospitalarios.

La creación de una Unidad de Desintoxicación en un hospital general obliga, inmediatamente, a decidir su adscripción a alguno de los servicios clínicos ya exis-

tentes en el hospital o, alternativamente, a facilitar su funcionamiento autónomo. La decisión suele depender de tres factores:

a) Del tipo de enfoque terapéutico o programa que se pretenda desarrollar en la Unidad.

b) Del criterio de la Dirección del Hospital.

c) Del grupo de profesionales que inicialmente se haya interesado por esta problemática y haya diseñado el programa asistencial.

Si el plan terapéutico que se pretende seguir queda circunscrito al control del síndrome de abstinencia y de la patología orgánica asociada, las Unidades de Toxicomanías pueden adscribirse de manera indistinta a un Servicio de Psiquiatría con la colaboración de un equipo de médicos internistas que se haga cargo de la patología orgánica o, a la inversa, depender de un Servicio de Medicina Interna dotado de psiquiatras consultores. Ahora bien, si los objetivos son de alcance más amplio y contemplan el hecho de que muchos heroinómanos presentan trastornos psicopatológicos graves que deben ser diagnosticados y tratados previamente para posibilitar un real proceso curativo, o si la Unidad es entendida no tan sólo como un dispositivo de desintoxicación sino también como un centro de deshabituación, entonces la adscripción debe realizarse a los Servicios de Psiquiatría. Considerando la complejidad del abordaje del paciente heroinómano y la oferta progresivamente amplia que los hospitales públicos hacen, o harán, a corto plazo, resulta recomendable que puedan coexistir en la misma red asistencial los dos modelos de unidad anteriormente mencionados, es decir, el dispositivo estricto de desintoxicación y tratamiento de patología orgánica adscrito a los Servicios de Medicina Interna y el de desintoxicación, deshabituación y abordaje psiquiátrico adscrito a los Servicios de Psiquiatría. Ambos servicios deberían propiciar que algunos de sus miembros siguieran un programa de especialización en drogodependencias con el fin de llegar a establecer un equipo multidisciplinario, altamente cualificado y cohesionado, capaz de hacer frente de forma autónoma a la compleja problemática psicoorgánica en que va a convertirse la patología del paciente heroinómano en los próximos años.

2. EL PACIENTE HEROINÓMANO, EL ENTORNO FAMILIAR Y EL HOSPITAL GENERAL

¿Están realmente justificadas las espectativas que ha suscitado, en muchos pacientes y sus familiares, la integración de los grandes hospitales en la red de asistencia pública al drogodependiente? La respuesta es muy simple: «Si se esperan milagros, no». El papel de los Hospitales Generales está mitificado por los pacientes y sus familiares, a menudo desesperados por las recaídas incontrolables que les conducen a una sensación de fracaso e indefensión y asustados por la cada vez más extendida información que sobre la patología orgánica asociada y el SIDA ofrecen los medios de comunicación. Estos hechos condicionan que, después de los primeros

fracasos terapéuticos, los pacientes y los familiares soliciten con insistencia el ingreso en los hospitales con el fin de acogerse a los beneficios, casi mágicos, que parece desprenderse de la medicina altamente tecnificada. Por desgracia, los hospitales están muy limitados en sus posibilidades de actuación sufriendo, además, graves problemas de funcionamiento en algunos de sus Servicios, principalmente los de Urgencias, debido a la presencia de los pacientes toxicómanos. Dado que las vías directas de entrada a las Unidades de Desintoxicación Hospitalarias están, normalmente, bloqueadas por la gran demanda existente y ésta se tramita a través de la indicación de ingreso de los centros de asistencia sectorizada, estos pacientes tienden a colapsar los Servicios de Urgencias Generales en el intento de obtener su ingreso por esta vía. Es pues, necesario, y lo será aún más en un futuro inmediato, que los pacientes heroinómanos y su entorno familiar reciban información, clara y precisa, de que los Hospitales Generales no tratan todos los drogodependientes sino tan sólo a aquellos pacientes que pueden beneficiarse de los programas que desarrollan, siendo los centros ambulatorios y los residenciales, no hospitalarios, más adecuados, la mayoría de las veces, para la solución de las complejas problemáticas personales o sociales que presentan. También es necesario que los pacientes y familiares sepan que haber estado en el Hospital para un tratamiento de desintoxicación, no da al paciente ningún derecho especial para un ingreso preferente motivado por otras patologías, ni al uso repetitivo e indiscriminado de los servicios de urgencias de estos hospitales. Esta información tiene que ser ofrecida, en un esfuerzo común, por todos los profesionales de la sanidad, tanto por los que desarrollan su labor en medios rurales o ambulatorios como por los que lo hacen en centros hospitalarios. Sin embargo hay que aceptar un cierto escepticismo acerca de los resultados de estas estrategias de información y consejo y ello no solamente por cuestiones de egoísmo colectivo sino, también, por hechos objetivables: la población afectada, y no curada, envejece y, por tanto, la incidencia de patología orgánica asociada aumenta y condiciona demandas de una atención inmediata y tecnificada en centros hospitalarios que, sin duda, se incrementará en los próximos años.

3. ATENCIÓN HOSPITALARIA *VERSUS* ATENCIÓN NO HOSPITALARIA

Es perfectamente natural y enriquecedor, en este campo asistencial tan complejo y con tan pocas pautas estandarizadas, que cada grupo de trabajo, cada programa terapéutico, tenga sus peculiaridades teóricas y prácticas de actuación, con diferenciación de sus recursos terapéuticos, con el fin de poder ofrecer, dentro de la normativa de regulación general de la asistencia al paciente drogodependiente, un amplio abanico de posibilidades de tratamiento adaptables a la idiosincrasia de cada paciente. Así, las Unidades de Drogodependencias ubicadas en hospitales generales y, principalmente, las situadas en hospitales de nivel III, podrán disponer de recursos técnicos más sofisticados que los centros ambulatorios o rurales, en función de los medios tecnológicos que comparten con el resto de servicios del Hospital. Este hecho puede posibilitar, según se ha señalado, el uso de estrategias

terapéuticas más medicalizadas e incisivas que las que ofrecen los centros no hospitalarios, los cuales, no obstante, pueden ser superiores en la oferta de atención más adaptada a las particulares características individuales, familiares y sociales de los pacientes.

Sin embargo, es necesario evitar, a toda costa, que aparezca entre los diferentes grupos de trabajo y entre la opinión pública, la impresión de que hay formas «diferentes» de asistencia, que se desarrollan en programas poco o nada compatibles y que, al no permitir el establecimiento de enlaces de colaboración, difícilmente pueden ser integrados en una misma red asistencial. La creación de las Unidades Hospitalarias debe ser contemplada como un proceso necesario en el intento de cubrir la diversidad de problemas que plantea la asistencia de las drogodependencias. Por ello, dichas unidades constituyen un recurso que ha de integrarse con los otros recursos ya existentes, debiendo establecer una coordinación óptima y eficaz con el resto de la red. No debe confundirse la necesidad existente de destinar camas hospitalarias a pacientes drogodependientes, con el proceso que, en otras áreas de la medicina, ha provocado una sobrevaloración de los recursos tecnificados.

No hay duda que en el campo de la asistencia sanitaria ha habido en los últimos tiempos, en nuestro país, una tendencia progresiva a la hospitalización. Se han aducido diversas causas para este fenómeno destacando, entre todas ellas, la falta de recursos y la escasa calidad de la asistencia primaria que obliga a los pacientes a buscar una atención más satisfactoria en centros donde se presupone que la especialización asegura una mejor calidad. En el campo de las toxicomanías, el proceso es totalmente diferente. La creación de dispositivos hospitalarios se ha efectuado cuando ya existía una amplia red de recursos públicos y privados de carácter ambulatorio y de internamiento en comunidades terapéuticas que, en la mayoría de casos, estaban altamente cualificados para desarrollar una labor asistencial efectiva así como también docente y de investigación. Al no ser pues, la creación de las unidades hospitalarias, el resultado de una falta de recursos y no viniendo, tampoco, a suplir déficits de calidad asistencial, el papel de estas unidades debe establecerse muy claramente en función de unos objetivos concretos de índole terapéutica, evitando que puedan ser contempladas como alternativas «cualitativamente mejores» o como «intentos de desmantelamiento» de los recursos ya existentes. Es deseable que las posibles reticencias existentes entre grupos de trabajo hospitalarios y no hospitalarios queden reducidas a hechos anecdóticos, no exentas de un componente amigable, alegre y lúdico. Este objetivo puede conseguirse a partir de un trabajo exhaustivo de conocimiento y colaboración entre los diferentes programas y colectivos que integran las diversas opciones asistenciales en el momento actual. La sistemática organización de cursos de discusión y de reciclaje, la facilitación de intercambios de formación entre el personal hospitalario, el de los centros de atención no hospitalaria y el de las comunidades terapéuticas rurales y la creación de órganos de comunicación rápidos, claros y efectivos, tendrían que permitir que, en el campo de las drogodependencias, la relación entre centros hospitalarios y no hospitalarios fuese mucho más racional, fluida y eficaz, que lo que acostumbra a ocurrir en otras áreas sanitarias.

4. EL FUTURO DE LA ASISTENCIA HOSPITALARIA DE LOS PACIENTES HEROINMANOS

La asistencia hospitalaria del paciente heroinómano se ha demostrado muy útil y efectiva cuando se han delimitado exactamente los objetivos a cubrir. Ello es especialmente patente en las Unidades de Desintoxicación en las que se programan ingresos puntuales como proceso de apoyo a los centros de tratamiento ambulatorios o en aquellas que desarrollan programas de tratamiento muy específicos. Sin embargo, la progresiva afectación psíquica y orgánica de estos paciente obliga, muchas veces, a prolongar en exceso su permanencia en los Hospitales, generando estancias sucesivas en los Servicios de Medicina Interna, Psiquiatría y en las Unidades de Desintoxicación. Cada vez suenan con mayor insistencia las voces que expresan serias dudas —reforzadas actualmente por los desorbitados costos generados por los pacientes afectados por el SIDA— sobre la necesidad y la utilidad, en términos coste-rendimiento, de que los pacientes heroinómanos sean atendidos en centros Hospitalarios de niveles II y III. Es una polémica que acaba de empezar y que, inexorablemente, tiene que dividir en el futuro la opinión de los organismos técnico-sanitarios y de las asociaciones públicas. No debe olvidarse, sin embargo, que en un tipo de patología psicoorgánica tan peculiar como la que se considera, la aplicación de estrictos criterios de rentabilidad, ya sea en términos económicos o en resultados terapéuticos, puede marginar pequeños colectivos susceptibles de beneficiarse de tratamientos específicos en centros hospitalarios de alta especialización. Por otra parte, es necesario recordar que los programas de investigación clínica, principalmente los farmacológicos, tienen que ser desarrollados en centros adecuados. Este hecho supone, por si sólo, la implicación automática de los hospitales generales en los programas de tratamiento de drogodependencias, independientemente de cual sea el coste económico que ello comporte.

Es preciso aceptar, no obstante, que las posibilidades económicas no son ilimitadas y que la atención hospitalaria de estos pacientes deberá ser complementada, en un futuro próximo, con recursos extrahospitalarios que permitan cubrir una asistencia médica y psiquiátrica de larga duración adaptada a las nuevas necesidades que la evolución actual del proceso de dependencia y del SIDA, va mostrando como imprescindibles.

2. EL TRASTORNO POR DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS: Conceptos básicos que deben ser manejados por el personal del Hospital General no especializado en drogodependencias

M. CASAS, P. DURO, J. GUARDIA.

1. INTRODUCCION

El deseo de modificar el nivel de conciencia y el estado de ánimo, ya sea con propósitos mágicos, religiosos, curativos o lúdicos, ha sido, desde siempre, el principal motivo que ha impulsado al hombre a consumir sustancias con propiedades psicoactivas. Sin embargo, los métodos de obtención y elaboración de estas sustancias que se utilizaban antes de la aparición de la moderna tecnología, eran tan precarios y su utilización estaba tan enraizada en las costumbres tribales y sujeta a reglas ceremoniales tan estrictas, que su consumo difícilmente puede clasificarse dentro de los criterios actuales de abuso y dependencia.

El consumo de los alcaloides del opio se convierte en problema social cuando en el siglo XIX el desarrollo tecnológico se une al uso político de esas sustancias transformando su utilización terapéutica en mercancía para intercambios comerciales. El aislamiento de la morfina en 1803, la introducción masiva con fines político-económicos del consumo de opio en China por las compañías comerciales que operaban bajo la cobertura del Imperio Británico, el desarrollo de la jeringuilla hipodérmica en 1853, el morfinismo como proceso yatrogénico en los soldados heridos de guerra a partir de esta fecha y el desarrollo de la heroína en 1898, propician que se inicie el siglo XX con todos los factores necesarios para facilitar la instauración, en el mundo occidental, del consumo masivo de derivados opiáceos por parte de grupos margi-

nales. Identificada muy rápidamente la heroína, como la «gran futura amenaza», aunque inicialmente fuera introducida como potente analgésico con pretendida capacidad terapéutica para los pacientes morfinómanos, se inician una serie de acciones legales entre 1900 y 1930, con la famosa promulgación de la Harrison Act en Estados Unidos, en 1914, que conducen a una progresiva restricción y penalización del consumo de esta sustancia, y de los opiáceos en general, que ha llegado hasta nuestros días.

Uno de los principales desafios que tiene planteada actualmente la investigación en el complejo campo de las drogodependencias está centrado en el intento de conocer cuales son los condicionantes personales y ambientales responsables de que un individuo inicie determinadas conductas adictivas. El desarrollo de la dependencia de opiáceos se atribuye, normalmente, a múltiples factores que, dependiendo de la escuela psicológica o psiquiátrica a que pertenezca el terapeuta que esta examinando al paciente serán, preferentemente, de orden «biológico», «conductual», «dinámico», «sociológico», etc. El efecto adictivo de los opiáceos en función de las características bioquímicas de sus moléculas y de sus propiedades farmacológicas sobre el SNC; la personalidad premorbida del paciente heroinómano con la directa implicación, en los últimos años, de los trastornos limite *(borderline)* de la personalidad; las familias desestructuradas, con pérdida de los valores tradicionales que las mantenían unidas; la sociedad injusta, consumista, opresora y ansiógena; las bolsas de pobreza y la marginalidad a que estan sometidos grandes grupos de población en los suburbios urbanos, etc., son, solamente, algunos de los numerosos argumentos que se utilizan continuamente, y desde cualquier foro de discusion, para intentar explicar las causas que conducen a un adolescente a consumir opiáceos de forma continuada. Dado que no existen argumentos científicos suficientes como para poder decantarse hacía un único factor causal y que, fácilmente, se llega a la conclusión de que un sólo tipo de explicación no es suficiente para abarcar un fenómeno tan complejo, las discusiones científicas, al igual que las de divulgación, utilizan normalmente la argumentación multifactorial como forma de aproximarse a la etiopatogenia de estos trastornos.

La formulación de la hipótesis teórica que sostiene que la dependencia a cualquier tipo de tóxico puede ser debida a una «enfermedad», exógena o endógena, que sufre el individuo adicto y que, como tal, debe ser abordada siguiendo el método científico natural actualmente en vigor en las ciencias de la salud, ha sido un proceso extraordinariamente largo y aún, actualmente, incompleto y poco aceptado. En la dependencia de opiáceos, en un principio, solamente eran susceptibles de ser tratados por la medicina los «efectos orgánicos directos» de la morfina y la heroína (intoxicación, sobredosificación, patología orgánica asociada). Sin embargo, la repetida constatación de que los enfoques ético-religiosos, legal-represores, social-reformadores, etc., tenían una mínima incidencia en la evolucion del cuadro clinico caracteristico de esta dependencia y no conseguían disminuir, ni controlar, la expansión del problema, permitió el que se aceptara la progresiva intervencion de las ciencias de la salud y, particularmente, de la psicología y de la psiquíatría en el tratamiento integral de estos trastornos.

2. CONCEPTOS BÁSICOS EN DROGODEPENDENCIAS

Se exponen a continuación una serie de términos y conceptos básicos (1), manejados normalmente por los profesionales del campo de las drogodependencias, que pueden ser de gran utilidad para el personal sanitario de los Hospitales Generales que, progresivamente, van teniendo contacto con pacientes heroinómanos y que deben relacionarse, muy a menudo, con el personal de las Unidades de Toxicomanías especializadas.

2.1. Droga, Drogadicción, Drogodependencia

El término droga se utiliza, normalmente, para denominar a la sustancia psicoactiva capaz de generar alteraciones del comportamiento y procesos de abuso y dependencia. Este término puede incluir, por tanto, no solamente las sustancias que popularmente son consideradas como drogas por su condición de ilegales, sino también diversos psicofármacos, sustancias de consumo legal como el tabaco, el alcohol o las bebidas que, como el café, contienen xantinas, y sustancias de uso doméstico o laboral como las colas y los disolventes volátiles. El término ingles «drug», se refiere indistintamente a medicamento o a droga por lo que debe ser interpretado en el contexto de la frase. El término castellano «droga» se utiliza, actualmente, como sinónimo de sustancia psicoactiva que tiene un efecto dañino para el sujeto que la consume. Si esta misma sustancia es prescrita por un médico con propósitos terapéuticos pasa a denominarse fármaco o medicamento. No se efectúa actualmente la diferenciación entre «droga dura», susceptible de crear dependencia psíquica, y «droga blanda», inductora de dependencia psíquica, por ser considerados conceptos incorrectos.

Los términos «sustancia tóxica» y «toxicomanía» son comunmente utilizados como sinónimos de droga y de conductas de abuso y dependencia de drogas. Los términos «adicción» y «drogadicción» se acuñaron a principios del siglo XIX aunque no fueron aceptados en el vocabulario médico y científico hasta principios del presente siglo. Sustituyeron a otro término, «embriaguez», que se había venido usando para designar, de forma poco específica, los efectos conductuales que producía el uso continuado no solamente del alcohol, sino también del opio, la morfina, el cloroformo, el éter, y otros depresores del sistema nervioso central.

A lo largo de este siglo el término «adicción» ha ido incorporando a su significado inicial una serie de connotaciones morales y legales que ha hecho aconsejable el reemplazarlo, progresivamente, por el de «dependencia». En la actualidad se acostumbra a utilizar el sustantivo «drogodependiente» para designar al individuo anteriormente denominado toxicómano o drogadicto. Sin embargo, estos dos últimos términos se emplean como sinónimos, sin grandes limitaciones, cuando es preciso utilizar demasiadas veces consecutivas los términos dependencia, drogodependencia y drogodependiente. En los últimos años, la progresiva aceptación de la existencia

de conductas patológicas, como el juego, que producen dependencia sin la intervención de sustancias químicas exógenas, ha revitalizado el término adicción, dándole una acepción más amplia al utilizarlo en el contexto de «conductas adictivas». Los términos «adicción química» y «adicción conductual» son traducciones directas de los términos ingleses «chemical addiction» y «behavioural addiction», que implican procesos de dependencia asociados, o no, al uso de sustancias psicoactivas.

Existen múltiples definiciones del término drogodependencia, siendo una de las primeras la formulada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1964: «Estado psíquico, y a veces físico, resultante de la interacción de un organismo vivo y una droga, caracterizado por un conjunto de respuestas comportamentales que incluyen la compulsión a consumir la sustancia de forma continuada con el fin de experimentar sus efectos psíquicos o, en ocasiones, de evitar la sensación desagradable que su falta ocasiona. Los fenómenos de tolerancia pueden estar o no presentes. Un individuo puede ser dependiente de más de una droga».

En 1981, la misma OMS completa esta definición indicando que debe contemplarse la dependencia como un conjunto de fenómenos cognitivos, comportamentales y fisiológicos que exigen la utilización de una serie de criterios de referencia para su delimitación y diagnóstico. Incluye entre estos criterios la evidencia subjetiva de conductas compulsivas dirigidas a consumir la droga o drogas, mientras se hacen intentos de interrumpir o moderar su uso; el deseo de cesar el consumo; la presencia de conductas de administración muy estereotipadas; la evidencia de neuroadaptación, con fenómenos de tolerancia y abstinencia; el predominio de las conductas tendentes a la búsqueda de droga por encima de otras necesidades más prioritarias, y finalmente, la gran facilidad para la reinstauración del consumo compulsivo después de un período de abstinencia.

El Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (2) en su versión revisada (DSM-III-R), contempla la drogodependencia como una categoría diagnóstica caracterizada por la presencia de signos y síntomas cognitivos, conductuales y fisiológicos que indican que el individuo ha perdido el control sobre el uso de sustancias psicoactivas y las sigue consumiendo a pesar de sus consecuencias adversas.

Los síntomas característicos del síndrome de dependencia de sustancias psicoactivas son, según el DSM-III-R, los nueve siguientes:

a) El consumo de una sustancia se hace en mayor cantidad o durante un período de tiempo más prolongado de lo que el individuo pretendía.

b) Se reconoce un uso excesivo de la sustancia con intentos inútiles de reducirlo o controlarlo.

c) Una gran parte del tiempo es empleado en conseguir la sustancia objeto de abuso, consumirla y recuperarse de sus efectos.

d) Presencia de síntomas de intoxicación o abstinencia durante el desempeño de obligaciones laborales, escolares, domésticas, etc., o al desarrollar actividades que implican un riesgo físico (conducir, manejar máquinas peligrosas, etc.).

e) Reducción considerable, o abandono, de actividades sociales, laborales y recreativas, como consecuencia del uso de sustancias psicoactivas.

f) El sujeto sigue consumiendo la sustancia a pesar de ser consciente de los problemas físicos, psicológicos o sociales, que ésta le produce.

g) Presencia de tolerancia farmacológica, es decir, notable disminución de los efectos que provoca la sustancia tras el uso continuado de una misma cantidad, asociado a un aumento progresivo (al menos de un 50%) de las dosis consumidas, con el fin de conseguir los efectos deseados.

h) Síntomas de abstinencia característicos, cuando se suprime o reduce el consumo (no se aplica al *cannabis*, alucinógenos ni a la fenciclidina).

i) Consumo de sustancia para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia (no se aplica al cannabis, alucinógenos ni a la fenciclidina).

Es solamente necesaria la presencia de tres de estos síntomas durante un período mínimo de un mes o que se hayan presentado repetidamente durante un período largo de tiempo, para poder efectuar el diagnóstico.

En el DSM-III-R la gravedad de la dependencia no se valora en función del tipo de droga, la cantidad consumida o la presentación del síndrome de abstinencia, sino a partir de la presencia de los síntomas citados, del deterioro conductual y del grado de interferencia que estos síntomas producen en la vida laboral y social del individuo (excepto en el caso de la dependencia del tabaco, que no conlleva tales consecuencias). La presencia de tolerancia o de abstinencia, sólo participan en el diagnóstico como dos síntomas más del conjunto de criterios que se utilizan para el diagnóstico de dependencia.

Durante mucho tiempo se ha discutido la existencia de una clara diferenciación entre «dependencia física» y «dependencia psíquica», habiéndose llegado a dividir las drogas entre las que producían solamente dependencia psíquica —cocaína, anfetaminas, cannabis, tabaco— y las que generaban simultáneamente dependencia psíquica y física —opiáceos, alcohol, barbitúricos— por lo cual eran consideradas como más peligrosas y nocivas. Actualmente, esta clasificación ya no es aceptada al haberse demostrado que sustancias que se consideraba que no generaban dependencia física, como la cocaína, inducen también claros síndromes de abstinencia, aunque al ser la sintomatología que generan diferente de la provocada por el alcohol y los opiáceos, no había sido anteriormente valorada de forma adecuada. Si bien en la actualidad tiene, pues, poca utilidad esta diferenciación, es aún normal tener que utilizar estos términos en la práctica clínica diaria, dado de que gozan de una amplia difusión popular. La *dependencia física* se define por la presencia de un estado fisiológico alterado que se pone en evidencia cuando se suprime bruscamente el tóxico y aparecen intensos trastornos físicos —el denominado síndrome de abstinencia agudo— que fuerzan al individuo a intentar conseguir nuevamente la sustancia de la que es dependiente. Estos trastornos desaparecen con la reanudación del consumo de esta sustancia o de otras de acción farmacológica parecida. En la dependencia psíquica no se presenta el síndrome de abstinencia agudo al cesar la administración del tóxico, aunque el sujeto experimenta una necesidad incoercible

de buscar, obtener y reiniciar el consumo de la sustancia objeto de dependencia, a pesar de los elevados costes personales que ello le supone.

Progresivamente, se empieza a delimitar otro tipo de dependencia, la social, consistente en la necesidad que presentan determinados individuos de efectuar consumos de sustancias psicoactivas como signo de pertenencia a un determinado grupo que les proporciona claros signos de identidad. La abstinencia puede generarles graves crisis relacionales capaces de provocar la reanudación del consumo con el fin de reestablecer los contactos interpersonales con los que se encontraban cómodos.

2.2. Abuso de sustancias psicoactivas

La discusión entre lo que es «uso», «abuso» y «dependencia» de sustancias psicoactivas se acrecienta, a todos los niveles, en los últimos años.

El DSM-III-R mantiene el concepto de «abuso» de sustancias psicoactivas como una categoría diagnóstica residual que se aplicará a aquellos modelos desadaptativos del uso de estas sustancias que no lleguen a cumplir los criterios de dependencia. Para el diagnóstico se requiere la misma duración mínima, 1 mes, que para el diagnóstico de dependencia, o bien que el consumo de la sustancia haya sido efectuado repetidamente durante un período prolongado de tiempo.

Un modelo desadaptativo de uso de sustancias psicoactivas vendría definido por el consumo continuado de una de ellas a pesar de que el individuo sabe que le produce consecuencias físicas, psicológicas o sociales, que pueden ser consideradas como nocivas, o bien, cuando su uso repetitivo implique riesgos físicos importantes.

El Real Colegio de Psiquiatras Británico formuló, en 1987, una definición extraordinariamente operativa que por su simplicidad y claridad permite trabajar clínicamente con este término en espera de que se precise más adecuadamente su significado: «Se entiende por abuso cualquier consumo de sustancias químicas que dañe, o amenace con dañar la salud física, mental o el bienestar social de un individuo, de diversos individuos o de la sociedad en general. Asimismo, se considerará abuso el consumo de cualquier sustancia clasificada como ilegal». Quedan claramente incluidos en esta definición el uso peligroso de drogas legales como el alcohol y el tabaco, el uso incorrecto e indiscriminado de medicamentos y el consumo de sustancias ilegales.

Es de destacar que la creciente concienciación social respecto a la peligrosidad del consumo de la mayoría de las sustancias psicoactivas hace que, en la actualidad, la preocupación deje de centrarse exclusivamente en el abuso o la dependencia y se discuta y polemice, cada vez con mayor frecuencia, sobre «el uso» de estas sustancias, enfoque mucho más amplio y que engloba también el consumo puntual de cafeína, nicotina y alcohol.

2.3. Trastorno por uso de múltiples sustancias psicoactivas

El DSM-III-R lo define como el consumo repetido, durante un período de seis meses, de un mínimo de tres sustancias psicoactivas —excluyendo nicotina y cafeína— sin que el consumo de ninguna de ellas predomine sobre las demás. Se exige que se cumplan los criterios para efectuar el diagnóstico de dependencia, considerando el conjunto de todas las distintas sustancias consumidas por el individuo como un grupo y sin que este diagnóstico pueda hacerse para ninguna de ellas en particular. En la práctica clínica predominan, cada vez con mayor frecuencia, los consumidores de múltiples sustancias —alcohol, cafeína, *cannabis,* cocaína, psicofármacos— que han adquirido una dependencia más marcada de alguna de ellas, generalmente del alcohol o de la heroína, y que solicitan tratamiento específico para dicha droga. Sin embargo, en realidad, también presentan abuso o dependencia de las otras sustancias por lo que el abordaje terapéutico debe ser global si se desean obtener unos resultados mínimamente satisfactorios.

2.4. Tolerancia

Proceso farmacocinético y farmacodinámico que obliga a aumentar progresivamente la cantidad de sustancia consumida con el fin de conseguir un determinado efecto psicoactivo. Actualmente se considera que el proceso de disminución del efecto previsto, que aparece al consumir una misma cantidad de sustancia psicoactiva de forma repetida, está asimismo determinado por fenómenos de condicionamiento ambiental. Un cambio en las condiciones ambientales en que un drogodependiente se administra la sustancia, asociado a una situación ansiógena, puede hacer disminuir o desaparecer el fenómeno de tolerancia, con lo cual la cantidad de droga que habitualmente el individuo consume pasa a ser excesivamente elevada. Ello puede traducirse en procesos de intoxicación o, incluso, muerte por sobredosificación, lo cual, asociado al progresivo deterioro del estado general de estos pacientes, podría explicar el gran incremento en el número de fallecimientos accidentales que se detecta en los últimos años.

2.5. Refuerzo positivo y refuerzo negativo en el proceso de dependencia

El deseo de obtener placer y bienestar con el uso de la sustancia objeto de dependencia puede actuar como un reforzador positivo que propicie un incremento en su frecuencia de administración y un aumento en la dosis consumida. El intento de evitar la aparición del síndrome de abstinencia, o de suprimir su sintomatología cuando ya está instaurado, puede actuar como un reforzador negativo que genera,

asimismo, un aumento de la dosis consumida o un incremento en la frecuencia de administración del tóxico. Ambos procesos intervienen muy activamente como facilitadores de los procesos de recaída en los hábitos tóxicos.

2.6. Síndrome de abstinencia de opiáceos

Se denomina síndrome de abstinencia al conjunto de signos y síntomas que aparecen al dejar de consumir un opiáceo del que un sujeto es dependiente.

Se describen el «síndrome de abstinencia agudo», el «síndrome de abstinencia tardío» y «el síndrome de abstinencia condicionado». El síndrome de abstinencia agudo es un conjunto de signos y síntomas orgánicos y psíquicos que aparecen inmediatamente después de interrumpir el consumo del opiáceo del que un sujeto es dependiente. Cada grupo de sustancias psicoactivas produce un característico síndrome de abstinencia agudo fácilmente diferenciable del de los restantes grupos. La intensidad y gravedad de este síndrome depende del tipo y de la cantidad de sustancia habitualmente consumida. Si bien los síndromes de abstinencia agudos producidos por el alcohol y los barbitúricos son extremadamente peligrosos, debido a las disregulaciones orgánicas que generan, el síndrome de abstinencia agudo inducido por los opiáceos, a pesar de ser muy espectacular, no acostumbra a poner en peligro la vida del paciente, distinguiéndose claramente un componente orgánico no controlable y un componente psicológico fácilmente modificable. Algunos pacientes viven de forma muy angustiosa la aparición de este cuadro clínico, llegando a desarrollar un miedo irracional que les puede inducir, para evitarlo, a realizar actos de tipo delictivo con el fin de conseguir la sustancia de la que son dependientes. El síndrome de abstinencia agudo dura, normalmente, de 4 a 12 días y da paso al síndrome de abstinencia tardío. En los últimos años, y con la aparición de los fármacos antagonistas opiáceos, se describe el «síndrome de abstinencia precipitado», consistente en la aparición de un dramático y gravísimo síndrome de abstinencia agudo en dependientes que ingieren, sin control, estos antagonistas.

El síndrome de abstinencia tardío puede describirse como un conjunto de disregulaciones del sistema nervioso neurovegetativo y de las funciones psíquicas básicas, que persisten durante un largo período de tiempo, meses o años, después de conseguirse la abstinencia. Este cuadro causa múltiples trastornos físicos y psíquicos al paciente, le dificulta enormemente el desarrollo de una vida saludable y autónoma y contribuye a precipitar el proceso de recaída en el hábito tóxico. El espejismo que muchas veces, profesionales y familiares tienen de que una vez el paciente desintoxicado, y con un período de varios meses de abstinencia, ya puede enfrentarse con el estrés que la sociedad actual le exige para considerarlo un miembro activo de pleno derecho, queda destruído al aceptar que, orgánica y psíquicamente, el paciente ex-adicto necesitará un largo período de tiempo, variable para cada individuo, antes de recuperar un funcionalismo psicofísico adecuado.

El síndrome de abstinencia condicionado consiste en la aparición de sintomatología típica de un síndrome de abstinencia agudo en un individuo que ya no con-

sume, al ser reexpuesto a los estímulos ambientales que fueron condicionados, a través de un proceso de aprendizaje de tipo pavloviano, al consumo de la sustancia de la que era dependiente. El síndrome de abstinencia condicionado acostumbra a crear un gran desconcierto en el paciente, provocándole cuadros de gran ansiedad y miedo que pueden propiciar un nuevo consumo de tóxico como forma de evitar la situación displacentera en que se encuentra. Se atribuye a la aparición de este síndrome de abstinencia la causa de muchas de las recaídas que experimentan los pacientes ex-adictos que intentan reintegrarse a la vida cotidiana después de haber logrado largos períodos de abstinencia fuera del medio ambiente en el que habían desarrollado la dependencia.

2.7. Proceso terapéutico

En el paciente drogodependiente es muy frecuente el intento, la mayoría de las veces repetitivo ante las numerosas recaídas que experimenta, de dejar el tóxico sin ayuda externa. Cuando ya es evidente que no es posible abandonar el consumo únicamente con el esfuerzo personal, son múltiples los factores que pueden obligar a un drogodependiente a solicitar ayuda terapéutica. No es exagerado utilizar el término «obligar» para definir el conjunto de presiones familiares, laborales, económicas, legales, etc., que conducen al paciente a iniciar un tratamiento específico para su toxicomanía, dado que, en situaciones «óptimas para el consumo», muy pocos drogodependientes solicitan espontáneamente atención especializada para dejar de consumir.

Ello implica que uno de los presupuestos que durante mucho tiempo ha sido considerado como básico para poder conseguir un tratamiento eficaz, la existencia de motivación, debe ser reconsiderado. Si bien es prácticamente imposible recuperar a un drogodependiente en contra de su voluntad, tampoco puede exigirsele, como premisa indispensable para iniciar un tratamiento, que demuestre poseer una gran motivación para dejar el tóxico, ya que su capacidad volitiva y de decisión están sensiblemente disminuidas por la dependencia.

El proceso se inicia con la valoración de la compleja problemática personal, familiar y social, que presentan la mayoría de los pacientes toxicómanos y estableciendo con ellos un plan terapéutico que comprenderá las fases de desintoxicación, deshabituación y reinserción social:

2.7.1. Desintoxicación

Proceso a través del cual se consigue que el paciente cese de consumir el tóxico del que es dependiente y pueda permanecer abstinente sin experimentar un síndrome de abstinencia agudo. La forma práctica como se desarrolla el proceso de desintoxicación depende del enfoque terapéutico del centro en el que se realiza y de la sustancia consumida. Es posible encontrar todo el abanico de opiniones en relación

a si la desintoxicación debe ser realizada lo más confortablemente posible para el paciente, o, por el contrario, es necesario que experimente parte, o la totalidad, de la sintomatología característica del síndrome de abstinencia agudo, en un intento de tratamiento supuestamente aversivo. En función de estos presupuestos los abordajes terapéuticos oscilan entre los tratamientos de tipo naturista y los más estrictamente farmacológicos y comportamentales. La decisión de efectuar el proceso en régimen ambulatorio, en un centro hospitalario o en una comunidad terapéutica, dependerá, también, del equipo terapéutico.

La desintoxicación de la mayoría de los opiáceos consumidos actualmente puede llevarse a cabo en un período de 7 a 21 días y no acostumbra a suponer ningún riesgo para el paciente. Esta relativa simplicidad y seguridad del proceso de desintoxicación y su frecuente éxito terapéutico, no deben hacer confundir al profesional respecto de la utilidad real de esta fase del tratamiento. Es absolutamente imprescindible efectuar una correcta desintoxicación para iniciar el proceso de abstinencia del paciente drogodependiente. Sin embargo, la simple desintoxicación, si no va seguida de un completo tratamiento de deshabituación, no podrá impedir la recaída de la inmensa mayoría de los pacientes. Es muy importante tener presente este hecho con el fin de advertir, exhaustiva y claramente, a los pacientes y a sus familiares —que asocian con frecuencia desintoxicación con curación— sobre la necesidad de seguir en tratamiento, aunque se haya logrado la abstinencia, dado que el proceso de recuperación exige un abordaje terapéutico más amplio y más largo que la simple desintoxicación.

La desintoxicación permite al organismo funcionar sin necesidad de consumir el tóxico. Sin embargo, no soluciona el síndrome de abstinencia tardío, el síndrome de abstinencia condicionado ni la denominada dependencia psíquica. Con el fin de abordar estos tres grupos de fenómenos se programa un tratamiento de deshabituación.

2.7.2. Deshabituación

Proceso largo y complejo con el que se pretende que desaparezca el síndrome de abstinencia tardío y el síndrome de abstinencia condicionado, mientras el paciente efectúa un aprendizaje de las estrategias terapéuticas que le permitirán enfrentarse, con posibilidad de éxito, a los factores adversos, internos y externos, que normalmente tenderían a precipitar un nuevo consumo de tóxicos.

La forma práctica de efectuar este proceso depende, al igual que en la desintoxicación, de la escuela o grupo ideológico a que pertenezca el equipo terapéutico. Se distinguen, sin embargo, dos grandes corrientes. La primera, que propugna el alejamiento del paciente del medio ambiente en que ha desarrollado la adicción mediante su ingreso, durante un período variable de tiempo, en un centro donde será acogido, cuidado y reeducado. La segunda, que sostiene exactamente lo contrario, es decir, que el paciente debe enfrentarse lo más rápidamente posible, y de forma continuada, con los estímulos externos que precipitan su recaída, intentando poder controlar su efecto nocivo con las armas terapéuticas, normalmente de tipo compor-

tamental o farmacológico, que se le proporcionan. El primer enfoque terapéutico presupone que el paciente «olvidará» con el tiempo la necesidad de consumir droga. El segundo, niega esta posibilidad y propugna «extinguir» la conducta patológica con un control sistemático de las respuestas del organismo ante los estímulos externos condicionados al uso del tóxico.

En los últimos años, la segunda corriente terapéutica se ha demostrado más efectiva que la primera, por lo que la mayoría de los programas de tratamiento actuales están basados en ella. Sin embargo, en la práctica clínica cotidiana se utilizan las dos, usando una u otra o, en la mayoría de los casos, una combinación de ambas, en función de la idiosincrasia del paciente y de los recursos disponibles.

2.7.3. Reinserción

El proceso de deshabituación debe, necesariamente, solaparse con la progresiva integración del individuo en el medio familiar y social que le corresponde, reestructurando su conducta hasta hacerla compatible con una forma de vida responsable y autónoma, sin dependencia del tóxico. Esta fase acostumbra a ser especialmente difícil, larga y plagada de fracasos. Ello es debido, en gran parte, a la falta de formación y cualificación laboral de la mayoría de estos pacientes, unido al hecho de que normalmente han generado, durante el período de dependencia, un gran número de conflictos que van a dificultar el que se les vuelva a permitir el acceso a una actividad laboral satisfactoria. El grave problema actual de la falta de puestos de trabajo y el miedo al contagio por el SIDA, hacen, si cabe, aún más difícil este proceso. El descenso progresivo en la edad de inicio de las drogodependencias y la marginalidad de la que parten muchos de estos pacientes hace que, muchas veces, resulte poco adecuado hablar de reinserción, al no haber tenido nunca, la mayoría de ellos, una adecuada inserción social previa.

2.7.4. Rehabilitación

Término ambiguo que, algunas veces, se utiliza para designar todo el proceso tendente a conseguir que un individuo abandone el consumo de un tóxico y pueda reintegrarse a una vida personal y social plena y satisfactoria.

La mayoría de las drogodependencias son consideradas actualmente como enfermedades crónicas recidivantes. Ello implica que no se emplea habitualmente el criterio de «curación» al no poder, practicamente nunca, asegurar que el paciente ha abandonado total y definitivamente la toxicomanía. Por otra parte, es conocido el hecho de que muchas veces el conseguir la abstinencia de un tóxico supone un aumento en el consumo de otro. Más apropiado parece el utilizar los términos «compensado» y «abstinente» para indicar que el sujeto que ha sido dependiente ya no consume tóxicos.

2.8. Programas de mantenimiento con agonistas opiáceos

Cuando un paciente heroinomano no consigue mantener una vida satisfactoria y autonoma sin opiaceos y presenta recaidas frecuentes que contribuyen a marginalizar su conducta y le exponen a la amenaza del SIDA, se valora la posibilidad de sustituir la heroina por un opiaceo de consumo legal —normalmente la metadona— que se prescribe durante un largo periodo de tiempo y con control médico.

2.9. Programas de mantenimiento con antagonistas opiáceos

Cuando un paciente ya desintoxicado, que puede mantenerse relativamente bien sin consumir opiaceos, recae frecuentemente debido al deseo de volver a experimentar los efectos reforzadores de la heroína, se prescribe un tratamiento de larga duración con farmacos antagonistas opiáceos —normalmente naltrexona— que impedirán que la heroína produzca estos efectos.

2.10. Vías de administración

La vía por la cual una droga entra en el organismo tiene gran importancia en la medida que condiciona la velocidad con que esta llega al cerebro, acentúa el riesgo de dependencia y tiene un papel determinante en la aparición de cuadros de intoxicación.

a) *Ingestión.* Es la vía más lenta y la que comporta menor riesgo de intoxicación y dependencia. Se utiliza preferentemente para el consumo de productos farmacéuticos.

b) *Mascado.* La entrada de la sustancia activa se efectúa por medio de la trituración y de la absorción a través de la mucosa de la boca. El efecto es más rápido que con la ingestión.

c) *Inhalación.* Esta vía permite que la sustancia inhalada llegue en 7-10 segundos al cerebro. Genera cuadros de dependencia muy graves y de instauración extraordinariamente rápida. Provoca severas complicaciones orgánicas en pulmones y cerebro.

d) *Administración intranasal.* La sustancia es absorbida a través de la mucosa nasal. Popularizada a partir del consumo de cocaína, progresivamente va siendo utilizada con otros tóxicos con el fin de minimizar el riesgo de infección por VIH.

e) *Administración intravenosa.* Es la forma que produce un mayor rendimiento coste-efecto para el consumidor, aunque a cambio de exponerse a múltiples riesgos de sobredosificación, intoxicación e infección. Junto a la vía inhalatoria es la más rápida en crear dependencia.

f) *Administración intramuscular o subcutánea.* Son vías de administración minoritarias, utilizadas en las primeras fases de la adicción cuando el paciente no sabe, o teme, usar la vía intravenosa y, también, en las fases finales, cuando es muy difícil encontrar un vaso sanguíneo practicable.

2.11. Trastorno dual

Se denomina trastorno dual a la coexistencia de patología psíquica y algún tipo de dependencia. En estos casos es muy difícil poder diferenciar si el trastorno psíquico es anterior o consecuencia del trastorno adictivo.

2.12. Conductas de Automedicación

Consumos compulsivos de fármacos, alcohol o drogas, utilizados por determinados grupos de drogodependientes como una forma de «autotratamiento» para compensar trastornos orgánicos o psíquicos que padecen.

BIBLIOGRAFIA

1. Casas M, Guardia J, Duro P. Otras toxicomanías. En: J. Vallejo Ruiloba ed. Introducción a la psicopatología y la psiquiatría. Salvat Editores, S.A. pp. 604-631. Barcelona, 1991.
2. American Psychiatric Association: Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. DSM-III-R (versión esp.). Masson, Barcelona, 1987.
3. Martí Tusquets JL, Murcia Grau M. Conceptos fundamentales de drogodependencias. Editorial Herder. Barcelona, 1988.
4. Nahas G, Trouve R. Toxicomanie. Pharmacodependence. Masson, París, 1988.
5. Ghodse H. Drugs and Addictive Behaviour. Blackwell Scientific Publications. Oxford, 1989.
6. Edwards G, Lader M. The Nature of Drug Dependence. Oxford University Press. Oxford, 1990.
7. Miller NS. The Pharmacology of Alcohol and Drugs of Abuse and Addiction. Springer Verlag. New York, 1991.

3. EL FENÓMENO DE LAS RECAÍDAS EN EL MARCO DEL PROCESO TERAPÉUTICO: ¿Debe ser considerado como recaída cualquier consumo de opiáceos en un paciente desintoxicado?

M. CASAS, I. SALAZAR

Dentro del amplio conjunto de problemas que se plantean continuamente al terapeuta en el tratamiento de los trastornos por dependencia de opiáceos, no cabe la menor duda que el fenómeno de las recaídas repetitivas que experimentan muchos de los pacientes que han conseguido la abstinencia sigue siendo el reto mas difícil de comprender y resolver de cuantos debe manejar, cotidianamente, en el trato con estos enfermos.

Los frecuentes consumos esporádicos de opiáceos que, sin ninguna justificación, efectúan muchos pacientes heroinómanos ya deshabituados, son fenómenos que acostumbran a desorientar y a desmotivar a los profesionales que trabajan en el campo de las drogodependencias debido, principalmente, a que la mayoría de las veces es imposible prever su aparición y, por lo tanto, prevenir y controlar los efectos devastadores que acostumbran a provocar en el paciente, en su familia y en el grupo social en el que se está trabajando la reinserción.

En el paciente abstinente estos consumos, principalmente si son de tipo compulsivo, acostumbran a crear un gran desconcierto, provocándole cuadros de gran ansiedad, miedo y desesperación que pueden contribuir a potenciar el efecto farmacológico del tóxico y a facilitar la reinstauración del cuadro de dependencia, especialmente cuando ocurren después de haber seguido sofisticados programas de tratamiento o bien se presentan tras un largo período de abstinencia. En la familia del heroinómano, los primeros consumos post-desintoxicación son vividos con sorpresa y decepción, no exentos de agresividad hacia el paciente y hacia los sucesivos equipos terapéuticos que lo van tratando sin lograr «curarlo»; los siguientes son

recibidos con fatalismo y, finalmente, con el paso del tiempo, se adopta ante ellos una actitud de resignación. Para la población general, sin contacto directo con afectados y obteniendo toda la información a través de los medios de comunicación social, estos consumos suponen un proceso incomprensible que es considerado, normalmente, como resultante de la débil personalidad del adicto, de probables carencias familiares subyacentes, de falta de preparación del equipo terapéutico, o bien, de la incapacidad legisladora-represiva de la sociedad actual. Como es natural, ninguna de estas vivencias o actitudes, contribuye a facilitar la comprensión del fenómeno ni a ayudar al individuo que lo padece.

Voluntariamente se ha omitido de los párrafos precedentes el término «recaída» para designar los consumos puntuales de opiáceos en pacientes ya desintoxicados y también, de forma premeditada, se ha entrecomillado el término «curación» al hacer referencia al estado clínico en que, demasiadas veces, por desgracia, se considera que están los pacientes heroinómanos después de seguir un adecuado tratamiento de desintoxicación y deshabituación. Una gran parte de los problemas y prejuicios que se generan en la comprensión de los complicados procesos fisiopatológicos que sufren estos pacientes se originan en los erróneos conceptos que de «curación», «recaída» y «éxito terapéutico» tienen los pacientes, las familias y la sociedad, en general, y también, a veces, los profesionales sanitarios en particular. Para intentar efectuar una aproximación objetiva al extraordinariamente numeroso y complejo grupo de factores que pueden provocar, o mediatizar, el inicio de un proceso de recaída es imprescindible, ante todo, delimitar qué significado y utilidad tienen estos términos en el campo de las drogodependencias.

En la actualidad y desde un punto de vista estrictamente sanitario la dependencia de opiáceos es considerada como una enfermedad crónica y recidivante. Por ello, progresivamente disminuye entre los profesionales la utilización del término «curación», al no poder asegurar, prácticamente nunca, que el paciente ha abandonado total y definitivamente la dependencia, siendo sustituido por los de «compensación» y «abstinencia de larga duración» que, indicando asimismo que el sujeto ya no consume tóxicos, permiten una mas fácil elaboración terapéutica de un posible nuevo consumo de opiáceos. El «éxito terapéutico» en drogodependencias, al igual que en otras muchas ramas de la medicina, no debe, por lo tanto, ser solamente aceptado como sinónimo de «curación», sino que pacientes, familiares y personal tratante deben aceptar como grandes logros terapéuticos «éxitos parciales» que conduzcan a períodos de abstinencia cada vez mas prolongados o bien, cuando hayan sido indicados tratamientos de mantenimiento, a una estabilización y regulación normativa de la vida del paciente. La consecución de una calidad vida progresivamente saludable y autónoma lo más duradera posible y con unas relaciones familiares y sociales satisfactorias, son los objetivos que se marcan todas las especialidades sanitarias que deben tratar con enfermedades crónicas —diabéticos, cardiópatas, etc.— sin caer en el desánimo al no tener, en estos momentos, posibilidades de «curar» a los pacientes. Esta aceptación de las limitaciones actuales de las ciencias médicas permite evitar el error de considerar como un fracaso, que invalida todo el proceso terapéutico anterior, la aparición de consumos esporádicos o, incluso, continuados durante un corto período de tiempo, si el paciente sigue vinculado a un centro de tratamiento y controla la marginalización de su conducta aceptando intervenciones terapéuticas destinadas a controlar la reagudización de su enfermedad.

Ello obliga a reconsiderar el significado práctico del término recaída delimitando, muy claramente, la acepción que lo hace sinónimo de reanudación continuada del hábito tóxico. Determinados profesionales y colectivos sociales tienden a considerar que un paciente abstinente ha sufrido una «recaída» cuando efectúa uno, o varios, consumos del tóxico del que anteriormente había sido dependiente. Sin embargo, actualmente es bien conocido y aceptado el hecho de que el consumo puntual y esporádico de opiáceos no implica, forzosamente, el reinicio del consumo compulsivo continuado ni, muchísimo menos, la reanudación de la dependencia acompañada de desestructuración global de la conducta. Es extremadamente raro que un paciente efectúe el proceso terapéutico sin tener ningún contacto con el tóxico, de tal manera que, actualmente, tiende a considerarse que estos episodios de consumo, si son breves y el paciente acude rápidamente en busca de ayuda, no deben ser interpretados como un fracaso del tratamiento instaurado, sino que deben ser elaborados como una fase mas del largo proceso terapéutico que conducirá a una forma de vida abstinente y autónoma. Por lo tanto, si se utiliza el término recaída, cosa no aconsejable, como sinónimo de consumo puntual de opiáceos en un paciente desintoxicado, sin que ello implique reanudación de la dependencia, deberá desdramatizarse el término y explicar su real significado al paciente y a su familia, para evitar confusiones que les puedan desmotivar y hacer dudar de la efectividad del tratamiento instaurado. Si, por el contrario y de forma más correcta, se usa como sinónimo de reanudación de la conducta adictiva, nunca deberá utilizarse para designar uno o varios episodios aislados de consumo dentro de una satisfactoria evolución terapéutica del paciente.

Son múltiples las causas que pueden facilitar o provocar los procesos de recaída en los pacientes heroinómanos correctamente desintoxicados. Sin embargo, tienden a aceptarse, en general, dos grandes grupos de factores precipitantes : lo que son externos al individuo, destacándose la fácil disponibilidad de la sustancia objeto de dependencia, la pertenencia a grupos sociales consumidores, el medio ambiente degradado y hostil, etc., y los que se presentan ligados a las propias características físicas y de personalidad del sujeto adicto. Sin pretender restar importancia a los «factores exógenos», debe resaltarse la progresiva relevancia que van adquiriendo los «factores endógenos» en la mayoría de los trabajos de investigación que, actualmente, se ocupan de estudiar el fenómeno de las recaídas.

Pueden distinguirse cuatro grandes grupos de factores endógenos que facilitan la aparición de recaídas recurrentes en pacientes heroinómanos ya abstinentes que han seguido un correcto tratamiento de desintoxicación y han dispuesto de una adecuada cobertura familiar y social que les ha facilitado adecuados programas de reinserción:

1. Posible existencia previa de una enfermedad por disfunción del sistema opioide (EDSO).
2. Presencia de un síndrome de abstinencia tardío.
3. Aparición de un síndrome de abstinencia condicionado a estímulos internos o externos y subsecuente desencadenamiento de conductas compulsivas de búsqueda y consumo de opiáceos.
4. Presencia de trastornos psíquicos concomitantes (trastornos duales).

1. POSIBLE EXISTENCIA PREVIA DE UNA ENFERMEDAD POR DISFUNCION DEL SISTEMA OPIOIDE (EDSO)

Desde que a principios de la década de los años 70 se descubre la existencia de receptores para la morfina y la heroína en el SNC (1, 2) y que, a través de una lógica reflexión científica, se inicia la búsqueda de ligandos endógenos específicos para estos receptores, dando lugar al aislamiento e identificación, en primer lugar, de las encefalinas (3, 4), de las endorfinas seguidamente y ya, en la actualidad, de un gran número de lo que se ha venido en llamar, en general, péptidos opioides (5), las neurociencias han venido delimitando y caracterizando, paulatinamente, un nuevo sistema de neurotransmisión-neuromodulación denominado Sistema Opioide. Este sistema interviene en la mayoría de los procesos de regulación y homeostasis del organismo, desempeñando, así mismo, un importante papel en el desarrollo de la vida afectiva, en la modulación de la conducta sexual y en el mantenimiento de las funciones cognitivas superiores (6). El organismo humano necesita, para un adecuado funcionalismo, de una ajustada regulación de este Sistema Opioide.

Con la descripción de este sistema de neurotransmisión-neuromodulación se aceptó, rápidamente, la formulación de la dependencia de opiáceos como una «enfermedad exógena» generada por un tóxico —la heroína— que actuando sobre determinadas estructuras orgánicas —los receptores opioides— en un proceso facilitado desde el exterior del organismo —medio ambiente degradado y hostil— desencadena una compleja serie de alteraciones en los sistemas reguladores del SNC que transforman a un individuo «sano» en uno «enfermo»: El paciente dependiente de opiáceos.

La constatación de que no todos los individuos que tienen contacto con la heroína, a veces con múltiples, importantes y continuados consumos, desarrollan un cuadro de dependencia a pesar de estar también expuestos a similares situaciones familiares y ambientales adversas y a una fácil disponibilidad de opiáceos (7, 8, 9, 10), ha obligado a examinar la posibilidad de que existieran unos factores predisponentes «endógenos» que propiciaran y facilitaran el desarrollo de la dependencia. En un principio estos factores fueron buscados en unas especiales características de la personalidad de estos pacientes (11) que les abocaría a conductas psicopáticas y ordálicas. Posteriormente, se sumó a ello la posibilidad de la existencia de trastornos psicopatológicos previos (12) que explicarían el consumo de opiáceos como una forma de automedicación. Sin embargo, y a pesar de ser ciertos y determinantes estos factores para algunos pacientes, no toda la población toxicómana los presentaba, por lo que había que buscar algún otro tipo de factor endógeno que facilitara la aparición del proceso de dependencia.

La reflexión lógica, aun no verificada científicamente y para algunos quizás excesivamente mecanicista, que cada vez va tomando mayor carta de naturaleza en este campo de investigación, es la de que cualquier sistema orgánico, por el sólo hecho de existir, puede estar sujeto a alteraciones genéticas o a trastornos producidos por enfermedades infecciosas, sistémicas, tóxicas, etc. que dañen su funcionalismo normal. Para todos los sistemas de neurotransmisión conocidos en la actualidad, se describen enfermedades psíquicas o neurológicas que afectan a un mínimo del 1 %

de la población general. Si todos los sistemas cerebrales presentan disfunciones asociadas a enfermedades psíquicas y neurológicas graves, no existe ninguna razón lógica que nos permita pensar que el sistema opioide no puede enfermar. Antes al contrario, al ser un sistema extraordinariamente complejo y controlando tan gran variedad de funciones psíquicas y orgánicas, las posibilidades de disfunción serán, seguramente, mayores que las de los sistemas de neurotransmisión clásicos. Si ello es así, habrá que convenir que para los trastornos relacionados con una hipofunción de este sistema el tratamiento ideal sería el forzar la síntesis y liberación de opioides, o bien, tratamientos sustitutivos encaminados a suplir el déficit endógeno. Dado que el primer tipo de tratamiento no es posible realizarlo en la actualidad, los únicos tratamientos posibles serían, en estos momentos, los programas de mantenimiento con agonistas opiáceos (13).

Por lo tanto, un individuo afecto de EDSO que hubiera tomado contacto con opiáceos y los hubiera empezado a consumir de forma continuada como automedicación (14, 15, 16) para la disregulación de su sistema opioide, se beneficiaría muy poco de un tratamiento reglado de desintoxicación y mucho menos de un programa de prevención de recaídas de tipo conductual. Su trastorno endógeno le abocará, repetidamente, a buscar la automedicación que necesita a través de nuevos consumos de opiáceos, legales o ilegales, que desde el punto de vista familiar y social serán contemplados como nuevos procesos de recaída. El intento repetitivo, por parte del terapeuta, de conseguir la abstinencia completa en estos pacientes podría ser totalmente infructuoso aparte de disminuirles la calidad de vida, abocarles a conductas de consumo sustitutivo con otros tóxicos como el alcohol y aumentar el riesgo de infección por el VIH al no poder controlar la aparición de recaídas. Por desgracia no existe, todavía, en la actualidad, ningún tipo de prueba clínica ni de marcador biológico que nos permita diferenciar, con seguridad, los posibles pacientes afectos de EDSO de aquellos que inician el cuadro de dependencia por otras causas.

2. PRESENCIA DE UN SINDROME DE ABSTINENCIA TARDIO

El miedo a sufrir un síndrome de abstinencia agudo es la causa que se esgrime muchas veces para justificar el que un paciente no se atreva a dejar la heroína o que presente conductas psicopáticas y delictivas. Este cuadro clínico despierta tanta preocupación y miedo en el paciente adicto y ha suscitado tantas discusiones técnicas y de divulgación que, muchas veces y en numerosos ambientes, incluso sanitarios, se ha llegado a confundir y a exagerar la importancia real que tiene en el proceso de dependencia.

Como situación opuesta, se encuentran escasísimas referencias bibliográficas, sobre un cuadro clínico, mucho menos aparatoso que el síndrome de abstinencia agudo, aunque no por ello menos importante para la futura evolución del paciente, que aparece inmediatamente después del proceso de desintoxicación y que puede prolongarse durante un período de tiempo muy variable: El Síndrome de Abstinencia Tardío.

El síndrome de abstinencia tardío fue descrito inicialmente por Himmelsbach en 1942 (17). Sin embargo quien profundizó en su estudio y delimitó la sintomatología característica fue W.R. Martin en una serie de trabajos desarrollados entre 1963 y 1977 (18, 19, 20). Curiosamente, sin embargo, a partir de 1977 desaparece casi por completo la referencia a este síndrome en la literatura científica, coincidiendo ello con la eclosión de las hipótesis mas medicalizadas sobre la etiopatogenia del trastorno por dependencia de opiáceos que, tras la descripción del sistema opioide, pretendieron «curar» la enfermedad a través de su manipulación farmacológica. Cuando la efectividad real de los tratamientos de desintoxicación, ya sea con opiáceos o con agonistas alfa-2 adrenérgicos, y de los programas de mantenimiento con antagonistas opiáceos, se ha demostrado muy limitada, han vuelto a revisarse las antiguas hipótesis de trabajo que centraban su interés en el estudio de las posibles alteraciones orgánicas, resultantes del consumo de heroína, que pudieran contribuir a la recaída de estos pacientes (21, 22).

El síndrome de abstinencia tardío se define como un conjunto de disregulaciones del sistema nervioso vegetativo, de los procesos de homeostasia y analgesia y de las funciones psíquicas básicas que, con una duración que oscila entre semanas, meses o años, interfieren en la capacidad del paciente heroinómano, ya desintoxicado, para desarrollar y mantener una vida libre de drogas. El paciente se queja de algias difusas de aparición y localización variable, de astenia inmotivada, de falta de adecuación de la respuesta ventilatoria y cardiaca al esfuerzo, de dificultades en la termo-regulación, de humor disfórico con tendencia a la hipotimia, de dificultades en la atención, concentración, abstracción y memoria, etc., todo ello con una frecuencia e intensidad de presentación muy variable y sin que los exámenes médicos rutinarios puedan detectar ninguna patología orgánica. El individuo abstinente padeciendo este síndrome se encuentra, pues, en una situación altamente desfavorable para efectuar un adecuado proceso de reinserción social, dado que no puede seguir un ritmo normal de aprendizaje, mantener eficazmente una actividad laboral continuada ni, por supuesto, competir con individuos no toxicómanos. Las expectativas que, ilusoriamente, mantienen familias y terapeutas inexpertos respecto de una rápida incorporación del paciente desintoxicado a una vida social normal choca frontalmente, de esta forma, con la realidad de la existencia de un déficit psico-orgánico de larga duración que interfiere directamente en la recuperación del individuo. El no reconocimiento y aceptación de este síndrome puede hacer creer a familiares y terapeutas que el paciente desintoxicado tiene «poca motivación» para reinsertarse, es «muy variable de carácter», tiene «poca fuerza de voluntad», etc., forzandole a aceptar responsabilidades y actividades que favorecerán, al fracasar, la aparición de sentimientos auto y heteroagresivos y una fácil reanudación de consumos de tóxicos, de tipo reactivo, que abocarán, rápidamente, a la recaída en el proceso de dependencia.

3. APARICIÓN DE UN SÍNDROME DE ABSTINENCIA CONDICIONADO A ESTÍMULOS EXTERNOS E INTERNOS Y SUBSECUENTE DESENCADENAMIENTO DE CONDUCTAS COMPULSIVAS DE BÚSQUEDA Y CONSUMO DE OPIÁCEOS

Es perfectamente conocido el hecho de que el paciente heroinómano que ha seguido un correcto tratamiento de desintoxicación y deshabituación alejado del medio ambiente en que ha desarrollado su dependencia, tiene un alto riesgo de volver a iniciar consumos de opiáceos al reintegrarse a su vida cotidiana, a pesar de haber estado un largo período de tiempo abstinente. Ello parece ser debido a un complejo proceso en el que tiene gran importancia la aparición de un síndrome de abstinencia agudo sin que medien, previamente, nuevos consumos de heroína. Ello ha sido atribuido a un proceso de condicionamiento pauloviano (23, 24) realizado entre los efectos reforzadores positivos —sedación, sensación de bienestar, etc.— y negativos —supresión del craving y del síndrome de abstinencia— del consumo de heroína y los estímulos que, habitualmente, rodean al individuo durante el proceso de búsqueda y autoadministración del tóxico. En un individuo que está consumiendo, la aparición de sintomatología de abstinencia al cesar los efectos de la heroína se convierte en un estímulo aversivo que desaparece con la nueva toma de opiáceo, lo que aporta, además, las sensaciones placenteras buscadas por el adicto (25, 26). La continua repetición de esta secuencia genera un proceso de condicionamiento clásico en el que estímulos externos —pareja, familia, traficante, amigos, barrio, etc.— o internos —manifestaciones orgánicas del miedo, de la ansiedad, etc.— previamente neutros, se convierten en estímulos condicionados capaces de generar, al ser presentados al paciente que ya no consume, la secuencia completa de sintomatología de abstinencia y búsqueda compulsiva del tóxico que finaliza, normalmente, en un nuevo consumo. En este proceso de condicionamiento se ha propuesto la participación del sistema de neurotransmisión dopaminérgico a través del desarrollo de fenómenos de hipersensibilidad de sus receptores, a nivel de las vías nigroestriatales y mesolimbicas, inducidos por los opiaceos (27, 28). La constatación de que el condicionamiento de estas señales externas es muy resistente al proceso de olvido, dado que sus efectos pueden aparecer después de años de alejamiento del paciente del medio ambiente en que desarrolló la dependencia, y mas sensible al proceso de extinción, ha propiciado el que, en los últimos años, se promueva el tratamiento de los pacientes heroinómanos en su medio ambiente habitual, evitando, en lo posible, sus desplazamientos a comunidades o países extraños para ellos. Las recientes observaciones (29) de que dosis de sustancias psicoactivas hasta cien veces menores de las que han generado el proceso de condicionamiento, son capaces de provocar la aparición de todo el proceso, incluso en animales de experimentación que habían ya sido extinguidos respecto de las señales externas, hacen suponer que el condicionamiento de las señales internas juega también un papel clave en los procesos de recaída de los pacientes heroinómanos y sugieren que si bien la aparición de consumos esporádicos no debe ser inmediatamente interpretado como un fracaso terapéutico, la sumación de estos consumos, sin que el paciente reciba un adecuado apoyo psicoterapéutico, abocará, casi inexorablemente, hacia un proceso de recaída a pesar del control que se venga realizando sobre los estimulos externos que rodean al individuo.

4. PRESENCIA DE TRASTORNOS PSÍQUICOS CONCOMITANTES (TRASTORNOS DUALES)

Es ampliamente conocido el hecho de que un gran porcentaje de pacientes drogodependientes presentan patología psíquica larvada que acostumbra a manifestarse con gran intensidad en el momento de la desintoxicación y que interfiere directamente en su proceso de deshabituación y reinserción (30, 31, 12). No ha sido resuelto todavía el interrogante formulado respecto a si son los trastornos psíquicos los que desencadenan conductas de abuso y dependencia de sustancias psicoactivas o es el consumo prolongado de estas sustancias lo que provoca cuadros psiquiátricos de origen tóxico. Probablemente coexistan las dos posibilidades, si bien en el fenómeno de las recaídas interesa, especialmente, la posibilidad de existencia previa de estos trastornos psíquicos. La constatación de que los opiáceos son sustancias que poseen propiedades farmacológicas de tipo antipsicótico, antidepresivo y ansiolítico muy notables, por lo cual habían sido ampliamente utilizados en psiquiatría antes de 1952, año en que se inicia la era psicofarmacológica, han hecho pensar en la posibilidad de que una de las formas de inicio de la dependencia de opiáceos fuera un proceso de automedicación utilizado por estos pacientes como tratamiento para sus trastornos psicopatológicos subyacentes.

Reconocida la alta prevalencia de las distintas entidades nosológicas psiquiátricas, que pueden alcanzar un porcentaje superior al 1% de la población general en los trastornos psicóticos y del 15 % en los cuadros que tienen su origen en trastornos ansiosos y afectivos, la posibilidad de que en determinados ambientes marginales el paciente entre antes en contacto con los opiáceos que con un psiquiatra que valore su cuadro clínico, es muy elevada. En ambientes más normativos en los que la patología psiquiátrica puede existir de forma más controlada socialmente, o bien, ser negada por la familia debido a la habitual estigmatización de las enfermedades mentales, es también posible que los adolescentes afectados entren en contacto con sustancias psicoactivas ilegales antes de que se solicite la ayuda de un profesional.

La mejoría subjetiva que puede experimentar el paciente con el primer consumo de opiáceos puede ser tan espectacular que inicie inmediatamente un cuadro de consumo continuado y, por lo tanto, de dependencia. El cuadro clínico psiquiátrico se verá afectado, de esta manera, en su totalidad. Variará el inicio de presentación de la sintomatología, que muchas veces quedará enmascarada por la marginalización de la conducta originada por el consumo ilegal; se modificará la patoplastia observable; la evolución del cuadro clínico será variable y tórpido y, por último, la respuesta al tratamiento, pocas veces resultará satisfactoria. Por ello es muy difícil conseguir que se integren, adecuadamente, en programas de desintoxicación, deshabituación y reinserción.

Una vez el individuo con patología psíquica subyacente ha entrado en contacto con los opiáceos y ha iniciado conductas de automedicación, será prácticamente imposible convencerlo de que acepte un tratamiento psicofarmacológico reglado, dado que los efectos indeseables de estos medicamentos —anticolinérgicos, extrapiramidales, sexuales— son tan molestos en comparación con los efectos experimentados con la heroína, que pocas veces acepta el cambio.

Cuando este paciente es desintoxicado, puede volver a presentar sintomatología psiquiátrica que se intenta controlar con psicofármacos que, normalmente, no acostumbra a aceptar. El recuerdo de los efectos reforzadores positivos y negativos de la heroína propiciará el que reinicien consumos esporádicos muy rápidamente, que derivarán habitualmente hacia la recaída.

BIBLIOGRAFIA

1. SIMON EJ, HILLER JM, EDELMAND I. Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic 3 H-etorphine to rat brain homogenates. Proc. Natl. Acad. Sci, USA. 70: 1947-1949, 1973.
2. TERENIUS L. Characteristics of the «receptor» for narcotic analgesics in synaptic plasma membrane fractions from rat brain. Acta Pharmacol. Toxicol., 33: 377-384, 1973.
3. HUGHES J, SMITH TW, KOSTERITZ HW, FOTHERGILL LA, MORGAN BA, MORRIS HR. Nature, 258:577-579, 1975.
4. PASTERNAK GW, SNYDER SH. Identification of novel high affinity opiate receptor binding in rat brain. Nature, 253: 563-565, 1975.
5. PASTERNAK GW. The opiate receptors. The Humana Press Inc. U.S.A., 1988.
6. OLSON GA, OLSON RD, KASTIN AJ. Endogenous opiates. Peptides, 10: 1253-1280, 1989.
7. POWELL DH. Occasional heroin users: a pilot study. Arch. Gen. Psychiatry, 28: 586-594, 1973.
8. HUNT LG. Prevalence of active heroin use in the United States. En: The Epidemiology of Heroin and other Narcotics, Rittenhouse, J-E. (ed.), NIDA Research Monograph, n.° 16, DHEW Publication n.° (ADM) 78-559. Washingon, D.C.: U.S. Governemnt Printing Office, pp. 61-86, 1977.
9. WATKINS WM, MCCOY CB. Drug use among urban Appalachian youths. En: Drug Abuse Patterns among Young Polydrug Users and Urban Appalachian Youths, NIDA Services Research Report, DHHS Publication n.° (ADM) 80-1002. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, pp. 17-34, 1980.
10. HARDING WM, ZINBERG NE. Occasional opiate use. En: Advances in Substance Abuse. Nancy K. Mello (ed.). Greenwich, Connecticut, USA. JAI Press, 1983.
11. TEJERO T, CASAS M. Trastornos de personalidad en pacientes dependientes de opiáceos. En: Trastornos psíquicos en las toxicomanías, Vol. I. M. Casas (ed.), 142-168. Ediciones en Neurociencias. Barcelona, 1992.
12. CASAS M. Trastornos psíquicos en las toxicomanías, Vol. I. Ediciones en Neurociencias, Barcelona, 1992b.
13. CASAS M. Trastorno por dependencia de opiáceos: la hipótesis de la automedicación y su repercusión en el debate sobre la legalización de la heroína. JANO, 943: 11-12, 1991a.
14. KHANTZIAN EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders: Focus on heroin and cocaine dependence. American Journal of Psychiatry, 142: 1259-1264, 1985.
15. KHANTZIAN EJ. A contermporary psychodynamic approach to drug abuse treatment. American Journal of Drug and Alcohol Abuse, 12: 213-222, 1986.
16. KHANTZIAN EJ. From theory to practice: The planned treatment of drug users. The International Journal of the Addictions, 24: 351-383, 1989.
17. HIMMELSBACH CK. Clinical studies of drug addiction. Physical dependence, withdrawal and recovery. Arch. Int. Med. 69: 766-772, 1942.
18. MARTIN WR, SIKLER A, EADES CG, PESCOR FT. Tolerance to and physical dependence on morphine in rats. Psychopharmacologia, 4: 247-260, 1963.
20. MARTIN WR, HEWETT BB, BAKER AJ, HAERTZEN CH. Aspects of the psychopathology and pathophysiology of addiction. Drug and Alcohol Dependence, 2: 185-202, 1977.
19. MARTIN WR, JASINSKI DR. Physiological parameters of morphine dependence in man-tolerance, early abstinence, protracted abstinence. J. Psychiat. Res., 7: 9-17, 1969.
21. JONES AW, NERI A, NGGARD E. Prolonged excretion of morphine in rats during protracted abstinence: lack of effect of naltrexone. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 224: 419-423, 1983.
22. MARTIN WR. Relationship of biological influences on the subjective states of addicts. En: The Social and Medical Aspects of Drug Abuse, G. Serban (ed.). Spectrum Publications. New York, 1984.
23. O'BRIEN CP, TESTA T, O'BRIEN T, BRADY JP, WELLS B. Conditioned narcotic withdrawal in humans. Science, 195: 1000-1002, 1977.

24. MUCHA RF. Is the motivational effect of opiate withdrawal reflected by common somatic indices of precipitated withdrawal? A place conditioning study in the rat. Brain Research, 418: 214-220, 1987.
25. MUCHA RF, VAN DER KOOY D, O'SHAUGHNESSY M, BUCENIEKS P. Drug reinforcement studied by the use of place conditioning in rat. Brain Research, 243: 91-105, 1982.
26. MUCHA RF, GRITTI MD, KIM C. Aversive properties of opiate withdrawal studied in rats. N.I.D.A. Res. Monogr., 75: 567-570, 1986.
27. MARTIN WR, TAKEMORI AE. Modification of the development of acute opiate tolerance by increased dopamine receptor sensitivity. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics., 241: 48-55, 1986.
28. CASAS M, GUIX T, PRAT G, FERRE S, CADAFALCH J, JANE F. Conditioning of rotational behaviour after the administration of a single dose of apomorphine in rats with unilateral denervation of the dopaminergic nigrostriatal pathway: Relevance to drug addiction. Pharmacol. Biochem & Behav., 31: 605-609, 1988.
29. CASAS M, PRAT G. Procesos de condicionamiento de conductas autoagresivas a señales internas (pendiente de publicación), 1992.
30. MIRIN SM. Substance Abuse and Psychopathology. The Monograph Series of American Psychiatric Press, Inc. Washington. U.S.A., 1984.
31. ALTERMAN AI. Substance Abuse and Psychopathology. Plenum Press, New York, 1985.
32. GOLD MS, SLABY AE. Dual Diagnosis in Substance Abuse. Marcel Dekker Inc. New York, 1991.

4. LA ATENCIÓN DEL PACIENTE HEROINÓMANO EN LOS SERVICIOS DE URGENCIAS DE LOS HOSPITALES GENERALES: Breves consideraciones sobre una situación de conflicto permanente con reducida utilidad terapéutica.

M. CASAS, C. PINET, J. CADAFALCH.

1. LAS DEMANDAS A LOS SERVICIOS DE URGENCIAS

Las especiales características de la personalidad de los pacientes heroinómanos, la severidad del síndrome de abstinencia, la gravedad de la patología orgánica asociada, el rechazo social a que están sometidos, la ansiedad reactiva de los familiares, etc., son, solamente, algunos de los factores que condicionan el que los pacientes heroinómanos intenten utilizar de forma reiterativa e innecesaria, los Servicios de Urgencias de los Hospitales Generales.

Los motivos de las consultas a Urgencias son variables, aunque podrían ser agrupados en los siguientes apartados:

— Demanda de medicación sustitutiva para paliar un pretendido o real síndrome de abstinencia.

— Deseo compulsivo, motivado habitualmente por situaciones familiares o socio-legales adversas, de ingresar de forma urgente para iniciar un tratamiento de desintoxicación.

— Demanda de atención por diversos cuadros de intoxicación provocados por las sustancias adulterantes de la heroína.

— Asistencia médica para la patología orgánica asociada al consumo por vía parenteral.

— Aparición de trastornos psicopatológicos.

La angustia y la necesidad de ayuda urgente que los pacientes drogodependientes, y sus familiares, experimentan en estas circunstancias les hace considerar que la única vía válida, el único recurso existente, son los Servicios de Urgencias de los Hospitales Generales. Las dos primeras clases de motivos, el síndrome de abstinencia y el deseo de empezar la desintoxicación, son a menudo espúrias. Los dos segundos acostumbran, normalmente, a estar justificados. La atención es reclamada con urgencia y la ansiedad del paciente y de los familiares acostumbra a transmitirse al personal sanitario. El resultado final, si los Servicios de Urgencia no lo evitan, es el rechazo progresivo de los drogodependientes hasta llegar, en algunos casos, a situaciones que pueden bordear los límites de la ética profesional. Por otra parte, si se es demasiado complaciente, se propicia el incremento progresivo del número de toxicómanos que solicitan asistencia y la aparición de problemas de funcionamiento interno que conducen a una clara degradación de la eficacia de estos servicios. Ante ello, la pregunta no resuelta que se formula, a todos los niveles, de forma continuada es, siempre, ¿qué actitud debe adoptarse?

Si se acepta que el paciente drogodependiente es un enfermo tanto en la vertiente psíquica como orgánica. Si es, asimismo, evidente que la enfermedad es grave, con un pronóstico *quod vitam* infausto en presencia de patología orgánica asociada y si, por otra parte, la ansiedad provocada por la falta del tóxico puede ser tan importante como la generada por cualquier trastorno psiquiátrico, ¿es lícito dudar sistemáticamente de la capacidad de sufrimiento de estos pacientes?, ¿se les puede negar que acudan libremente a los Servicios de Urgencias de los Hospitales Generales, si no se les proporcionan otros recursos?, ¿hasta que punto la sensación de indefensión y de rechazo, si se les niega la asistencia, puede favorecer el que cometan actos delictivos? Es imposible responder y resolver estos interrogantes sin perjudicar los intereses, bien de los pacientes toxicómanos, bien de los pacientes convencionales que acuden a los Servicios de Urgencias de los Hospitales Generales.

Parece incuestionable que una demanda de asistencia urgente tiene que ser atendida siempre. El problema es cómo y de qué forma: ¿cediendo ante las demandas angustiosas de los pacientes con el fin de que no causen problemas?, ¿con tratamientos psicofarmacológicos inespecíficos, contribuyendo con ello a crear un círculo vicioso muy difícil de resolver posteriormente?, ¿con la derivación a otros centros que, si bien pueden enfocar la adicción de forma global, no pueden atender de forma puntual demandas de asistencia no programadas?

Habitualmente, si no hay patología orgánica asociada, la demanda urgente de «curarse» y de ser atendido «sin tardanza» no tiene ninguna consistencia si no se acompaña de una motivación clara de seguir el tratamiento, lo cual, sin embargo, es imposible de valorar en un servicio de urgencias. Si se cede a las demandas de

estos pacientes y se ingresan en unidades hospitalarias específicas, el caso se resuelve, normalmente, con altas voluntarias prematuras que influyen negativamente sobre el resto de pacientes en fase de desintoxicación. Si, solamente, se proporcionan tratamientos sustitutivos para paliar el síndrome de abstinencia, o el miedo a experimentarlo, se corre el riesgo de que se colapsen diariamente los servicios de urgencias al tener conocimiento, la población heroinómana, de que existen unos recursos alternativos de fácil disponibilidad, y prácticamente inagotables, si se dispone de unas mínimas habilidades teatrales.

No es adecuado rechazar sistemáticamente a estos pacientes pues puede perderse una magnífica ocasión para entrar en contacto con el gran número de drogodependientes que, normalmente, no acuden a los servicios de atención especializada, problema reconocido actualmente como uno de los de más difícil solución en los intentos de atención global a esta población. Por otra parte, es obvio el hecho de que también, en múltiples ocasiones, estas personas pueden necesitar de una real ayuda urgente que debe serles proporcionada.

Una solución podría ser, suponiendo que se dispusiese de los recursos necesarios, crear estructuras específicas, es decir, Unidades de Asistencia Urgente para atender pacientes drogodependientes en sus diversas problemáticas, donde se les podría ofrecer:

— Personal especializado en orientación e información sobre la problemática de las drogodependencias y los recursos existentes en la ciudad.

— Resolución, previa estricta valoración, del síndrome de abstinencia, evitando la prescripción innecesaria de medicación sustitutiva en demandas no justificadas.

— Facilitación de una visita terapéutica reglada en un centro especializado dentro de las primeras 24 horas.

— Centros de acogida, con o sin prescripción de fármacos.

— Valoración de un posible cuadro orgánico o psíquico asociado y derivación, si fuera necesario, a los servicios especializados.

Sería muy difícil poder evaluar la eficacia, rendimiento y utilidad de estas unidades en términos sanitarios actuales. Sin embargo, es indudable que permitirían subsanar una necesidad absolutamente real y muchas veces dramática, ya que los pacientes drogodependienes y sus familias se encuentran por desgracia, la mayoría de las veces, con unos recursos sanitarios poco receptivos a sus demandas. Debe tenerse en cuenta, no obstante, que la tendencia general en política sanitaria es no crear un exceso de dispositivos específicos para este tipo de pacientes a fin de forzar su integración en los programas asistenciales ya existentes para otros colectivos marginales.

Cuando los Servicios de Urgencia de los Hospitales Generales deban atender a pacientes drogodependientes puede ser útil el protocolo que a continuación se detalla.

2. SUGERENCIA DE UN POSIBLE PROTOCOLO DE ACTUACIÓN ANTE PACIENTES DROGODEPENDIENTES QUE ACUDEN A UN SERVICIO DE URGENCIAS

A fin de evitar actuaciones individuales por parte del personal sanitario se hace necesario la elaboración de protocolos de atención y asistencia en cada centro con Servicio de Urgencias. En el protocolo figurarán, de forma clara y sencilla, las indicaciones a seguir tanto por parte del personal como por parte del paciente y sus familiares. Con estas pautas se intentará evitar que se presenten reacciones arbitrarias en momentos en los que la presión asistencial habitual de estos servicios se vea desbordada:

2.1. La **acogida del paciente** se efectuará, si es posible, sin acompañantes y en una habitación individual que propicie la relajación del sujeto. Si se percibe violencia contenida no debe realizarse la entrevista con el paciente solo, dado que tan importante es tranquilizar al paciente como que el personal que lo acoja esté, él mismo, tranquilo.

2.2. **Atención inmediata** por parte de algún miembro del servicio que escuche las demandas con el fin de disminuir la ansiedad. Se debe obtener la información suficiente como para poder preparar un plan de actuación correcto e individualizado, para lo cual es imprescindible establecer un buen contacto con el paciente: saber observar y escuchar.

2.3. **Visita del asistente social** que informará del tipo de asistencia que se le puede ofrecer en el Servicio de Urgencias. Como alternativa, dará por escrito el nombre, la dirección y el teléfono del Centro de Asistencia Sectorizada que corresponda al lugar donde vive el paciente.

2.4. **Visita de un facultativo** de Medicina Interna que efectuará una breve historia clínica y las exploraciones convencionales para detectar la presencia de un síndrome de abstinencia real y descartar la existencia de patología orgánica que precise atención urgente. En algunas situaciones se hace claramente imprescindible el examen médico riguroso, como es el caso de pacientes con estado general deteriorado, semicomatoso o en coma, sujetos con signos de traumatismos, crisis comiciales, antecedentes de ingesta masiva de drogas o con un cuadro de agitación psicomotriz importante.

2.5. Si el paciente precisara **tratamiento farmacológico del síndrome de abstinencia** , debe realizarse un tratamiento sintomático:

— Pueden prescribirse benzodiacepinas de acción prolongada, hipnóticos no barbitúricos o neurolépticos sedantes, evitando los productos farmacéuticos que los propios toxicómanos han popularizado y elevado a la categoría de «droga».

— El tratamiento debe administrarse *in situ* sin extender recetas para el tratamiento posterior.

— Siempre que sea posible debe utilizarse la vía oral y administrar el fármaco de forma que el paciente no pueda reconocer su naturaleza.

— Como criterio general, no deben prescribirse metadona u otros opiáceos.

— El tratamiento farmacológico es distinto en sujetos en los que coexiste una patología médica grave asociada, ya que su intensidad empeora el pronóstico y en muchas ocasiones es motivo de ingreso.

2.6. Debe siempre tenerse en cuenta que la atención de un síndrome de abstinencia a opiáceos, o de un cuadro de intoxicación, es una situación ideal, que nunca debe desaprovecharse, para **motivar al paciente a iniciar un tratamiento reglado para su hábito tóxico en un centro especializado** . Si el paciente no desea abandonar el consumo es de gran importancia informarle de la necesidad de mantener hábitos que preserven su salud y disminuyan el riesgo de contagio de enfermedades infecciosas.

2.7. **Nunca se iniciará en el Servicio de Urgencias una consulta reglada de toxicomanías**, ni con el paciente ni con la familia. Estas consultas tienen que ser realizadas en los centros de drogodependencias correspondientes. Tampoco se instaurarán pautas de desintoxicación, dado que este proceso terapéutico implica una relación estricta y continuada entre el médico, el paciente y la estructura familiar, que es imposible de mantener en un Servicio de Urgencias. Además, resulta imprescindible para iniciar un correcto proceso de desintoxicación el que exista, por parte del enfermo, una mínima voluntad y disposición para seguir el tratamiento, hechos muy difíciles de valorar y de potenciar en una situación caracterizada por un nivel de ansiedad altamente distorsionador.

2.8. Se **desaconseja formalmete el ingreso** , si no existe otra causa que lo justifique, ya que los internamientos para desintoxicación no programados y sin preparación previa del paciente y la familia conducen, normalmente, al fracaso del proceso terapéutico.

2.9. El **uso continuado y no justificado de los Servicios Generales de Urgencia** por parte de pacientes toxicómanos que no acudan, a su vez, a un centro de tratamiento de drogodependencias, puede llegar a obligar a estos Servicios a informar al paciente y a su familia, con el propósito de forzar su vinculación a un centro especializado, de la imposibilidad futura de atenderlos.

2.10. **Situaciones especiales.** Algunos de los motivos de las consultas a los servicios de urgencias presentan unas características especiales que requieren abordajes diferenciados. Dentro de estas situaciones especiales pueden destacarse las tres siguientes:

— Presencia de patología orgánica grave asociada.

— Embarazo.

— Trastornos psicopatológicos concomitantes.

La presencia de un síndrome de abstinencia en un paciente con **patología orgánica severa** representa una intensificación de la gravedad de dicha patología, por lo cual, en la mayoría de los casos, la solución no podrá alcanzarse en el servicio de urgencias y será necesario un ingreso.

El **síndrome de abstinencia en gestantes** requiere el internamiento inmediato para valorar el posible sufrimiento fetal y la inclusión acelerada en un programa de mantenimiento con opiáceos.

La valoración de un **trastorno psicopatológico** es compleja, en estos pacientes, por la abundancia de signos y síntomas que presentan, por la subjetividad de sus manifestaciones y por la dificultad del diagnóstico etiológico. Es importante detectar la existencia de un trastorno psiquiátrico previo al inicio de las conductas adictivas que pudiera explicar un posible proceso de automedicación. El diagnóstico diferencial de una posible patología psiquiátrica deberá efectuarse a través de una **consulta al Servicio de Psiquiatría** del hospital.

El problema de las urgencias en los pacientes drogodependientes no está resuelto al estar supeditado a una serie de condicionantes que, como se acaba de apuntar, son de muy difícil solución. En un futuro próximo, no obstante, la evolución de la enfermedad obligará, necesariamente, a buscar soluciones efectivas y novedosas por parte de todos los estamentos implicados en el problema, es decir, las distintas administraciones, las redes de atención a los drogodependientes y los hospitales generales.

BIBLIOGRAFIA

1. Freixa F, Masferrer J, Sala LL. Eds. Urgencias en drogodependencias. SANDOZ, SAE. pp. 128-139, Barcelona, 1986.
2. Comisión de Terapéutica Hospital Santa Creu i Sant Pau. Tratamiento del enfermo adicto a los opiáceos. En: Lloret J, Muñoz J, Artigas V, Jover J. eds. Protocolos terapéuticos del Servicio de Urgencias. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona, 1988.
3. Casas M, Duro P, García Ribera C, Cadafalch J. L'atenció dels malalts heroinòmans en els Serveis d'Urgències dels Hospitals Generals. En: Cadafalch J, Casas M. eds. Atenció Hospitalària del malalt addicte als opiacis. Editorial MCR. pp. 11-14. Barcelona, 1988.
4. Gutiérrez M, Martínez I. Complicaciones psicopatológicas y toxicomanías en el área de los servicios de urgencias. En: M. Casas ed. Trastornos psíquicos en las toxicomanías. Ediciones en Neurociencias. Barcelona, 1992 (en prensa).
5. Arif A, Westermeyer J. Manual of drug and alcohol abuse. Plenum Publishing Coporation, New York, 193-210, 1988.
6. Schuckit MA, Drug and Alcohol Abuse. A clinical guide to diagnosis and treatment. Plenum Publishing Corporation. New York, 126-138, 1989.
7. Ministerio de Sanidad y Consumo. Pautas de actuación ante problemas de salud relacionados con el consumo de drogas por vía parenteral. Madrid, 1989.

5. DROGODEPENDENCIAS, SIDA Y ÉTICA PROFESIONAL: El dilema de la confidencialidad.

M. CASAS.

La aparición del Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en la decada de los años 80 está obligando a la sociedad en general, y a los profesionales de la sanidad en particular, a plantearse una serie extraordinariamente compleja de problemas e interrogantes relacionados con los derechos y deberes de tres colectivos bien diferenciados : los pacientes afectados, los profesionales que deben atenderlos y las terceras personas que con o sin conocimiento de la situación de peligro en que se encuentran, conviven o entran en contacto físico repetido con individuos VIH positivos.

La sensación, totalmente nueva, para la mayoría de los habitantes de los países desarrollados, de estar sufriendo el inicio de una peligrosa epidemia que puede diezmar a la humanidad no ha sido, todavía, adecuadamente elaborada por la sociedad actual que recuerda por boca de sus individuos más ancianos, como máximo, los estragos de la tuberculosis y la sífilis o la gran epidemia de gripe de 1918 y que se recrea, no sin cierta morbosidad, con las descripciones de las devastadoras epidemias de la Edad Media. La actual sociedad de consumo, paternalista, acostumbrada al bienestar y a que las todopoderosas ciencias médicas resuelvan con efectividad y rapidez la mayoría de las enfermedades infecciosas que, durante siglos, han causado estragos a la humanidad, contempla en estos momentos, con sorpresa y estupor, la aparición de esta nueva plaga denominada SIDA y solamente despues de haber aceptado, con inicial incredulidad, su peligrosidad y la imposibilidad de obtener un tratamiento curativo a corto plazo, inicia, lentamente, la adopción de una serie de medidas encaminadas a prevenir su diseminación.

Los epidemiólogos y profesionales de la salud pública se preguntan, en estos momentos, si esta sociedad occidental que hasta hace menos de un siglo estaba

resignada a sufrir epidemias de forma periódica y que, sin recursos quimioterápicos efectivos, ante la mas leve sospecha de peligro dictaba, rapidamente, una completa serie de recomendaciones, normas y medidas obligatorias a seguir, no habrá reaccionado demasiado tarde ante la aparición del SIDA como resultado de las últimas decadas de aparente seguridad y falta de graves amenazas de origen infeccioso. No deja de ser paradójico el que en un momento en que la sociedad posee amplios conocimientos epidemiológicos y dispone de una capacidad para transmitir la información infinitamente superior a la de cualquier otra epoca anterior, haya tardado años en iniciar la programación de medidas preventivas efectivas en relación a esta epidemia.

1. SECRETO PROFESIONAL Y DEBER DE PROTEGER A TERCERAS PERSONAS RELACIONADAS CON PACIENTES VIH POSITIVOS

En este contexto actual de búsqueda de medidas prácticas que logren controlar la expansión de la enfermedad, se inscribe un debate ético especialmente candente por lo conflictivo de su planteamiento y por las repercusiones, individuales y sociales, que sus distintas formas de resolución puede acarrear: ¿Justifica la aparición del SIDA modificar la norma de inviolabilidad del secreto profesional en base a los argumentos que sostienen que el identificar a los individuos afectados es la mejor forma de prevenir daños a terceros y posibilitar autenticos programas preventivos?

Antes de intentar contestar a esta pregunta es preciso, sin embargo, analizar si su formulación es correcta: ¿Es realmente inviolable, actualmente, el secreto médico? La respuesta es que, en estos momentos, no existe la inviolabilidad absoluta del secreto médico, dado que en la mayoría de países se hallan legislados una serie de casos —abusos a menores, heridas por arma de fuego, determinadas enfermedades infecciosas, etc.— en los que el médico debe, obligatoriamente, comunicar su conocimiento a las autoridades sanitarias o judiciales.

En la mayoría de los casos en que está legislado la obligación de desvelar el secreto profesional, los datos que maneja el médico son objetivos y la normativa a seguir es clara. Sin embargo, hace unos años, se inició en los EEUU un debate, conocido ya internacionalmente como «caso Tarasoff» (1, 2, 3, 4), que tenía que revolucionar totalmente la jurisprudencia al respecto. En estos momentos este debate está de la máxima actualidad en relación a la problemática ética generada por la infección por VIH y el SIDA.

El caso Tarasoff se originó cuando, en 1974, la Corte Suprema de California juzgó a la Universidad de este Estado norteamericano por no haber protegido suficientemente a una joven bailarina de danzas populares que fue asesinada por uno de sus estudiantes despues de que este habia advertido a su psicoterapeuta, psicólogo del Hospital de la Universidad, que tenía la intención de hacerlo. A pesar de que dicho psicólogo efectuó diversas actuaciones tendentes a prevenir el peligro, llegando

incluso a comunicarlo a la policía del campus, el tribunal consideró que no habían sido suficientes y que tenía que haber llegado a romper el secreto profesional desvelando el riesgo existente a la misma persona en peligro, al constatar que las autoridades policiales no controlaban la situación. Las sucesivas apelaciones y sentencias y la intervención de la *American Psychiatric Association* contribuyó a que se creara un estado de opinión que, posteriormente, influyó en otras sentencias dictadas, en casos parecidos, por distintos tribunales.

Después de muchas discusiones, valoraciones, juicios, etc. a nivel internacional, la jurisprudencia generada por el caso Tarasoff va, paulatinamente, indicando claras normas a seguir a nivel legal y profesional, por lo que, actualmente, es ya aceptable la siguiente formulación: «Cualquier terapeuta que conozca la potencial peligrosidad de su paciente hacia una tercera persona, tiene la obligación de emprender una serie de actuaciones que deben iniciarse con la exposición y recordatorio, a dicho paciente, de las normas, derechos y deberes sociales vigentes actualmente, exigiendole su cumplimiento, y pueden terminar, si no se aprecian cambios en sus deseos, actitudes y conductas, con el desvelamiento de la información a las autoridades sanitarias y judiciales competentes o, incluso, a la tercera persona susceptible de ser dañada».

La opinión internacional, en estos momentos, es la de que ante la clara evidencia de que un paciente VIH positivo, o afecto de sintomatología SIDA, está dañando o amenazando con dañar, la salud de terceras personas que no conocen el riesgo a que están expuestas, el médico tiene la obligación de iniciar las actuaciones necesarias para protegerlas, lo cual puede llegar a comportar la rotura del secreto profesional.

Siendo, como es, muy complicada la interpretación individualizada de la jurisprudencia relacionada con el «caso Tarasoff», es preciso convenir que, sortosamente, son relativamente pocos los casos en los que un terapeuta debe enfrentarse con la disyuntiva de romper el secreto profesional a causa de las claras amenazas de violencia que alguno de sus pacientes efectue hacia terceras personas. Sin embargo, si esta normativa de protección a terceros se aplica al paciente VIH positivo que no acepta adoptar medidas de seguridad para proteger a las personas que conviven con él, la situación se complica enormemente y puede llegar a ser muy frecuente en un futuro próximo, en función del previsible aumento de pacientes con serología positiva.

Por otra parte, si bien es relativamente fácil para un terapeuta experimentado valorar la real peligrosidad de un paciente psiquiátrico que amenaza con conductas agresivas, ¿cómo valorar cuál debe ser el nivel necesario, y suficiente, de peligrosidad para terceros, por parte de pacientes VIH positivos, que justifique el aplicar una medida tan drástica y de consecuencias tan irreversibles, como es el desvelar el secreto profesional? La complejidad del problema se pone de manifiesto cuando se intentan contestar preguntas como las que, solamente a título orientativo, se exponen a continuación:

Dado que el conocimiento de su seropositividad influye muy poco en los hábitos sexuales de los individuos afectados (5, 6), ¿cómo valorar si el paciente ha cambiado sus conductas de riesgo y cumple con las indicaciones del terapeuta?,

¿debe el médico convertirse en el supervisor del cumplimiento de estas indicaciones con el consiguiente deterioro de la relación terapeutica?, ¿solo debe romperse el secreto profesional si el paciente se niega, explicitamente, a adoptar las medidas profilacticas adecuadas o, también, si se duda, razonablemente, que las haya adoptado?, ¿cómo controlar esta situación sin preguntar abiertamente, lo que practicamente implica la ruptura de la confidencialidad, a la tercera persona implicada?, ¿podrá el terapeuta ser demandado judicialmente por la tercera persona si decide creer en las seguridades dadas por el paciente y se produce el contagio?, ¿las medidas de protección hacia la tercera persona, si el paciente no quiere adoptar medidas preventivas adecuadas, solo deben ponerse en práctica cuando la pareja sexual sea estable, o también debe protegerse, y por lo tanto informar, a las personas con las que tenga contactos sexuales esporádicos o a aquellas con las que, previsiblemente, los va a tener a corto plazo?, ¿existen, realmente, unas médidas preventivas eficaces que permitan el contacto sexual sin riesgo para la tercera persona, si esta no es adecuadamente informada?, etc. Todas estas preguntas, ya por si mismas muy dificiles de resolver, se ven complicadas si la tercera persona a proteger tiene unas relaciones de amistad o parentesco directo con el terapeuta conocedor de la seropositividad del paciente, de tal manera que este se vea sometido al angustiante dilema de elegir entre respetar la confidencialidad o proteger la vida de su familiar o amigo.

¿Y si el paciente seropositivo es un niño o un adolescente menor de edad (7, 8)? El romper la confidencialidad de la información clínica en un adulto que amenaza dañar a un tercero es una decisión compleja y dificil de adoptar, si bien existen suficientes puntos de referencia como para que cada profesional pueda decidir según sus propios criterios. Sin embargo, ¿como debe ser planteado el mismo problema en los niños? Un niño tiene una serie de derechos marcados por la ley que la sociedad intenta, progresivamente, ir aumentando para protegerlos. Es evidente que un niño VIH positivo puede hacer daño a terceras personas sin que en ello medie intencionalidad punitiva. Por otra parte, cada vez es mayor el numero de niños seropositivos como resultado de embarazos de pacientes drogodependientes, prostitutas o de mujeres infestadas, sin su conocimiento, a través de relaciones heterosexuales normativas. ¿Es lícito marcar el destino de una persona desde su infancia? ¿Debe informarse a posibles futuros padres adoptivos, jardines de infancia, escuelas, etc. sobre su condición de seropositivos?

¿Es preciso mantener la norma de confidencialidad entre el personal sanitario si el paciente exige que no lo sepa nadie mas que su propio terapeuta, o bien, todo el personal tratante tiene derecho a conocer el riesgo que suponen los pacientes VIH positivos ingresados en su sala, clínica u hospital (9, 10)? Seguramente, la mayoria de trabajadores de los centros de drogodependencias, salas de psiquiatria e incluso de los diversos servicios médicos de los hospitales generales opinarian que todos ellos tienen derecho a conocer la seropositividad de los pacientes afectados con el fin de poder adoptar medidas de higiene y de protección efectivas. Sin embargo, la literatura internacional al respecto no apoya en general, en estos momentos, este punto de vista (11, 12), si bien es previsible que ello cambie a corto plazo.

Si existe la obligación legal de denunciar el peligro de daños a terceros, el miedo a ser acusado de «mala practica profesional» con el subsiguiente riesgo de ser demandado judicialmente por daños y perjuicios, ¿no podria ser causa de que el terapeuta se viera forzado, en algunos casos, a informar prematura e innecesariamente a la tercera persona con el fin de protegerse legalmente a si mismo?.

Con la evidente falta de normativas bien delimitadas al respecto, la decisión de proteger a una determinada tercera persona ¿puede asegurarse que no vendrá mediatizada por factores relacionados con la raza, el sexo, las actitudes, etc., tanto del terapeuta, como del paciente o de la tercera persona?, dando ello lugar a un nuevo tipo de marginación, que puede ser facil caldo de cultivo para un renovado racismo (13).

¿Hasta que punto un relajamiento en la norma de confidencialidad no generará una menor solicitud de consejo y ayuda terapeutica por parte de individuos que sospechen que han sido infectados pero que tengan miedo de que se conozca su seropositividad, con lo cual el resultado final podrá ser un efecto antipreventivo contrario al objetivo esgrimido para justificar la rotura del secreto profesional (14, 15, 16)?

Estas y otras muchísimas preguntas de difícil respuesta, indican que la interrelación entre secreto profesional y SIDA es mucho más compleja que la que existe entre secreto profesional y violencia.

2. SUGERENCIA DE UN PROTOCOLO DE ACTUACIÓN PARA CUANDO DEBA DESVELARSE EL SECRETO PROFESIONAL

Dado que parece evidente que el aumento de la prevalencia del SIDA en heterosexuales va, progresivamente, y a pesar de las voces que reclaman precaución, sensibilizando a la opinión pública y a los diversos colectivos profesionales para que el secreto médico pueda ser desvelado cuando exista un peligro de contagio real para terceras personas, es de la máxima importancia que se arbitren, lo antes posible, normas de actuación que permitan garantizar que no se van a lesionar, mas de lo estrictamente necesario, los derechos del paciente VIH positivo.

Se propone, a continuación, un posible protocolo de actuación que seria deseable que cada centro y profesional mejorara y ampliara, adaptándolo a la idiosincrasia de cada paciente y a las peculiaridades de la situación que ha desencadenado el proceso.

Este protocolo se ha elaborado intentando contestar a las cinco preguntas que los filósofos clásicos se formulaban ante la necesidad de programar cualquier actuación: ¿Cuándo?, ¿a quién?, ¿qué cosa?, ¿cómo?, ¿dónde?

¿CUÁNDO SE PUEDE DESVELAR EL SECRETO PROFESIONAL?

Es posible considerar la posibilidad de desvelar la condición de seropositivo, o afecto de SIDA, de determinado paciente, si el médico, aceptando el principio de que nadie puede ser discriminado por razón de su enfermedad, constata con certeza que el paciente rechaza informar de su situación a quienes le rodean y, mas concretamente, a su compañero sexual, e incurre repetidamente en conductas que supongan un alto riesgo de contagio. Todo ello despues de haber sido, clara y expresamente, advertido dicho paciente del peligro a que les aboca y de habersele explicado, exhaustivamente, las formas de minimizar el riesgo de infección.

Cuando asi suceda, el médico intentará, por todos los medios a su alcance, convencerlo de que abandone las conductas de riesgo —no confiando solamente en su palabra, sino confirmandolo con otras fuentes— advirtiendole que, en caso contrario, se verá obligado a desvelar su condición de seropositivo. Si a pesar de estas advertencias, no modifica la situación de peligro para las terceras personas que lo rodean, se iniciará el proceso tendente a salvaguardar la salud de dichas personas.

¿A QUIÉN DEBE FACILITARSE LA INFORMACIÓN?

En primer lugar el médico deberá informar de la situación a su inmediato superior, o si trabaja en la practica privada, a aquel colega profesional con quien consulte normalmente sus problemas clínicos. Con él debe examinar y revalorar todo el proceso que ha conducido a considerar la posibilidad de romper el secreto profesional y programar, si se considera conveniente, las medidas apropiadas a adoptar. Todo este proceso de consulta y decisión deberá seguir acogiendose a la normativa de confidencialidad por si se considerara necesario interrumpir el proceso y otorgar nuevamente la confianza al paciente.

El primer paso a seguir para desvelar el secreto profesional, consistirá en informar a las autoridades sanitarias o judiciales con capacidad para poder obligar al paciente a abandonar sus conductas de riesgo. Si no existiera jurisprudencia al respecto, o las autoridades competentes se inhibieran, deberá informarse directamente a la tercera persona amenazada.

¿QUÉ INFORMACIÓN DEBE DESVELARSE?

Se desvelará la mínima información necesaria para que la autoridad responsable, o la tercera persona amenazada, pueda comprender y juzgar adecuadamente la importancia del problema que se le plantea. En ningún caso se efectuarán concesiones con aspectos de la historia clínica —cómo, dónde, con quién, etc., pudo el paciente contagiarse— que no vayan a modificar directamente el riesgo de infección actual.

¿CÓMO DEBE PROPORCIONARSE LA INFORMACIÓN?

El secreto profesional se desvelará con todos los requisitos formales necesarios para hacer recordar, a quien reciba la información, que todo individuo tiene derecho, a pesar de sus actos, a que se respete su dignidad y a no ser discriminado por razón de la enfermedad.

Si la información del riesgo de contagio se efectua directamente a la tercera persona amenazada, deberá ofrecersele la posibilidad de apoyo psicoterapeutico inmediato y reglado, durante el periodo de tiempo que sea necesario, con el fin de evitar, en lo posible, que inicie un cuadro de ansiedad que pueda complicar, de forma sobreañadida, su ya conflictiva relación interpersonal con el paciente seropositivo. No debe romperse el secreto profesional sin asumir el manejo de las reacciones psicológicas que van a generarse en el paciente y en la tercera persona.

¿DÓNDE DEBE DESVELARSE?

Si existe normativa legal al respecto, se efectuará según sea indicado. Si se debe informar directamente a la tercera persona, se efectuará, siempre, en un marco donde pueda guardarse la más estricta discreción profesional. Es aconsejable que sea en el habitat donde normalmente se efectua el acto médico, procurando que esté presente un testigo que, en función del organigrama del centro, haya sido consultado previamente sobre la necesidad de desvelar el secreto profesional. Nunca deberá ser escogido otro escenario como casas particulares, despachos de abogados, etc., ni aceptar testigos a los que no pueda exigirse respetar, a su vez, la confidencialidad de la información que reciben.

3. DEBATE SOBRE LA POSIBLE OBLIGATORIEDAD DE LAS PRUEBAS SEROLÓGICAS

Si se acepta el criterio de que la norma de la confidencialidad puede romperse en situaciones en las que la vida de una tercera persona está amenazada, es preciso preguntarse ¿hasta dónde puede conducirnos esta permisibilidad en la ruptura del secreto profesional? y, también, ¿es lícito proponer la obligatoriedad de controles serológicos rutinarios con la excusa de facilitar la protección de terceros?.

Parece evidente que el deseo de los gestores y responsables de determinados colectivos relacionados, preferentemente, con el mundo economico y financiero —empresas multinacionales, grandes industrias, compañias de seguros, etc.— de conocer la posible seropositividad de sus empleados o clientes con el fin de modificar el tipo de contrato o de póliza a ofrecer (17, 18, 19), no justifica el romper la confidencialidad o el proponer la obligatoriedad del análisis serológico rutinario para el VIH. La argumentación más frecuentemente esgrimida por parte de quienes propugnan el de-

recho y la necesidad de poder conocer, cuando se crea útil y oportuno, la posible seropositividad de determinado individuo, acostumbra a ser, formulada de múltiples y variadas maneras, la siguiente: «Si no hay nada que ocultar ¿que inconveniente puede tener una persona en efectuarse los análisis o en que pueda ser consultada su historia clínica?». Las connotaciones de inmoralidad, perversión y discriminación social que esta formulación sutilmente sugiere como asociadas a determinados estilos de vida o comportamientos sexuales la hacen totalmente inaceptable y no permiten justificar ninguna medida coercitiva al respecto. Desgraciadamente, sin embargo, es cada vez más frecuente el que se exijan los análisis serológicos si se desea contratar una póliza de seguros o un trabajo cualificado.

Es mucho más difícil, y obliga a reflexiones mas complejas, el opinar sobre la necesidad de aceptar o rechazar el estudio obligatorio y rutinario de la serologia para el VIH (17) y la subsiguiente utilización de los resultados obtenidos, en colectivos —soldados (20), prisioneros (21), prostitutas (22), pacientes en hemodialisis (23), hemofilicos (24), niños susceptibles de ser adoptados (25), etc.— en los que existe un riesgo real de contagio a terceros, ciertamente mínimo en la actualidad, pero susceptible de aumentar dramaticamente en los próximos años, si la enfermedad no consigue ser controlada. Dado que, en estos casos, la detección de individuos seropositivos y la instauración de medidas de seguridad preventivas implicaria la práctica violación de la confidencialidad, con todas las irreparables consecuencias que ello comporta para el sujeto afectado, la mayoria de opiniones autorizadas tienden, actualmente, a proponer la mejora de la calidad de vida de estos colectivos como formula mas ética y efectiva para controlar la expansión del SIDA y prevenir futuros daños a terceros, que las medidas que comportan una violación del derecho a la intimidad personal (16, 26).

Una mención aparte debe efectuarse en relación a la polemica levantada actualmente por las recientes noticias, espectacularmente dramatizadas por determinados medios de comunicación social, de personal sanitario VIH positivo que contagia a los pacientes que tiene a su cuidado en el curso de su actividad profesional (27, 28, 29). Este peligro potencial pone en un primer plano el riesgo que asume todo personal sanitario y todo paciente cuando efectua, o se deja efectuar, un acto terapeutico, o una exploración, que comporte un contacto fisico entre ambos. Si, como parece deducirse de algunas opiniones, todo el personal sanitario deberia efectuarse analíticas serológicas y deberían ser apartados aquellos que fueran seropositivos, ¿que podrá impedir que este personal exija lo mismo de los pacientes que debe manipular y, en absurda reciprocidad, se niegue a atenderlos por miedo al contagio?.

Otro tema altamente preocupante es el que se deriva de las consecuencias de la necesaria información que sobre el SIDA, y sus formas de contagio, debe ofrecerse a la población general para lograr desarrollar programas preventivos eficaces. Con la información, los distintos colectivos sociales van adquiriendo un conjunto de conocimientos relacionados con la gravedad de la epidemia y con las medidas practicas a adoptar para combatirla, de extraordinario valor sanitario. Sin embargo, esta misma información, si está mal vehiculizada o es ofrecida de forma sensacionalista, puede facilitar la aparición de temores, la gran mayoria de las veces infundados, sobre la posible peligrosidad de las distintas actividades lúdicas y laborales que comportan un contacto fisico directo con otras personas. Si el compañero de juegos o de trabajo

está relacionado, o pertenece, a un grupo de riesgo —hijo de drogadictos, homosexual, etc.— la duda sobre su posible contagio hace solicitar velada, o claramente, que se efectue un control serológico y pueda ser conocido publicamente el resultado. En las escuelas, particularmente en las maternales en las que facilmente se entra en contacto con los diversos fluidos corporales infantiles, profesores, personal auxiliar y familiares de alumnos expresan cada vez más reparos en aceptar niños procedentes de familias pertenecientes a grupos marginales, generándose conflictos directos si es conocida su seropositividad. Escuelas de socorrismo, gimnasios, centros de artes marciales, aficionados a deportes violentos como el rugby, etc., están mostrando ya, también, su preocupación en este sentido. Al mismo tiempo, las empresas, ya de por si muy reticentes a aceptar trabajadores ex-adictos, empiezan a plantear reparos económicos para su contratación camuflandolos bajo argumentos que apelan a una pretendida preocupación sanitaria para con el resto de sus empleados: ¿y que pasaria si se efectua una herida y sale sangre?, ¿quiere Ud. que el resto de empleados, si se enteran, aislen al muchacho, o hagan huelga apelando a las normas de seguridad laboral?, son solamente algunas de las preguntas-respuesta que esgrimen empresas metalúrgicas, constructoras, talleres, carpinterias, etc., donde las pequeñas lesiones laborales son frecuentes, ante los profesionales que trabajan en programas de reinserción laboral para grupos marginales. En todos estos casos se está extendiendo, de forma alarmante, la opinión de quienes propugnan analisis serológicos obligatorios si existe la sospecha de pertenecer a algún grupo de riesgo.

El enorme problema económico que para determinados grupos financieros y empresas puede representar la infección por VIH de sus clientes o empleados, nos conduce también a considerar un tema extraordinariamente conflictivo y que estará de angustiosa actualidad en un futuro inmediato (30, 31): ¿Cómo garantizar la seguridad y confidencialidad de la información que el médico, el colectivo sanitario en general y los hospitales poseen sobre los pacientes VIH positivos? Respecto al médico y al personal de enfermeria, serian medidas suficientes para salvaguardar con efectividad los derechos de los pacientes afectados, el efectuar campañas informativas regulares, propiciadas por los respectivos colegios profesionales, recordando que el respeto a la confidencialidad sigue siendo una norma ética a cumplir, mientras se exponen, a través de la convocatoria de foros abiertos de discusión sobre el tema, las distintas opiniones que, respecto a su posible ruptura, estan siendo defendidas por diversos grupos internacionales. No se puede ser tan optimista con respecto a la confidencialidad de la información guardada en las historias clínicas de los grandes hospitales (30), por lo que es preciso proponer a sus cuadros directivos que instauren, lo mas rapidamente posible, medidas de seguridad efectivas que permitan proteger la intimidad de los pacientes afectados.

4. REFLEXIONES FINALES

En los últimos años, la mayoria de las especialidades médicas empiezan a plantearse, en relación con la infección por el VIH y el SIDA, un gran número de dilemas profesionales extraordinariamente complicados de definir y resolver (32, 33, 34, 35,

36, 37, 38, 39, 40). La falta de normativas y directrices a seguir se traduce en un amplio abanico de actitudes hacia los pacientes afectados —que oscilan desde el redentorismo a negarles los servicios profesionales (35, 41)— por parte del colectivo sanitario que, no obstante, deberia ser el que ilustrara las pautas éticas de conducta a adoptar en ayuda de los individuos afectados. En algunos casos y en determinadas especialidades, la relación entre individuos VIH positivos y personal sanitario empieza a ser conflictiva aunque curiosamente, no parece ser asi entre pacientes con sintomatologia SIDA y el personal que los trata. Ello puede ser debido, probablemente, a que el personal asignado al tratamiento de la enfermedad está mucho más seleccionado y preparado que el que contacta esporadicamente con sujetos VIH positivos.

Merece una especial mención el papel desempeñado por el médico de cabecera, o de medicina interna trabajando en un ambulatorio, en el abordaje de esta problemática. La progresiva tecnificación de la medicina en los últimos años, ha hecho creer a grandes capas de población que el único lugar donde se puede practicar una correcta y efectiva asistencia médica es en los grandes hospitales. Por ello, el médico de cabecera es, muchas veces, solamente consultado para afecciones banales o como paso previo para conseguir la derivación a niveles de asistencia más tecnificados. Este grave error, del que se resiente toda la estructura sanitaria, se reproduce, actualmente, en la problematica generada por el SIDA. Sin que puedan darse datos concluyentes en nuestro pais, en el que parece existir una adecuada sensibilización por parte de los médicos de asistencia primaria hacia estos pacientes, excepción hecha de la poca importancia que otorgan a la necesidad de pedir el consentimiento informado para efectuar las pruebas serológicas (36), en otros lugares no parece haberse establecido una correcta comunicación entre estos médicos y los pacientes VIH positivos, con actitudes de rechazo por parte de los primeros y acusaciones de falta de confidencialidad por parte de los segundos que se niegan a autorizar el que sus medicos de cabecera conozcan su condición de seropositivos, al considerar que no valoran como importante el guardar el secreto profesional (35, 42, 43).

Todo ello nos conduce a reflexionar con preocupación sobre la gran amenaza que, desde el punto de vista ético, el SIDA representa en el futuro de las relaciones médico-enfermo, o mejor dicho, personal sanitario-enfermo, indicando que es preciso tomar el máximo de precauciones antes de optar por la fácil solución que comporta la relajación de la normativa que rige el secreto profesional. En estos momentos, el colectivo sanitario debe hacer todos los esfuerzos a su alcance para evitar que el SIDA se constituya en un elemento marginador más a añadir a los ya tan numerosos que, desgraciadamente, existen en nuestra sociedad. Sin embargo, es imposible predecir lo que puede acontecer, en relación a la instauración de controles indiscriminados y sistemáticos de la seropositividad al VIH y respecto de la obligación de guardar el secreto profesional, si no se encuentra un tratamiento curativo, o preventivo, efectivo para esta enfermedad en los próximos años y el numero de afectados heterosexuales aumenta de forma significativa. La naturaleza humana se caracteriza por olvidar muy facilmente las pautas culturalizadas de comportamiento y volver rapidamente a primitivas conductas de protección individual y grupal cuando se ve amenazada, lo cual implicaría, en este caso concreto, medidas segregacionistas de extraordinaria dureza para los sujetos afectados.

El debate ético sobre el SIDA va polarizando a la sociedad en general, a los organismos públicos en particular y, también, a los diversos Colegios Profesionales, en dos grupos de opinión que, progresivamente, se van distanciando en sus puntos de vista. Ello les obliga a tomar posiciones en lo que se prevé será, dentro de unos años, una dramatica batalla entre el derecho a la intimidad personal y a la vida privada, y el derecho social a «saber y actuar» para controlar la epidemia. En estos momentos, tanto los defensores del derecho absoluto a la intimidad personal como los que exigen normas «efectivas» de protección social, se asustan al pensar hasta donde pueden llegar si mantienen sus posiciones a ultranza. Los primeros son conscientes de las dificultades de controlar la infección y proteger a los individuos no contagiados, si se respeta la absoluta confidencialidad del acto médico y no se arbitran medidas para la detección precoz de los individuos portadores. Los segundos, contemplan con inquietud y temor, la escalada de intervencionismo legal y estatal que se avecina y que puede terminar en una auténtica «caza de contaminados», tanto reales como sospechosos. Cada grupo efectua jugadas controladas, observando la reacción social que sus movimientos provoca. Si la amenaza del SIDA sigue aumentando, ganarán los segundos.

A los profesionales sanitarios no se nos va a escuchar en el momento de la discusión final. Nuestro papel está en participar, con energia, en el conjunto de las numerosísimas pequeñas batallas que, hasta entonces, van a librarse. Si conjuntamente a nuestra imprescindible colaboración en todos los procesos de investigación basica y clínica, logramos definir una estrategia de actuación común y delimitamos unas normas éticas capaces de ayudar a controlar la enfermedad, habremos contribuido eficazmente a evitar una reacción social que puede significar un retroceso de siglos en el respeto a la dignidad y derechos del hombre.

BIBLIOGRAFIA

1. Tarasoff v Regents of the University of California, 529 P2d 553, 118 Cal Rptr 129 (Cal Sup Ct 1974).
2. Appelbaum PS. Tarasoff and the Clinician: Problems in Fulfilling the Duty to Protect. Am. J. Psychiatry. 142:425-429, 1985.
3. Beck JC. The potentially violent patient and the Tarasoff decision in psychiatric practice. The Monograph Series of the American Psychiatric Press, Inc. Washington, D.C., 1985.
4. Bartels SJ, Drake RE. Tarasoff and the Dual-Diagnosis Patient. In: Beck JC. Confidentiality Versus the Duty to Protect. American Psychiatric Press, Inc. Washington, D.C. pp.: 141-156, 1990.
5. Fox R, Odaka NJ, Brookmeyer R, Polk BF. Effect of HIV Antibody Disclosure on Subsequent Sexual Activity in Homosexual Men. AIDS. 1:241-246, 1987.
6. McCuster J, Stoddard AM, Mayer KH. Effects of HIV Antibody Test Knowledge on Subsequent Sexual Behaviors in a Cohort of Homosexual Active Men. Am J Pub Helth. 78:462-467, 1988.
7. Oppe TE. Ethical aspects of AIDS in childhood in England. Pediatrician. 17:115-117, 1990.
8. North RL. Legal authority for HIV testing of adolescents. J. Adoles. Health Care. 11:176-187, 1990.
9. Brent NJ. Confidentiality and HIV status: the nurse's right to know. Home Healthc Nurse. 8:6-8, 1990.
10. Wold JL. AIDS testing, an ethical question. J. Neurosci. Nurs. 22:258-261, 1990.
11. Hawthorne W, Siegel L. Should there be HIV testing in chemical dependency treatment programs? En: AIDS and Substance Abuse. William Hawthorne, Larry Siegel (eds). Arrington Park Press. New York, pp.: 15-19, 1988.

12. AIDS Policy: Guidelines for Inpatient Psychiatric Units. Am. J. Psychiatry. 145:4, April 1988.
13. SCHWARTZBAUM JA, WHEAT JR, NORTON RW. Physician breach of patient confidentiality among individuals with human immunodeficiency virus (HIV) infection: patterns of decision. Am. J. Public Health. 80:829-834, 1990.
14. KEGELES SM, CATANIA JA, COATES TJ, POLLACK LM, LO B. Many people who seek anonymous HIV-antibody testing would avoid it under other circumstances. AIDS. 4:585-588, 1990.
15. MANGIONE CM, GERBERDING JL, CUMMINGS SR. Occupational exposure to HIV: frequency and rates of underreporting of percutaneous and mucocutaneous exposures by medical housestaff. Am. J. Med. 90:85-90, 1991.
16. BECK JC. Confidentiality Versus the Duty to Protect. American Psychiatric Press, Inc. Washington, D.C., 1990.
17. BAYER R, LEVINE C, WOLF SM. HIV Antibody screening. JAMA. 256:1768-1774, 1986.
18. OPPENHEIMER GM, PADGUG RA: AIDS: The risk to insurers, the threat to equity. Hastings Cent. Rep. 16:18-22, 1986.
19. SCHNEIDER WJ, HAIT MR, JENKINS JL. The corporate medical department and AIDS. Bull. NY Acad. Med. 65:608-617, 1989.
20. NORMAN C. Military AIDS testing offers research bonus. Science. 232:818-820, 1986.
21. DYE S, ISAACS C. Intravenous drug misuse among prison inmates: implications for spread of HIV. BMJ. 302:1506, 1991.
22. Prostitutes to undergo HTLV-III testing. Am. Med. News. 29:30, 1986.
23. FAVERO MS. Recommended precautions for patients undergoing hemodialysis who have AIDS or non-A, non-B hepatitis. Infection Control. 6:301-305, 1985.
24. BRAHAMS D. Confidential documents in HIV/haemophilia litigation. Lancet. 336:805, 1990.
25. Education and foster care of children infected with human T-lymphotropic virus type III/lymph-adenopathy-associated virus. MMWR. 34:517-521, 1985.
26. FIELD MA. Testing for AIDS: uses and abuses. Am. J. Law Med. 16:33-106, 1990.
27. VAQUE J, ARCALIS L. La problemática del personal sanitario seropositivo al virus de la inmunodeficiencia humana: entre la confidencialidad y el riesgo. Medicina Clínica. 89:331-334, 1987.
28. Ethical Issues Involved in the Growing AIDS Crisis. Jama. 259:1360-1361, 1988.
29. GERBERT B, BLEECKER T, MIYASAKI C, MAGUIRE BT. Possible health care professional-to-patient HIV transmission. Dentists' reactions to a Centers for Disease Control report. JAMA. 265:1845-1848, 1991.
30. CASAS M. SIDA, confidencialidad y rutina hospitalaria. JANO. 41:11-12, 1991.
31. TORRES CG, TURNER ME, HARKESS JR, ISTRE GR. Security measures for AIDS and HIV. Am. J. Public Health. 81:210-211, 1991.
32. COMMITTEE ON ETHICS, THE AMERICAN COLLEGE OF OBSTETRICIANS AND GYNECOLOGISTS. Human immunodeficiency virus infection: physicians' responsibilities. Obstet. Gynecol. 75:1043-1045, 1990.
33. HAMMOND JS, ECKES JM, GÓMEZ GA, CUNNINGHAM DN. HIV, trauma, and infection control: universal precautions are universally ignored. J. Trauma. 30:555-558, 1990.
34. KRAJESKI JP. Psychiatric aspects of AIDS and HIV infection. Legal, ethical, and public policy issues. New Dir. Ment. Health Serv.? (48): 97-106, 1990.
35. BREDFELDT RC, DARDEAU FM, WESLEY RM, VAUGHAN-WROBEL BC, MARKLAND L. AIDS: family physicians' attitudes and experiences. J. Fam. Pract. 32:71-75, 1991.
36. HUGUET M, BOU M, ARGIMON JM, ESCARRABILL J. Encuesta sobre la actitud de los médicos de la asistencia primaria respecto al SIDA. Revista Clínica Española. 186:15-18, 1990.
37. CHURCH S, OWEN S, WOODCOCK AA. AIDS and UK respiratory physicians: attitudes to confidentiality, infection control, and management. Thorax. 45:49-51, 1990.
38. PETERSON LM. AIDS: the ethical dilema for surgeons. J. Law Ethics Dent. 2:78-84, 1989.
39. AVINS AL, LO B. To tell or not to tell: the ethical dilemmas of HIV test notification in epidemiologic research. Am. J. Public Health. 79:1544-1548, 1989.
40. LANGSLOW A. Nurse and the law. Confidentiality: public vs private interests. Aust. Nurses. J. 20:28-30, 1991.
41. GILLON R. Refusal to treat AIDS and HIV positive patients. BMJ. 294:1332-1333, 1987.
42. RIDSDALE L. When keeping secrets may cause harm. J. Med. Ethics. 16:81-82, 1990.
43. GILLON R. AIDS and medical confidentiality. British Medical Journal. 294:1675-1677, 1987.
44. DICKENS BM. Legal Limits of AIDS Confidentiality. Jama. 259:3449-3451, 1988.

6. TRATAMIENTO DE DESINTOXICACION DE OPIACEOS

E. RIBALTA, A. TERRADAS, M. CASAS.

Se denominan tratamientos de desintoxicación todos aquellos procesos terapéuticos encaminados a posibilitar que un determinado paciente adicto a opiáceos pueda llegar a prescindir de su consumo. Estos tratamientos pueden intentar desintoxicar al paciente tanto a través de métodos farmacológicos como no farmacológicos (programas libres de drogas) y buscando que experimente lo menos posible la sintomatología típica del síndrome de abstinencia agudo o, por el contrario, permitiendo que lo sufra parcialmente, o en su totalidad, con propósitos supuestamente aversivos. En un Hospital General, y a menos que una especial patología del paciente lo impida, se utilizará siempre un proceso de desintoxicación farmacológico tendente a suavizar, en lo posible, la sintomatología del cuadro de abstinencia.

Cuando se aborda el tratamiento de los pacientes dependientes de opiáceos es preciso resaltar la importancia del proceso de desintoxicación como primer paso para lograr la abstinencia y reinserción social del adicto. Si bien representa solamente la fase inicial del tratamiento, la experiencia demuestra que cuando el síndrome de abstinencia aguda de opiáceos es tratado correctamente se favorece extraordinariamente el contacto médico-enfermo, de manera que el abordaje psicoterapéutico reglado que deberá instaurarse posteriormente será más consistente y efectivo, con lo que se facilitarán las posibilidades de éxito del tratamiento global del cuadro adictivo.

Síndrome de abstinencia agudo

El síndrome de abstinencia agudo aparece cuando se suprime bruscamente la administración prolongada de un opiáceo. Se caracteriza por la aparición de una serie de trastornos psico-orgánicos que varían de intensidad en función de diversos factores tales como el tipo de opiáceo utilizado, la dosis total diaria consumida, la

duración global del proceso adictivo, el estado físico y la personalidad del paciente, etc. Además, el curso y la severidad de los síntomas vendrán influidos por el significado psicológico que para dicho paciente tenga la posible consecución de la abstinencia, la ansiedad anticipatoria asociada al proceso de desintoxicación y el grado de tolerancia al estrés (1).

El síndrome de abstinencia agudo de heroína (2, 3, 4) comienza a manifestarse a las 4-8 horas de la última dosis, con una serie de signos y síntomas de intensidad creciente que llegan a la máxima expresión en el segundo o tercer día, desapareciendo entre el séptimo y el décimo. El cuadro clínico es, en un principio, de afectación básicamente vegetativa, con aparición de bostezos, sudoración, lagrimeo y rinorrea que van aumentando progresivamente, al tiempo que se añaden otros síntomas como los trastornos del sueño, midriasis, piloerección, temblores, escalofríos, dolores óseos y musculares, artralgias y anorexia, asociados a un aumento de la ansiedad, la inquietud y la irritabilidad.

Si a las 18-24 horas no se ha remediado esta situación comienzan a aparecer alteraciones de la temperatura y frecuencia cardíaca, pérdida de peso, insomnio, náuseas y agitación psicomotriz. A las 24-36 horas aparecerán, finalmente, vómitos, diarreas y espasmos abdominales difusos. Se han descrito también eyaculaciones espontáneas en los hombres y orgasmos en las mujeres. En las pruebas de laboratorio se observan alteraciones de la glucemia y hemoconcentración, con leucocitosis y eosinopenia.

El síndrome de abstinencia agudo de los derivados opiáceos sintéticos y semisintéticos es parecido al anteriormente descrito, si bien los de acción breve, tipo meperidina, tienden a producir un cuadro más corto pero también más intenso y los derivados de eliminación lenta, tipo metadona, uno más mitigado pero de duración más prolongada.

Recientemente, Soler-Insa (4) ha cuestionado la asimilación que normalmente se efectúa entre el significado clínico que el síndrome de abstinencia agudo tiene para los terapeutas que tratan pacientes dependientes de opiáceos y lo que dichos pacientes entienden como pasar «el mono». Para dicho autor, el síndrome de abstinencia agudo de opiáceos y «el mono» no son exactamente el mismo cuadro clínico, pudiendo ser este último un subtipo del primero relacionado con la aparición de intensos cuadros de angustia, que puede llegar a interferir de forma significativa en el seguimiento y efectividad de los tratamientos de desintoxicación.

En el abordaje farmacológico del síndrome de abstinencia agudo debe intentarse, en lo posible, individualizar las pautas de desintoxicación. Las decisiones respecto al tipo de proceso a seguir, el fármaco a utilizar, la elección de tratamiento ambulatorio o en régimen de ingreso hospitalario, etc., son cuestiones que no pueden ser generalizadas y necesitan adaptarse a la idiosincrasia del paciente, a las peculiaridades de su proceso adictivo y a la experiencia clínica que en estos tipos de tratamiento que posea el equipo terapéutico.

También debe tenerse en cuenta que los procesos de desintoxicación no son inmediatamente aplicables a todos los pacientes adictos a opiáceos que lo soliciten. Aunque la abstinencia parece siempre ser el objetivo ideal a conseguir, debe re-

cordarse que en pacientes con una patología orgánica grave, en determinados tipos de pacientes psiquiátricos y en pacientes embarazadas, es preciso valorar con extraordinaria cautela la indicación de un tratamiento de desintoxicación, siendo normalmente más aconsejable posponerlo hasta que estas circunstancias especiales hayan variado. Por otra parte, existen adictos con recaídas recurrentes, resistentes a cualquier tipo de tratamiento instaurado, que obtienen efectos psicotrópicos beneficiosos de los opiáceos y usan estas sustancias como una forma de automedicación, por lo que, probablemente, responderán mejor a programas de mantenimiento con agonistas que a sucesivos e inútiles intentos de nuevas desintoxicaciones (5,6).

Tabla 1

Equivalencias entre dosis de heroína y otros opiáceos

1 mg de heroína equivale a	2,5 mgs de metadona 3 mgs de morfina 24 mgs de codeína 50 mgs de propoxifeno

PRINCIPALES FARMACOS UTILIZADOS EN EL PROCESO DE DESINTOXICACION DE OPIACEOS

Metadona

Es un potente agonista opiáceo introducido como analgésico a finales de la II Guerra Mundial (consultar capítulo 8). Posee una buena absorción por vía oral y se detecta en plasma treinta minutos después de su ingesta, alcanzando concentraciones máximas a las cuatro horas. Por vía subcutánea se encuentran concentraciones plasmáticas apreciables diez minutos después de la inyección. La biotransformación es hepática y sus principales metabolitos son excretados por la orina y la bilis.

La cantidad de metadona excretada por orina aumenta cuando ésta se acidifica. La vida media aparente de la metadona, después de una sola dosis, es de 24 a 36 horas. La metadona parece estar firmemente ligada a las proteínas en distintos tejidos, incluido cerebro. Después de la administración repetida hay acúmulo gradual en tejidos. Cuando se interrumpe su administración, se mantienen, durante un cierto tiempo, pequeñas concentraciones en plasma por liberación lenta desde los espacios extravasculares, lo cual favorece la aparición de un síndrome de abstinencia agudo relativamente leve si bien de larga duración.

El uso de la metadona como tratamiento de desintoxicación del paciente adicto a opiáceos puede efectuarse en dos modalidades terapéuticas:

a. Desintoxicación completa en 21 días con dispensación del fármaco a dosis decrecientes hasta conseguir que el paciente quede en situación libre de droga.

b. Desintoxicación a largo plazo implicando un descenso gradual de la dosis de metadona durante un período de 6 meses.

Si se efectúa una desintoxicación de 21 días con metadona, debe prescribirse una pauta decreciente con una reducción diaria en ningún caso superior al 25%. A título orientativo y considerando la pureza de la heroína de la calle entre un 5-10%, pueden ser útiles las indicaciones reseñadas en la tabla n.° 2 (4).

Tabla 2

HEROINA	METADONA
Autoadministrada según declaración del paciente (5-10% de pureza supuesta)	Total en 24 horas
1/8 g (125 mg)	15 - 20 mg
1/4 g (250 mg)	30 - 45 mg
1/2 g (500 mg)	60 - 90 mg
3/4 g (750 mg)	90 - 135 mg
1 g	120 - 190 mg

Se emplea habitualmente la vía oral. En caso de tener que usar la vía parenteral como consecuencia de determinadas complicaciones orgánicas, debe tenerse en cuenta que la biodisponibilidad de esta vía frente a la anterior obligará a reducir las dosis en un 50%.

Dextropropoxifeno

El dextropropoxifeno posee una potencia analgésica entre la mitad y las dos terceras partes de la que presenta la codeína por vía oral. Se ha calculado que se requieren de 90 a 120 mg de clorhidrato de dextropropoxifeno para igualar los efectos analgésicos de 60 mg de codeína, dosis equivalente, a su vez, a 600 mg de ácido acetilsalicílico.

La administración acostumbra a ser por vía oral. Después de la ingesta las concentraciones plasmáticas son máximas en 1 ó 2 horas y las estimaciones de vida media dan valores de 3,5 a 15 horas según el método empleado. La suspensión brusca durante la administración crónica (hasta 800 mg/día durante casi dos meses) produce moderados fenómenos de abstinencia. Sólo las dosis diarias que exceden los 1000 mg pueden generar efectos secundarios, como alucinaciones, convulsiones, disforia, sedación y enlentecimiento del habla. Estos efectos limitan la posibilidad de dependencia del propoxifeno, pero también su uso terapéutico. No está estudiada la seguridad a largo plazo de este fármaco y su uso (7) en comparación con la metadona, parece menos eficaz en la retención en tratamiento de los pacientes a desintoxicar.

Tabla 3

Pauta orientativa de desintoxicación con dextro-propoxifeno (Deprancol 150 mg) en la desintoxicación de opiáceos para un consumo aproximado de 1/2 g de heroína al día) (4)

Día	Cápsulas
1.°	2-1-2
2.° - 5.°	2-2-3
6.°	2-2-2
7.°	2-1-2
8.°	1-1-2
9.°	1-1-1
10.°	1-0-1
11.°	0-0-1
12.°	Suspensión

Buprenorfina

Opiáceo semisintético con acción mixta agonista-antagonista es de 25 a 50 veces más potente que la morfina: 0,4 mg de buprenorfina tienen el poder analgésico de 10 mg de morfina, por vía intramuscular. La absorción es relativamente buena por todas las vías, incluida la sublingual. La concentración sanguínea máxima se logra a los 5 minutos por vía intramuscular y a las 2 horas por vía oral o sublingual. Su vida media plasmática es de tres horas aunque parece ser que posee una larga duración de acción, comparable a la metadona, como resultado de su lenta disociación de los receptores opioides. Un posible efecto ventajoso de esta sustancia en el tratamiento de los adictos a opiáceos es la capacidad de producir bloqueo opioide a dosis elevadas (8).

Se ha señalado que un factor clave para la retención de un paciente dentro de un tratamiento de desintoxicación o de mantenimiento, es que la transición del consumo de opiáceos ilegales al tratamiento con el fármaco opiáceo escogido provoque la mínima sintomatología de abstinencia. Esta transición requiere considerar la dosis y la cinética de eliminación de la droga y del fármaco a utilizar. Si la dosis inicial del agonista-antagonista es demasiado alta o ha transcurrido poco tiempo desde el último consumo del opiáceo, el adicto puede experimentar síntomas de abstinencia. Si la dosis inicial fuera demasiado baja, es de esperar que no tuviese el efecto suficiente para prevenir dicha sintomatología de abstinencia. Basándose en estos conceptos Johnson y col (8) utilizaron la buprenorfina en un proceso de inducción rápida con dosis progresivamente crecientes con resultados prometedores. En el estudio de Bickel y col. (9), donde se compara la eficacia de la buprenorfina en relación a la metadona en el tratamiento de desintoxicación, los resultados parecen indicar que la buprenorfina tendría suficiente actividad agonista para hacerla tan efectiva como la metadona, aunque no se aportan datos que sugieran que pudiera ser mejor.

Existe controversia en relación a la existencia de sintomatología de abstinencia por suspensión brusca del fármaco, habiéndose inicialmente descrito un síndrome de abstinencia de intensidad leve a moderada, asegurándose, así mismo, que la administración crónica no llegaba a crear una real dependencia física, por lo que podía suspenderse la medicación con síntomas de abstinencia mínimos (10). Sin embargo, en la actualidad parece totalmente demostrada la posibilidad de la buprenorfina de generar un cuadro de dependencia (11) lo que obliga a programar nuevos trabajos de investigación clínica antes de poder proponer la utilidad de este fármaco en el tratamiento de los adictos a opiáceos. Un dato a considerar es que actualmente existe en nuestro país un importante comercio ilegal de buprenorfina, factor que podría condicionar la utilidad terapéutica de dicha sustancia.

Clonidina

Es un agonista alfa-2-adrenérgico utilizado inicialmente en clínica como descongestionante nasal y, más tarde, como hipotensor. Esta sustancia se emplea desde hace más de 10 años en los tratamientos de desintoxicación (12, 13, 14), ya sea en pacientes dependientes de opiáceos ilegales o en pacientes procedentes de programas de mantenimiento con metadona, debido a su capacidad de disminuir o suprimir el síndrome de abstinencia agudo a través de la inhibición de la actividad neuronal del locus ceruleus (12,15).

Desde un punto de vista farmacológico la clonidina, en forma de clorhidrato, se absorbe bien en el tracto gastrointestinal, se distribuye por todo el organismo, se metaboliza en el hígado y se excreta en un 65% de su totalidad por el riñón. Su vida media en plasma es de 6 a 20 horas en pacientes con función renal normal y de hasta 18 a 41 horas en pacientes con difunciones renales. La clonidina, como el resto de agonistas alfa-2-adrenérgicos, tiene la ventaja de no ser objeto de potencial riesgo de abuso por parte de los pacientes y de que el cálculo de su dosificación se efectúa en función del peso del sujeto y no de la cantidad de droga consumida.

Una posible manera de utilizar la clonidina es la administración por vía oral de dosis sostenidas los 10 primeros días, que disminuyen el 50% los días 11, 12 y 13 para acabar suprimiéndose de forma total al día 14. En la práctica, en un paciente de 70 kg, la pauta orientativa sería la siguiente (tabla n.° 4):

Tabla 4

DIA	CAPSULAS (Comp. 0,150 mg)
1.°	1-1-2
2.° al 10.°	3-2-3
11.°	1-1-2
12.°	1-0-1
13.°	1-0-0

Entre los efectos secundarios de los agonistas alfa-2 - adrenérgicos, destacan la hipotensión, como consecuencia de la disminución de la tensión arterial sistólica y diastólica, que se acompaña de mareos, hipersomnia y postración, aunque algunos estudios señalan la aparición de esta sintomatología sólo durante los 3 primeros días (16). En cualquier caso, la aparición de hipotensión en la mayoría de estudios realizados indica la necesidad de circunscribir la utilización de este fármaco a nivel hospitalario, recomendándose la tolazolina como fármaco de elección si la hipotensión es muy marcada. Otros efectos secundarios señalados son el insomnio, la sedación y la aparición de sintomatología psicótica.

Otros antagonistas alfa-2-adrenérgicos

En los últimos años se ha empezado a trabajar clínicamente con otras sustancias que comparten propiedades con la clonidina si bien mostrando mejores resultados clínicos y menores efectos indeseables (sedación e hipotensión) lo que facilita su utilización a nivel ambulatorio. Entre estas sustancias se encuentran la lofexidina, el guanabenz, el azepexol y la guanfacina. Esta última se ha introducido como el agonista alfa-2-adrenérgico más ventajoso y útil en clínica por su capacidad para mejorar la sintomatología vegetativa del síndrome de abstinencia y por sus menores efectos secundarios a dosis terapéuticas (13,17).

Es por ello que, en la actualidad, se está trabajando (18) con la posibilidad de utilizar de forma conjunta metadona y guanfacina en los procesos de desintoxicación. De esta forma, la metadona se utilizaría en una primera fase para controlar el síndrome de abstinencia de forma suave y confortable y al llegar a los 15 mg diarios se introduciría en su lugar la guanfacina, que acortaría el tiempo de desintoxicación a la vez que suprimiría la prolongada sintomatología de abstinencia característica de los tratamientos con metadona.

Benzodiacepinas

Son utilizadas ampliamente en los procesos de desintoxicación como tratamiento coadyuvante debido a la frecuente aparición de ansiedad y trastornos del sueño. Incluso en ocasiones se han propuesto como fármacos de elección (19). No obstante, se aconseja concretar de forma precisa las dosis y protocolo de administración a utilizar debido a su elevado potencial de abuso y dependencia en pacientes que presentan algún otro tipo de drogodependencia.

Neurolépticos

Se utilizan en casos resistentes a otros tratamientos más habituales o en pacientes que presenten sintomatología psicótica. Su manejo es complicado ya que son frecuentemente mal tolerados por los adictos a opiáceos, siendo elevada la posibilidad de presentación de efectos indeseables de la serie extrapiramidal. Si es preciso

utilizarlos, los neurolépticos de elección, con baja incidencia de efectos extrapiramidales, serían la levomepromacina, la tioridacina y la clotiapina (19). Se ha descrito la utilización, con buen resultado, del sulpiride en la supresión del síndrome de abstinencia (20). Sin embargo, en general, se postula exclusivamente el uso de neurolépticos como fármacos coadyuvantes del proceso de desintoxicación.

DESINTOXICACIONES RAPIDAS

Una de las innovaciones más interesantes realizadas en los últimos años en el abordaje farmacológico de la dependencia de opiáceos, ha sido la introducción del uso combinado de antagonistas opiáceos y agonistas alfa-2 - adrenérgicos como una nueva técnica de desintoxicación que permite atenuar la sintomatología del síndrome de abstinencia a la par que acorta significativamente su duración, posibilitando, de este modo, la realización de desintoxicaciones rápidas y seguras (21).

La clonidina, que es capaz de producir una rápida y manifiesta reducción de los signos y síntomas característicos del síndrome de abstinencia de opiáceos, así como de mejorar sustancialmente el malestar subjetivo que comporta, no parece poder influir, sin embargo, en la duración del mismo (22, 23). El antagonista opiáceo naloxona cuando es administrado parenteralmente precipita la aparición aguda de un severo síndrome de abstinencia a opiáceos de uno o dos días de duración, que, sin embargo, no mejora con la administración de medicación sintomática (24, 25, 26). Riordan y Kleber (27), en 1980, combinaron ambos fármacos con el fin de obtener una desintoxicación ultracorta a través de la administración de naloxona, al mismo tiempo que intentaban evitar la aparición de los síntomas de abstinencia mediante la administración de clonidina, fármaco que ya se había mostrado eficaz en el bloqueo de la sintomatología de abstinencia a morfina inducida por la naloxona (28). Estos autores desintoxicaron con éxito, en régimen hospitalario, a cuatro pacientes adictos a opiáceos en sólo cuatro días. El primer día de ingreso los sujetos recibían 6 microgramos/kg de clonidina en tres dosis, administradas cada 6-8 horas, siendo la dosis inicial de 0,1 microgramos para valorar la reacción del paciente a la sustancia. El segundo día recibían 11 microgramos/kg de clonidina en tres dosis y 0,4 mg de naloxona IM cada 2 horas hasta un total de seis dosis, administrándose la primera dosis 30 min. después de la primera de clonidina. El tercer día los pacientes recibían 0,6 microgramos/kg de clonidina en dos dosis y 0,8 mg de naloxona IM cada 2 horas empezando 30 min. después de la primera dosis. El cuarto día recibían 1,2 mg de naloxona IM después de su última dosis de clonidina. Si el paciente no mostraba síntomas de abstinencia a esta dosis de naloxona, se consideraba concluida la desintoxicación y se podía iniciar inmediatamente cualquier tipo de tratamiento, incluido el mantenimiento con antagonistas opiáceos. Los resultados del estudio mostraron que la clonidina era capaz de controlar de forma eficaz el cuadro de abstinencia precipitado por la naloxona, aunque la administración de esta última resultó incómoda al requerir la utilización de la vía parenteral. Los autores valoraron globalmente esta técnica de desintoxicación como un éxito, aunque consideraron que era posible disminuir la intensidad del síndrome de abstinencia modificando la técnica a través

de la disminución de la dosis inicial de clonidina y del aumento del intervalo de tiempo para la administración de naltrexona.

En la misma línea de investigación para el desarrollo de un tratamiento seguro y efectivo que acortara el tiempo necesario para la desintoxicación, Charney y col. (29) utilizaron por primera vez, de forma combinada, clonidina y naltrexona en la desintoxicación de pacientes en mantenimiento con metadona, consiguiendo el control de la sintomatología de abstinencia en 6 días después de la retirada brusca de metadona. En 1986 (30), los mismos autores realizaron un nuevo estudio para confirmar y ampliar los hallazgos del anterior, con una muestra mayor de pacientes. El diseño de estos estudios se basaba no sólo en los trabajos clínicos sobre la utilización de antagonistas opiáceos y agonistas alfa-2 - adrenérgicos en el tratamiento del síndrome de abstinencia, sino también en los hallazgos procedentes de investigaciones preclínicas que documentaban la existencia de importantes interacciones a nivel cerebral entre los sistemas noradrenérgico y opiáceo, el aumento del número y la sensibilidad de los receptores opioides con la administración crónica de antagonistas opiáceos y la alteración en la farmacocinética de la metadona con la administración de naloxona. Consiguieron realizar la desintoxicación en un 90% de los sujetos incluidos en el estudio en tan sólo 4-5 días, experimentando un síndrome de abstinencia relativamente moderado. En este trabajo, los pacientes fueron asignados a dos protocolos de tratamiento diferentes. En el primero de ellos el día inmediatamente posterior al de la última dosis de metadona recibieron únicamente clonidina, empezando al día siguiente el tratamiento combinado de clonidina-naltrexona. El segundo protocolo fue diseñado para valorar la necesidad del tratamiento con clonidina el día anterior al inicio de la administración asociada de clonidina-naltrexona. A diferencia del primer grupo de pacientes, el segundo no recibió clonidina sola y empezó directamente con clonidina-naltrexona. La eficacia y los efectos secundarios observados en los dos grupos fueron esencialmente idénticos. Aunque estudios posteriores refieren unas tasas de éxito ligeramente inferiores, 86% para Kleber en 1987 (31) y 82% para Vining en 1988 (32), estos resultados superan aquéllos obtenidos con la utilización de dosis decrecientes de uno sólo de los fármacos, metadona o clonidina, respectivamente.

Kleber (1987) propone un protocolo de desintoxicación con clonidina y naltrexona para ser realizado en 5 días. En el primer día del estudio se realiza a los pacientes un test de naloxona, mediante la administración de 0,8 mg de naloxona IM, evaluándose los síntomas de abstinencia en los 30 minutos posteriores, usando la escala de Wang (33, 34). Si los sujetos puntuaban más de 9 sobre esta escala de 36 empezaban con 0,1 mg de clonidina oral. Una dosis adicional de clonidina era administrada una hora más tarde si su puntuación en la escala de Wang permanecía por encima de 5. Si los sujetos no habían respondido con sintomatología de abstinencia a los 0,8 mg de naloxona, esta dosis era repetida, y si el sujeto no puntuaba por encima de 2 en la escala de Wang era excluido del estudio, al considerar que no presentaba un cuadro de abstinencia valorable.

La difusión del uso combinado de clonidina y naltrexona en la desintoxicación de opiáceos, se ha visto dificultado por el hecho de que los primeros protocolos propuestos utilizaban dosis de naltrexona muy pequeñas cuya presentación no estaba comercializada. Para subsanar este inconveniente, Vining (32) propuso un estudio en el cual desarrollaba un protocolo de desintoxicación ambulatoria con clonidina y

naltrexona, utilizando dosis de naltrexona existentes en el mercado a la par que comparaba dos regímenes de diferente duración: 4 y 5 días. El 82% de los pacientes adictos a opiáceos incluidos en el estudio fueron desintoxicados en un período de 4 a 5 días y empezaron simultáneamente tratamiento con naltrexona. Esta tasa de éxito era más elevada que la alcanzada usando otros sistemas estándar de desintoxicación: reducción gradual de metadona o clonidina sola. Los resultados de este estudio son comparables a las tasas de éxito alcanzadas en el estudio de Kleber (1987) con el programa de 5 días. Por otra parte la comparación de los dos grupos de desintoxicación demostró que iniciar antes el tratamiento con naltrexona acortaba significativamente el síndrome de abstinencia sin aumentar la sintomatología. Los pacientes en el régimen de desintoxicación de 5 días empezaron el tratamiento con naltrexona el segundo día de la desintoxicación, alcanzando niveles de mantenimiento (50 mg) el cuarto día. Los pacientes en el grupo de desintoxicación de 4 días empezaron el tratamiento con naltrexona el primer día de la desintoxicación y alcanzaron niveles de mantenimiento el tercer día, 48 horas después de su último consumo de opiáceos. La comparación de las curvas de abstinencia de ambos grupos mostró una mejoría casi completa del cuadro de abstinencia al tercer día del protocolo para aquellos que estaban en el estudio de 4 días y en el cuarto día, para aquellos del estudio de 5 días. Otra ventaja de recibir naltrexona el primer día de la desintoxicación y no el segundo, era que disminuía la probabilidad de que los pacientes consumieran opiáceos en los primeros estadios del proceso antes de alcanzar un bloqueo opioide completo.

Continuamente van apareciendo en la literatura científica nuevas propuestas de pautas farmacológicas que posibilitan desintoxicaciones rápidas, implicando no solamente la combinación naltrexona y clonidina, sino también infusiones continuas de naloxona o la combinación de naloxona y benzodiacepinas (35, 36). No cabe duda de que los avances en el abordaje farmacológico de la desintoxicación de opiáceos y, concretamente, las desintoxicaciones rápidas van a permitir facilitar a los pacientes adictos una mayor confortabilidad en las primeras y cruciales etapas del que será un largo y costoso proceso de tratamiento de su drogodependencia, lo cual redundará en una disminución del rechazo al proceso de desintoxicación por miedo a sufrir el temido síndrome de abstinencia. Al mismo tiempo, las desintoxicaciones rápidas facilitan la instauración de programas de tratamiento con antagonistas opiáceos sin que sea necesario respetar los períodos de seguridad libres de fármacos que interfieren directamente en la aceptación y seguimiento de estos programas por parte de pacientes indecisos o poco motivados y aumentan las posibilidades de recaída como resultado de la falta de un soporte farmacológico adecuado.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Un problema frecuente en la clínica diaria es el de la interacción medicamentosa entre el fármaco utilizado para la desintoxicación y los otros fármacos que el paciente precisa para su patología orgánica o psiquiátrica asociadas (38, 39, 40).

Así pues, debe tenerse en cuenta que si existe una adicción al alcohol asociada y se utiliza el disulfiram, éste producirá una inhibición de la biotransformación hepática de la metadona, debiendo ajustarse la dosis de ésta adecuadamente.

Si el paciente se halla afecto de una tuberculosis (patología asociada con elevada frecuencia en la actualidad), debe tenerse en cuenta que la rifampicina estimula el metabolismo hepático de la metadona y puede provocar un síndrome de abstinencia agudo durante la primera semana del inicio del tratamiento con dicho tuberculostático. Por ello debe programarse un ajuste apropiado de la dosis de metadona.

Se ha descrito que algunas fenotiacinas pueden antagonizar la analgesia inducida por opiáceos y que la dextroanfetamina puede aumentar dicha analgesia. Asimismo, debe tenerse en cuenta la potenciación de los efectos depresores del SNC si se utilizan opiáceos conjuntamente con ansiolíticos, antidepresivos o bloqueantes neuromusculares.

Aunque existen pocas evidencias, parece que los opiáceos potenciarían la actividad anticoagulante de los cumarínicos.

El efecto de un diurético en un paciente con insuficiencia cardíaca congestiva puede ser disminuido por los opiáceos.

Datos experimentales sugieren que el propanolol podría aumentar la toxicidad de los opiáceos en animales. El grado de afectación en humanos no está establecido.

La cimetidina podría aumentar el efecto de los opiáceos aunque el mecanismo no está bien establecido. Probablemente sería debido a inhibición del metabolismo hepático.

Se ha señalado que los barbitúricos pueden aumentar la toxicidad de algunos opiáceos como la meperidina y reducir el efecto de otros como la metadona. Una posible explicación a este fenómeno podría ser que los barbitúricos actuasen como inductores del metabolismo hepático, que en el caso de la meperidina inducirán a la transformación en un metabolito más tóxico como es la normeperidina. Por otro lado, también se ha descrito que la combinación de barbitúricos con opiáceos puede potenciar los efectos depresores del SNC.

Los efectos tóxicos de la carbamacepina pueden verse aumentados si se usa conjuntamente con el dextropropoxifeno.

Si se utiliza la clonidina como fármaco de desintoxicación, debe tenerse en cuenta que la posible hipertensión de rebote, al suspenderla bruscamente, puede exacerbarse por los beta-bloqueantes. También pueden disminuir los síntomas de hipoglicemia por inhibición de la producción de catecolaminas, siendo éste un dato importante para el paciente diabético en tratamiento.

Se ha descrito algún caso aislado de severos episodios de hipotensión o confusión con el uso conjunto de clonidina y neurolépticos. El mecanismo no ha sido bien establecido.

En cuanto a la guanfacina, no se han descrito interacciones específicas, pero se potencia la sedación cuando se utiliza con otros fármacos depresores del SNC.

BIBLIOGRAFIA

1. PHILLIPS GT, GOSSOP M, BRADLEY B. The influence of Psychological factors on the opiate withdrawal syndrome. Br J Psych 149: 235-238, 1986.
2. SOLER INSA PA, SAN L. Bases neurofisiológicas y bioquímicas de la dependencia de drogas. Patogenia y clínica del S.A.O. En: Drogodependencias: un nuevo modelo de enfermedad. Ed. Sanofi. Barcelona, 31-51, 1984.
3. GARCÍA RIBERA C, TRESERRAS J, PINET C, CADAFALCH J, CASAS M. Desintoxicació hospitalària. En: Atenció hospitalària del malalt addicte als opiàcis. Cadafalch J, Casas M. (eds.) Ed. M.C.R. S.A. Barcelona, 15-32, 1988.
4. SOLER INSA, PA. Fenomenología de la abstinencia de opiáceos. Valoración y autoevaluación en pacientes dependientes de la heroína. Tesis Doctoral. Universidad de Barcelona. Barcelona, 1992.
5. CASAS M, SALAZAR I. Plan terapéutico en un trastorno por dependencia de opiáceos. En: Arboles de decisión en psiquiatría. Vallejo J. (ed). Editorial Jims. Barcelona, pp. 148-151, 1992.
6. CASAS M, PÉREZ DE LOS COBOS J, SALAZAR I, TEJERO A. Las conductas de automedicación en drogodependencias. En: Trastornos psíquicos en las toxicomanías. Casas M (ed.). Ediciones en Neurociencias. Barcelona, 323-336, 1992.
7. SENAY E. Use of D-propoxyphene as a maintenance or detoxification agent for opiate addicts. En: Research on the Treatment of Narcotic Addiction. Cooper JR (ed.). NIDA Research Monograph Serie. Washington, 225-243, 1983.
8. JOHNSON RE, CONE EJ, HENNINGFIELD JE, FUDALA PJ. Use of buprenorphine in the treatment of opiate addiction. I. Physiologic and behavioral effects during a rapid dose induction. Clin Pharm ther 46: 335-343, 1989.
9. BICKEL WK, STITZER ML, BIGELOW GE, LIEBSON IA, JASINSKY DR, JOHNSON RE. A clinical trial of buprenorphine, comparison with methadone in the detoxification of heroin addicts. Clin Pharm ther 43: 72-78, 1988.
10. KOSTEN TR, KLEBER HD. Buprenorphine detoxification from opioid dependence: a pilot study. Life Sciences 42: 635-641, 1988.
11. TORRENS M. Dependencia de Buprenorfina. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona, 1991.
12. GARCIA SEVILLA JA. Bases funcionales y efectividad de la clonidina en el síndrome de abstinencia a opiáceos. En: Drogodependencias: un nuevo modelo de enfermedad. Ed. Sanofi. Barcelona, 1984.
13. SAN L. Evaluación de la eficacia de los agonistas alfa-adrenérgicos en la desintoxicación rápida de heroinómanos. Tesis Doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona. Barcelona, 1988.
14. GOSSOP M. Clonidine and treatment of the opiate withdrawal syndrome. Drug and alcohol dependence 21: 253-259, 1988.
15. AGHAJANIAN GK. Tolerance of lorus ceruleus neurones to morphine and supression of withdrawal response by clonidine. Nature 276: 186-188, 1978.
16. CAMI J, DE TORRES S, SOLÉ A, GUERRA D, RODRÍGUEZ H, EUGENA B. Cambios cardiovasculares y neuropsicológicos durante la desintoxicación de heroinómanos a base de clonidina. Med Clin 82: 429-432, 1984.
17. SCHUBERT H, FLEISCH HACKER WW, MEISE V, THEOHAR C. Preliminary results of guanfacine treatment of acute opiate withdrawal. Am J Psych 141: 1271-1273, 1984.
18. SAN L, CAMI J, PERI JM, MATA R, PORTA M. Success and failure at inpacient heroin detoxification. British J Addiction 84: 81-87, 1989.
19. FREIXA F, MASFERRER J, SALA L. Tratamiento de urgencias de los derivados opiáceos. En: Urgencias en drogodependencias. Ed. Sandoz; Barcelona, pp. 128-139, 1986.
20. PATTI F, DRAGO F, MARANO P, NICOLETTI F, SCAPAGNINI V. Effect of Sulpiride on chronic abstinence syndrome in addicted patients. Clinical Neuropharmacol 9: 469-476, 1986.
21. OLIVEROS SC, CABALLERO L, IRUELA LM. Clonidina-naltrexona: una nueva técnica para la desintoxicación de adictos a opiáceos. Med Clin 95: 627-629, 1990.
22. GOLDD MS, REDMONDE DE, KLEBER HD. Clonidine in opiate withdrawal. Lancet i: 929-30, 1978.
23. GOLD MS, POTTASH AC, SWEENEY DR, KLEBER HD. Opiate withdrawal using clonidine. JAMA 243: 343-346, 1980.
24. BLANCHEY P, CASEY D, MARCEL L, DENNEY D. Rapid detoxification from heroin and methadone using naloxone: A model for study of treatment of the opiate abstinence syndrome. En: Developments in the field of drug abuse. SENAY E, SHORT V, ALKENSE H (eds.). Schenkman Publishing Cambridge, 1975: 327-36.
25. KURLAND AA, MCCABE L. Rapid detoxification of the narcotic addict with naloxone hydrochloride : A preliminary report. Clin Pharmacol 16: 66-75, 1976.
26. RESNICK RB, KESTENBAUM RS, WASHTON A, POOLE D. Naloxone-precipitated withdrawal: A method for rapid induction onto naltrexone. Clin Pharmacol Ther 21: 409-13, 1977.
27. RIORDAN CHE, KLEBER HD. Rapid opiate detoxification with clonidine and naloxone. Lancet 1079-1080, 1980.

28. Meyer DR, Sparber SB. Clonidina antagonized body weight loss and other symptoms used to measure withdrawal in morphine pelleted rats given naloxone. Pharmacologist 18:236, 1976.
29. Charney DS, Riordan CE, Kleber HD. Clonidine and naltrexone: A safe, effective and rapid treatment of abrupt withdrawal from methadone therapy. Arch Gen Psychiatry 39: 1327-1332, 1982.
30. Charney DS, Heninger GR, Kleber HD. The combined use of clonidine and naltrexone as a rapid, safe, and effective treatment of abrupt withdrawal from methadone. Am J Psychiatry 143: 831-837, 1986.
31. Kleber HD, Topazian M, Gaspari J, Riordan CHE, Kosten T. Clonidine and naltrexone in the outpatient treatment of heroin withdrawal. Am J Alcohol Abuse 131:1-7, 1987.
32. Vining E, Kosten TH, Kleber HD. Clinical utility of rapid clonidine-naltrexone detoxification for opioid abusers. Br J Addiction 83: 567-575, 1988.
33. Wang RI. Rating the presence and severity of opiate dependence. Clin Pharmacol Ther 16: 653-658, 1974.
34. Wang RI. Initial methadone dose in treating opiate addiction. Int J Addict 17:357-363, 1978.
35. Loimer N, Schimd RW, Presslich O, Lenz K. Continous naloxone administration supress opiate withdrawal symptoms in human opiate addicts during desintoxication treatment. J Psych Res 23: 81-86, 1989.
36. Loimer N, Lenz K, Schmid R, Presslich O. Technique for greatly shortening the transition from methadone to naltrexone manintenance of patients addicted to opiates. Am J Psychiatry 148: 933-935, 1991.
37. Sopelana Rodríguez P. Tratamiento farmacológico del síndrome de abstinencia a opioides. Farmacología del SNC. 6: 22-28, 1992.
38. Peachey JE. The role of drugs in the treatment of opioid addicts. The medical Journal of Australia 145: 395-399, 1986.
39. Hansten PD y Horn JR. Drug Interactions. Sixth edition. Lea y Febiger. Philadelphia-London, 1989.
40. Drug Information 90. Gerald K. Mc Evoy. 1066-1068, 1990.
41. Drummond DC, Turkington D, Rahman MZ, Mullin PJ, Jackson P. Chlordiazepoxide vs. methadone in opiate withdrawal: a preliminary double blind trial. Drug and alcohol dependence 23: 63-71, 1989.
42. Casas M. Drogodependencias no alcohólicas. En: El manual de medicina. Rodes J, Guardia J (eds.). Ediciones Científicas y Técnicas S.A. Barcelona, pp. 968-982, 1993.

7. ASPECTOS PSICOLÓGICOS DE LA DESINTOXICACIÓN E INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS MÍNIMAS.

J. TRUJOLS, A. TEJERO, L. ABELLANAS.

El proceso de desintoxicación puede considerarse como el estadio preliminar en el tratamiento de la adicción a opiáceos, como una condición necesaria, pero no suficiente, para la consecución del mantenimiento a largo plazo de la abstinencia.

Este paso, indispensable para el inicio de un programa de mantenimiento con antagonistas, para el ingreso en la mayoría de comunidades terapéuticas, o para cualquier otro tipo de programa libre de drogas ambulatorio o en régimen de ingreso no es una cuestión exclusivamente farmacológica o que deba considerarse únicamente relevante desde el punto de vista médico.

1. ASPECTOS PSICOLÓGICOS DE LA DESINTOXICACIÓN

La importancia de los factores psicológicos en el proceso de desintoxicación, y más específicamente en la naturaleza y severidad de la sintomatología de abstinencia con las consiguientes repercusiones en la dinámica asistencial e, incluso, en la terminación con éxito del mismo proceso de desintoxicación, ha sido destacada por diferentes trabajos (1-2).

Así, KLEBER (1) afirma que la estructura de personalidad del paciente, sus expectativas respecto a la severidad de la sintomatología de abstinencia, su estado de ánimo durante el proceso de desintoxicación y el medio en que éste tiene lugar, tienen un efecto importante en el síndrome de abstinencia. Además KLEBER sugiere que el efecto acumulado de estas diferentes variables puede ser tan relevante como

cualquiera de los factores farmacológicos (tipo de opiáceo, dosis media diaria y tiempo de evolución de la adicción) implicados.

Basándonos y ampliando la clasificación propuesta por KLEBER (1) de los factores psicológicos que influyen en la naturaleza y severidad de la sintomatología de abstinencia, pasamos a revisar diversos trabajos que han estudiado la significación e importancia de dichas variables.

1.1. Rasgos de personalidad

A pesar de la existencia de numerosos estudios sobre la utilidad pronóstica de los rasgos o factores de personalidad respecto al mantenimiento de la abstinencia a largo plazo, su número es bastante reducido cuando la variable a predecir es la terminación exitosa del proceso de desintoxicación.

CRAIG (3-4), comparando diferentes muestras de pacientes que habían finalizado con éxito el proceso de desintoxicación en régimen de ingreso con otras de pacientes que habían abandonado dicho proceso antes de su finalización —mediante las puntuaciones obtenidas tanto en el Inventario Multifásico de la Personalidad de Minnessotta (MMPI) como en el Inventario Clínico Multiaxial de Millon (MCMI)— no halló que ninguna de las escalas de dichos inventarios diferenciara significativamente los grupos citados. Se puede afirmar pues, siguiendo a CRAIG (4), que hasta la actualidad no ha sido probado que los tests de personalidad puedan ser de utilidad en la realización de predicciones respecto a los fracasos en el cumplimiento del proceso de desintoxicación en una unidad hospitalaria.

Respecto al valor pronóstico del estado psicológico al inicio del proceso de desintoxicación, existen dos estudios (5-6), que llegan a resultados aparentemente contradictorios.

ROUNSAVILLE y col. (5) observan que los pacientes que finalizan el proceso de desintoxicación presentan, en relación a los pacientes que no finalizan dicho proceso, un nivel significativamente menor de síntomas en seis de las nueve subescalas del *Symptom Checklist 90 - Revised Version* , siendo las mayores diferencias en las escalas de ansiedad, depresión y compulsión-obsesión.

En un estudio similar y utilizando también el SCL-90-R, SAN y col. (6) hallan que los pacientes que completan el proceso de desintoxicación obtienen puntuaciones superiores a las obtenidas por aquellos que abandonan antes de su finalización dicho proceso en siete de las nueve subescalas, alcanzando las de depresión, compulsión-obsesión y sensitividad interpersonal las diferencias más significativas.

Una posible explicación de la aparente contradicción de los resultados de estos dos últimos estudios es la apuntada por los mismos SAN y col. (6) respecto a la diferente modalidad de desintoxicación (ambulatoria o en régimen de ingreso) utilizada en dichos estudios.

1.2. Trastornos de la personalidad

Las repercusiones clínicoasistenciales de la alta prevalencia de los trastornos de la personalidad en pacientes adictos a opiáceos (7-9) son manifiestas en las unidades de desintoxicación. Para el desarrollo *in extenso* de dichas repercusiones el lector puede referirse a los trabajos de DALEY, MOSS y CAMPBELL (10) y TEJERO (11). Cabe aludir al hecho de que la patología centrada en la estructura de personalidad conlleva que el individuo la exprese casi contínuamente en las relaciones que establece con los demás. Por lo tanto, la relación interpersonal que uno debe establecer con este tipo de pacientes, especialmente en una unidad hospitalaria de desintoxicación, debe estar siempre filtrada por lo clínico y escasamente por lo personal ya que desde lo «estrictamente» personal resulta «imposible» mantener la distancia necesaria, tanto para el bienestar del paciente, como para el del personal asistencial.

No existen estudios controlados, hasta la fecha, sobre como estos trastornos influyen en el síndrome de abstinencia y en el cumplimiento positivo o negativo del proceso de desintoxicación.

1.3. Relevancia de la información dada al paciente sobre su proceso de desintoxicación y de la participación del paciente en éste

Diferentes estudios han demostrado que la respuesta al proceso de desintoxicación está igualmente influída por el nivel de conocimiento del paciente respecto a dicho proceso, así como por su grado de participación directa en el mismo.

Así STITZER y col. (11) hallaron que el conocimiento por parte del paciente de la pauta decreciente de opiáceos administrada reducía sus niveles de distrés durante la desintoxicación, con lo cual concluyeron que, en cierta medida, el síndrome de abstinencia estaba estrechamente relacionado con la ansiedad derivada del desconocimiento y la incertidumbre.

En un estudio similar, GREEN y GOSSOP (13) evaluaron el efecto sobre el síndrome de abstinencia producido por la aportación a los pacientes de información precisa y detallada respecto al procedimiento de desintoxicación, así como respecto al tipo, duración e intensidad de los síntomas de abstinencia que podían experimentar durante dicho proceso. El grupo informado se diferenció significativamente del no informado tanto en relación a la severidad de la sintomatología de abstinencia como a la terminación positiva de la desintoxicación. Los miembros del grupo informado refirieron experimentar síntomas de abstinencia menos severos y acabaron en mayor proporción el proceso de desintoxicación logrando la abstinencia. Otra conclusión, clínicamente significativa, de este estudio es el hecho de que las diferencias grupales respecto a la sintomatología de abstinencia son más marcadas en la fase del programa de desintoxicación en que al paciente ya no se le administran opiáceos de síntesis.

Una posible interpretación de este hecho es la aportada por los mismos autores del trabajo, que sugieren la posibilidad de que el síndrome de abstinencia esté más controlado por procesos farmacológicos y neurofisiológicos durante la fase de administración de metadona, y que el efecto de la información sea más claramente objetivable durante la fase post-metadona, en la que destacarían los procesos psicológicos.

También en relación a la participación del paciente en el proceso de desintoxicación, GOSSOP y otros (14) evaluaron el efecto producido por el tipo de asignación de los pacientes (aleatoria o respetando la preferencia expresada por el paciente) a un determinado régimen de desintoxicación (ambulatoria o en régimen de ingreso), sobre el resultado de la desintoxicación. No se hallaron efectos estadísticamente significativos, pero si una importante tendencia a la significación, lo cual clínicamente no deja de ser importante. Los pacientes que expresaron una marcada preferencia tendían a completar con éxito la desintoxicación en mayor número (58% contra 35%) que los que no demostraron preferencia alguna y fueron asignados aleatoriamente al régimen de desintoxicación.

RAYNES y PATCH (15) estudiaron el efecto que tenía sobre el proceso de desintoxicación ambulatoria la determinación tanto de la dosis incial de metadona como de la pauta decreciente a seguir, en función de si la decisión la tomaba el médico o el propio paciente. Dichos autores hallaron que el grupo de pacientes autorregulados completaban satisfactoriamente la desintoxicación en una proporción de 2 a 1 respecto al otro grupo de pacientes, independientemente de la dosis inicial de metadona. Los pacientes del grupo autorregulado reconocían sentirse más implicados en su tratamiento y experimentar una menor sensación de indefensión.

RAZANI y col. (16) llevaron a cabo un estudio similar con pacientes en régimen de ingreso. Estos tomaban la metadona en función de su necesidad, pero dentro de unos límites concretos. El 93% de los pacientes completó con éxito el proceso de desintoxicación. Este hecho es aún más significativo si tenemos en cuenta que, tal como afirman los autores del estudio, la cantidad total de metadona por individuo utilizada fue significativamente inferior a la que se hubiera prescrito en base a la historia clínica y toxicológica del paciente. Igualmente, el período de ingreso requerido para completar la desintoxicación fue menor del que hubiera sido necesario si se hubiese seguido la pauta decreciente de metadona derivada del criterio clínico del médico. Dichos autores concluyen que es importante facilitar la creación de una alianza terapéutica entre el paciente y el médico, de cara a aumentar la autoestima del paciente y su sensación de dominio sobre la conducta adictiva y su tratamiento.

En un estudio similar STERN y col. (17) hallaron resultados parecidos, además de un hecho que desde el punto asistencial es fundamental: las relaciones entre el personal asistencial y los pacientes —y entre los mismos miembros del personal asistencial— mejoraron notablemente.

No obstante, haciendo extensible a los estudios de RAYNES y PATCH (15) y STERN y col. (17) la limitación apuntada por SENAY (18) al revisar el trabajo de RAZANI y col. (16) de que la experiencia clínica indica que la autorregulación no es adecuada para

cualquier paciente en un proceso de desintoxicación, y teniendo en cuenta que se trata de estudios abiertos y con un reducido número de pacientes, no deben generalizarse excesivamente dichos resultados.

1.4. Neuroticismo, expectativas de sintomatología de abstinencia y temor a la desintoxicación

PHILLIPS y col. (2), en un estudio respecto a la influencia de variables toxicológicas y psicológicas sobre el síndrome de abstinencia a opiáceos, hallaron que la variable «neuroticismo» (según el modelo de personalidad de H. J. EYSENCK) y las expectativas del paciente respecto a la intensidad de la sintomatología de abstinencia, están fuertemente relacionadas con los niveles de distrés derivados del proceso de desintoxicación.

La repercusión clínica de estos resultados, como señalan los mismos autores, es que, al estar ambas variables relacionadas con la ansiedad, tanto unos niveles elevados de neuroticismo como unas expectativas importantes de sufrir sintomatología de abstinencia —característica esta última bastante frecuente tal como muestran los trabajos de EISER y GOSSOP (19) y GOSSOP y col. (20)—, pueden actuar como amplificadores de la respuesta del paciente al proceso de desintoxicación, exacerbando la intensidad de su sintomatología de abstinencia.

La importancia de estos factores psicológicos explicaría en parte la falta de correlación hallada en diferentes estudios (21-22), entre la valoración subjetiva (paciente) y objetiva (personal de enfermería, parámetros fisiológicos) de la sintomatología de abstinencia, la consiguiente necesidad de evaluar simultáneamente ambos componentes (23), y la superior importancia otorgada al componente subjetivo (disforia, malestar, ansiedad, etc.) del síndrome de abstinencia respecto a los síntomas orgánicos (piloerección, rinorrea, bostezos, etc.) por parte de los mismos pacientes (24).

Volviendo al estudio de PHILLIPS y col. (2), es interesante resaltar que, en el análisis de la regresión múltiple realizado, tanto la dosis de metadona como la variable años de evolución de la adicción a opiáceos no contribuían a explicar significativamente la variancia total de la puntuación máxima obtenida en una versión inicial de la *Opiate Withdrawal Scale* (25) durante el período de desintoxicación. Incluso el cálculo de coeficientes de correlación simple no resultó estadísticamente significativo. Así pues, las principales variables eminentemente farmacológicas como puedan ser la dosis inicial de metadona y la duración de la adicción a opiáceos, no se relacionaron de forma significativa con la severidad de la sintomatología de abstinencia.

El mismo grupo de autores (26), en su trabajo de 1987, ahondaron en esta última cuestión y las conclusiones que se desprenden de este nuevo estudio cuestionan el criterio ampliamente aceptado de que la dosis media de opiáceos consumida durante el período previo al ingreso es uno de los principales determinantes de la severidad de la sintomatología de abstinencia. Los resultados obtenidos por dichos autores

muestran la no existencia de diferencias significativas entre un grupo de consumidores de dosis consideradas como bajas y otro de elevadas (se utilizó la mediana de las dosis —35 mg— como punto de corte para la delimitación de los grupos) respecto a la máxima puntuación en una versión preliminar de la *Opiate Withdrawal Scale* (25), ni en la duración de la sintomatología de abstinencia, ni en la naturaleza y curso de dicha sintomatología.

Diferentes estudios (27-29) anteriores y posteriores al de PHILLIPS y col. (2), han profundizado, desde una visión quizás más psicopatológica, en el tema de las expectativas del paciente respecto a la intensidad de la sintomatología de abstinencia. Estos estudios han descrito la existencia de un síndrome caracterizado esencialmente por expectativas negativas hacia la desintoxicación, ansiedad anticipatoria respecto a estar sin consumir opiáceos debido a un temor desmesurado e irracional al síndrome de abstinencia, y conductas de evitación o huída asociadas.

La incidencia de este síndrome, denominado según diferentes autores como fobia a la desintoxicación (28), fobia a la abstinencia (27) o temor a la desintoxicación (29), oscila entre el 22 y 35% (28-29) y, dada sus características, puede interferir de forma importante en el proceso de desintoxicación.

En la actualidad existen tanto un autoinforme —*Detoxification Fear Survey Schedule*— cuya eficacia discriminativa, fiabilidad y validez como instrumento de *screening* han sido probadas (30), como medidas psicofisiológicas en respuesta a la imaginación de escenas relacionadas con el proceso de desintoxicación, capaces de discriminar aquellos pacientes adictos a opiáceos que presentan un temor desmesurado a la desintoxicación de aquellos que no lo presentan (31).

1.5. Estadio de cambio en el proceso terapéutico y autoeficacia

En la práctica clínica es frecuente observar que los pacientes adictos a opiáceos que acuden a una unidad hospitalaria de desintoxicación no se hallan en un mismo estadio de cambio en su intención de abandonar su conducta adictiva (32). Estos autores, siguiendo el modelo de los estadios de cambio propuesto por PROCHASKA y DICLEMENTE (33-36) y mediante la administración del Inventario de Procesos de Cambio para Adictos a la Heroína (37-38) a una muestra de pacientes ingresados, han hallado que la mayoría de dichos pacientes se encontrarían situados en la fase de Contemplación, siendo significativamente menor el número de pacientes situados en los estadios de Precontemplación o Acción.

Las repercusiones de esta heterogeneidad respecto a la fase de cambio sobre la dinámica asistencial y las posibles intervenciones terapéuticas a considerar son importantes.

El hecho de que predominen los pacientes situados en el estadio de Contemplación explicaría en parte algunos de los problemas de retención de las unidades hospitalarias de desintoxicación, debido a los altos niveles de ambivalencia y al tenue compromiso de cambio de dichos pacientes. Algunos de ellos sólo buscan un

respiro momentáneo en la difícil tarea de costear su adicción ya que, como sugiere KANFER (39), el compromiso de estos pacientes radica esencialmente en el deseo de modificar o eliminar las consecuencias negativas de la conducta adictiva más que la conducta en si.

En relación a la anteriormente citada no homogeneidad respecto al estadio de cambio, y en gran medida determinada por ella, en la práctica clínica observamos con frecuencia otra heterogeneidad, la referida a las expectativas de autoeficacia (40-41) respecto a la desintoxicación, es decir a la seguridad o confianza de tolerar y completar con éxito el proceso de desintoxicación.

No obstante, desconocemos la existencia de estudios que aporten datos sobre este tema y hayan abordado la utilidad pronóstica de dicho constructo teórico respecto a la desintoxicación, siendo incluso reducido y reciente el estudio de su utilidad clínica en el campo de la adicción a los opiáceos (42-43).

2. INTERVENCIONES TERAPÉUTICAS MÍNIMAS

Podría parecer en cierta forma contradictorio abordar el tema de las intervenciones terapéuticas breves o mínimas (ITB/M) en un capítulo dedicado a la desintoxicación, esencialmente por dos motivos.

Primero, porque una de las principales aplicaciones de las ITB son las intervenciones tempranas (esencialmente de *screening* , detección precoz y posterior aconsejamiento), lo cual en una unidad hospitalaria de desintoxicación no tiene excesivo sentido, dado que los pacientes en ella ingresados se encuentran en una fase avanzada de su problemática.

Segundo, porque en otro ámbito de la prevención secundaria en el que la eficacia de las ITB ha sido esencialmente demostrada (44), se trataba de pacientes con una estructura de personalidad esencialmente conservada, con una severidad de la dependencia moderada, con un soporte familiar importante y con una afectación física y sociolaboral mínima o nula, características no existentes en la mayoría de adictos a opiáceos que acuden en busca de tratamiento y que además precisan de un ingreso hospitalario para desintoxicarse. Cabe citar los estudios de ROUNSAVILLE y KLEBER (45) y CORTY y BALL (46) en que, comparando muestras de adictos a opiáceos que acudían en busca de tratamiento con muestras de adictos que no realizaban dicha demanda, estos últimos presentaban un funcionamiento psicosocial más conservado, menos problemas legales relacionados con las drogas y una menor problemática psicopatológica.

No obstante, estas aparentes contradicciones desaparecen si, como afirma HEATHER (47), las intervenciones tempranas y determinados subgrupos poblacionales no deben ser considerados como los únicos objetivos de las ITB. Así, empieza a considerarse la conceptualización de las ITB como algo más amplio y que abarca desde

la mera intervención de dar un consejo al paciente, hasta lo que podría llamarse un «tratamiento cognitivo-conductual condensado» (47).

Podemos afirmar pues, a pesar de la dificultad, ambigüedad y arbitrariedad que conlleva este intento de definición y siguiendo a HEATHER (47-49), que una intervención terapéutica puede considerarse como mínima si comporta una menor cantidad de dedicación (tiempo) profesional o de recursos, en relación a la que típicamente implica el tratamiento convencional. Igualmente suele incorporar los esfuerzos de profesionales no especialistas y acostumbra a estar dirigida a un mayor número de pacientes de los que se abarcarían mediante métodos convencionales.

Así pues, contamos con la existencia de ITB orientadas a pacientes que se hallan situados en diferentes estadios dentro del proceso de cambio (47, 49) y la necesidad de ajustar las ITB a dichas fases de cambio.

De acuerdo con lo expuesto en el apartado 1.5. incidiremos mayoritariamente en las ITB que estimulen el paso del estadio de contemplación al de acción, es decir técnicas que refuercen los niveles de motivación y optimicen la toma de decisiones con respecto a abandonar el hábito adictivo. No obstante, antes abordaremos ITB que faciliten la terminación satisfactoria del proceso de desintoxicación.

2.1. Técnicas facilitadoras del cumplimiento del proceso de desintoxicación

2.1.1. Técnicas de relajación

El aprendizaje y práctica de técnicas de relajación permite al paciente reducir apreciablemente la valoración subjetiva de la severidad de su cuadro de abstinencia (50).

La significación clínica de dichas técnicas radica también en facilitar la adopción, por parte del paciente, de una actitud más activa respecto al proceso de desintoxicación, propiciando así el logro de un cierto nivel de autoeficacia en lugar de la demasiado habitual indefensión.

Asimismo, el aprendizaje y práctica de técnicas de relajación desde la fase de desintoxicación, será de gran utilidad en fases más avanzadas del proceso de cambio del paciente, como estrategia de autocontrol y afrontamiento en situaciones de riesgo para el consumo de heroína (51), así como una posible adicción positiva (52-53) de evidente importancia de cara a la modificación del estilo de vida.

2.1.2. La información como estrategia terapéutica

De los estudios presentados en el apartado 1.3. se desprende que un método útil para incrementar el nivel de retención (el porcentaje de pacientes que completan con éxito el proceso de desintoxicación) de las unidades hospitalarias, consiste en

proporcionar información objetiva respecto al proceso de desintoxicación y a la naturaleza y curso de la sintomatología de abstinencia. Dicho procedimiento permite una disminución de la severidad subjetiva de la sintomatología de abstinencia experimentada por el paciente, y es especialmente apropiada por su fácil utilización y bajo coste material y de dedicación temporal.

Otras formas de propiciar la participación (directa o indirectamente) del paciente en el proceso de desintoxicación también han demostrado su utilidad (Véase apartado 1.3.).

2.2. La evaluación psicodiagnóstica como intervención terapéutica mínima en la desintoxicación del paciente adicto a opiáceos

Sin duda alguna es de todos conocido el hecho de que antes de cualquier intervención terapéutica es necesaria una evaluación del estado en que se encuentra el paciente. No obstante, esta necesidad conlleva dos obstáculos importantes en la evaluación de pacientes adictos a los opiáceos. El primero de ellos hace referencia al profesional y el segundo al paciente.

— En lo que respecta al profesional, psicólogo clínico en este caso, el obstáculo hace referencia a su capacidad en lo que respecta a poder realizar un correcto diagnóstico del estado del paciente. Los elementos más importantes a explorar en esta etapa desde la psicología clínica son los referentes a la estructura de la personalidad del paciente, los posibles trastornos de la misma, el nivel intelectual y el rendimiento neuropsicológico. Cada psicólogo clínico deberá escoger la batería de tests con la que se encuentre más familiarizado y haya adquirido una mayor experiencia. Desde nuestro punto de vista esta batería debería constar de las siguientes pruebas: Un inventario general de personalidad (16PF), un inventario de personalidad que permita detectar alteraciones (MMPI), una entrevista estructurada para el diagnóstico de los trastornos de la personalidad (DSM-III-R), un test de inteligencia (WAIS) y pruebas de rendimiento neuropsicológico: Escala de Memoria de Weschler, Test de Retención Visual de Benton, Test del Trazo perteneciente a la Batería de Halstead-Reitan y en casos en los que exista un interés clínico para un diagnóstico neuropsicológico más extenso: la batería neuropsicológica Luria-Nebraska. No obstante, cada psicólogo en función de su orientación teórica podrá diseñar su propia batería sin descuidar la exploración de los aspectos anteriormente mencionados. Así, no resultaría desaconsejable la utilización para el estudio de la personalidad de dichos pacientes, de técnicas proyectivas gráficas, dado que algunos de ellos presentan dificultades de comprensión en los autoinformes a menudo por problemas de nivel intelectual.

— Por parte de los pacientes, una de las dificultades que surgen en el psicodiagnóstico o exploración clínica es la referente al estado físico en que se

encuentran durante el ingreso así como las secuelas que acarrea el proceso de desintoxicación sobre dicho estado. Por supuesto que éste mejora a medida que avanza el proceso de desintoxicación, pero a menudo los días prefijados por cada unidad hospitalaria de desintoxicación no acostumbran a ser suficientes como para permitir que el paciente mejore hasta el punto de poder concentrarse adecuadamente en las respuestas a los autoinformes o bien para mostrar un fidedigno rendimiento psicomotor en las pruebas intelectuales o neuropsicológicas, atendiendo a la frecuente prescripción de fármacos ansiolíticos que habitualmente se utilizan en estas etapas del tratamiento.

A pesar de las dificultades anteriormente citadas, que son resolubles si atendemos a las consideraciones que hemos realizado, creemos que el correcto psicodiagnóstico clínico del caso conllevará una mejor orientación así como una asignación al recurso asistencial más adecuado atendiendo a las recomendaciones de los trabajos del grupo de McLELLAN (54-55) en lo referente a la importancia del estado psicopatológico como elemento orientador y decisorio en la orientación terapéutica del caso. Tampoco debería descuidarse la devolución de los resultados obtenidos por el paciente en la exploración, no tan solo por motivos de ética profesional, sino porque el conocimiento de los aspectos personales o intelectuales relacionados primaria o secundariamente con su adicción, le proporcionarán elementos de reflexión y de *insight* que en ocasiones pueden facilitar su proceso de cambio.

Uno de los autores que desde la psicología clínica más ha estudiado los aspectos del psicodiagnóstico clínico en estos pacientes ha sido R. J. CRAIG (56-57). Este autor aconseja que en la entrevista diagnóstica con pacientes adictos a opiáceos se considere la exploración de los siguientes aspectos:

a. Evaluación General

— Realizar un examen del estado mental.
— Evaluar la presencia de trastornos psiquiátricos asociados.

b. Demanda terapéutica

— Evaluar la motivación del paciente para el tratamiento.
— Determinar qué es lo que ha movido al paciente a buscar tratamiento en el momento actual.
— Determinar los objetivos que tiene el paciente (Buscar posibles objetivos ocultos).

c. Uso de Drogas

— Identificar las drogas utilizadas.
— Determinar la cantidad y la frecuencia del uso (actualmente y desde su inicio).

— Determinar la forma de administración.
— Obtener datos sobre la cantidad y el tiempo transcurrido desde el último consumo.
— Determinar el patrón o el contexto del consumo habitual.
— Determinar la tolerancia/dependencia/estados de abstinencia.
— Incluir una evaluación del abuso de alcohol/alcoholismo.

d. Efectos del abuso de drogas

— Evaluar la historia laboral del paciente.
— Buscar la presencia de problemas legales.
— Explorar la naturaleza y calidad de la relaciones interpersonales y de la dinámica familiar.
— Evaluar el estado psicológico del paciente en lo referente a un posible estado de estrés subjetivo.
— Explorar la utilización del tiempo libre y el uso recreativo de drogas.
— Determinar la presencia de problemas físicos.
— Explorar la existencia de situaciones o relaciones que favorezcan el cambio terapéutico.

e. Consideraciones especiales

— Evaluar las disfunciones sexuales.
— Revisar la historia de intentos de suicidio previos.
— Revisar la historia de posibles abusos sexuales en la infancia.

f. Consideraciones terapéuticas

— Identificar los episodios de tratamiento previos para la droga que motiva la demanda así como para el alcohol.
— Determinar si ha realizado tratamientos psiquiátricos previos y qué fue lo que los motivó.
— Revisar la historia previa de sobredosis.
— Determinar si el paciente fue tratado con cualquiera de las modalidades terapéuticas más frecuentes (desintoxicación, mantenimiento con metadona, tratamiento con antagonistas, comunidad terapéutica, tratamiento ambulatorio) y evaluar sus efectos.

g. Establecer los diagnósticos DSM-III-R

— Esperar posibles trastornos asociados incluíbles en el eje I.
— Esperar al menos un trastorno de la personalidad en el eje II.

h. Recomendaciones terapéuticas

— Revisar con el paciente el plan terapéutico que se le sugiere.
— Intentar llegar a objetivos terapéuticos de mutuo acuerdo.

2.3. La intervención grupal en las unidades hospitalarias de desintoxicación

Habitualmente, en las unidades de desintoxicación los pacientes se encuentran en una continua interacción. Lo mismo ocurre con los profesionales. Y a su vez, entre los pacientes y los profesionales. Como en cualquier trabajo con pacientes afectos de una patología mental, es importante el estrés ambiental y como éste puede estar relacionado con los patrones de relación interpersonal que se establecen en la relación asistencial. Así, la utilización de espacios terapéuticos destinados a la realización de grupos de pacientes, de profesionales y grupos en que ambos confluyan servirá para facilitar el manejo del estrés y de la ansiedad.

Si bien habitualmente se ha creído que sólo era el grupo de pacientes el que podía influir sobre el grupo de profesionales, ha sido gracias al trabajo procedente de la psiquiatría social que ha permitido constatar que lo recíproco también es cierto. Así, STANTON y SCHWARTZ (58) observaron que algunos de los fenómenos de agitación y conductas disociadas en pacientes mentales eran resultantes de conflictos que tenían lugar entre los miembros del equipo responsable. Por otro lado, los conflictos de los pacientes y los que surgen entre ellos pueden influir y penetrar en el equipo creando conflictos en su seno. Los pacientes ponen así a prueba la coherencia del equipo de profesionales; entre pacientes adictos, esta estrategia es frecuente y cotidiana. En realidad, parecen así poner a prueba la seguridad y estabilidad que ellos tanto necesitan. Por lo tanto, un trabajo primordial a realizar por el equipo es el replantearse continuamente la coherencia de sus actuaciones pues si bien desde lo ideacional puede estar claro, no siempre ocurre así desde lo emocional. Por tanto, entendiendo que un profesional actúa de una forma integradora ideacional-emocional y que estos pacientes mobilizan aspectos emocionales importantes entre los profesionales, los espacios de supervisión de la normativa institucional son importantes ya que llevarán a un continuo replanteamiento de la coherencia del equipo así como a la delimitación del espacio interpersonal paciente-profesional más seguro y adecuado para ambos.

De acuerdo con JONES (59) «...en todas las condiciones psiquiátricas podemos aprender mucho observando al paciente en un medio social ordinario y familiar, de tal manera que podamos advertir sus formas usuales de relacionarse con otras personas...». Por lo tanto, la observación sistemática de la conducta interpersonal de los pacientes interactuando en un grupo proporciona un elemento diagnóstico importante de su funcionamiento y estructuración personal. Así, la dedicación diaria a la realización de un «grupo comunitario» manteniendo un encuadre constante, permite no sólo la disposición de elementos diagnósticos sino también la posibilidad de

poder drenar la tensión ambiental en el grupo de pacientes. Este grupo debería ser dirigido por personal asistencial especializado en el trabajo grupal y en él debería estar representado el personal asistencial o bien un miembro representativo de cada estamento del *staff* : un psiquiatra, un psicólogo y un enfermero.

Lo mismo podría decirse en lo referente al grupo de profesionales, para los cuales siempre es aconsejable el que puedan disponer de espacios de discusión sobre la actividad asistencial así como de su supervisión con observadores externos, ajenos a la institución. Esto último estaría en la línea de lo que en muchas instituciones de salud mental con una orientación comunitaria o en las que a lo interpersonal se le ha dado una considerable importancia, se ha dado en llamar la «psicohigiene institucional» (60).

Tampoco debemos olvidar las consecuencias positivas que el trabajo en grupos comporta desde el punto de vista del «coste asistencial». Así, algunas de las actividades terapéuticas pueden ser realizadas en grupo a fin de reducir el número de profesionales dedicados a una actividad terapéutica, considerando además que determinadas actividades se pueden ver facilitadas por la interacción, participación y opinión de varios miembros del grupo. Esto es así en lo concerniente a los grupos psicoeducacionales. Resulta importante en la unidades hospitalarias de desintoxicación la inclusión de este tipo de grupos, dado que no siempre estos pacientes, a pesar de los constatados esfuerzos de los servicios de prevención primaria, disponen de un nivel de conocimientos adecuado y satisfactorio en lo referente a temas básicos como el de definir lo que es una adicción, enfermedades orgánicas secundarias, prevención de enfermedades infecciosas, etc. Así, la inclusión de este tipo de espacios de información en grupo permite algo que si bien resulta obvio no deja de tener importancia y es el papel que juega el aumento de la concienciación sobre la propia problemática como elemento facilitador del cambio.

2.4. Intervenciones motivacionales y de optimización de la toma de decisiones

Algunas de las posibles causas por las que no se ha considerado seriamente el problema de la motivación para el cambio en el campo de las conductas adictivas, ni se han realizado hasta hace muy poco las primeras investigaciones rigurosas sobre el papel que juega dicha variable en el proceso de cambio de dichas conductas, radican, adoptando las conclusiones de KLINGER (61) respecto al estado de la evaluación de la motivación en el campo de la exploración de la personalidad, tanto en el poco interés demostrado por parte de la mayoría de teorías en la utilización de constructos motivacionales, como en el hecho de que los esfuerzos destinados a la evaluación de la motivación para el cambio chocaban con la baja calidad psicométrica de las estrategias de medida.

Falta no obstante, añadir otra causa: el hecho de que hasta los inicios de los años 80 no ha empezado a prevalecer el modelo dinámico de la motivación para el cambio, es decir la concepción de la motivación para el cambio como un estado (62-67), y

no como un rasgo inevitablemente asociado al hecho de ser un adicto. DAVIES (62) reconocía que a finales de los años 70 aún predominaba el modelo estático de la motivación para el cambio como un rasgo, a pesar de que los trabajos precursores del modelo dinámico databan de los años 60 (68-69).

La ausencia de motivación para el cambio no tiene que ser concebida pues, como un rasgo de personalidad inherente a todo adicto, sino como una característica de estado susceptible de ser modificada mediante la utilización de cierto tipo de intervenciones (63-64, 66, 70-72). En este sentido, MILLER (63) y VAN BILSEN y VAN EMST (66, 72) consideran que la motivación de los pacientes para el cambio depende en gran medida de la forma en que los terapeutas interactúan con ellos.

Sin embargo, antes de abordar el tema de las intervenciones motivacionales, hay que hacer ciertas precisiones clarificadoras. Como afirman WILKINSON y LEBRETON (73), cuando se considera el tema de la motivación del paciente hay que distinguir al menos, a pesar de los puntos de intersección, entre motivación para el tratamiento y motivación para el cambio, ya que también es útil discriminar la motivación hacia un determinado tratamiento X de la motivación respecto a un tratamiento Y, puesto que la motivación de un paciente varía en función no solo del objetivo sino también del tipo de intervención terapéutica (74).

Esta distinción entre motivación para el cambio y motivación para el tratamiento, también se hace evidente en el trabajo de DE LEÓN y JAINCHILL (75), cuando estos autores diferencian entre motivación para el cambio, presiones externas, adecuación y acomodación respecto al tratamiento.

La percepción que tiene un paciente en concreto, de la adecuación de un determinado tratamiento a sus necesidades, puede definirse como la motivación hacia ese tratamiento. Con lo cual tenemos que un paciente que no esté motivado hacia un determinado tratamiento, no está falto forzosamente de motivación para el cambio, hecho que queda suficientemente demostrado con la existencia de individuos «autocambiantes» (*self-changers*) en el campo de la adicción a opiáceos (76-80). La motivación para el cambio vendría a ser la determinación de modificar una serie de pautas cognitivas y conductuales, proviniente de un aumento de la concienciación y de una autoreevaluación que convergen en una toma de decisiones.

Cualquier intervención que aumente la posibilidad de que un adicto inicie o mantenga estrategias de cambio activo es una intervención motivacional (64). Entre éstas destacaremos las siguientes:

a. Proporcionar información respecto al proceso de cambio (70, 81). Esencialmente consiste en dar una visión panorámica del proceso de cambio, resaltando su carácter fásico y gradual, y definiéndolo como un proceso de adquisición de habilidades de afrontamiento.

b. Las intervenciones respecto a la autoimagen (70, 81). La técnica más utilizada consiste en que el paciente escriba una breve autobiografía, describiendo la historia y desarrollo de su conducta adictiva, destacando su imagen subjetiva como adicto. Posteriormente, el paciente tiene que describir como se vería a sí mismo en tanto

que ex-adicto. Se ayuda a los pacientes que tienen dificultades en la elaboración de una futura autoimagen, o a los que focalizan demasiado su relato en aspectos de deprivación o de pérdida, asociados al cambio conductual. La comparación de ambas autoimágenes puede revelar la existencia de ciertos elementos que tengan que incluirse en la intervención terapéutica posterior.

c. La **Entrevista Motivacional** (63, 71-72). Las características principales de esta técnica son:

— Mantener un nivel de empatía, es decir de clara aceptación y comprensión del paciente, sin ningún tipo de prejuicios.

— Prestar una atención positiva a lo que refiere el paciente, mediante resúmenes y repeticiones (que generalmente se perciben como reforzadores) de algunas de sus verbalizaciones (señales de autoestima, conocimientos y preocupaciones respecto a la problemática engendrada por la conducta adictiva, señales de autoeficacia, etc.).

— Enfatizar la responsabilidad individual. Es el paciente quien tiene la responsabilidad de tomar decisiones y no el terapeuta.

— Favorecer la autoatribución interna del proceso de cambio. El paciente es su propio agente de cambio.

— Provocar un estado de disonancia cognitiva (mediante la aportación, de forma no moralizadora, de información objetiva respecto a consecuencias médicas y psicológicas de la conducta adictiva), ya que es un estado en el que el cambio empieza a ser posible. Si el paciente tiene la percepción de que su conducta discrepa de sus objetivos, la coherencia tendrá que reinstaurarse cambiando alguno de estos elementos.

d. La **Hoja de Balance Decisional** (82-83) y la **Matriz de Decisiones** (51, 70).

En la Hoja de Balance Decisional (82-83), el paciente tiene que anotar, para cada una de las alternativas conductuales (dejar el consumo de heroína o proseguirlo, por ejemplo), sus anticipaciones respecto a los siguientes elementos:

— Ganancias y pérdidas tangibles para él mismo.

— Ganancias y pérdidas tangibles para los demás.

— Autoaprobaciones y autodesaprobaciones.

— Aprobaciones y desaprobaciones sociales.

En la Matriz de Decisiones, instrumento elaborado por MARLATT (51, 70) a partir de la Hoja de Balance Decisional, el paciente tiene que anotar sus expectativas respecto a las consecuencias inmediatas (positivas y negativas) y a largo plazo (también positivas y negativas) tanto de dejar de consumir heroína o permanecer abstinente, como de continuar o reiniciar el consumo de heroína.

A pesar de su finalidad evaluativa, tanto la Hoja de Balance Decisional como la Matriz de Decisiones son procedimientos que claramente poseen también ciertas características interventivas implícitas ya que propician que el paciente procese, analice y evalúe una serie de información referente a su conducta adictiva (esencialmente las consecuencias positivas y negativas, a corto y largo plazo, respecto a uno mismo y a los demás), con lo cual se produce al menos un cierto aumento de la concienciación y un determinado nivel de autoreevaluación.

e. Existen otras técnicas, más explícitamente interventivas, que han demostrado también su utilidad para facilitar y consolidar el compromiso del paciente respecto al proceso de cambio de su conducta adictiva. Estos procedimientos, cuya característica principal es la de intentar propiciar el logro de un patrón de vigilancia (82) por parte del paciente en su toma de decisiones, son las siguientes:

— La revisión, conjuntamente con el paciente, de los resultados obtenidos en las diferentes exploraciones realizadas (84). La finalidad principal de esta técnica consiste en intensificar la concienciación del paciente respecto a su problemática. Esta revisión de la información clínica y conductual obtenida a partir de las diferentes exploraciones practicadas tiene que realizarse de forma objetiva y no moralizadora, evitando la utilización de determinadas etiquetas, e intentando elicitar verbalizaciones automotivadoras por parte del paciente.

— Proporcionar información sobre los mecanismos de acción y las consecuencias a corto y a largo plazo de la adicción (84). Consiste en facilitar información detallada respecto a las consecuencias de proseguir el hábito adictivo sobre la salud física, el bienestar psicológico y el funcionamiento familiar, laboral y social. La presentación de esta información es mucho más efectiva si es seguida por una discusión con el paciente en la que se relacione directamente dicha información con sus experiencias cotidianas y las diferentes evaluaciones realizadas.

— La técnica gestáltica de las sillas calientes (*hot-seat*) (70, 85). En esta técnica, el paciente adopta, en un primer momento, el rol de adicto o de prorecaída, y argumenta en favor de dicha posición o estilo de vida frente al contrario, simbolizado por la silla situada enfrente del paciente. Posteriormente, el paciente cambia de silla y adopta la posición contraria (antirecaída o promantenimiento de la abstinencia) e intenta contrarrestar los argumentos propuestos en un primer momento. Mediante esta técnica de confrontación de argumentaciones, las racionalizaciones y las demás distorsiones de la argumentación en favor de la adicción pueden ser formuladas abiertamente y adecuadamente contestadas (70).

3. CONCLUSIONES

a. Tal como se ha intentado plasmar en la primera parte de este capítulo, dada la importancia de los aspectos psicológicos implicados en el proceso de desintoxicación, es manifiesta la necesidad de prestar, por parte del personal

asistencial —y especialmente del psicólogo— en las unidades hospitalarias de desintoxicación, una atención especial a dichos aspectos, para facilitar así una mayor comprensión e intervención sobre una población considerada con frecuencia de difícil manejo.

b. Incluso teniendo presentes las conclusiones de la mayoría de estudios de seguimiento respecto a la necesidad de un contacto mínimo de tres meses —independientemente del tipo de modalidad, *setting* o marco teórico— para la obtención de un efecto terapéutico (86-87), no se puede disminuir la crucial importancia del proceso de desintoxicación, especialmente si al evaluar su utilidad lo hacemos comparando sus resultados con los objetivos que realmente tiene y no con el mantenimiento a largo plazo de la abstinencia.

c. Consideramos pues que si mediante el proceso de desintoxicación —y en concreto las diferentes ITB que debe comportar tal como hemos desarrollado en la segunda parte de este capítulo— se consiguen dos o más de los siguientes objetivos:

— Completar satisfactoriamente la desintoxicación farmacológica;

— Obtener un diagnóstico psiquiátrico y neuropsicológico fiable;

— Propiciar un cierto aumento de la concienciación e *insight*;

— Conseguir una orientación o derivación adecuada a un determinado recurso;

— Facilitar la progresión del paciente hacia el siguiente estadio en su proceso de cambio,

la unidad hospitalaria de desintoxicación habrá cumplido con su función asistencial.

BIBLIOGRAFIA

1. Kleber HD. Detoxification from narcotics. En JH Lowinson, P Ruiz (ed.), Substance abuse: Clinical problems and perspectives (pp. 317-338). Baltimore: Williams & Wilkins, 1981.
2. Phillips GT, Gossop M, Bradley B. The influence of psychological factors on the opiate withdrawal syndrome. British Journal of Psychiatry, 149: 235-238, 1986.
3. Craig RJ. Personality dimensions related to premature termination from an inpatient drug abuse treatment program. Journal of Clinical Psychology, 40: 351-355, 1984a.
4. Craig RJ. Can personality tests predict treatment dropouts?. The International Journal of the Addictions, 19: 665-674, 1984b.
5. Rounsaville BJ, Kosten T, Kleber H. Success and failure at outpatient opioid detoxification: Evaluating the process of clonidine- and methadone-assisted withdrawal. The Journal of Nervous and Mental Disease, 173: 103-110, 1985.
6. San L, Cami J, Peri JM, Mata R, Porta M. Success and failure at inpatient heroin detoxification. British Journal of Addiction, 84: 81-87, 1989.

7. KHANTZIAN EJ, TREECE C. DSM-III psychiatric diagnosis of narcotic addicts: Recent findings. Archives of General Psychiatry, 42: 1067-1071, 1985.
8. CRAIG RJ. A psychometric study of the prevalence of DSM-III-R personality disorders among treated opiate addicts. The International Journal of the Addictions, 23: 115-124, 1988.
9. TEJERO A, HERNÁNDEZ E, TRUJOLS J, FURIO E, BLANCAFORT F, FORTES D. Incidencia de los trastornos de la personalidad según criterios DSM-III-R en una muestra de pacientes adictos a opiáceos. Poster presentado al 2 Congreso de la Sociedad Española de Toxicomanías, Vitoria, 29 Noviembre-1 Diciembre 1989.
10. DALEY DC, MOSS H, CAMPBELL F. Dual disorders: Counseling clients with chemical dependency and mental illness. Center City, MN: Hazelden, 1987.
11. TEJERO A. Trastornos de la personalidad en pacientes adictos a opiáceos: Incidencia, modelos explicativos de interrelación y repercusiones clínico-asistenciales. En M Casas (ed.), Trastornos psíquicos en toxicomanías. Barcelona: Ediciones en Neurociencias, en prensa.
12. STITZER ML, BIGELOW GE, LIEBSON IA. Comparison of three outpatient methadone detoxification procedures. En L Harris (ed.), Problems of drug dependence. National Institute of Drug Abuse Research Monograph No. 41 (pp. 239-245). Rockville, M. D.: U.S. Department of Health and Human Services, 1982.
13. GREEN L, GOSSOP M. Effects of information on the opiate withdrawal syndrome. British Journal of Addiction, 83: 305-309, 1988.
14. GOSSOP M, JOHNS A, GREEN L. Opiate withdrawal: Inpatient versus outpatient programmes and preferred versus random assignment to treatment. British Medical Journal, 293: 103-104, 1986.
15. RAYNES AE, PATCH VD. An improved detoxification technique for heroin addicts. Archives of General Psychiatry, 29: 417-420, 1973.
16. RAZANI J, CHISHOLM D, GLASSER M, KAPPELER T. Self-regulated methadone detoxification of heroin addicts: An improved technique in an inpatient setting. Archives of General Psychiatry, 32: 909-911, 1975.
17. STERN R, EDWARDS NB, LERRO FA. Methadone on demand as a heroin detoxification procedure. The International Journal of the Addictions, 9: 863-868, 1974.
18. SENAY EC. Detoxification of heroin addicts. Journal of American Medical Association, 233: 356-359, 1975.
19. EISER JR, GOSSOP M. «Hooked» or «sick»: Addicts' perceptions of their addiction. Addictive Behaviors, 4: 185-191, 1979.
20. GOSSOP M, EISER JR, WARD E. The addict's perception of their own drug-taking: Implications for the treatment of drug dependence. Addictive Behaviors, 7: 189-194, 1982.
21. KOSTEN TR, ROUNSAVILLE BJ, KLEBER HD. Comparison of clinician ratings to self-reports of withdrawal during clonidine detoxification of opiate addicts. American Journal of Drug and Alcohol Abuse, 11: 1-10, 1985.
22. TURKINGTON D, DRUMMOND DC. How should opiate withdrawal be measured?. Drug and Alcohol Dependence, 24: 151-153, 1989.
23. HANDELSMAN L, COCHRANE KJ, ARONSON MJ, NESS R, RUBINSTEIN KJ, KANOF PD. Two new rating scales for opiate withdrawal. American Journal of Drug and Alcohol Abuse, 13: 293-308, 1987.
24. TURKINGTON D, HENDRIE J. Manuscrito en preparación (Citado por D Turkington y DC Drummond, 1989), 1989.
25. BRADLEY BP, GOSSOP M, PHILLIPS GT, LEGARDA JJ. The development of an opiate withdrawal scale (OWS). British Journal of Addiction, 82: 1139-1142, 1987.
26. GOSSOP M, BRADLEY B, PHILLIPS GT. An investigation of withdrawal symptoms shown by opiate addicts during and subsequent to a 21-day in-patient methadone detoxification procedure. Addictive Behaviors, 12: 1-6, 1987.
27. HALL SM. The abstinence phobias: Links between substance abuse and anxiety. The International Journal of the Addictions, 19: 613-631, 1984.
28. MILBY JB, GARRETT C, MEREDITH R. Iatrogenic phobic disorders in methadone maintenance treated patients. The International Journal of the Addictions, 15: 737-747, 1980.
29. MILBY JB, GURWITCH RH, WIEBE DJ, LING W, MCLELLAN AT, WOODY GE. Prevalence and diagnostic reliability of methadone maintenance detoxification fear. American Journal of Psychiatry, 143: 739-743, 1986.
30. MILBY JB, GURWITCH RH, HOHMANN AA, WIEBE DJ, LING W, MCLELLAN AT, WOODY GE. Assessing pathological detoxification fear among methadone maintenance patients: The DFFS. Journal of Clinical Psychology, 43: 528-538, 1987.
31. RACZYNSKI JM, WIEBE DJ, MILBY JB, GURWITCH RH. Behavioral assessment of narcotic detoxification fear. Addictive Behaviors, 13: 165-169, 1988.
32. TEJERO A, TRUJOLS J. Datos no publicados, 1990.
33. PROCHASKA JO, DICLEMENTE CC. The transtheoretical approach: Crossing the traditional boundaries of therapy. Homewood, IL.: Dow Jones/Irwin, 1984.
34. PROCHASKA JO, DICLEMENTE CC. Toward a comprehensive model of change. En WR Miller, N Heather (ed.), Treating addictive behaviors: Processes of change (pp. 3-27). New York: Plenum Press, 1986.

35. TOBER G. Changing conceptions of the nature of drug abuse. En G Bennet (ed.), Treating drug abusers (pp. 9-25). London: Tavistock/Routledge, 1989.
36. TRUJOLS J. El model transteòric de Prochaska i DiClemente. Manuscrito no publicado, 1987.
37. TEJERO A, TRUJOLS J. El Inventario de Procesos de Cambio para Adictos a la Heroína (IPC-AH): Datos preliminares de la aplicación del modelo de Prochaska & DiClemente a la evaluación del proceso de cambio en el tratamiento de la adicción a opiáceos. Póster presentado al Primer Congreso de la Sociedad Española de Toxicomanías, Barcelona, 30 Noviembre-2 Diciembre 1988.
38. TEJERO A, TRUJOLS J, HERNÁNDEZ E. The processes of change in heroin addicts: A preliminary report. Póster presentado al XXth European Congress on Behaviour Therapy, Paris, 12-15 Septiembre 1990.
39. KANFER FH. Implications of a self-regulation model of therapy for treatment of addictive behaviors. En WR Miller, N Heather (ed.), Treating addictive behaviors: Processes of change (pp. 29-47). New York: Plenum Press, 1986.
40. BANDURA A. Self-efficacy: Toward a unifying theory of behavioral change. Psychological Bulletin, 84: 191-215, 1977.
41. BANDURA A. Social foundations of thought and action: A social cognitive theory. New Jersey: Prentice Hall, 1986.
42. BURLING TA, REILLY PM, MOLTZEN JO, ZIFF DC. Self-efficacy and relapse among inpatient drug and alcohol abusers: A predictor of outcome. Journal of Studies on Alcohol, 50: 354-360, 1989.
43. GOSSOP M, GREEN L, PHILLIPS G, BRADLEY B. Factors predicting outcome among opiate addicts after treatment. British Journal of Clinical Psychology, 29: 209-216, 1990.
44. SÁNCHEZ-CRAIG M. Brief didactic treatment for alcohol and drug-related problems: An approach based on client choice. British Journal of Addiction, 85: 169-177, 1990.
45. ROUNSAVILLE BJ, KLEBER HD. Untreated opiate addicts: How do they differ from those seeking treatment?. Archives of General Psychiatry, 42: 1072-1077, 1985.
46. CORTY E, BALL JC. What can we know about addiction from the addicts we treat?. The International Journal of the Addictions, 21: 1139-1144, 1986.
47. HEATHER N. Psychology and brief interventions. British Journal of Addiction, 84: 357-370, 1989a.
48. HEATHER N. Minimal treatment interventions for problem drinkers. En G Edwards (ed.), Current issues in clinical psychology (vol. 4, pp. 171-186). New York: Plenum Press, 1986.
49. HEATHER N. Brief intervention strategies. En RK Hester, WR Miller (ed.), Handbook of alcoholism treatment approaches: Effective alternatives (pp. 93-116). London: Pergamon Press, 1989b.
50. HALL SM, LOEB PC, KUSHNER M. Methadone dose decreases and anxiety reduction. Addictive Behaviors, 9: 11-19, 1984.
51. MARLATT GA. Relapse prevention: Theoretical rationale and overview of the model. En GA Marlatt, JR Gordon (eds.), Relapse prevention: Maintenance strategies in the treatment of addictive behaviors (pp. 3-70). New York: Guilford Press, 1985a.
52. GLASSER W. Positive addictions. New York: Harper & Row, 1976.
53. MARLATT GA. Lifestyle modification. En GA Marlatt, JR Gordon (eds.), Relapse prevention: Maintenance strategies in the treatment of addictive behaviors (pp. 280-348). New York: Guilford Press, 1985c.
54. MCLELLAN AT, LUBORSKY L, WOODY GE, O'BRIEN CP, DROLER KA. Predicting response to alcohol and drug abuse treatments: Role of psychiatric severity. Archives of General Psychiatry, 40: 620-625, 1983.
55. MCLELLAN AT. Psychiatric severity as a predictor of outcome from substance abuse treatments. En RE Meyer (ed.), Psychopathology and addictive disorders (pp. 97-139). New York: Guilford Press, 1986.
56. CRAIG RJ. Clinical management of substance abuse programs. Springfield, Ill.: Charles C. Thomas Publisher, 1987.
57. CRAIG RJ. Diagnostic interviewing with drug abusers. Professional Psychology: Research and Practice, 19: 14-20, 1988.
58. STANTON AH, SCHWARTZ MS. The mental hospital. London: Tavistock, 1954.
59. JONES M. The therapeutic community. New York: Basic Books, 1953.
60. BLEGER J. Psicohigiene y psicología institucional. Buenos Aires: Paidós, 1966.
61. KLINGER E. The Interview Questionnaire Technique: Reliability and validity of a mixed idiographic-nomothetic measure of motivation. En JN Butcher, CD Spielberger (ed.), Advances in Personality Assessment (vol. 6., pp. 31-48). London: Lawrence Erlbaum, 1987.
62. DAVIES P. Motivation, responsibility and sickness in the psychiatric treatment of alcoholism. British Journal of Psychiatry, 134: 449-458, 1979.
63. MILLER WR. Motivational interviewing with problem drinkers. Behavioural Psychotherapy, 11: 147-172, 1983.
64. MILLER WR. Motivation for treatment: A review with special emphasis on alcoholism. Psychological Bulletin, 98: 84-107, 1985.
65. BROWNELL KD, MARLATT GA, LICHTENSTEIN E, WILSON GT. Understanding and preventing relapse. American Psychologist, 41: 765-782, 1986.
66. BILSEN HPJG van, EMST AJ van. Heroin addiction and motivational milieu therapy. The International Journal of the Addictions, 21: 707-713, 1986.
67. SAUNDERS B, ALLSOP S. Relapse: A psychological view. British Journal of Addiction, 82: 417-429, 1987.

68. Sterne MW, Pittman DJ. The concept of motivation: A source of institutional and professional blockage in the treatment of alcoholics. Quaterly Journal of Studies on Alcohol, 26: 41-57, 1965.
69. Canter FM. The future of psychotherapy with alcoholics. International Psychiatric Clinics, 6: 253-296, 1969.
70. Marlatt GA. Cognitive assessment and intervention procedures for relapse prevention. En GA Marlatt, JR Gordon (eds.), Relapse prevention: Maintenance strategies in the treatment of addictive behaviors (pp. 201-279). New York: Guilford Press, 1985b.
71. Bilsen HPJG van. Heroin addiction: Morals revisited. Journal of Substance Abuse Treatment, 3: 279-284, 1986.
72. Bilsen HPJG van, Emst AJ van. Motivating heroin users for change. En G Bennett (ed.), Treating drug abusers (pp. 29-47). London: Tavistock/Routledge, 1989.
73. Wilkinson DA, LeBreton S. Early indications of treatment outcome in multiple drug users. En WR Miller, N Heather (ed.), Treating addictive behaviors: Processes of change (pp. 239-261). New York: Plenum Press, 1986.
74. Miller WR. Motivation and treatment goals. Drugs and Society, 1: 133-151, 1987.
75. De León G, Jainchill N. Circumstance, motivation, readiness and suitability as correlates of treatment tenure. Journal of Psychoactive Drugs, 18: 203-208, 1986.
76. Biernacki P. Pathways from heroin addiction: Recovery without treatment. Philadelphia: Temple University Press, 1986.
77. Stall R, Biernacki P. Spontaneous remission from the problematic use of substances: An inductive model derived from a comparative analysis of the alcohol, opiate, tobacco, and food/obesity literatures. The International Journal of the Addictions, 21: 1-23, 1986.
78. Waldorf D. Natural recovery from opiate addiction: Some social psychological processes of untreated recovery. Journal of Drug Issues, 13: 237-280, 1983.
79. Waldorf D, Biernacki P. Natural recovery from heroin addiction: A review of the incidence literature. Journal of Drug Issues, 9: 281-289, 1979.
80. Waldorf D, Biernacki P. The natural recovery from opiate addiction: Some preliminary findings. Journal of Drug Issues, 11: 61-74, 1981.
81. Curry SG, Marlatt GA. Building self-confidence, self-efficacy and self-control. En WM Cox (ed.), Treatment and prevention of alcohol problems: A resource manual (pp. 117-137). London: Academic Press, 1987.
82. Janis IL, Mann L. Decision making: A psychological analysis of conflict, choice and commitment. New York: The Free Press, 1977.
83. Janis IL. Formas breves de consejo. Bilbao: Desclée de Brouwer, 1987.
84. O'Farrell TJ, Langenbucher J. Inpatient treatment of alcoholism: A behavioral approach. Journal of Substance Abuse Treatment, 4: 215-231, 1987.
85. Perls F. Gestalt therapy verbatim. New York: Bantam, 1971.
86. Simpson DD. Treatment for drug abuse: Follow-up outcomes and length of time spent. Archives of General Psychiatry, 38: 875-880, 1981.
87. Allison M, Hubbard RL. Drug abuse treatment process: A review of the literature. The International Journal of the Addictions, 20: 1321-1345, 1985.

8. PROGRAMAS DE MANTENIMIENTO CON AGONISTAS OPIÁCEOS

P. DURO, M. CASAS.

1. INTRODUCCIÓN

Los programas de mantenimiento con agonistas opiáceos se basan en la sustitución del opiáceo objeto de dependencia, generalmente heroína, por un opiáceo de curso legal prescrito, durante un período de tiempo prolongado, bajo control médico. La tolerancia cruzada existente entre los diversos opiáceos permite, teóricamente, utilizar cualquiera de ellos para realizar un programa de mantenimiento. De hecho, se ha utilizado desde el opio hasta la propia heroína.

La dispensación legal de opiáceos es un procedimiento terapéutico que cuenta con una larga tradición histórica. Ya, en el siglo XIX, Tailandia desarrolló un sistema de distribución legal de opio. Años más tarde el gobierno español en Filipinas instauró un sistema similar de mantenimiento con este alcaloide, que fué posteriormente seguido por el gobierno de los EE.UU. al asumir el control político de las islas. En EE.UU. se distribuyó morfina a los adictos, a través de clínicas de mantenimiento, durante el período comprendido entre 1918 y 1924 y en Inglaterra, ha estado siempre contemplada la indicación de cualquier tipo de opiáceo en el tratamiento de pacientes drogodependientes, aunque desde 1968 el gobierno ha restringido el número de médicos que pueden prescribirlos. El mantenimiento con opio ha sido, por otra parte, una práctica habitual a lo largo de este siglo en diferentes países asiáticos (1).

Actualmente los tratamientos de mantenimiento se realizan, en la mayoría de países, con metadona, un agonista opiáceo considerado, en general, como el fármaco de elección en este tipo de programas.

2. EXPERIENCIAS INTERNACIONALES EN LA UTILIZACIÓN DE PROGRAMAS DE MANTENIMIENTO CON OPIÁCEOS

2.1. Inglaterra

En Inglaterra, hasta los años 50, la mayoría de pacientes dependientes de opiáceos habían iniciado su adicción con fármacos prescritos durante un tratamiento médico, constituyendo una población reducida de mediana, o incluso avanzada, edad con buena adaptación social. La legislación inglesa consideraba médicamente correcta la prescripción de heroína a adictos para el mantenimiento de su dependencia, si tal mantenimiento les permitía vivir «una vida útil y normal» (2, 3, 4, 5).

En los años 60 se observa un importante incremento en la incidencia de la dependencia de heroína, sobre todo en jóvenes, cuya principal fuente de suministro seguía siendo la prescripción médica de esta droga. Estos hechos determinaron que, a partir de 1968, se limitara la prescripción de este opiáceo exclusivamente a los médicos especialmente autorizados por el *Home Secretary,* que estaban en su mayoría adscritos a clínicas gratuitas especialmente autorizadas por el Servicio Nacional de Salud. La prescripción de metadona no se reguló tan estrictamente. El establecimiento de estas clínicas permitió un mayor control de la población toxicómana y de la cantidad de droga prescrita, ya que era obligatoria la notificación de los pacientes a los que se recetaba (3).

A finales de la década de los 60 el fenómeno de la drogodependencia no solamente se había expandido, sino que también había cambiado sus características al variar los rasgos demográficos de la población adicta. Esta nueva población, a diferencia de la de los años 50, no normalizó en general su estilo de vida, que previamente ya era desadaptado, a pesar de su inclusión en los programas de mantenimiento con heroína. Desde el punto de vista clínico, algunos pacientes estaban aparentemente estabilizados y viviendo una vida social adaptada con la prescripción de opiáceos en tratamientos de mantenimiento, mientras que muchos otros continuaban viviendo un tipo de vida desestructurado y caótico (4, 5). En este momento surgió el interrogante sobre la eficacia de la prescripción de heroína, frente a la administración de metadona oral.

En Londres, entre 1972 y 1975, fue llevado a cabo un estudio que pretendía valorar la aceptación de la metadona oral como alternativa al mantenimiento con heroína (6). Se observó que el grupo al que se mantuvo con heroína presentaba pocos cambios comportamentales a raíz del tratamiento, dado que la mayoría persistía en la obtención de drogas ilícitas además de las prescritas, muy pocos conseguían escolaridad o empleo y la mayor parte continuaba con alguna actividad delictiva. Aunque la criminalidad disminuyó durante el año de tratamiento, la proporción de arrestos durante este tiempo fue la misma que durante el año anterior a la admisión en el programa. La población que aceptó metadona oral tendió a polarizarse hacia dos extremos. Por un lado, un sector permaneció prácticamente abstinente, cesó en su vinculación con el mundo de la droga, consiguió empleo y dejó de depender de actividades delictivas

como principal fuente de ingresos. En el otro extremo, se agruparon aquellos pacientes que continuaban inyectándose regularmente, estaban fuertemente vinculados a ambientes marginales, no disponían de empleo y en gran parte dependían de la actividad delictiva como principal medio de subsistencia. En conjunto, en este segundo grupo, la proporción de arrestos durante el año de seguimiento fue más alta que durante el año previo a la admisión.

La polarización observada en este programa con metadona oral puede ser contemplada como una respuesta divergente frente a una expectativa frustrada. De hecho, hubo una mayor proporción de abandonos de tratamiento en los pacientes a los que se les había negado heroína y se les había ofrecido metadona oral. Sin embargo, es de destacar que un elevado porcentaje de estos individuos que no disponían de heroína y rechazaban la metadona cesó en el uso regular de opiáceos. Así pues, la sustitución de la heroína por metadona estuvo asociada a una proporción considerablemente superior de abstinencia, aunque a expensas de un incremento en el porcentaje de arrestos y un nivel más alto de consumo de drogas ilegales y actividad criminal entre aquellos que no consiguieron interrumpir el consumo de tóxicos.

Actualmente, la prescripción de opiáceos a pacientes adictos en tratamiento ambulatorio, ya sea como tratamiento de mantenimiento o como desintoxicación, se limita, normalmente, a la metadona oral, aunque en algunas ocasiones se utilizan ampollas inyectables de metadona o la misma heroína.

2.2. Estados Unidos

La utilización de programas de mantenimiento en el tratamiento de los adictos a opiáceos cuenta, en EE.UU., con el precedente histórico de un sistema medicalizado de clínicas de mantenimiento con morfina establecido en el período comprendido entre 1918 y 1924. Estas clínicas fueron clausuradas, como resultado de las presiones políticas y sociales, en el momento en el que la prescripción de opiáceos a drogodependientes fue considerada una práctica ilegal (7). Después del cierre de las clínicas de mantenimiento, el único tratamiento posible para los adictos eran los programas de desintoxicación que se acompañaron de un alto índice de fracasos. En 1965 se inician los primeros programas de mantenimiento con metadona, basados en los trabajos de DOLE y NYSWANDER, con una selección rigurosa de pacientes y apoyados en un amplio dispositivo de recursos sociales y sanitarios (8).

Los criterios de inclusión en estos programas eran el fracaso repetido en otros tratamientos, la adicción de más de 4 años de duración, el no presentar politoxicomanía ni adicción a alcohol y una edad mínima de 21 años. Estos primeros programas se acompañaron de unos resultados muy espectaculares, basándose la evaluación del tratamiento en la adaptación social y la rehabilitación aparente de los drogodependientes. En estos pacientes se observó: a. Disminución de la conducta antisocial. b. Aumento de la productividad. c. Impresión clínica de extinción del «ansia de droga» (craving). d. Aceptación de ayuda para problemas psiquiátricos o de otro tipo, incluyendo aquellos relacionados con el consumo excesivo de alcohol u otras drogas (9).

La metadona fue aceptada con entusiasmo durante un período en el que existía una intensa preocupación por la llamada «epidemia de heroína» y por el consiguiente aumento de los delitos relacionados con la droga, siendo considerada como el camino más económico y provechoso para tratar al gran número de adictos existentes (10). Las clínicas de mantenimiento proliferaron por todo el país y la metadona que, en 1970, había sido aprobada por el *Bureau of Narcotics and Dangerous Drugs*, conjuntamente con la *Food and Drug Administration*, como un fármaco de investigación para programas de mantenimiento «experimentales», fue calificada en 1972 como un nuevo fármaco de aplicación en tratamientos de mantenimiento y desintoxicación regulado bajo legislación estatal y federal (11).

Con la proliferación de las clínicas de mantenimiento, muchas de ellas con insuficiente personal cualificado, se observó una masificación en la atención, se relajaron los criterios de admisión y el resultado fue un claro descenso de los éxitos terapéuticos obtenidos sin posibilidad de poder reproducir los resultados alcanzados por DOLE y NYSWANDER. A ello se sumaron otros tipos de problemas como la desviación de metadona al mercado ilegal y la aparición de muertes por sobredosis (12). Estos hechos exacerbaron las críticas, que ya existían desde el inicio de los programas, hasta el punto que los adictos en mantenimiento con metadona han ido disminuyendo paulatinamente en EE.UU., paralelamente a la disminución de las inversiones gubernamentales en este tipo de programas y al cierre de múltiples clínicas públicas de metadona, lo que ha producido un desplazamiento de este tipo de asistencia hacia el sector privado (13, 14). Sin embargo, en estos momentos, se está intentando volver a revitalizar y flexibilizar estos programas con el fin de facilitar el acceso a un mayor número de pacientes en un intento de frenar la expansión del SIDA.

La dosis diaria de mantenimiento dispensada actualmente en las clínicas de metadona de U.S.A. oscila entre 40-100 mg/día. Se pueden prescribir dosis superiores a 100 mg/día si lo justifica la historia clínica del paciente. Durante los 3 primeros meses de tratamiento y en todos aquellos pacientes que superan la dosis diaria de 100 mg, la metadona debe ser administrada diariamente bajo supervisión. Previa aprobación gubernamental, al paciente se le permite llevarse a su domicilio una dosis a la semana. Después de los 3 primeros meses de tratamiento los pacientes que han mostrado progresos sustanciales de rehabilitación y cuyas responsabilidades laborales, formativas o domésticas les dificultan la asistencia al centro de dispensación, se les permite que acudan a recoger el fármaco sólo 3 veces a la semana, proporcionándoles metadona para un máximo de 2 días de tratamiento. Esto es válido incluso para aquellos pacientes que toman dosis superiores a los 100 mg/dia. Después de permanecer en programa durante 2 años, las visitas al centro pueden ser reducidas a 2 veces a la semana proporcionando, al paciente, 3 días de suministro para uso externo.

2.3. Holanda

En los años 70, la mayoría de los tratamientos ofrecidos a los dependientes de opiáceos establecidos en Holanda estaban dirigidos a la desintoxicación. En este período, existían dos tipos de programas de metadona basados, ambos, en el modelo

de desintoxicación: uno que programaba la reducción rápida de la dosis y otro que proponía una reducción más lenta y que, por tanto, era más prolongado. En la segunda mitad de la década, la frecuencia de los fenómenos de recaída que se presentaban después de estos tratamientos de desintoxicación, entre el 75 y el 90%, obligó a valorar la necesidad de establecer programas de mantenimiento con metadona. En esta coyuntura y en un momento en el que se estaban publicando los estudios de DOLE y NYSWANDER propugnando que el tratamiento con metadona constituía el inicio de la resocialización de sus pacientes, se establecieron los primeros programas de mantenimiento con metadona en este país.

Estos programas llegaron, con el tiempo, a ser insuficientes y en algunos casos, inadecuados, por lo que se estudió el diseño de programas alternativos. Entre ellos surgieron los proyectos de las llamadas *Home Rooms.* Estos proyectos, que no tenían ningún precedente, constituyen un recurso asistencial catalogado como de bajo nivel de exigencia, donde los adictos reciben ayuda durante un período de tiempo prolongado a través de una filosofía de libre acogida en los centros. Disponen de una sala de estar, con actividades recreativas y aquellos pacientes que lo necesitan pueden contar con asistencia médica o psicosocial. Usualmente, la metadona se proporciona en régimen de mantenimiento, pero si los pacientes lo desean también pueden recibir otro tipo de atención. En algunas Home Rooms está permitido el uso de drogas y en otras, por el contrario, está prohibido.

En estos momentos se estima que pueden existir entre 15.000 y 20.000 heroinómanos en Holanda, de los cuales más del 50% residen en los cuatro núcleos urbanos más importantes: Amsterdam, Rotterdam, La Haya y Utrecht. El mayor número, entre 4 y 7.000 viven en la ciudad de Amsterdam. Dada la gran concentración de adictos que existen en esta ciudad, su política sobre drogas merece una atención especial (15). En Amsterdam, y hasta 1980, los diversos programas de ayuda oficiales sólo consiguieron establecer contacto con una proporción mínima de los dependientes de la ciudad. Los contactos se realizaban con toxicómanos en situación de crisis o muy motivados para dejar las drogas, pero la mayoría permanecían fuera de control. A partir de 1980 se decidió un cambio total de política con el fin de poder contactar con el mayor número posible de pacientes. El objetivo fundamental de esta política era intentar incidir sobre los efectos indeseables asociados al consumo de drogas: infecciones, SIDA, delincuencia, prostitución, etc., dada la imposibilidad de acabar con el problema primario, es decir, la adicción en si misma. Se optó por un sistema diferenciado de distribución de metadona articulado en cuatro niveles:

a. Nivel inferior: «Autobús de metadona». Para evitar la concentración de pacientes adictos en centros concretos, con el consiguiente aumento del número de delitos y agresiones en el barrio y la proliferación de traficantes y compradores, se creó el «autobús de la metadona» (113). Este autobús tiene un número de paradas fijas en la ciudad, a horas especificadas y está abierto únicamente a pacientes registrados. En ningún caso se da metadona a un transeúnte desconocido que lo solicite. La metadona, que es dispensada en forma de solución oral, debe ser ingerida en la unidad móvil.
b. Nivel medio: «Consultorios de metadona». Estos programas de metadona exigen a los pacientes cumplir una serie de condiciones, tales como realizar controles de orina, seguir un régimen de visitas, etc.

c. «Médicos de medicina general». La prescripción de metadona puede ser realizada por los médicos de medicina general a aquellos pacientes estabilizados y con una buena adaptación social (p.ej.: con empleo o vivienda fija).

d. «Clínicas de rehabilitación», donde se desarrollan abordajes psicoterapéuticos específicos.

Actualmente existen en Holanda aproximadamente 40 instituciones que desarrollan programas de metadona. Estas instituciones, en conjunto, ofrecen más de 36 programas de desintoxicación y unos 20 programas de mantenimiento (16, 17). En 1984 se realizó una nueva revisión de la política sobre drogas, con la reorganización e iniciación de nuevos servicios de ayuda. Entre ellos destaca un programa de mantenimiento dirigido a toxicómanos extremadamente problemáticos basado en la prescripción de morfina.

En resumen, la política sobre drogas que ofrece Holanda, siendo quizás Amsterdam su principal exponente, está dirigida a reducir los daños relacionados con el consumo de tóxicos para el dependiente y para la sociedad, posibilitando que el paciente pueda acudir fácilmente a recursos asistenciales que le ayuden a enfrentarse con su conducta adictiva. Mientras llega el momento en que decida libremente dejar los opiáceos, se le ofrece la posibilidad de desarrollar una vida más aceptable con los mínimos daños posibles (18, 19).

2.4. España

En España no existió ningún tipo de regulación sobre el uso de la metadona en el tratamiento de los drogodependientes antes de 1983. Hasta este momento la metadona era vendida en las farmacias en forma de comprimidos, o inyectables, con el único requisito de que los pacientes mostraran un carnet de extradosis, el cual era extendido con la presentación de un certificado médico donde figurara el diagnóstico de dependencia de opiáceos. La prescripción de metadona en este período estaba prácticamente circunscrita a la práctica médica privada.

En mayo de 1983 se promulga una Orden Ministerial (20) para la regulación de los tratamientos con metadona. Esta ley se limitó a introducir la obligatoriedad de que la metadona se dispensara en forma de solución oral. La dispensación se realizaba en las farmacias como en el período anterior y el paciente se la llevaba a su domicilio. La desviación al mercado negro, que ya se había observado anteriormente, continuó en ascenso (21). En octubre de 1985 se promulga una nueva Orden Ministerial (22) por la que se regulan los tratamientos de deshabituación con metadona dirigidos a toxicómanos dependientes de opiáceos. A partir de este momento el Plan Nacional sobre Drogas programó, por primera vez, una oferta asistencial integral y pública, caracterizada por la diversidad y adecuación de los recursos a las demandas existentes, dado que, hasta aquel momento, no existía en España una red de recursos asistenciales capaz de dar una respuesta eficaz al problema (23, 24). A partir de este momento, y dentro de otras múltiples actuaciones, se crearon un gran número de

centros dispensadores de metadona que permitieron regularizar y encauzar los programas de mantenimiento con opiáceos en nuestro país. Siguiendo la evolución que parece van a seguir los programas para drogodependientes en los países comunitarios y ante el aumento espectacular del SIDA entre la población de heroinómanos, el 19 de Enero de 1990 se publicó en el B.O.E. el Real Decreto 75/1990 por el que se regulan los tratamientos con opiáceos en personas drogodependientes, abriendo nuevas posibilidades al desarrollo de programas de mantenimiento con agonistas en nuestro país (25). Entre las disposiciones de este Real Decreto, destacan:

a. La regulación de los tratamientos en programas de mantenimiento con otros principios activos distintos de la metadona, posibilitando el uso de:

Buprenorfina	Metadona
Butorfanol	Morfina
Codeína	Noscapina
Dextropropoxifeno	Extracto de opio
Dihidrocodeína	Pentazocina
Etilmorfina	Petidina
Folcodina	Tilidina

b. La recomendación de que estos medicamentos sean prescritos, formulados, dispensados y administrados en solución oral, siempre que sea posible, pero sin excluir otras vías de administración. Los pacientes subsidiarios de ser admitidos en este tipo de tratamientos deberán tener diagnóstico confirmado de dependencia de opiáceos y haber realizado al menos un tratamiento en otra modalidad terapéutica. Todas las personas dependientes de opiáceos que no cumplan los requisitos anteriores, podrán ser incluídos en estos programas de tratamiento siempre y cuando hayan contraído la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana o se encuentren afectados por patología orgánica severa.

3. PROGRAMAS DE MANTENIMIENTO CON METADONA (PMM)

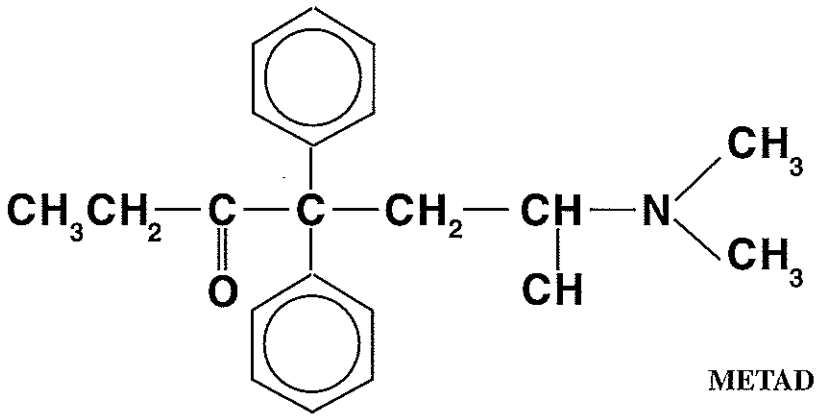
La metadona (dimetilamino-6 difenil-4,4 heptanona-3) es un opiáceo de síntesis que fue desarrollado por químicos alemanes e introducido como analgésico para sustituir a la morfina en 1945, durante la II Guerra Mundial. Los efectos farmacológicos observados tras una única administración de esta sustancia son cualitativamente similares a los de la morfina, destacando su actividad analgésica, su eficacia por vía oral y su capacidad para suprimir de forma prolongada la sintomatología de abstinencia de opiáceos (26, 27).

La efectividad de la metadona suprimiendo el síndrome de abstinencia opiáceo determinó su introducción en el tratamiento de pacientes heroinómanos a través de

diversas modalidades terapéuticas. Desde su desarrollo y hasta los años 60, se utilizó fundamentalmente para realizar tratamientos de desintoxicación que consistían, en un principio, en sustituir la droga objeto de abuso por metadona, mantener su administración durante una semana y proceder posteriormente a su interrupción. Este método se basaba en el supuesto de que el síndrome de abstinencia de metadona sería mejor tolerado que el de heroína, dada su menor intensidad. Clínicamente, sin embargo, se observó que la sintomatología seguía siendo muy molesta para el paciente, por lo que se procedió a revisar el proceso terapéutico con la instauración de la llamada «cura decreciente», en la cual la retirada de la metadona se realizaba de forma progresiva hasta llegar a la dosis cero (11, 28, 29). En esta fase inicial de introducción clínica del fármaco parecía que estos programas de desintoxicación con metadona permitirían a un grupo significativo de pacientes conseguir más fácilmente la abstinencia. Su aplicación práctica, sin embargo, se saldó con un alto índice de fracasos, apareciendo simultáneamente los primeros casos de dependencia de metadona que, con el tiempo, se fueron multiplicando.

En 1965, DOLE y NYSWANDER proponen un modelo metabólico de enfermedad, para la dependencia de la heroína, según el cual los adictos presentarían un disbalance fisiológico que solamente se equilibraría con la administración sostenida de opiáceos. Para ello propusieron a la metadona como fármaco de elección. Al mismo tiempo introdujeron el concepto de bloqueo narcótico, según el cual el consumo crónico de metadona produciría el bloqueo de los efectos reforzadores de la heroína. De este modo, y al no haber gratificación inmediata en caso de consumir este tóxico, se extinguiría progresivamente la conducta de autoadministración. La existencia de este bloqueo narcótico está actualmente muy cuestionada aunque, en la década de los 60, la introducción de este concepto y el de modelo metabólico de enfermedad, unido al fracaso de los tratamientos de desintoxicación, significó un cambio fundamental en el abordaje de los pacientes toxicómanos iniciándose el uso de la metadona en programas de mantenimiento (30). Para estos autores, los procesos de recaída, después de una correcta desintoxicación, estarían determinados por la presencia de una serie de factores fisiopatológicos que dificultarían, o incluso imposibilitarían, un funcionamiento libre de drogas en muchos adictos. Para posibilitar una adecuada calidad de vida precisarían de un tratamiento continuado con metadona durante un período de tiempo indeterminado (31). Por lo tanto, DOLE y NYSWANDER dieron un giro de 180 grados al uso terapéutico de la metadona, presentándola como el fármaco de elección para realizar programas de mantenimiento en pacientes dependientes de opiáceos (32, 33, 34, 35).

3.1. Farmacología de la metadona



METADONA

El clorhidrato de metadona es un agonista opiáceo sintético derivado del difenilheptano con actividad preferente sobre los receptores mu (36). Se presenta como un polvo blanco de sabor amargo, soluble en agua y alcohol.

Sus principales propiedades son la efectividad analgésica, la eficacia por vía oral, la tendencia a mostrar efectos persistentes con su administración repetida y la capacidad para suprimir la sintomatología de abstinencia en los pacientes dependientes de opiáceos (26).

Tabla 1

Tabla de conversión de diferentes opiáceos a metadona en el tratamiento de desintoxicación.

En el proceso de desintoxicación 1 mg de metadona es equivalente a:

Heroína	1-2 mg
Morfina	3-4 mg
Diláudano	0,5 mg
Codeína	30 mg
Meperidina	20 mg
Paregórico	7-8 ml
Láudano	3 ml
Levorfanol	0,5 mg

Según H.D. KLEBER (1989) (37).

A dosis analgésicas equivalentes, el clorhidrato de metadona puede producir depresión respiratoria en un grado similar, o ligeramente superior, al del sulfato de morfina, generando además, una mayor sedación y euforia.

Cuando es administrada por vía intramuscular, o subcutánea, el inicio y duración de acción de la metadona son similares (4 a 6 horas) a los de la morfina. Si la

administración es oral se observa un retraso en el inicio, a la par que una prolongación, de sus efectos. Con la administración oral repetida se prolonga su acción, pudiendo llegar a ser de 22 a 48 horas, en pacientes drogodependientes en programas de mantenimiento. La vida media plasmática de la metadona en sujetos no tolerantes es de 15 horas aproximadamente. Después de la administración crónica pasa a ser de 15-47 horas, con una media de 25 horas (27).

La efectividad farmacológica puede verse condicionada por una serie de factores capaces de modificar su biodisponibilidad, como pueden ser las enfermedades hepáticas y renales crónicas y las interacciones medicamentosas (Tabla 2). La rifampicina y la fenitoína incrementan el metabolismo de la metadona a través de un proceso de inducción enzimática (38, 39, 40). Del mismo modo interfieren el disulfiram y el fenobarbital por aumento de la N-desmetilación. La administración conjunta de diazepam y metadona en pacientes en PMM produce un aumento de los efectos opiáceos de la metadona, aunque no se han encontrado las bases farmacocinéticas del proceso (41). En el caso del alcohol, su ingesta aguda incrementa la concentración cerebral de metadona farmacológicamente activa, aumentando probablemente sus efectos, hecho que se asocia a una disminución de su metabolismo hepático. Sin embargo, cuando el alcohol es consumido crónicamente, el metabolismo hepático de la metadona aumenta y las concentraciones cerebrales son más bajas que en los controles. Este aumento en el metabolismo podría ser el responsable de la aparición de una necesidad fisiológica de aumentar el consumo de alcohol o de metadona (42). También los estados fisiológicos alterados, especialmente el embarazo, pueden afectar la acción de este opiáceo (6).

Tabla 2

Factores que modifican la efectividad farmacológica de la metadona.

a. Enfermedades crónicas

— Enfermedad hepática crónica (postviral, alcohólica)

a) leve a moderadamente severa
b) severa, compensada o descompensada

— Enfermedad renal crónica
— Otras

b. Fármacos que interactúan con la metadona

— Rifampicina
— Fenitoína
— Etanol
— Disulfiram
— Fenobarbital o luminal
— Diazepam
— Estrógenos
— Otros

c. Estados fisiológicos alterados

— Embarazo
— Otros

Según M.J. Kreek (1983) (41).

La administración por vía parenteral de metadona es, por otra parte, física o químicamente incompatible con determinadas soluciones (Tabla 3), lo cual debe tenerse en cuenta en pacientes en programas de mantenimiento que precisen de otras medicaciones.

Tabla 3

Soluciones que presentan incompatibilidad física o química con la metadona en administración parenteral.

— Aminofilina	— Clorato de amonio
— Amobarbital sódico	— Clorotiazida sódica
— Fenitoína sódica	— Heparina sódica
— Meticilina sódica	— Nitrofurantoína sódica
— Pentobarbital sódico	— Bicarbonato sódico
— Tiopental sódico	

Según McEvoy GK (1990) (27).

3.2. Efectos indeseables

En el transcurso de los primeros días del tratamiento, el paciente puede experimentar síntomas de abstinencia que podrían ser aliviados dividiendo la dosis de metadona y pautándola cada 12 horas. A veces puede ser aconsejable la administración de dosis apropiadas de opiáceos de acción corta entre las diferentes tomas.

Durante el período en el que se procede al aumento gradual de la dosis de metadona muchos de los llamados «efectos colaterales» de esta sustancia son, de hecho, efectos opiáceos agudos para los cuales todavía no se ha desarrollado tolerancia. La mayoría de estos signos y síntomas desaparecen con el tiempo y con la estabilización de la dosis diaria del fármaco. Los síntomas observados durante los primeros meses de tratamiento incluyen: euforia, mareo, somnolencia, bradicardia e hipotensión, náuseas y vómitos, edemas de extremidades inferiores, dificultades de la micción, alteraciones menstruales, problemas en el funcionamiento sexual, insomnio, constipación y sudoración excesiva. Suelen desaparecer antes de los 6 primeros meses de tratamiento, persistiendo, en algunos casos, las quejas de insomnio, disfunción sexual y, con mayor frecuencia constipación y sudoración persistente.

Estas complicaciones pueden ser abordadas disminuyendo la dosis diaria de metadona a un nivel mínimo para que no aparezcan efectos indeseables, o bien manteniendo la dosis diaria a un nivel estable hasta que se desarrolle tolerancia y desaparezcan los síntomas. La constipación crónica debe ser tratada con laxantes aunque, en la mayoría de pacientes, su uso no es necesario al menos de forma regular después de los primeros 6-12 meses de tratamiento.

Los efectos indeseables en el tratamiento con metadona se resumen en la tabla 4.

Tabla 4

Efectos indeseables en el tratamiento con metadona.

a. Efectos agudos:

— Euforia, somnolencia, náuseas y vómitos, dificultad para la micción, insomnio, reacciones cutáneas, edemas y sudoración excesiva.
— Disminución de la frecuencia cardíaca, de la tensión arterial y de la frecuencia respiratoria.
— Aumento de la temperatura rectal.
— Hemodilución y edema persistente.

b. Efectos a largo plazo:

— Constipación crónica.
— Aumento de la micción.
— Alteraciones del sueño: insomnio o somnolencia diurna.
— Alteraciones del funcionamiento sexual: disminución de la líbido, dificultad para alcanzar el orgasmo.
— Alteraciones bioquímicas: disminución de FSH, LH y testosterona en varones. Aumento de PRL, globulinas, proteínas totales y albúmina.
— Alteraciones de tests biológicos: falsos positivos para sífilis y reacción de fijación al látex. Aumento de la aglutinación para la fiebre Q, linfogranuloma venéreo y otros.
— Alteración de la inmunidad celular (déficits funcionales de polimorfonucleares y linfocitos T) asociada a una producción normal de anticuerpos.

3.3. Protocolos de actuación en los PMM

3.3.1. Criterios de inclusión

— Edad superior a los 18 años.
— Dependencia de opiáceos de varios años de evolución, con fracasos repetidos en tratamientos libres de drogas.
— Pacientes afectos de SIDA o cualquier otra patología orgánica severa.
— Embarazadas adictas a opiáceos.
— Pacientes adictos a opiáceos con patología psiquiátrica asociada.
— Ausencia de politoxicomanía grave.

Dentro de la población de pacientes adictos a opiáceos se pueden delimitar dos subgrupos para los cuales parece existir una indicación específica de tratamiento de mantenimiento con metadona. Estos subgrupos estarían constituidos por aquellos adictos a opiáceos con trastornos psicóticos y por las embarazadas drogodependientes.

Las propiedades antipsicóticas de la metadona constituyen una indicación para su utilización en el tratamiento de aquellos drogodependientes afectos de trastornos

psicóticos, especialmente de tipo esquizofrénico (43). Estos pacientes, por otra parte, expresan frecuentemente su preferencia por la metadona, en comparación con los neurolépticos, debido a los efectos indeseables que estos psicofármacos les provocan, incluso cuando les son administrados a dosis relativamente bajas (44).

La inclusión de las mujeres embarazadas adictas a opiáceos en un programa de mantenimiento con metadona se considera como el tratamiento ambulatorio de elección siempre que vaya unido a un programa intensivo de asistencia prenatal y apoyo psicosocial (45). La disminución de la morbilidad materna al no utilizar la vía parenteral como puerta de entrada del tóxico, así como la disminución del riesgo de episodios de abstinencia y sobredosis al abandonar el consumo de heroína, son las principales razones que deben valorarse a la hora de plantear la inclusión de una embarazada en un PMM. Es de destacar el hecho de que un porcentaje significativo de mujeres incluidas en este tipo de programas han mostrado una gran estabilización de su estilo de vida, con reducción de las conductas autodestructivas y antisociales, mejoría del cuidado prenatal y aumento de las visitas regulares de seguimiento de sus hijos (consultar capítulo 11).

Otro subgrupo especialmente susceptible de ser incluído en tratamiento con metadona es el de los pacientes afectos de cualquier tipo de patología orgánica severa y, especialmente, el SIDA, en los que una recaída en la administración intravenosa de heroína supondría un riesgo importante de agravamiento de su sintomatología (46).

3.3.2. Dosificación

La dosificación a utilizar en los tratamientos de mantenimiento con metadona es un tema muy controvertido ya que no existen datos concluyentes respecto de la dosis necesaria para conseguir un efecto terapéutico óptimo y eliminar el «ansia de opiáceos» (craving) (47). Actualmente sigue cuestionándose la idoneidad del uso de dosis altas (80-120 mg) o de dosis bajas (50 mg o inferiores) de metadona, en tratamientos de mantenimiento (48).

El programa clásico de mantenimiento con metadona a dosis altas es el propuesto por DOLE y NYSWANDER en 1965 (31). Dado que una dosis de mantenimiento de 100 mg de metadona produce el bloqueo de la acción euforizante de 80 mg de heroína pura, el objetivo de la estabilización a dosis altas es disminuir la necesidad y búsqueda de opiáceos e inducir una tolerancia cruzada suficiente como para bloquear el efecto euforizante de la heroína (30). En estudios posteriores, Dole (49, 50) ha propuesto como dosis óptima diaria de mantenimiento aquella que proporciona unos niveles plasmáticos de 150-600 mg/ml y que acostumbra a oscilar entre 60-80 mg/día. En algunos casos pueden ser necesarias dosis superiores a los 100 mg/día para mantener niveles plasmáticos óptimos, aunque lo habitual es que los pacientes consigan la estabilización en 60-80 mg/día a través del aumento gradual de la dosis en un período de 4-6 semanas. En general, después de unos meses, es posible disminuir la dosis a 40-60 mg sin dificultad. La determinación de niveles plasmáticos de metadona permitirá, teóricamente, un ajuste óptimo de la prescripción, aunque no es necesario recurrir constantemente a estas determinaciones analíticas puesto que

existe una correlación directa entre el estado clínico del paciente, los niveles plasmáticos y el grado de tolerancia.

Frente a este modelo de mantenimiento a «dosis altas», se plantea otro a «dosis bajas», cuyo objetivo no es establecer un «bloqueo narcótico», sino estabilizar a los pacientes en una dosis mínima, que les brinde un soporte farmacológico durante un período de tiempo limitado, mientras se intenta conseguir la abstinencia. El mantenimiento a dosis bajas parece más adecuado para pacientes bien integrados y claramente motivados hacia la abstinencia total. Sin embargo, diversos estudios no encuentran diferencias significativas entre los pacientes que reciben dosis altas de metadona y los que reciben dosis bajas, utilizando indicadores tales como abstinencia de drogas, ocupación y detenciones policiales (47, 51). DOLE señala, no obstante, que si la dosis de mantenimiento es inferior a 40 mg/dia los niveles plasmáticos probablemente caerán por debajo de los límites óptimos dando lugar a la aparición de sintomatología de abstinencia, con el consiguiente riesgo de nuevos consumos de opiáceos que ello comporta (49, 52).

3.3.3. El Proceso de desintoxicación después de un Programa de Mantenimiento con Metadona

El tratamiento de mantenimiento con metadona, tal como fué concebido originalmente por DOLE y NYSWANDER tenía como objetivo fundamental el logro de la rehabilitación del paciente más que la abstinencia total de opiáceos, aunque no se excluía la posibilidad de una eventual desintoxicación (53). La decisión de una posible desintoxicación debe ser tomada teniendo en cuenta los deseos del paciente y después de haber valorado, de forma individualizada, el éxito del tratamiento de mantenimiento, el grado de rehabilitación conseguido y el riesgo de recaída.

No está establecida la duración óptima que debe tener un programa de mantenimiento con metadona antes de intentar proceder a un tratamiento de desintoxicación. Es importante saber escoger para el inicio del proceso de desintoxicación un momento en el que los factores estresantes en la vida del paciente sean mínimos (54). Se han descrito una serie de factores que han resultado ser buenos predictores de abstinencia una vez completada la desintoxicación en estos pacientes (55, 56, 57, 58):

a. Estimación por parte del equipo terapéutico de un adecuado nivel de rehabilitación del paciente.

b. Estabilidad laboral.

c. Vida social desvinculada del mundo de la droga.

d. Permanencia prolongada en PMM.

e. Buen estado psicológico en el inicio del proceso de desintoxicación.

La tasa de éxito en alcanzar la dosis 0 en pacientes en PMM que intentan la desintoxicación oscila según los autores entre el 28 y el 75% (59). Menos del 20%

son capaces de desintoxicarse y permanecer libres de drogas períodos de 6 meses o superiores (60). En pacientes que fracasan repetidamente en el proceso de desintoxicación puede ser necesario plantearse un tratamiento de mantenimiento indefinido. Los nuevos consumos de opiáceos en antiguos pacientes de PMM ya desintoxicados pueden requerir, si son frecuentes, la instauración de tratamientos cortos de mantenimiento con metadona de forma intermitente, en función de la periodicidad y características de las recaídas presentadas (61).

Existen diferentes tipos de regímenes para la desintoxicación de pacientes en PMM, siendo los más frecuentemente utilizados la disminución progresiva de la dosis de metadona hasta llegar a nivel cero y la utilización de agonistas alfa-2 adrenérgicos. Si se decide realizar una desintoxicación basada en la reducción gradual de metadona, se recomienda que ésta sea lenta, dado que las disminuciones rápidas están asociadas a un aumento de las tasas de abandono, consumo de opiáceos ilegales y sensación de malestar general (62, 63). Un régimen útil podría ser el propuesto por CUSHMAN (56) que consiste en una disminución lenta a un ritmo de 5 mg/semana hasta alcanzar los 20 mg/dia, disminuyendo posteriormente 2,5 mg cada 2 semanas, siempre que el proceso sea tolerado. SENAY (62), por su parte, propone la disminución de un 3% de la dosis cada semana. Según las características del paciente puede ser aconsejable que las reducciones sean hechas sin su conocimiento, como por ejemplo, en aquellos para quienes el temor a la desintoxicación constituye un problema mayor que la desintoxicación en sí misma. Por el contrario, en pacientes con necesidad de controlar, puede ser beneficioso que posean en todo momento información sobre la dosis recibida.

La clonidina, agonista alfa-2 adrenérgico eficaz en la disminución de los signos y síntomas del síndrome de abstinencia, ha sido también propuesta como fármaco para la desintoxicación rápida de pacientes en programas de mantenimiento con metadona. Dado que los estudios realizados parecen mostrar resultados más favorables en las desintoxicaciones realizadas con este fármaco a nivel hospitalario que en las realizadas en régimen ambulatorio (64, 65), su utilización en pacientes en PMM podría obligar a un ingreso no siempre posible o bien aceptado. Este fármaco puede facilitar el logro de la abstinencia en pacientes que fracasaron repetidamente en los intentos de desintoxicación lenta y en aquellos que temen una desintoxicación prolongada por la posible aparición de sintomatología de abstinencia (65, 66). KLEBER (67) propone un programa de desintoxicación con clonidina para pacientes en mantenimiento con metadona de 14 días de duración, que se instauraría tras la interrupción brusca de la administración de metadona (Tabla 5).

Tabla 5

Pauta de desintoxicación para pacientes procedentes de programas de mantenimiento con metadona.

Día	Dosis
0	Dosis usual de metadona
1	Clonidina 6 μg/kg como dosis test 6 μg/kg por la noche
2-10	Clonidina 17 μg/kg divididos en: — 8 h: 7 μg/kg — 15 h: 3 μg/kg — 22 h: 7 μg/kg
11	Clonidina 8 μg/kg divididos en: — 8 h: 3 μg/kg — 15 h: 1 μg/kg — 22 h: 4 μg/kg
12	Clonidina 4 μg/kg divididos en: — 8 h: 2 μg/kg — 22 h: 2 μg/kg
13	Clonidina 2 μg/kg a las 8 h
14	Supresión clonidina

Según H.D. KLEBER (1980) (67).

Otro protocolo posible de desintoxicación estaría constituído por la administración conjunta de clonidina y una dosis de metadona que se iría disminuyendo progresivamente. Los estudios que comparan la eficacia de ambos procedimientos sugieren que el cambio brusco de metadona a clonidina parece suprimir la sintomatología de abstinencia de un modo más efectivo que la administración de clonidina durante la desintoxicación gradual de metadona (59, 60, 61, 62). Parece aconsejable disminuir la dosis de metadona antes de iniciar la desintoxicación con clonidina, ya que se ha observado una mayor dificultad en finalizar la desintoxicación en aquellos pacientes que tomaban metadona en dosis superiores a los 25 mg (68, 69, 70, 71). Otros agonistas adrenérgicos como el acetato de guanabenz o la guanfacina podrían ser también utilizados en la desintoxicación de metadona (72).

La incorporación de los agonistas alfa-2 adrenérgicos en la desintoxicación de los pacientes en PMM ha permitido reducir la duración y la intensidad de la sintomatología de abstinencia experimentada durante la desintoxicación. Esto se ha reflejado clínicamente en un aumento en la proporción de pacientes que completan la desintoxicación, si se compara con aquellos que siguieron una reducción gradual en la dosis de metadona, aunque no se dispone de información suficiente sobre la persistencia de la abstinencia después de estas desintoxicaciones breves (73).

La clonidina ha sido también presentada como un fármaco con utilidad específica en la desintoxicación rápida de pacientes en tratamiento con metadona que desean

entrar en un programa de naltrexona (74, 75, 76). La combinación de naltrexona y clonidina podría proporcionar una transición rápida, segura y relativamente confortable del mantenimiento con metadona al mantenimiento con naltrexona. La dosis inicial de clonidina suele ser de 5 μg/Kg cada 6-8 horas. Durante la fase de inducción con naltrexona, la clonidina puede aumentarse hasta una dosis total de 0,6 mg/4 h. Cuando la dosis de naltrexona llega a los niveles de mantenimiento (50 mg/dia), la dosis de clonidina puede ser reducida rápidamente, aunque es preferible una reducción gradual en 2-3 dias. Una vez que la transición ha sido completada, el paciente se encuentra ya confortable en el programa de mantenimiento con naltrexona (36, 77). Los pacientes procedentes de PMM que, una vez desintoxicados deciden incorporarse a un programa de mantenimiento con naltrexona, suelen ser aquellos que poseen una menor confianza en su capacidad de permanecer libres de opiáceos y que expresan un mayor temor a perder la seguridad que el tratamiento de mantenimiento les ha proporcionado (78). Diferentes estudios, sin embargo, parecen indicar que la utilización de naltrexona mejora, en general, significativamente los resultados de la abstinencia post-PMM (75, 79).

3.4. Tipos de programas de mantenimiento con metadona

Existen tantos tipos de programas de mantenimiento con metadona como programas están en funcionamiento, pues cada uno de ellos presenta características particulares. Pueden, sin embargo, establecerse distinciones en función del colectivo de pacientes a los que van dirigidos, de los objetivos programados y de las estrategias de intervención (80).

3.4.1. PMM adaptativos

Estarían en la línea de primeros programas diseñados por DOLE y NYSWANDER, en los cuales el objetivo prioritario era la readaptación personal y social del adicto mas que el logro de la abstinencia. El mantenimiento se plantea con una duración indefinida, sin que esté prevista la desintoxicación. En general, se utilizan dosis superiores a 80 mg, que ya fueron señaladas por DOLE como necesarias para conseguir un bloqueo farmacológico que suprima el efecto reforzante del consumo de heroína por vía parenteral.

3.4.2. PMM orientados al cambio

Estos programas tendrían como objetivo final la abstinencia, promoviéndose la desintoxicación. En general, se utilizan dosis más bajas de metadona.

3.4.3. PMM paliativos

Actualmente es posible delimitar un tercer tipo de programas en los cuales el objetivo principal no residiría en la readaptación social, ni en el logro de la abstinencia, sino en paliar los daños relacionados con el consumo de drogas: prostitución,

delincuencia, infecciones, SIDA. Pretenden ofrecer al paciente drogodependiente la posibilidad de llevar una vida más aceptable y con los mínimos riesgos posibles, en un momento en que no está en condiciones de romper con su conducta adictiva y formarían parte, junto con el intercambio de jeringuillas, la distribución de preservativos y otras medidas sanitarias de los llamados programas de reducción de daños relacionados con las drogas.

3.5. Asistencia médica a los pacientes en programa de mantenimiento con metadona

La mayor parte de los problemas médicos de los pacientes en PMM no difieren de aquellos experimentados por la población general, aunque algunos trastornos se presentan más frecuentemente al estar relacionados directa, o indirectamente, con el consumo crónico de opiáceos. El tratamiento médico de estos problemas debe ser similar al seguido en el resto de la población, si bien existen excepciones en las cuales deben ser seleccionadas medicaciones alternativas, debe cambiarse el régimen de administración o variar la dosificación, debido a los efectos farmacológicos de la metadona o a sus interacciones con otros fármacos.

3.5.1. Tratamiento de los problemas relacionados con los efectos farmacológicos de la metadona

Durante el tratamiento de mantenimiento con metadona se desarrolla, rápidamente, tolerancia a los efectos analgésicos por lo que los pacientes en este tipo de programas pueden experimentar dolor como los sujetos que no están recibiendo opiáceos. En pacientes en PMM la analgesia no se consigue simplemente aumentando la dosis de metadona pues, al ser ésta un opiáceo de acción prolongada, la elevación de los niveles plasmáticos respecto de aquellos establecidos durante el proceso de mantenimiento precisaría de dosis excesivamente altas. Para el tratamiento del dolor en estos pacientes es necesario añadir opiáceos de acción corta, como la meperidina o la morfina, a dosis ligeramente superiores a las de individuos no drogodependientes y con una mayor frecuencia de administración debido a la tolerancia cruzada con la metadona. El uso de pentazocina está contraindicado en pacientes en PMM, ya que este fármaco es un agonista-antagonista opiáceo y su administración podría precipitar la aparición de sintomatología de abstinencia.

La anestesia de los pacientes en PMM, en caso de ser necesaria, se realizará con los agentes anestésicos habituales.

3.5.2. Tratamiento de la patología orgánica observada comúnmente en los pacientes en PMM

Muchos de los problemas médicos hallados en los pacientes en mantenimiento con metadona son debidos a enfermedades crónicas presentes ya en el momento de la inclusión en el programa y relacionados, directa o indirectamente, con el consumo

de tóxicos por vía parenteral. Los más frecuentes están relacionados con secuelas de hepatitis víricas, afectaciones renales y el abuso de alcohol (81). Su tratamiento debe ser similar al que se efectua en la población drogodependiente que no sigue este tipo de programas. No se ha observado en pacientes con enfermedad renal una acumulación de metadona en plasma aún cuando el trastorno sea severo, dado que la vía de excreción fecal de metadona, que usualmente explica la eliminación de un 15-45% de la dosis diaria, puede llegar a ser, en estos casos, la única ruta de excreción.

4. OTROS PROGRAMAS DE MANTENIMIENTO CON OPIACEOS

4.1. Levo-alfa-acetil-metadol (LAAM)

El levo-alfa-acetil-metadol (LAAM) es un derivado de la metadona de acción prolongada que ha sido objeto de estudio en las últimas décadas como un fármaco alternativo en los tratamientos de mantenimiento con opiáceos. Se caracteriza por su capacidad de suprimir la sintomatología de abstinencia tras la administración oral y por la duración de su acción, de aproximadamente 72 horas (96). Su acción prolongada permite establecer un régimen de administración de 3 veces a la semana. De este modo se puede eliminar el riesgo de desviación al mercado ilegal, permitiendo, al paciente, mantener un estilo de vida más normalizado al disminuir su dependencia del centro de dispensación. La dosis normalmente aconsejada es de 20-30 mg administrada 3 veces a la semana al inicio del tratamiento, aumentando hasta 80 mg, en cada toma, si es necesario (97).

Los estudios comparativos entre metadona y LAAM no encuentran diferencias en el consumo simultáneo de drogas, tasa de empleo, criminalidad, frecuencia de asistencia al centro control y seguridad de uso (98, 99, 100, 101, 102). Sin embargo, su utilización presenta algunas desventajas respecto a la metadona. Los pacientes refieren no sólamente más efectos indeseables sino, también, que la medicación no les mantiene a lo largo de toda la semana a pesar de los ajustes de dosis. Refieren, asimismo, una mayor irritabilidad. Por otra parte presentan una mayor tasa de abandonos que los pacientes en PMM, probablemente porque los programas están menos estructurados y son mucho más flexibles, lo que exige una mayor motivación personal para su seguimiento (103). Iniciar el tratamiento de mantenimiento con una dosis diaria de metadona, transfiriendo posteriormente al paciente a LAAM, una vez observada su evolución, podría ser un modo de combinar las ventajas de ambos tratamientos.

4.2. Varios

La tolerancia cruzada existente entre los diversos opiáceos hace posible la utilización de cualquiera de ellos en programas de mantenimiento.

El napsilato de propoxifeno (104), la buprenorfina (105) e incluso la heroína son algunos de los opiáceos propuestos para realizar tratamientos de mantenimiento. La

utilización de heroína en este tipo de tratamientos merece sin embargo una consideración especial, dadas las repercusiones que puede tener su uso por su condición mayoritaria de droga ilegal (106, 107, 108).

5. SITUACIÓN ACTUAL DE LOS PROGRAMAS DE MANTENIMIENTO CON OPIÁCEOS

Los tratamientos de mantenimiento con metadona han sido objeto de gran controversia desde su introducción en terapéutica. Sus detractores arguyen que no es un verdadero tratamiento para la dependencia de opiáceos, puesto que los pacientes siguen dependiendo de uno de ellos. Aducen, además, que los tratamientos con metadona perpetuan la adicción, sustraen a los pacientes de otros programas de recuperación libres de drogas y se asocian a un aumento del consumo de drogas no opiáceas, generalmente alcohol, cannabis y cocaína (82, 83).

Frente a estos argumentos, formulados evidentemente por aquellos que preconizan la abstinencia total como objetivo principal del tratamiento, existen una amplia serie de estudios que presentan los programas de mantenimiento con metadona como un tratamiento que ha permitido a un gran número de adictos abandonar el consumo de heroína, así como mejorar su adaptación familiar, social y su estado general de salud (114). Estos programas, en general, se asocian con una disminución en el consumo de heroína, de las conductas adictivas y de la mortalidad, así como con un aumento de la actividad laboral y la estabilidad social (7, 32, 33, 34, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91). A pesar de las objeciones formuladas por sus detractores y de las visicitudes sufridas por los programas de mantenimiento con metadona en los diferentes países, más ligadas a avatares políticos y sociales que a evaluaciones clínicas fiables, los PMM están ampliamente implantados en todo el mundo y cuentan con miles de pacientes en sus registros (1, 92, 93, 94, 95).

La conceptualización de la toxicomanía como una enfermedad (p.ej.: un déficit endógeno de opioides) o bien como una reacción desadaptativa a situaciones y acontecimientos vitales, probablemente tenga mucho que ver con la postura de los profesionales frente a este tipo de tratamientos. Si se considera la toxicomanía como una enfermedad, sería justificable instaurar un tratamiento sintomático, como los PMM, en espera del hallazgo de uno curativo (31, 109). Por el contrario, si se la considera el resultado de un conjunto de reacciones desadaptativas debería plantearse su modificación a corto plazo, mediante los recursos terapéuticos disponibles actualmente, con lo cual no serían justificables los PMM al sustituir una toxicomanía por otra. Ambas posiciones pueden ser ciertas o por el contrario no serlo ninguna de ellas, sin embargo, el decidirse por una u otra parece determinar, en gran medida, el modo de utilización de la metadona en el tratamiento de los dependientes de opiáceos.

En el momento actual, sin embargo, la necesidad de ofrecer un tratamiento alternativo a los adictos por vía parenteral como una medida más en el intento de

controlar la expansión del SIDA, ha determinado la reconsideración del papel de los PMM dejando al margen otras consideraciones (110, 111). Como consecuencia, estos programas están en un momento de franca expansión en la mayoría de países, más como un método para reducir el consumo de drogas por vía parenteral entre los adictos y, de este modo, reducir la expansión del VIH en esta población, que como resultado de la reevaluación de su eficacia en el tratamiento de la dependencia de opiáceos.

Este sería el caso de los EE.UU., donde la *Food and Drug Administration* (FDA) y el *National Institute on Drug Abuse* (NIDA), han propuesto la revisión de las condiciones para la utilización de los programas de mantenimiento con metadona con el fin de facilitar el acceso al tratamiento a un mayor número de adictos y con una mayor rapidez. Así, se está estudiando la posibilidad de poner en marcha un programa de servicios mínimos como alternativa al tratamiento de mantenimiento integrado existente actualmente y que no estaría vinculado a servicios médicos y de rehabilitación. Este nuevo programa estaría diseñado para proporcionar un tratamiento intermedio de mantenimiento a los pacientes adictos hasta el momento en que pudieran ser admitidos en un programa integrado. Representa una respuesta de la FDA y el NIDA a una situación que consideran de emergencia mientras siguen desarrollando los PMM reglados y los tratamientos de desintoxicación. Una situación similar se está observando en España, donde la nueva normativa que regula los tratamientos con opiáceos de pacientes drogodependientes no sólo ha flexibilizado los criterios de inclusión, sino que ha ampliado el número de opiáceos que pueden ser prescritos en programas de mantenimiento (25).

Los Programas de Mantenimiento con Metadona pueden jugar un papel muy importante en la asistencia de los enfermos de SIDA puesto que, además de asociarse a una disminución en el consumo de drogas ilegales, al estar establecidos sobre un régimen de dispensación diaria favorecen un contacto y un grado de implicación de los pacientes que no se dan en otro tipo de programas. El complemento ideal a este abordaje estaría constituído por la asociación de programas de prevención y tratamiento del SIDA, asistencia psiquiátrica y servicios sociales (105, 112).

Sin embargo, la amenaza del SIDA y la subsiguiente expansión de los programas basados en la dispensación de opiáceos legales por vía oral con el fin de intentar neutralizar el riesgo de contagio por vía parenteral, no deben hacer olvidar que los programas de mantenimiento con opiáceos han significado, por si mismos, un recurso extraordinariamente útil en muchos heroinómanos que no podían alcanzar, ni mantenerse, en la abstinencia y que han conseguido con ello regularizar su vida. Por lo tanto, mientras no se alcance un conocimiento más profundo de la etiopatogenia de la enfermedad por dependencia de opiáceos, los programas de mantenimiento con agonistas deberán continuar teniendo un lugar destacado en la terapéutica de estos trastornos y seguir siendo estudiados e implantados independientemente de la epidemia actual provocada por el virus de la inmunodeficiencia adquirida.

BIBLIOGRAFIA

1. ARIF A., WESTERMEYER J. Manual of drug and alcohol abuse. Guidelines for teaching in medical and health institutions. Plenum Publishing Corporation, New York, 1988.
2. DEPARTMENTAL COMITTEE MINISTRY OF HEALTH. Morphine and heroin addiction. Published by His Majesty's Stationery Office. London, 1926. Report.

3. Connell PH, Mitcheson M. Necessary safeguards when prescribing opioid drugs to addicts: Experience of drug dependence clinics in London. Br Med J 288: 767-769, 1984.
4. Stimson GV, Oppenheimer E. Heroin addiction. Treatment and control in Britain. Tavistock Publications Ltd. London, 1982.
5. Strang J. «The British System»: Past, present and future. Int Rev Psychiatry 1: 109-120, 1989.
6. Hartnoll RL, Mitcheson MC, Battersby A, Brown G, Ellis M, Fleming P, Hedley N. Evaluation of heroin maintenance in controlled trial. Arch Gen Psychiatry 37: 877-884, 1980.
7. Lowinson JH. Methadone maintenance in perspective. En: Substance Abuse. Clinical problems and perspectives. Lowinson JH, Ruiz P. (Eds), pp 344-354. Williams & Wilkins, Baltimore, 1981.
8. Kloppe S, Astasio M. Los tratamientos de mantenimiento con metadona en la dependencia a opiáceos. Farmacología del SNC 3: 23-33, 1987.
9. Lindesmith AR. The case for heroin maintenance. En: Substance Abuse. Clinical problems and perspectives. Lowinson JH, Ruiz P (Eds), pp 339-343. Williams & Wilkins, Baltimore, 1981.
10. Rosenbaum M, Murphy S, Beck J. Money for methadone: preliminary findings from a study of Alameda countys new maintenance policy. J Psychoactive Drugs 19: 13-19, 1987.
11. Wilmarth SS, Goldstein A. Efficacité thérapeutique des programmes de traitement continu par la methadone aux Etats-Unis d'Amérique. Organisation Mondiale de la Santé, Genève, 1974.
12. Greene MH, Brown BS, Dupont RL. Controlling the abuse of illicit methadone in Washington DC. Arch Gen Psychiatry 32: 221-226, 1975.
13. Novick DM, Pascarelli EF, Joseph H, Salsitz EA, Richman BL, Des Jarlais DC, Anderson M, Dole VP, Nyswander ME. Methadone maintenance patients in general medical practice. Jama 259: 3299-3302, 1988.
14. Zaks A, Feldman M. Private methadone maintenance. Jama 222: 1279-1280, 1972.
15. The Amsterdam Policy on Drugs: Problems Aims and Responsibilities. Amsterdam: Information office of the city of Amsterdam, 1985.
16. Van de Wijngaart GF. Heroin use in the Netherlands. Am J Drug Alcohol Abuse 14: 125-136, 1988a.
17. Van de Wijngaart GF. Methadone in the Netherlands: an evaluation. Int J Addict 23: 913-925, 1988b.
18. Buning EC, Coutinmo RA, Van Brussel Gha, Van Santen GW, Van Zadelhoff AW. Preventing AIDS in drug addicts in Amsterdam. Lancet, 1986.
19. Rüijter DP. El contrato de la drogadicción y el SIDA en Amsterdam. Servicios, experiencias y resultados. Ponencia. Reunión internacional de expertos en tratamientos de toxicómanos con metadona. Valencia, Noviembre, 1987.
20. Ministerio de Sanidad y Consumo. Orden de 23 de Mayo de 1983, por la que se regulan los tratamientos con metadona. B.O.E. de 28 de Mayo de 1983, p. 14976.
21. Cami J. A propósito de la orden ministerial por la que se regulan los tratamientos con metadona. Med Clinica 81: 911-913, 1983.
22. Ministerio de Sanidad y Consumo. Orden de 31 de Octubre de 1985, por la que se regulan los tratamientos de deshabituación con metadona. B.O.E. de 9 de Noviembre de 1985, p. 35424-35425.
23. Ministerio de Sanidad y Consumo. Plan Nacional sobre Drogas. Madrid, 1985.
24. De Torres S. Los programas de tratamiento con metadona en España. Comunidad y Drogas 1: 37-43, 1986.
25. Ministerio de Sanidad y Consumo. Real Decreto 75/1990 de 19 de Enero por el que se regulan los tratamientos con opiáceos de personas dependientes de los mismos. B.O.E. de 23 de Enero de 1990, p. 2101-2103.
26. Jaffe JH, Martin WR. Opioid analgesics and antagonists. En: The pharmacological basis of therapeutics. Goodman Gilman A, Goodman LS, Gilman A (Eds), pp 494-534. McMillan. New York, 1980.
27. McEvoy GK (Ed). AHFS Drug Information 90. American Hospital Formulary Service. American Society of Hospital Pharmacists Inc. Bethesda, 1990.
28. Isbell H, Wikler A, Eisenman AJ. Liability of addiction to 6-dimethylamino-4-4-diphenyl-3-heptanone (methadone, «amidone» or «10820») in man. Arch Intern Med 82: 362-392, 1948.
29. Bronet JR, Ramon MA. Tratamientos con metadona. Dirección General de Acción Social. Asamblea de Madrid de Cruz Roja Española. Madrid, 1984.
30. Dole VP, Nyswander ME, Kreek MJ. Narcotic blockade. Arch Intern Med 118: 304-309, 1966.
31. Dole VP, Nyswander M. A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction. A clinical trial with methadone hydrochloride. Jama 193: 80-84, 1965.
32. Dole VP, Nyswander ME. A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction: A clinical trial with methadone hydrochloride. En: Methadone: Experiences and issues. Chambers CD, Brill L (Eds), pp 53-65. Behavioral Publications. New York, 1973 a.
33. Dole VP, Nyswander ME. Rehabilitation of the Street Addict. En: Methadone: Experiences and issues. Chambers CD, Brill L (Eds), pp 67-74. Behavioral Publications. New York, 1973 b.
34. Dole VP, Nyswander ME. Succesful treatment of 750 criminal addicts. En: Methadone: Experiences and issues. Chambers CD, Brill L (Eds), pp 75-85. Behavioral Publications. New York, 1973 c.
35. Dole VP. La conducta adictiva. Investigación y Ciencia 53: 68-75, 1981.
36. Zweben JE. Methadone maintenance in the treatment of opioid dependence a current perspective. West J Med 152: 588-599, 1990.

37. KLEBER HD. Treatment of drug dependence: what works. Int Rev Psychiatry 1: 81-100, 1989.
38. KREEK MJ, GARFIELD JW, GUTJAHR CH L, GIUSTI L. Rifampin-induced methadone withdrawal. The N.E.J. of medicine 294: 1104-1106, 1976.
39. FINELLI PF. Phenytoin and methadone tolerance. N Engl J Med 294: 227, 1976.
40. TONG TG, POND SM, KREEK MJ, JAFFERY N. Phenytoin-induced methadone withdrawal. Annals of internal medicine 94: 349-351, 1981.
41. KREEK MJ. Factors modifying the pharmacological effectiveness of methadone. En: Research on the treatment of narcotic addiction. Cooper JR, Altman F, Brown BS, Czechowicz (Eds), pp 95-118. Nida. Treatment Research Monograph Series. DHHS Publication, Rockville, 1983.
42. BOROWSKY SA, LIEBER CH S. Interaction of methadone and ethanol metabolism. J Pharmacol Exp Ther 207: 123-129, 1978.
43. WOODY GE. Psychiatric Disorders in Treated Addicts: Discussion. En: The Social and Medical Aspects of Drug Abuse. Serban G (Ed), pp 145-155. Spectrum Publications Inc. New York, 1984.
44. *ZWEBEN* JE, SORENSEN JL. Misunderstandings about methadone. J Psychoactive Drugs 20: 275-281, 1988.
45. WILLIAMS A. When the client is pregnant: information for counselors. J Subs Abuse Treat 2: 27, 1985.
46. SAN L. La utilización de la metadona en el tratamiento de pacientes toxicómanos. 1989. En vías de publicación.
47. BOWLING CHE, MOFFETT AD, RUSELL TAYLOR WJ. High versus low dose maintenance therapy: An empirical test. En: Methadone: Experiences and issues. Chambers CD, Brill L (Eds), pp 143-148. Behavioral Publications. New York, 1973.
48. HARGREAVES WA. Methadone dose and duration for maintenance. En: Research on the treatment of narcotic addiction. Cooper JR, Altman F, Brown BS, Czechowicz (Eds), pp 660-668, Nida. Treatment Research Monograph Series. DHHS Publication. Rockville, 1983.
49. DOLE VP. Programas de mantenimiento con metadona en U.S.A. Ponencia. Reunión internacional de expertos en tratamientos de toxicómanos con metadona. Valencia, 10 y 11 de Noviembre de 1987.
50. DOLE VP. Implications of methadone maintenance for theories of narcotic addiction. Jama 260: 3025-3029, 1988.
51. BRILL L. High versus low-dose maintenance therapy: A review of program experiences. En: Metadone: Experiences and issues. Chambers CD, Brill L (Eds), pp 149-162. Behavioral Publications. New York, 1973.
52. DOLE VP, NYSWANDER ME. Behavioral pharmacology and treatment of human drug abuse. Methadone maintenance of narcotic addicts. En: The neurobiology of opiate reward processes. Smith, Lane (Eds), pp 211-233, Elsevier Biomedical Press, 1983.
53. LOWINSON J, RUIZ P, ALKSNE L, LANGROD J. Detoxification from methadone: results and inferences. En: Current psychiatric therapies, Vol 18. Masserman JH (Ed). Grune & Strattion. New York, 1978.
54. CUSHMAN P, DOLE VP. Detoxification of rehabilitated methadone-maintained patients. Jama 226: 747-752, 1973.
55. STIMMEL B, GOLDBERG J, ROTKOPF E, COHEN M. Ability to remain abstinent after methadone detoxification. Jama 237: 1216-1220, 1977.
56. CUSHMAN P. Detoxification after methadone treatment. En: Substance abuse. Clinical problems and perspectives. Lowinson JH, Ruiz P.(Eds), pp 389-395. Williams & Wilkins, Baltimore, 1981.
57. GREENSTEIN RA, RESNICK RB, RESNICK E. Methadone and naltrexone in the treatment of heroin dependence. Psychiatr Clin North Am 7: 671-679, 1984.
58. ROUNSAVILLE BJ, KOSTEN T. Success and failure at outpatient opioid detoxification. J Nerv Ment Dis 173: 103, 1985.
59. RESNICK R. Methadone detoxification from illicit opiates and methadone maintenance. En: Research on the treatment of narcotic addiction. State of the Art. Cooper JR, Altman F, Brown BS. Czechowicz (Eds), pp 160-167, Nida. Treatment Research Monograph Series. DHHS Publication, Rockville, 1983.
60. MCLELLAN AT. Patient characteristics associated with outcome. En: Research on the treatment of narcotic addiction. State of the Art. Cooper Jr. Altman F, Brown BS, Czechowicz (Eds), pp 500-529, Nida. Treatment research monograph series. DHHS Publication, Rockville, 1983.
61. CUSHMAN P. Abstinence following detoxification and methadone maintenance treatment. Am J Med 65: 46-52, 1978.
62. SENAY EC, DORUS W, GOLDBERG F, THORNTON W. Withdrawal from methadone maintenance. Arch Gen Psychiatry 34: 361-367, 1977.
63. CHAPPEL JN. Treatment of morphine-type dependence. Jama 221: 1516, 1972.
64. KLEBER HD, RIORDAN CHE, ROUNSAVILLE B, KOSTEN T. Clonidine in outpatient detoxification from methadone maintenance. Arch Gen Psychiatry 42: 391-394, 1985.
65. WASHTON AM, RESNICK RB, RAWSON RA. Clonidine hydrochloride: A nonopiate treatment for opiate withdrawal. En: Problems of Drug Dependence. Harris LS (Ed), pp 233-239. NIDA, 1979.
66. GOLD MS, POTTASH ALC, SWEENEY DR, KLEBER HD. Clonidine detoxification: A fourteen day protocol for rapid opiate withdrawal. En: Problems of Drug Dependence. Harris LS (Ed), pp 226-232. NIDA, 1979.
67. KLEBER HD, GOLD MS, RIORDAN CE. The use of clonidine in detoxification from opiates. Bull Narc 32: 1-10, 1980.

68. Washton AM, Resnick RB, Laplaca RW. Clonidine hydrochloride: A nonopiate treatment for opiate withdrawal. Psychopharmacol Bull 16: 50-52, 1980 a.
69. Washton AM, Resnick RB. Clonidine versus methadone for opiate detoxification: Double blind outpatient trials. En: Problems of Drug Dependence. Harris LS (Ed), pp 89-94. Nida, 1980 b.
70. Washton AM, Resnick RB. Clonidine versus methadone for opiate detoxification. Lancet 2: 1297, 1980.
71. Charney DS, Sternberg DE, Kleber HD, Heninger GR, Redmond DE. Clonidine effects on cardiovascular function, specific signs and symptoms during abrupt withdrawal from methadone. Arch Gen Psychiatry 38: 1273-1277, 1981.
72. Levadi DI. Use of guanabenz in methadone withdrawal. Am J Psychiatry 142: 1128-1129, 1985.
73. Gold MS, Redmond DE Jr, Kleber HD. Clonidine blocks acute opiate withdrawal symptoms. Lancet 2: 599-602, 1978.
74. Rawson RA, Washton AM, Resnick RB, Tennant FS. Clonidine hydrochloride detoxification from methadone treatment: the value of naltrexone aftercare. Adv Alcohol Subs Abuse 3: 41-49, 1984.
75. San L. Evaluación de la eficacia de los agonistas alfa-adrenérgicos en la desintoxicación rápida de heroinómanos. Tesis doctoral. Universidad Autónoma de Barcelona. Facultad de Medicina. Barcelona, 1988.
76. Charney DS, Heninger GR, Kleber HD. The combined use of clonidine and naltrexone as a rapid, safe and effective treatment of abrupt withdrawal from methadone. Am J Psychiatry 143: 831-837, 1986.
77. Singleton EG, Sherman MF, Bigelow GE. The index of choice: indications of methadone patients selection of naltrexone treatment.
78. Rawson RA, Washton AM, Resnick RB, Tennant FS. Clonidine hydrochloride detoxification from methadone treatments: the value of naltrexone aftercare. En: Problems of drug dependence, 1980. Harris LS (Ed), pp 101-108, Nida. Research Monograph Series 34, DHHS Publication Rockville, 1981.
79. Milby JB. Methadone maintenance to abstinence. How many take it? J Nerv Ment Dis 176: 409-422, 1988.
80. Gorsuch RL et al. Evaluation of treatment for drug users in the Darp: 1972-1973 admissions. Cambridge, Ballinger, 1976. Vol. 5.
81. Kreek MJ. Medical management of methadone-maintained patients. En: Substance Abuse. Clinical problems and perspectives. Lowinson JH, Ruiz P. (Eds), pp 660-673. Williams & Wilkins, Baltimore, 1981.
82. Kirn TF. Methadone maintenance treatment remains controversial even after 23 years of experience. Jama 260: 2970-2975, 1988.
83. Wesson DR. Revival of medical maintenance in the treatment of heroin dependence. Jama 259: 3314-3315, 1988.
84. Dole VP, Nyswander ME, Warner A. Successful treatment of 750 criminal addicts. Jama 206: 2708-2711, 1968.
85. Dole VP, Joseph H. Long-term outcome of patients treated with methadone maintenance. Ann Ny Acad Sci 311: 181-189, 1978.
86. McGlothling WH, Anglin D. Shutting off methadone. Arch Gen Psychiatry 38: 885-892, 1981.
87. Senay EC. Methadone maintenance treatment. Int J Addict 20: 803-821, 1985.
88. Hser Y, Anglin MD, Chou CH. Evaluation of drug abuse treatment. A repeated measures design assessing methadone maintenance. Evaluation Review 12: 547-570, 1988.
89. Goldstein A. Heroin addiction and the role of methadone in its treatment. Arch Gen Psychiatry 26: 291-297, 1972.
90. Deglon JJ. Le traitment à long terme des héroïnomanes par la méthadone. Editions médecine et hygiéne. Genève, 1982.
91. Grönbladh L, Öhlund LS, Gunne LM. Mortality in heroin addiction: impact of methadone treatment. Acta Psychiatr. Scand. 80:223-227, 1990.
92. Peachey JE, Franklin T. Methadone treatment of opiate dependence in Canada. Br J Addict 80: 291-299, 1985.
93. Peachey JE, Franklin T. Methadone treatment in Canada: the clinical questions continue. CMAJ 138: 17-19, 1988.
94. Blix O. Methadone maintenance programs in Sweden. Jama 261: 2202, 1989.
95. Meystre-Agustoni G, Wietlisbach V, Martin J, Haller-Maslov E. Methadone treatment in medical practice: outcome according to the number of courses followed. Br J Addict 85: 537-545, 1990.
96. Fraser HF, Isbell H. Actions and addiction liabilities of alpha-acetylmetadol in man. J Pharmacol Exp Ther 105: 458-465, 1952.
97. Schuckit MA. Drug and alcohol abuse. A clinical guide to diagnosis and treatment. Plenum Medical Book Company, New York, 1989.
98. Jaffe JH, Schuster CR, Smith BB. Comparison of acetylmethadol and methadone in the treatment of long-term heroin users: A pilot study. Jama 211: 1834-1836, 1970.
99. Jaffe JH, Senay EC. Methadone and L-Methadyl Acetate: Use in management of narcotic addicts. Jama 216: 1303-1305, 1971.
100. Jaffe JH, Senay EC, Schuster CR. Methadyl Acetate vs. Methadone. A double-blind study in heroin users. Jama 222: 437-442, 1972.

101. Zaks A, Fink M, Freedman AM. Levomethadyl in maintenance of narcotic addicts. Jama 220: 811-813, 1972.
102. Ling W, Charuvastra CH, Kaim SC, Klett J. Methadyl acetate and methadone as maintenance treatments for heroin addicts. Arch Gen Psychiatry 33: 709-720, 1976.
103. Weinstein SP. LAAM versus methadone: Advantages and disadvantages. En: Addiction research and treatment: Converging trends. Gottheil EL, McLellan AT, Druley KA, Alterman AI (Eds), pp 19-101. Pergamon Press Inc. New York, 1979.
104. Woody GE, Mintz J, Tennant F, O'Brien CH, McLellan T, Marcovici M. Propoxyphene for maintenance treatment of narcotic addiction. Arch Gen Psychiatry 38: 898-900, 1981.
105. Senay E. Methadone and Public Policy. Br J Addict 83: 257-263, 1988.
106. Cottrell D, Childs-Clarke A, Ghodse H. British opiate addicts: An 11-year follow-up. Br J Psychiatry 146: 448-450, 1985.
107. Burr A. A British view of prescribing pharmaceutical heroin to opiate addicts: a critique of the «Heroin Solution» with special reference to the Piccadilly and Kensington market drug scenes in London. Int J Addict 21: 83-96, 1986.
108. Baudour J. Pour l'Europe, heroin ou méthadone? Psychotropes V: 147-149, 1989.
109. Dole VP, Nyswander M. Heroin addiction-A metabolic disease. Arch Intern Med 120: 19-24, 1967.
110. Newman RG. Methadone treatment. Defining and evaluating success. N Engl J Med 317: 447-450, 1987.
111. Reisinger M. Influence de la politique des soins des toxicomanes sur l'epidémiologie du SIDA. Psychotropes, VI: 51-59, 1990.
112. Batki SL. Treatment of intravenous drug users with AIDS: The role of methadone maintenance. J Psychoactive Drugs 20: 213-216, 1988.
113. Bunning EC, Van Brussel Gha & Van Santen G. The «methadone by bus» project in Amsterdam. Br J Addict 85: 1247-1250, 1990.
114. Arif A, Westermeyer J. Methadone maintenance in the management of opioid dependence. Praeger. New York, 1990.
115. Ball JC, Ross A (Eds). The effectiveness of methadone maintenance treatment, pp 283. Springer-Verlag. New York, 1991.
116. Leukefeld CG, Battjes RJ, Pickens RW. AIDS prevention: Criminal justice involvement of intravenous drug users entering methadone treatment. J. Drug Issues 21: 673-683, 1991.
117. Magura S, Siddiqi A, Shapiro J, Grossman JI, Lipton DS, Marion IJ, Weisenfeld L, Amann KR, Koger J. Outcomes of an AIDS prevention program for methadone patients, Int. J. addictions 26: 629-655, 1991.
118. Caplehorn JRM. A comparison of private and public methadone maintenance patients. Drug Alcohol Review 11: 43-49, 1992.
119. Rosenbaum M. Staying off methadone maintenance. J. Psychoactive Drugs 23:251-259, 1991.
120. Rosemblum A, Magura S, Joseph H. Ambivalence toward methadone treatment among intravenous drug users. J. Psychoactive Drugs 23: 21-27, 1991.
121. Ward J, Darke S, Hall W, Mattick R. Methadone maintenance and the Human Immunodificiency Virus: current isues in treatment and research. Br J. Addiction 87: 447-453, 1992.
122. Farley TA, Cartter ML, Wassell JT, Hadler JL. Predictors of outcome in methadone programs: effect of HIV conseling and testing. AIDS 6: 115-121, 1992.

9. PROGRAMAS DE MANTENIMIENTO CON ANTAGONISTAS OPIÁCEOS (PMA)

M. C. PINET, M. CASAS.

1. INTRODUCCIÓN

La utilidad de los antagonistas opiáceos en el tratamiento de la dependencia de opiáceos fue sugerida originalmente por MARTIN y col. y WIKLER, en 1965 (1, 2). El fundamento teórico se basa en las hipótesis de trabajo conductistas sobre el origen y mantenimiento de la adicción, según las cuales los fármacos antagonistas bloquearían la euforia que sigue a la administración de opiáceos (refuerzo positivo) e impedirían la reanudación de la dependencia física y por tanto la aparición del síndrome de abstinencia (refuerzo negativo). El bloqueo de los refuerzos positivos y negativos conduciría a la extinción de la conducta de autoadministración compulsiva.

Diversos autores han considerado que los factores que conducen al inicio del hábito tóxico en un individuo no dependiente y los que facilitan la recaída de un adicto abstinente son distintos (3). Los factores decisivos en el proceso de recaída parecen ser los problemas psiquiátricos, la presión social causada por el desempleo, los problemas familiares, la actitud del grupo social, el síndrome de abstinencia retardado y las respuestas condicionadas. Sobre estos dos últimos puede actuar favorablemente el tratamiento con antagonistas.

Las características que debería reunir un antagonista opiáceo (4) para poder ser introducido en el tratamiento del paciente drogodependiente son las siguientes:

a. Antagonista puro, capaz de neutralizar los efectos euforizantes y placenteros de las dosis habitualmente utilizadas del agonista, sin producir dependencia física, ni tolerancia.

b. Larga duración de acción con protección, como mínimo, de 24 horas por toma.

c. Activo por vía oral.

d. Acción reversible.

e. Bajo potencial de abuso.

f. Ausencia de reacciones adversas o intolerancia que pudieran provocar el abandono del tratamiento.

2. EVOLUCIÓN HISTÓRICA DEL USO DE LOS ANTAGONISTAS OPIÁCEOS

Las primeras descripciones de la farmacología de los antagonistas opiáceos se deben a POHL en 1915 (5), que observó el antagonismo de la N-alilnorcodeina en la depresión respiratoria inducida por la morfina y la heroína. El primer antagonista realmente útil en clínica fué la nalorfina, utilizada ampliamente en el tratamiento de la intoxicación por opiáceos (6). Sin embargo, la brevedad de su acción y los frecuentes efectos disfóricos que generaba hicieron desaconsejable su uso (5). La naloxona es un antagonista más potente y menos tóxico que la nalorfina y no produce síntomas disfóricos, aunque la también breve duración de su acción y su escasa eficacia por vía oral la hicieron poco adecuada para bloquear los efectos euforizantes de los opiáceos en tratamientos a largo plazo (5).

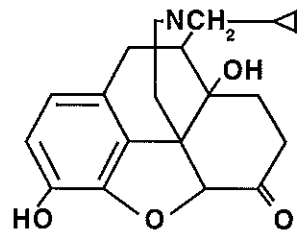
El primer antagonista utilizado ampliamente en estudios clínicos fué la ciclazocina, antagonista puro de larga duración. No obstante, los trastornos psíquicos, con aparición de cuadros depresivos graves, que provocaba impidieron su uso generalizado (7). El desarrollo de la naltrexona en 1963 fué impulsado por la necesidad de obtener un antagonista narcótico potente por vía oral. La naltrexona cumple con la mayoría de las características necesarias para su introducción en el tratamiento del paciente drogodependiente antes reseñadas y, hasta la actualidad, es el único antagonista de uso clínico.

3. FARMACOLOGÍA DE LA NALTREXONA

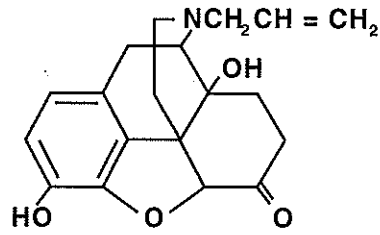
La naltrexona es un antagonista opiáceo sintético, derivado ciclopropilo de oximorfona, estructuralmente similar a la naloxona y a la nalorfina, con una potencia 2,5 veces superior a la naloxona y a la ciclazocina y 12 veces superior a la nalorfina (5, 8).

(Fig. 1)

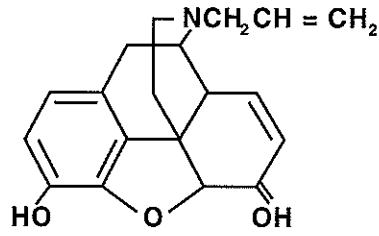
NALTREXONA



NALOXONA



NALORFINA



3.1. Propiedades farmacodinámicas

La naltrexona es un antagonista opiáceo prácticamente puro, con mínima actividad agonista. Su principal metabolito, el 6-beta-naltrexol, también posee propiedades antagonistas y contribuye a la actividad global del fármaco. No se conoce el mecanismo exacto de los efectos antagonistas de la naltrexona. Parece compartir las acciones de la naloxona, por lo cual actuaría como un antagonista competitivo en los receptores opiáceos mu, kappa y delta del sistema nervioso central, con baja afinidad para el receptor sigma y más alta para el mu. La naltrexona desplaza a los opiáceos mediante enlace competitivo con los receptores ocupados. El desplazamiento a la inversa también ha sido descrito. Al administrarse a dosis normales, en sujetos no consumidores de opiáceos, no se observan apenas efectos farmacológicos. A dosis de 30-50 mg/día, produce una mínima analgesia, ligera somnolencia y no aparece depresión respiratoria. Sin embargo, en algunos individuos se han observado

efectos farmacológicos indicativos de una cierta actividad agonista (9). La naltrexona produce un bloqueo completo, reversible, de los efectos farmacológicos de los opiáceos, anulando la mayoría de sus efectos objetivos y subjetivos, incluyendo la depresión respiratoria, la miosis, la euforia y el craving (5, 8). Una dosis de 50 mg/día de naltrexona bloquea el equivalente de 25 mg de heroína endovenosa durante más de 24 horas. Dosis de 125 a 200 mg/día anulan el efecto durante más de 72 horas (10). No produce dependencia física ni psicológica y no se desarrolla tolerancia a los efectos antagonistas (11). Puede precipitar un cuadro de abstinencia, de intensidad moderada o grave, en sujetos dependientes de opiáceos.

La naltrexona produce un aumento de las concentraciones plasmáticas de las hormonas luteínica (LH), corticotrópica (ACTH) y del cortisol. Parece tener poco efecto sobre la concentración plasmática de la hormona folículoestimulante (FSH) y aumentar ligeramente la concentración de testosterona. En general es escaso el efecto sobre la hormona del crecimiento (GH) y sobre la prolactina. Todos estos datos indican que la naltrexona posee un efecto sobre el eje hipofisario-adrenal, probablemente a través de interferir la modulación endocrina producida por las endorfinas (5, 12). Tanto la naltrexona como la naloxona bloquean indirectamente el efecto de la hormona liberadora de tirotropina (TRH) sobre el tránsito gastrointestinal (8, 13). No ha sido estudiado el efecto de la naltrexona sobre la hormona antidiurética (ADH), ni sobre las secreciones gastrointestinales (8). Ninguno de estos cambios endocrinos es clínicamente significativo (12-14).

A dosis de 50 ó 100 mg la naltrexona produce, en individuos sanos, unos patrones de EEG caracterizados por ondas alfa de baja frecuencia. Se ha descrito también, a dosis normales, anorexia y pérdida de peso en algunos sujetos debido, probablemente, al proceso de antagonismo de los efectos de los péptidos opioides sobre la conducta alimentaria, ya que los descensos de endorfinas en el sistema nervioso central se han asociado con fenómenos de inanición (8).

3.2. Propiedades farmacocinéticas

La naltrexona es absorbida de forma rápida y casi completa en el tracto gastrointestinal después de su ingesta, pero sufre importantes cambios metabólicos en el proceso de primer paso por el hígado. Solo alcanza la circulación general de un 5 a un 20% de sustancia inalterada (11). Al cabo de 1 hora de la administración oral se produce la concentración plasmática máxima de naltrexona y de 6-beta-naltrexol, lo que se relaciona con los síntomas objetivos y subjetivos de abstinencia producidos por el bloqueo de los efectos de la heroína (5, 8). La concentración plasmática de naltrexona y de su principal metabolito se incrementa en función de la dosis administrada (12). No se ha descrito acumulación en tratamiento crónico (8). El inicio del efecto antagonista se produce a los 15-30 minutos de la administración, persistiendo un mínimo de 24 horas. La intensidad y duración de este efecto parece estar directamente relacionada con las concentraciones plasmáticas y tisulares del fármaco (8). La duración de la actividad antagonista parece ser dependiente de la dosis (12).

La naltrexona se distribuye ampliamente, con gran variación interindividual, durante las primeras 24 horas de la administración. De un 21 a un 28% circula ligada a las proteínas plasmáticas. No existen datos concluyentes acerca de si la naltrexona, o sus metabolitos, atraviesan la placenta o llegan a alcanzar la leche materna (8, 9, 12). Las concentraciones de naltrexona y su principal metabolito, el 6-beta-naltrexol, disminuyen siguiendo un patrón de curva bifásica durante las primeras 24 horas (8), sufriendo un proceso de glucoronido-conjugación en el hígado (5). El metabolismo de la naltrexona no es influído por la vía de administración. La naltrexona no parece inhibir ni inducir su propio metabolismo (8, 9).

La naltrexona y sus metabolitos son excretados principalmente por la orina, vía filtración glomerular (8, 12). La vida media de eliminación, oscila entre 1 y 10 horas tras la administración oral (5).

4. EFECTOS INDESEABLES

La administración de naltrexona a sujetos sanos no causa efectos indeseables valorables, ni produce alteraciones en las pruebas de laboratorio (15). En algunos estudios la incidencia de efectos secundarios ha sido comparable en los individuos que tomaban naltrexona y en los que constituían un grupo control con placebo (8, 16).

En terapéutica, y a las dosis recomendadas, los efectos indeseables son leves y suelen ceder a los pocos días de la administración (8). Ha de destacarse que para la mayor parte de estos efectos no se ha hallado una relación causal con la naltrexona (5, 8, 10, 11) pudiendo ser secundarios a la abstinencia de opiáceos o bien estar presentes antes de iniciarse el tratamiento, como resultado del abuso de tóxicos, del alcohol o de la malnutrición.

Los efectos indeseables gastrointestinales son los más frecuentes. Más del 10% de sujetos informan de dolor abdominal, naúseas y vómitos que, en algunos casos, impide la continuidad del tratamiento. Menos frecuente es la anorexia y la constipación. Raramente se han descrito diarrea, flatulencia, dolor epigástrico y pirosis (5, 8, 10). En tratamientos a dosis altas (p. ej. 300 mg) y en sujetos con historia de dependencia de alcohol o hepatitis, pueden aparecer trastornos hepatocelulares manifestados por la elevación de la concentración de enzimas hepáticos. A dosis habituales, y en períodos cortos de tiempo, no parece producir efectos hepatotóxicos en sujetos sanos. Pese a ser necesarios más estudios para demostrar los efectos de la naltrexona a nivel hepático, debe ser considerada su potencial hepatotoxicidad en pacientes drogodependientes.

Los efectos indeseables más frecuentes de la naltrexona sobre el SNC son cefaleas, trastornos del sueño, ansiedad y nerviosismo. También se ha descrito sintomatología depresiva, irritabilidad y mareos. Otros efectos menos habituales incluyen acatisia, fatiga, inquietud, susceptibilidad, confusión y disforia (10), aunque estos últimos no se confirman en voluntarios sanos (17). Se han descrito también dolores

articulares y musculares. En menos del 1% de pacientes aparecen temblores y sintomatología de hombro doloroso (5, 8).

Los efectos cardiovasculares y respiratorios son muy poco frecuentes. Pueden aparecer, en menos del 1% de los sujetos, congestión nasal, rinorrea, estornudos, dificultad respiratoria, tos, epistaxis y disnea (8). Dentro de los efectos cardiovasculares destacan flebitis, edemas, aumento de la presión diastólica y sistólica, cambios inespecíficos en el electrocardiograma, palpitaciones y taquicardía (5, 8). Se ha descrito, así mismo, la aparición de escalofrios, aumento de la sed, efectos genitourinarios como disuria y polaquiuria, trastornos oculares como visión borrosa, hipersensibilidad a la luz, quemazón ocular, aumento del lagrimeo y efectos óticos como congestión y *tinnitus* . Otros efectos más raros incluyen linfocitosis, descenso del hematocrito, aumento del apetito, fiebre, diaforesis, boca seca y dolor inguinal, erupciones cutáneas, acné, prurito y alopecia (10).

5. PRECIPITACIÓN DE UN SÍNDROME DE ABSTINENCIA A OPIÁCEOS

La ingestión accidental de naltrexona precipitará un cuadro de abstinencia grave en sujetos dependientes de opiáceos. Los síntomas suelen aparecer a los 5 minutos y durar más de 48 horas. La severidad de estos síntomas varía dependiendo del opiáceo utilizado, la dosis habitual, la duración del hábito tóxico y las características psicológicas del sujeto (8). Este cuadro se trata con agonistas alfa-2 adrenérgicos como la clonidina y la guanfacina o con medidas sintomáticas, como puede ser la atropina para los transtornos gastrointestinales (18).

6. PRECAUCIONES Y CONTRAINDICACIONES EN EL USO DE LA NALTREXONA

Dados los informes de hepatotoxicidad relacionada con la dosis, deben ser realizadas determinaciones basales de la función hepatica antes de iniciar el tratamiento con naltrexona. Es cuestionable la necesidad de descartar el uso de este fármaco en individuos adictos con evidencia mínima de transtorno hepático, ya que las concentraciones basales de enzimas hepáticos están normalmente elevadas en estos sujetos y la presencia de hepatotoxicidad a las dosis utilizadas normalmente no ha sido demostrada (15). La naltrexona está claramente contraindicada en pacientes con hepatitis aguda o insuficiencia hepática grave (3, 5, 8, 12). Se recomiendan controles analíticos regulares durante el tratamiento.

A pesar de que la naltrexona es un potente antagonista, su actividad puede ser anulada por la administración de opiáceos. El sobrepasar el bloqueo de la naltrexona puede ser necesario en pacientes que requieran, en situaciones de emergencia,

analgesia opiácea. Para ello será preciso administrar dosis de opiáceos mucho mayores de lo habitual por lo que puede provocarse una depresión respiratoria grave. Esta actuación sólo debe llevarse a cabo en un medio hospitalario con personal especializado y preferentemente con opiáceos de acción rápida. En caso de intervenciones quirúrgicas en las que sea necesaria la administración de uno de estos fármacos, la naltrexona debe retirarse al menos 48 horas antes de la intervención (8). La autoadministración de grandes dosis de heroína, en adictos en PMA que deseen experimentar nuevamente los efectos opiáceos, puede producir concentraciones séricas suficientes como para sobrepasar el bloqueo, aunque a costa del riesgo de provocar la aparición de signos y síntomas de sobredosis con parada respiratoria, colapso circulatorio y posible muerte (5, 8).

Debe advertirse a los pacientes en PMA que no les serán útiles los analgésicos opiáceos y que ante un dolor de mediana intensidad pueden utilizarse otros fármacos, como el ácido acetilsalicílico o las antiprostaglandinas. El bloqueo se extiende a otros efectos opiáceos y tampoco serán de utilidad los fármacos antitusígenos o antidiarreicos (5, 8, 11, 12). Los sujetos en PMA deben poseer una tarjeta de alerta médica que informe sobre el tratamiento utilizado.

No existen estudios concluyentes sobre la utilización de naltrexona en sujetos menores de 18 años, en embarazadas ni en mujeres lactantes, por lo cual se desconseja su uso en estos casos (5, 12). No hay experiencia en casos de sobredosis en humanos (8).

La naltrexona ha sido indicada ampliamente, sin evidencia de efectos adversos, asociada a otras medicaciones frecuentemente usadas en pacientes adictos, como el disulfiram, los antidepresivos tricíclicos, el carbonato litio o los neurolépticos. Sin embargo no han sido realizados estudios clínicos controlados sobre las posibles interacciones. Se ha informado de un aumento de la somnolencia y letargia al inicio de tratamiento con naltrexona en sujetos controlados con fenotiacinas (8).

7. UTILIDAD DE LOS PROGRAMAS DE MANTENIMIENTO CON NALTREXONA

Históricamente, la mayoría de los abordajes farmacológicos de larga duración utilizados en el tratamiento de la dependencia de opiáceos han sido poco útiles y, en algunos casos, incluso han aumentado la morbilidad del trastorno que tenían que tratar (5). El uso de los programas de mantenimiento con agonistas (metadona, LAAM) ha tenido diferentes tasas de éxito, siendo ello debido, probablemente, a la aceptación limitada que han tenido entre amplios grupos de adictos (19). La introducción de los programas de mantenimiento con antagonistas es mucho más reciente que la de los agonistas y, por tanto, su real utilidad clínica es todavía objeto de estudio y discusión.

Parece demostrado que la efectividad de los PMA está ligada a una cuidadosa selección de los pacientes y a un seguimiento apropiado (20). Por tanto, la estricta valoración de los sujetos, el uso de una correcta desintoxicación hospitalaria o am-

bulatoria, la adecuación de las pautas de inducción y la selección de los tratamientos de apoyo, son factores que contribuirán al porcentaje general de éxito del tratamiento (5).

La naltrexona como tratamiento de la dependencia de opiáceos ha sido valorada en gran número de estudios clínicos con adictos en régimen ambulatorio, en pacientes en mantenimiento con metadona y en ex-adictos ya abstinentes. Los datos no son muchas veces concluyentes, pudiendo llegar a ser contradictorios. Sin embargo, debe resaltarse el hecho de que los ensayos clínicos con drogodependientes son difíciles de llevar a cabo por la naturaleza y características de la población estudiada y por la complejidad del proceso patológico implicado. Además, junto a los problemas de recogida de sujetos, retención y seguimiento, existen los derivados de la general mala aceptación de los ensayos con placebo, lo que contribuye a la alta tasa de abandonos observada (5, 16).

7.1. Pacientes candidatos a ser incluídos en PMA

En general todos los trabajos están de acuerdo en que los mejores candidatos son los sujetos más motivados para el tratamiento (10, 21, 22, 23), con una mayor estabilidad económica y social (23, 27), con empleo (10, 21, 27, 28), mejor nivel de educación (26), casados o con pareja estable satisfactoria (28-32), con un alto nivel de ajuste psicológico (10, 21, 29, 33), menor tasa de criminalidad (26) y no consumidores de alcohol u otras drogas (34, 35). Los pacientes con situaciones externas coercitivas, en las que tienen mucho que perder, como trabajo o libertad condicional, también son buenos candidatos (6, 24, 28, 36).

Otros grupos en los que se prevé una buena evolución están constituidos por individuos con breve historia de consumo (22, 29). Adictos abstinentes, procedentes de prisión, comunidad terapéutica, u hospitalización (6, 22, 23, 37). Adictos con períodos de abstinencia largos y recaída reciente en el consumo (22, 29, 33). Adictos procedentes de mantenimiento con metadona, estabilizados a dosis bajas (22, 23, 28). Profesionales sanitarios y ejecutivos (23, 24, 35).

7.2. Tasas de retención

El principal problema de los PMA ha sido las bajas tasas de retención de pacientes que se han obtenido (Tabla 1). La media de retención en tratamiento de la mayoría de los trabajos publicados ha sido de unas 6 semanas (38, 39), aunque se han hallado tasas de retención más altas en programas con una cuidadosa selección de pacientes (20, 24, 38), con gran apoyo familiar (21, 34, 40) con terapias coadyuvantes intensivas (18, 33, 41, 42), o en programas asociados a libertad condicional que actuaba como factor externo coercitivo (36). En estos casos la media de retención oscila entre las

9 semanas (29, 43, 44), las 12-18 semanas (24, 25, 41) y las superiores a 24 semanas, en seguimientos con terapia familiar intensiva y psicoterapia conductual (18).

Tabla 1

Tasas de retención en distintos programas de mantenimiento con naltrexona

	Año	N.° pacientes	Duración media del tratamiento
Schecter y col.	previo a 1976	50	3,5 semanas
Nida	previo a 1976	65	6,0 semanas
Brahen y col.	previo a 1976	33	8,8 semanas
Greenstein y col.	1974 a 1980	242	4 semanas
Rawson y col.	1976 a 1978	43	29 semanas
Tennant y col.	posterior a 1980	160	7,3 semanas
Ling y Wesson	1980-1983	60	35 semanas
Washton	posterior a 1980	114	20 semanas
Cibin y col.	1988	46	16,7 semanas
García-Alonso y col.	1988	150	12,5 semanas
Forteza-Rei y col.	1986-1989	100	12 semanas
Schifano y Marra	1987-1989	99	17 semanas

Los abandonos son más frecuentes en las primeras fases del tratamiento, destacando el hecho de que entre un 33% y un 74% de sujetos no llegan a tomar la primera dosis de naltrexona (6, 43). El porcentaje de abandono durante el primer mes es del 40%, mejorando ostensiblemente, a partir del segundo mes, las tasas de retención (6, 44). Los sujetos que reinician el tratamiento presentan mayores tasas de retención (29). Los porcentajes descritos en pacientes en tratamiento a los 6 meses del inicio van desde el 15%, en sujetos provinentes de programas de mantenimiento con metadona, hasta el 61-74% en profesionales sanitarios y ejecutivos (24), o el 69% en sujetos a los que se asocia psicoterapia analítica (42). La mayor parte de los estudios dan porcentajes entre el 20 y el 50% (6, 34, 35). La retención de los programas de naltrexona es claramente inferior a la de los programas de mantenimiento con metadona (45).

7.3. Resultados de los programas de mantenimiento con naltrexona

La naltrexona, en general, se considera más eficaz y útil que el placebo (19), dando mejores resultados, medidos por el tiempo de abstinencia posterior, que un tratamiento exclusivamente de desintoxicación (46, 47). Los resultados del seguimiento de los sujetos en PMA varían ampliamente según los estudios, siendo los factores que más parecen influenciar la evolución de estos pacientes los mismos anteriormente reseñados en las tasas de retención, es decir, *la duración del tratamiento*, la *selección de los sujetos*, el *apoyo familiar* y las *terapias coadyuvantes* utilizadas. La duración del tratamiento es el factor crítico a la hora de valorar los resultados (40, 41, 47), coincidiendo, la mayoría de los autores, en señalar que es necesario un tratamiento mínimo de un mes para obtener buenos resultados (28, 29, 37). En el capítulo de selección de los pacientes no existe acuerdo unánime, aunque parece comprobado que los ejecutivos de clase media y los profesionales sanitarios presentan las mejores evoluciones, con porcentajes de abstinencia del 81% a los 6 meses y del 64 al 74% al año de seguimiento (24). Otras de las características importantes de los sujetos con buena evolución en PMA son alta motivación, situación afectiva, social y económica estable, ajuste psicológico, baja implicación en círculos marginales y criminales y abstinencia de otras drogas o alcohol. Se han aplicado numerosas terapias coadyuvantes en los programas de mantenimiento con naltrexona, siendo las más utilizadas la psicoterapia de apoyo, analítica, individual o grupal, las terapias conductuales y la terapia familiar. Todas ellas elevan considerablemente el número de buenos resultados en el seguimiento (33, 34, 38, 44, 48, 50).

7.4. Consumo de otros tóxicos

Durante las primeras semanas de tratamiento es frecuente que los sujetos consuman opiáceos en un intento de comprobar la eficacia del bloqueo de la naltrexona. Según diversos estudios, el porcentaje varía del 30% al 44% (6, 42, 43). Sin embargo el porcentaje total rutinario de orinas «limpias» es muy alto, entre el 80 y el 97% (6, 8, 43). El consumo de otras sustancias con capacidad adictiva no ha sido estudiado de forma exhaustiva en las muestras de sujetos en mantenimiento con naltrexona, aunque en general se considera inferior al registrado en muestras de pacientes en mantenimiento con metadona (16, 38). Algunos autores hallan un aumento importante del consumo del alcohol (6, 51) así como altos porcentajes de sujetos con consumo de cocaina, anfetaminas y ansiolíticos (20, 42).

8. PROTOCOLO DE ACTUACIÓN EN LOS PMA

8.1. Protocolo previo

a. Resulta importante que el equipo terapéutico esté familiarizado con el funcionamiento de los tratamientos con naltrexona, conociendo los fundamentos teóricos de su efecto farmacológico, indicaciones, efectos indeseables, contraindicaciones y precauciones en el uso.

b. Debe informarse detallada y exhaustivamente a los candidatos, y a sus familiares, sobre los efectos de la naltrexona y las características de todo el programa terapéutico.

c. Se entregará un cuestionario a cumplimentar por el candidato, que permita revisar los conceptos erróneos que posea sobre los PMA (34).

d. Obtención del consentimiento escrito de aceptación del tratamiento.

e. Formulación de propuestas individuales para las fases de inducción, estabilización y mantenimiento.

f. Práctica de controles de orina para detección de otros tóxicos.

g. Debe efectuarse un examen físico completo de los pacientes, junto con controles analíticos de la función hepática y renal y examen hematólogico.

h. Es recomendable mantener entrevistas periódicas regulares, al menos una vez por semana mientras se procede a la instauración del tratamiento.

i. Es recomendable realizar contratos adicionales, individualizados, contemplando situaciones especiales que puedan incidir en el seguimiento del tratamiento, como son el consumo de opiáceos, el consumo de otras sustancias tóxicas o el incumplimiento de las terapias asociadas.

8.2. Criterios de inclusión en los PMA

— Adolescentes consumidores que no sean dependientes.
— Sujetos con breve historial toxicológico (inferior a 18 meses).
— Pacientes con historia de abstinencia de larga duración y recaída reciente en el consumo.
— Sujetos abstinentes tras estancia hospitalaria, en prisión o en comunidad terapéutica. Es de destacar la utilidad de los PMA en pacientes en régimen de libertad condicional vinculada al seguimiento de estos programas.
— Pacientes procedentes de programas de mantenimiento con metadona, estabilizados a dosis bajas.
— Profesionales sanitarios y ejecutivos de clase media.

En todos los casos los candidatos deben estar fuertemente motivados para seguir el tratamiento, poseer una situación sociofamiliar estable y estar dispuestos a seguir un plan terapeutico global que incluya terapias de apoyo individuales o grupales y terapia familiar.

8.3. Criterios de exclusión

— Mujeres embarazadas o en período de lactancia.
— Sujetos menores de 18 años.
— Enfermos con afecciones somáticas graves.

— Hepatitis aguda o insuficiencia hepática.
— Pacientes con trastornos psiquiátricos graves.
— Politoxicómanos cuya droga principal de abuso no sea un opiáceo.

Los sujetos que utilizan los opiáceos como «automedicación» para aliviar la ansiedad, inhibiciones o las sensaciones dolorosas y que creen que funcionan mejor con ellos no son buenos candidatos a mantenimiento con antagonistas y sí a mantenimiento con metadona.

8.4. Tratamiento

8.4.1. Fase de inducción

La fase de inducción comprende el período de desintoxicación opiácea y el inicio de la administración de naltrexona (Tabla 2). No existe acuerdo respecto a si es más efectivo realizar la desintoxicación en régimen hospitalario o ambulatorio. Se considera que la inducción hospitalaria tiene una mayor retención inicial, pero esa ventaja relativa no se mantiene con el tiempo (18, 22, 52). Parece que a las 4 semanas se iguala la retención e incluso aumenta en el grupo ambulatorio. Este fenómeno puede deberse a varias causas de entre las que destaca el que los sujetos en régimen de ingreso para desintoxicación eligen el programa de antagonistas de forma impulsiva, sin suficiente motivación, lo que implica que es más fácil que abandonen al poco tiempo. Otro factor a tener en cuenta es que la mayor dificultad de la desintoxicación ambulatoria selecciona a los sujetos más motivados para el tratamiento (18, 43).

Tabla 2

Recomendaciones a seguir en el proceso de inducción con naltrexona.

a. Es aconsejable efectuar la desintoxicación con agonistas alfa-adrenérgicos o mediante tratamiento sintomático. Se desaconseja el uso de agonistas opiáceos.

b. Para comenzar la inducción debe existir una abstinencia de opiáceos de al menos 5 días en el caso de adicción a la heroína y de 10 en el caso de metadona o dextropropoxifeno.

c. Debe realizarse una prueba con un antagonista de acción corta (0,8 mg. de naloxona s.c.) repitiéndola 24 ó 48 horas después si existen signos de abstinencia. No debe iniciarse la toma de naltrexona hasta que la prueba sea negativa.

d. La primera toma de naltrexona no debe ser superior a 50 mgs.

La clonidina aparece como el fármaco más aconsejable para efectuar la desintoxicación, preparando el paso de un agonista opiáceo a un antagonista (18, 53). La variante clonidina-naltrexona (explicada con más detalle en otro capítulo de este mismo libro) acorta el tiempo necesario para iniciar la naltrexona a unos 3 días, sea cual sea el opiáceo utilizado (18).

Una vez finalizado el proceso de desintoxicación deberá asegurarse un período libre de opiáceos que oscila entre 5 y 10 días, en función de si el opiáceo utilizado era de corta (heroína) o larga (metadona) duración (5, 8, 20). Previamente al inicio de la administración de naltrexona será necesario efectuar una prueba con naloxona (5, 8, 20, 22, 41) con el fin de poder asegurar que el paciente no está realmente consumiendo opiáceos y que no desarrollará, con la naltrexona, un cuadro de abstinencia que, por las características del antagonismo opiáceo resultante, sería intenso, peligroso y de larga duración.

La prueba de naloxona consiste en la administración subcutánea de 0,8 mg de este antagonista y la observación de la posterior posible aparición de un síndrome de abstinencia (22, 41) que, en el caso de la pequeña dosis de naloxona administrada, será de corta duración y en general no requerirá tratamiento. Si aparece un síndrome de abstinencia deberá posponerse el inicio del tratamiento con naltrexona y repetirse la prueba después de 24 horas. En algunas ocasiones la naloxona no desencadena ningún síntoma y la primera administración de naltrexona ocasiona un síndrome de abstinencia moderado (18). En estos casos la administración de ansiolíticos, antiespasmódicos o de clonidina a la dosis de 0,1-0,3 mg suele atenuar la sintomatología (18, 43). Como regla general, es preciso ser cautos con la primera administración de naltrexona, ya que la precipitación de un cuadro de abstinencia puede conllevar el abandono del paciente.

Una vez superada la prueba de la naloxona, se inicia la inducción de naltrexona durante un período de aproximadamente 6 días, iniciándose con dosis de 12,5 a 25 mg y aumentándose gradualmente hasta 50, 100, 150 ó 200 mg, según la pauta establecida de seguimiento. Es en este período en el que se producen las tasas de abandono más elevadas (6, 43).

En el caso de que el paciente no respete, o no tome, la dosis de naltrexona durante 5 ó más días, deberá pasar un control de naloxona antes de reanudar el tratamiento. Tras el abandono de más de 15 días debe considerarse el tratamiento interrumpido y el paciente deberá reiniciar el protocolo desde el principio.

8.4.2. Fase de estabilización

La estabilización del paciente se desarrolla en un período de 2 a 6 semanas, siendo en esta fase, después de la de inducción, donde se producen el mayor número de abandonos. Algunos autores han comunicado cifras de abandonos durante las primeras cuatro semanas del 40 al 60% (43). Aumenta la retención, un mayor apoyo psicosocial y un equipo terapeutico experimentado (38).

En esta fase se recomienda que la medicación sea administrada al paciente por el equipo terapéutico, aunque posteriormente y dependiendo de la evolución, puede ser administrada por un familiar cercano. Las propuestas más habituales de dosificación son las tres siguientes:

— 50 mg de naltrexona diarios.
— 100 mg lunes, 100 mg miércoles y 150 mg viernes.

— 150 mg lunes y 200 mg jueves.

La mayor parte de los sujetos, hasta el 80%, refiere una disminución significativa del deseo de consumir opiáceos (craving), siendo este sensiblemente inferior al que estaban acostumbrados a experimentar en anteriores periodos de abstinencia (52). Esta disminución parece relacionarse con la conciencia de la no disponibilidad farmacológica de los opiáceos, por el bloqueo de los receptores (23).

Es importante al inicio del tratamiento mantener controles de orina frecuentes (semanales), por la posibilidad de que aparezca un consumo de otras sustancias. Si hay un consumo excesivo de alcohol, que parece ser de mal pronóstico, deberá valorarse la utilización de fármacos aversivos como el disulfiram o la cianamida cálcica.

Durante este período, casi la mitad de los sujetos presentan, al menos, un control de opiáceos positivo, como muestra de su deseo de comprobar el antagonismo farmacológico inducido por la naltrexona (42, 43). Sin embargo, posteriormente el número de orinas libres de opiáceos se mantiene. La irregularidad en acudir a las tomas de naltrexona suele preceder al abandono total del tratamiento (43).

8.4.3. Fase de mantenimiento

Se considera que un paciente entra en la fase de mantenimiento a partir del segundo mes de seguir el tratamiento con naltrexona de forma continuada. En esta fase se producen menos abandonos. Durante la fase de mantenimiento es imprescindible el seguimiento del estado orgánico del paciente, con exploraciones físicas regulares y controles analíticos de la función hepática, renal y hematológica con intervalos máximos de 6 meses. Deben valorarse sistemáticamente los efectos indeseables del tratamiento y valorar su suspensión inmediata si son graves (p. ej., aumento de las transaminasas superior al triple de las cifras normales). También es necesario el examen psicopatológico continuado de los pacientes, pues son relativamente frecuentes los trastornos afectivos y ansiosos que pueden interferir en el seguimiento y evolución del tratamiento.

Dado que la prescripción de un antagonista no modifica, por sí mismo, los posibles problemas intrapsíquicos, interpersonales, o sociales de los pacientes y constituye, sin embargo, una magnífica ayuda para que los profesionales puedan incidir terapéuticamente en el sujeto, durante este período deben instaurarse, de forma reglada, un conjunto de apoyos psicosociales y tratamientos psicoterapéuticos especialmente diseñados para el paciente, con el fin de intentar modificar las conductas relacionadas con el consumo de drogas y mejorar las relaciones interpersonales y su adaptación social.

8.5. Duración del tratamiento

Se suele proponer un período aproximado mínimo de 6 meses. La duración puede oscilar entre pocos meses para un individuo abstinente durante un largo período y con una recaida reciente, hasta años en sujetos con historia de frecuentes recaídas.

Algunos autores recomiendan tratamientos muy breves en sujetos abstinentes en periodos de gran estrés psicosocial. En general suele programarse un tiempo de mantenimiento inicial de entre 6 meses y 1 año de duración (54).

9. PERSPECTIVAS FUTURAS DEL TRATAMIENTO CON ANTAGONISTAS OPIÁCEOS

El mantenimiento con fármacos agonistas como la metadona ha sido uno de los procedimientos más utilizados, aunque con escasa capacidad resolutiva, en el tratamiento de la dependencia a opiáceos. La introducción de los programas de mantenimiento con antagonistas ha posibilitado la ampliación del espectro terapéutico en una enfermedad tan extremadamente grave y de tan difícil solución que, progresivamente, se la va etiquetando de crónica y recidivante. Estos dos tipos de tratamiento no deben ser observados como antagónicos, sino que representan cada uno de ellos una ayuda específica para diferentes pacientes o para un mismo paciente en diferentes momentos de su evolución (tabla 3), debiendo aceptarse el hecho de que mientras no se encuentren nuevos abordajes terapéuticos más efectivos, seguirán siendo dos recursos básicos en el esfuerzo para conseguir el abandono de consumo de opiáceos ilegales por parte de pacientes especialmente seleccionados.

Tabla 3

Comparación de los programas de mantenimiento con metadona y naltrexona

METADONA	NALTREXONA
Mayor número de sujetos interesados (20-25%)	Menos sujetos interesados (5-10%)
Mecanismo de bloqueo: tolerancia cruzada	Mecanismo de bloqueo: antagonismo competitivo
Mayor retención	Menor retención
Dificultad para conseguir la abstinencia	Facilidad para mantener la abstinencia
Disminución de la criminalidad. Mayor integración social	No hay datos suficientemente constrastados
Mayor consumo de otras sustancias tóxicas	Menor consumo de otras sustancias tóxicas (resultados a ampliar)

Adaptado de KLEBER (23).

Podría esperarse que en un futuro próximo el número de pacientes susceptibles de beneficiarse de los PMA aumentase con el desarrollo de nuevos fármacos antagonistas. Sin embargo, en estos momentos es evidente que este tipo de tratamiento

parece presentar unas claras limitaciones en su efectividad respecto de la población adicta en general siendo, no obstante, de gran utilidad en determinados grupos de pacientes. Por ello, los equipos terapéuticos en drogodependencias deberán ir delimitando, cada vez con mayor precisión, los factores que influyen en la respuesta positiva a los PMA, intentando evitar, al mismo tiempo, el prescribirlos de forma no adecuada, dado que siendo un tratamiento no exento de riesgos, acostumbra a crear grandes expectativas en los pacientes y sus familias que, al no cumplirse, dificultan la implantanción de otros abordajes terapéuticos, quizás más clásicos y menos populares actualmente que los PMA, pero globalmente más efectivos.

BIBLIOGRAFIA

1. MARTIN WR, GORODSTAKY CW, MCCLANE TK. A proposed method for ambulatory treatment of narcotic addicts using a long-acting orally effective narcotic antagonist, cyclazocina: an experimental study, presented to Committee on Problems of Drug Dependence, National Research Council, 1965.
2. WIKLER A. Conditioning factors in opiate addiction and relapse. In: DN Wilner, GG Kassenbaum eds. Narcotics. McGraw Hill, New York, 85-100, 1965.
3. O'BRIEN ChP, CHILDRESS AR, MCLELLAN AT, TERNES J, EHRMAN RN. Use of naltrexone to extinguish opioid-conditioned responses. J Clin Psychiatry, 45:53-56, 1984.
4. JULIUS D. NIDA'S naltrexone research program. In: D. Julius, P. Renault eds. Narcotic antagonists: Naltrexone. NIDA Monograph. Washington, 9:5-11, 1976.
5. GONZÁLEZ JP, BROGDEN RN. Naltrexone: a review. Drugs 35:192-213, 1988.
6. National Research Council Committee on Clinical Evaluation of Narcotic Antagonists Report. Clinical evaluation of naltrexone treatment of opiate-dependent individuals. Arch Gen Psychiatry 35:335-340, 1978.
7. BRAHEN LS, CAPONE T, WIECHERT V, DESIDERIO D. Naltrexone and cyclazocine. A controlled treatment study. Arch Gen Psychiatry. 34:1181-1184, 1977.
8. Mc EVOY GK. ed. AHFS Drug Information. American Society of Hospital Pharmacists. Bethesda, 1113-1119, 1990.
9. MEYER MC, STRAUGHN AB, WAI LO M, SCHARY WL, WHITNEY ChC. Bioequivalence, dose-proportionality, and pharmacokinetics of naltrexone after oral administration. J Clin Psychiatry 45:15-19, 1984.
10. SCHECTER AJ, FRIEDMAN JG, GROSSMAN DJ. Clinical use of naltrexone (EN-1639 A) PART I: Safety and efficacy in pilot studies. Am J Drug and Alcohol Abuse 1:253-269, 1974.
11. O'BRIEN ChP, GREENSTEIN R, TERNES J, WOODY GE. Clinical pharmacology of narcotic antagonists. Annals New York Academy of Sciences 311:232-240, 1978.
12. JAFFE JH, MARTIN WR. Opioid analgesics and antagonists. In: A. Goodman, LS. Goodman, A. Gilman eds. The pharmacological basis of therapeutics, 6.ª edición. Mc. Millan Publishing CO INC. New York, 521-525, 1980.
13. ATKINSON RL. Endocrine, and metabolic effects of opiate antagonists. J Clin Psychiatry 45:20-24, 1984.
14. O'BRIEN ChP. Summary. J Clin Psychiatry 45:57-58, 1984.
15. BAHEN LS, CAPONE TJ, CAPONE DM. Naltrexone: lack of effect on hepatic enzymes. J Clin Pharmacol 28:64-70, 1988.
16. SAN L, POMAROL G, PERI JM, OLLE JM, CAMI J. Follow-up after six month maintenance on naltrexone versus placebo in heroin addicts. Br J Addiction 86:983-990, 1991.
17. MALCOLM R, O'NEIL PM, VON JM, DICKERSON PC. Naltrexone and dysphoria: a double-blind placebo controlled trial. Biol Psychiatry 22:710-716, 1987.
18. KLEBER HD, KOSTEN TR. Naltrexone induction: Psychologic and Pharmacologic Strategies. J. Clin Psychiatry 45:29-38, 1984.
19. PERSTON KL, BIGELOW GE. Pharmacological advances in addiction treatment. Int J Addiction 20:845-867, 1985.
20. GINZBURG HM. Naltrexone: Its clinical utility. NIDA Treatment Research Report. US Depart Health Human Services, Bethesa, 5-22, 1984.

21. Herridge P, Gold MS. Pharmacological adjunts in the treatment of opioid and cocaine addicts. J Psychoactive Drugs 20:233-242, 1988.
22. Renault PF. Treatment of heroin-dependent persons with antagonists: current status. In: RE Willette, G. Barnett eds: Naltrexone. Research Monograph, NIDA. Washington, 28:11-22, 1980.
23. Kleber HD. Naltrexone. J Sust Ab Treat 2:117-122, 1985.
24. Washton AM, Pottash AC, Gold MS. Naltrexone in addicted bussiness executives and physicians. J Clin Psychiatry 45:39-41, 1984.
25. Cibin M, Gentile N, Ferri M, Gallimberti L. Naltrexone e prevenzione della recaduta nella dipendenza da oppiacei. Una esperienza italiana. Minerva Psichiatry, 30:93-98, 1989.
26. Parwatikar S, Crawford JV, Nelkupa JV, de Gracia, C. Factors influencing success in an antagonist treatment program. In: D. Julius, P. Renault eds. Narcotic antagonists: Naltrexone. NIDA Monograph. Washington, 9:77-81, 1976.
27. Schifano F, Marra R. Naltrexone for heroin addiction: encouraging results from Italy. Int J Clin Pharmacol Ther Toxicology 28:144-146, 1990.
28. Greenstein RA, Evans BD, McLellan AT, O'Brien ChP. Predictors of favorable outcome following naltrexone treatment. Drug Alcohol Dep 12:173-180, 1983.
29. Resnick RB, Washton AM. Clinical outcome with naltrexone. In: B. Kissin, JH. Lowinson, RB. Millman eds. Recent developments in chemotherapy of narcotic addiction. Annals New York Academy of Sciences 311:241-247, 1978.
30. Hurzeler M, Gewirtz D, Kleber H. Varying clinical contexts for administering naltrexone. In: D. Julius, P. Renault eds. Narcotic antagonists: Naltrexone. NIDA Monograph. Washington, 9:48-66, 1976.
31. Meyer RE, Randell M, Barrington C, Mirin S, Greenberg I. Limitations of an extinction approach to narcotic antagonist treatment. In: D. Julius, P. Renault eds. Narcotic antagonist: Naltrexone. NIDA Monograph. Washington, 9:123-125, 1976.
32. Resnick RB, Fink M, Freedman AM. A cyelasocine typology in opiate dependence. Am J Psychiatry 126:1256-1260, 1970.
33. Resnick RB, Washton AM, Stone-Washton N. Psychotherapy and naltrexone in opioid dependence. In: Harris LS. ed. Problems of drug dependence, 1980. NIDA Research Monograph. Rockville, 34:109-115, 1981.
34. Forteza-Rei J, Mestre L, Serra J, Gallo J, Altes J. Nuestra experiencia en 100 tratamientos con naltrexona. Adicciones 1:83-95, 1989.
35. Ling W, Wesson DR. Naltrexone treatment for addicted health-care professionals: a collaborative private practice experience. J Clin Psychiatry 45:46-48, 1984.
36. Bahen LS, Henderson RK, Capone T, Kordal N. Naltrexone treatment in a jail-work-release program. J Clin Psychiatry 45:49-52, 1984.
37. O'Brien ChP, Greenstein RA. Treatment aprroaches: opiate antagonists. In: Lowinson JH, Ruiz P, eds. Substance abuse: clinical problems and perspectives. Baltimore, 403-407, 1981.
38. Tennant FS, Rawson RA, Cohen AJ, Mann A. Clinical experience with naltrexone in suburban opioid addicts. J Clin Psychiatry 45:42-45, 1984.
39. Bradford HA, Hurley FL, Golondyzowski O. Interim report on clinic intake and safety data collected from 17 NIDA funded naltrexone studies. In: D. Julius, P. Renault eds. Narcotic antagonists: Naltrexone. NIDA Monograph. Washington, 9: 163-171, 1976.
40. Grey C, Osborn E, Reznikoff M. Psychosocial factors in outcome in two opiate addiction treatments. J of Clin Psychology 42:185-189, 1986.
41. García-Alonso F, Gutiérrez M, San L, Bedate J, Forteza-Rei J, Rodríguez Artalejo F, Palop R, López-Alvarez M, Pérez de los Cobos JC, Cami J. A multicenter study to introduce naltrexone for opiate dependence in Spain. Drug Alcohol Dep 23:117-121, 1989.
42. Szerman N. Antagonistas opiáceos-Psicoterapia analítica. Una combinación posible. Rev Esp Drogodep 13:277-286, 1988.
43. Greenstein RA, Arndt IC, McLellan AT, O'Brien ChP, Evans B. Naltrexone: A clinical perspective. J Clin Psychiatry 45:25-28, 1984.
44. Capone T, Brahen L, Condren R, Kordal N, Melchionda R, Peterson M. Retention and outcome in a narcotic antagonist treatment program. J Clin Psychology 42:825-833, 1986.
45. Osborn E, Grey C, Reznikoff M. Psychosocial adjustment, modality choice, and outcome in naltrexone versus methadone treatment. Am J Drug Alcohol Abuse 12:383-388, 1986.
46. Rawson RA, Washton AM, Resnick RB, Tennat FS. Clonidine Hydrochoride detoxification from methadone treatments: the value of naltrexone aftercare. In: Harris LS. ed. Problems of drug dependence, 1980. NIDA Research Monograph. Rockville, 34:101-108, 1981.
47. Wikler A. Opioid dependence. Mechanisms and treatment. Plenum Press. New York, 219-248, 1980.
48. Rawson RA, Tennant FS Jr. Five-years follow-up of opiate addicts with naltrexone and behaviour therapy. NIDA Research Monograph 49:289-295, 1984.
49. Anton RF, Hogan I, Jalali B, Riordan CE, Kleber HS. Multiple family therapy and naltrexone in the treatment of opiate dependence. Drug Alcohol Dep 8:157-168, 1981.
50. Brewer C. Combining pharmacological antagonists and behavioural psychotherapy in treating addictions. Why it is effective but unpopular. Br J Psychiatry 157: 34-40, 1990.

51. López Ibor JJ, Pérez de los Cobos JC, Ochoa E, Hernández M. Tratamiento de mantenimiento de la dependencia a opiáceos en una clínica de naltrexona. Actas luso Esp Neurol Psiquiatría Cienc Afines (Spain) 18:296-305, 1990.
52. Kosten TR, Kleber HD. Strategies to improve compliance with narcotic antagonists. Am J Drug Alcohol Abuse 10:249-266, 1984.
53. San L. Evaluación de la eficacia de los agonistas alfa-adrenérgicos en la desintoxicación rápida de heroinómanos. Tesis doctoral. Universidad autónoma de Barcelona. Facultad de Medicina, 85, 1988.
54. San L. La Naltrexona. Med Clin (Barc) 88:556-558, 1987.

10. DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS Y PSICOPATOLOGÍA CONCOMITANTE

J. PÉREZ DE LOS COBOS, M. CASAS.

1. INTRODUCCIÓN

Las drogodependencias poseen una psicopatología específica y otra concomitante. Para referirnos a la segunda es necesario delimitar con exactitud la primera ya que han sido confundidas en ocasiones.

La psicopatología específica de las drogodependencias nos permite caracterizar y distinguir esta alteración del resto de los trastornos mentales. La psicopatología concomitante, de acuerdo con el significado de este adjetivo, acompaña u obra juntamente con la alteración específica. Tal acción conjunta de la drogodependencia más el trastorno añadido, se presenta muy frecuentemente. Por lo tanto, resulta evidente la importancia de abordar los trastornos concomitantes en el tratamiento de las toxicomanías.

2. PSICOPATOLOGÍA ESPECÍFICA DE LAS DROGODEPENDENCIAS

El borrador de la CIE-10 (1) resume esta psicopatología del siguiente modo:

«Un patrón de fenómenos fisiológicos, comportamentales y cognitivos en el que el consumo de una droga o tipo de drogas adquiere una prioridad más alta para un individuo que cualquier otro tipo de los comportamientos que tuvieron en el pasado

un valor más elevado. La manifestación característica del síndrome de dependencia es el deseo (a menudo fuerte y a veces insuperable) de ingerir drogas».

Esta definición centra el problema de las drogodependencias en la existencia de un cambio o transformación de áreas muy significativas de la personalidad. Tal transformación puede ser descrita partiendo de la base de que todas las personas tenemos unas motivaciones más importantes que otras. Este hecho determina un particular estilo de vida y también la afiliación a aquellos grupos que comparten una prioridad de intereses. En este sentido Maslow (2) propone, siguiendo un criterio jerárquico, el orden de motivaciones o necesidades que se recoge en la Tabla 1. La definición de la CIE-10 establece que una nueva necesidad va ascendiendo puestos en el orden de motivaciones de Maslow. La nueva necesidad consiste en el deseo de consumir drogas. Según este concepto el Síndrome de Dependencia de Sustancias Psicoactivas, como otras alteraciones mentales, no es un trastorno estático sino que alberga en su interior la tendencia a la progresión.

Tabla 1

Jerarquía de necesidades de MASLOW (2)

a. Necesidad de seguridad.
b. De afecto y pertenencia a un grupo.
c. De preservar la propia estimación.
d. De información y saber.
e. De comprender el mundo.
f. De gozar la belleza.
g. De encontrase y realizarse a sí mismo.

El progresivo ascenso del deseo de consumir drogas puede apreciarse en la biografía de las personas que sufren una toxicomanía. Primero se pierde el deseo de información y saber (Tabla 1), más tarde surgen acciones incompatibles con una consideración positiva por parte de los demás, lo que contribuye a menoscabar la propia estimación. La familia, posteriormente, refiere con estupefacción que el paciente, por su actitud, parece otra persona y que ha vendido algunas de las pertenencias más apreciadas de los hermanos para conseguir dinero. En este punto el deseo de consumir drogas es más importante que el deseo de afecto y pertenencia a un grupo pero el síndrome de dependencia aún puede progresar más y predominar sobre la necesidad de seguridad, si incluímos en esta necesidad el deseo de preservar la propia salud. El siguiente caso, de características muy acentuadas, puede ser ilustrativo.

Caso 1: A.G., de 25 años, dependiente de heroína, se encontraba ingresado por endocarditis bacteriana. Su situación revestía una extrema gravedad y él conocía la importancia de realizar un tratamiento adecuado en condiciones de reposo absoluto. Sin embargo, a las pocas horas de su ingreso, abandonó la mascarilla de oxígeno, puso una pinza de ropa en su drenaje torácico y abandonó el hospital durante unas horas para consumir heroína. Sus familiares e incluso el personal sanitario expresaban despues su incapacidad para comprender su conducta.

La dificultad de comprensión por parte del personal sanitario del descrito, tiene su origen en que resulta difícil entender a las personas que poseen motivaciones que no se comparten. Sobre todo cuando la motivación que resulta ajena posee más importancia que preservar la salud. Los médicos, en estos casos, nos sentimos desconcertados ya que nuestra relación con los enfermos se basa en que éstos desean evitar el sufrimiento o la enfermedad por encima de cualquier otra consideración personal.

Hasta aquí se ha descrito lo que caracteriza a una drogodependencia *per se*. Por lo tanto los trastornos que se refieren a continuación no son necesarios para efectuar el diagnóstico de toxicomanía.

3. PSICOPATOLOGÍA CONCOMITANTE EN LA DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS

3.1. Prevalencia de los trastornos concomitantes

En la dependencia de opiáceos existe una elevada prevalencia de trastornos mentales concomitantes (Tabla 2). Según ROUNSAVILLE y cols. (3) sólo el 13 % carecen de un trastorno concomitante mientras que el 52% sufre al menos dos. Para KHANTZIAN y TREECE (4) el 65% sufría además un trastorno de personalidad y el 77% otro trastorno mental. Cuando se estudian muestras de pacientes psiquiátricos sin distinción de diagnósticos, tales hallazgos se confirman (5). Lo mismo ocurre cuando la muestra se extrae de la población general (6).

Tabla 2

Prevalencia de los trastornos concomitantes.

	N	Criterio diagnóstico	Prevalencia (%) Total	Puntual
ROUNSAVILLE y col. (1982b)	533	RDC	86,9	70,3
KHANTZIAN y TREECE (1985)	133	DSM-III	93.0	—

3.2. Explicaciones para la elevada prevalencia de trastornos concomitantes

La primera (véase tabla 3) consiste en suponer que los dependientes de opiáceos muestran en sus antecedentes una sobrecarga de trastornos mentales. Está muy extendida la hipótesis de que la drogodependencia siempre asienta sobre algún tipo de psicopatología.

Sin embargo, según el estudio retrospectivo de ROUNSAVILLE y col. (7), en el 45% de los casos el uso de opiáceos surge sólo por la presión de grupo y por las propiedades adictivas de esta droga. En el 24% se produce sobre la base de una personalidad antisocial y en el 31% por psicopatología previa de otro tipo.

Con el tiempo, esta heterogeneidad psicopatológica que existe al inicio de la drogodependencia experimenta una unificación progresiva (8). La heroinomanía, la depresión, el alcoholismo y el trastorno antisocial de la personalidad tienden a reunirse en una misma biografía. La presencia inicial de cualquiera de estos cuatro elementos puede acabar determinando la presentación de alguno de los otros y a veces de todos.

De este planteamiento se ha derivado, en gran parte, la hipótesis de la «automedicación» (9, 10, 11). Esta hipótesis defiende que el consumo de opiáceos se inicia para combatir un sufrimiento preexistente. Este habría surgido por una disfunción del sistema opioide (12) susceptible de corrección mediante el aporte de sustancias exógenas. Si se le da la vuelta a este razonamiento nos encontramos con otra de las explicaciones propuestas (tabla 3). El aporte de opiáceos extraños al organismo produce una alteración en los sistemas funcionales de los opioides endogenos. Esta alteración del SNC sería causa de que surgiesen trastornos mentales orgánicos sin antecedentes previos.

Tabla 3

Explicaciones de la elevada presencia de trastornos concomitantes.

a. Los dependientes de opiáceos presentan una elevada tasa de trastornos mentales antes de consumir drogas.

b. La acción biológica de los opiáceos sobre el SNC.

c. El estilo de vida que conlleva la drogodependencia propicia la aparición de otros trastornos.

d. La drogodependencia acarrea enfermedades somáticas que a su vez originan trastornos mentales.

Los opiáceos exógenos poseen acción antidepresiva y ansiolítica con disminución de la ideación suicida y reducción de las ideas paranoides y los impulsos agresivos (13,14). Estos efectos se constatan con asiduidad sólo a corto plazo. A medio plazo, por el contrario, el consumo continuado es fuente de nueva psicopatología (15) pero si se consideran períodos tan prolongados de tiempo como seis años se observa que la psicopatología de los heroinómanos tiende a estabilizarse (16, 17). Con estos datos no puede extrañar que QUINCEY (18) al referir sus célebres experiencias como comedor de opio establezca en su libro la siguiente sucesión de capítulos: «Los placeres del opio», «Introducción a los dolores del opio», «Los dolores del opio».

Por otra parte también se aduce que la progresión, en la jerarquía de necesidades, del deseo de consumo entraña un cúmulo de vicisitudes y carencias que pone a prueba la estabilidad psicológica de la persona. Entre tales vicisitudes está la experiencia de enfermedad que en nuestros días reviste características dramáticas por

la aparición del SIDA. Este padecimiento no sólo supone un acontecimiento estresante de primera magnitud, sino que también origina, en muchos casos, trastornos mentales orgánicos (tabla 3).

3.3. Dificultades existentes para la detección de los trastornos concomitantes.

La primera dificultad consiste en adscribir etiológicamente cada uno de los síntomas presentes. La astenia, por ejemplo, puede deberse a una depresión, a una hepatitis o al mismo síndrome de abstinencia a opiáceos. Como solución, suele recomendarse eludir este juicio discriminativo y establecer todos los diagnósticos posibles. En consecuencia no se realizan distinciones entre fenómenos primarios y secundarios ni se consideran criterios diagnósticos de exclusión (tabla 4).

Tabla 4

Dificultades existentes para detectar trastornos concomitances.
a. La filiación de los síntomas presentes.
b. La distinción entre trastornos primarios y secundarios.
c. La elección del momento más oportuno para la evaluación clínica.
d. La interrupción de la observación clínica por episodios de intoxicación o abstinencia.
e. El carácter no descriptivo sino etiológico de los conceptos de intoxicación y abstinencia.
f. La actitud de los profesionales hacia los drogodependientes.

La segunda dificultad reside en que el trastorno concomitante debe persistir durante un período significativo de tiempo para ser considerado como tal. El problema surge cuando la sucesión de episodios de intoxicación y abstinencia impide la observación continuada. Por ello es preciso elegir el momento más oportuno para la evaluación clínica del paciente, que acostumbra a ser cuando se mantiene en una situación, ya sea de abstinencia o de intoxicación, estable. En la dependencia de opiáceos caben muchas posibilidades diferentes de estilo de vida y de estado funcional del SNC. En la tabla 5 se enumeran algunas de estas situaciones. A cada una de ellas corresponden, como puede suponerse, diferentes frecuencias y presentaciones de trastornos concomitantes.

La tercera dificultad consiste en diferenciar los cuadros de intoxicación y abstinencia de determinados trastornos mentales (tabla 4). Este problema surge por el hecho de que los conceptos de intoxicación o abstinencia no nos remiten a una fenomenología sino a una etiología. El resto de los transtornos mentales orgánicos, (consúltese, por ejemplo, el manual DSM-III R) (19) describen un estado psicopatológico. Pero como intoxicación y abstinencia se refieren al consumo de sustancias

puede ocurrir que se olvide que la intoxicación por alcohol es en la mayoria de los casos un delirium o un cuadro confusional de poca intensidad (20) y que la abstinencia de opiáceos es equiparable a un trastorno de ansiedad.

Tabla 5

Variedades de estados por intoxicación y abstinencia de opiáceos.

a. Intoxicación aguda sin drogodependencia (sin tolerancia).

b. Intoxicación de intensidad variable en un sujeto dependiente que se abastece en el mercado negro.

c. Intoxicación constante durante el mantenimiento con metadona.

d. Abstinencia inmediata.

e. Abstinencia tardía.

f. Abstinencia en tratamiento de mantenimiento con antagonistas (naltrexona).

Por último, la actitud del profesional que evalúa la psicopatología puede influir notoriamente en la detección de estos trastornos. En general los médicos que no se dedican al campo de las toxicomanías suelen englobar toda la psicopatología de los heroinómanos dentro de un trastorno de personalidad. Ello se asocia habitualmente con una actitud de nihilismo terapéutico.

3.4. Importancia de la psicopatología concomitante

Cuando la psicopatología específica y la concomitante coinciden, independientemente de cual es la dominante o la que surgió antes, se producen problemas de manejo del paciente. La mayoría de las altas voluntarias que se registran en los hospitales y la mitad de las urgencias psiquiátricas son demandadas por este tipo de enfermos (21).

Además, la psicopatología concomitante puede estar en el origen del desarrollo de la dependencia como se comentó anteriormente en relación con la hipótesis de la automedicación (tabla 6). En estos casos se supone que el paciente buscó una solución para su estado ansioso o depresivo. De acuerdo con esta hipótesis de trabajo, la elección de la droga no seria al azar sino que se elegiría la sustancia más idónea para aliviar cada tipo de psicopatología. Sin embargo, la disponibilidad de la droga parece ser un factor de mucho más peso para tal elección (22).

Una vez establecida la dependencia se considera que la severidad de la psicopatología concomitante se encuentra en relación con las posibilidades de éxito terapéutico (17, 23). Una línea de investigación muy importante consiste en valorar las posibilidades de trastorno añadidos a la drogodependencia como factores predictores del resultado de los tratamientos de deshabituación indicados. Estos trata-

mientos son muy prolongados y costosos por lo que resulta evidente la importancia de poder saber, a priori, si los heroinómanos con personalidad antisocial, por ejemplo, se benefician preferentemente, de programas con antagonistas opiáceos o del ingreso en una Comunidad Terapéutica (tabla 6).

Tabla 6

Aspectos de la drogodependencia relacionables con los trastornos concomitantes.

a. Génesis del trastorno.
b. Elección del tipo de droga.
c. Pronóstico: evolución y recidivas.
d. Elección y respuesta a los tratamientos.
e. Identificación de subgrupos.

3.5. Trastornos concomitantes más frecuentes

Los trastornos concomitantes que se presentan con mayor frecuencia en el trastorno por dependencia de opiáceos son los siguientes (24):

a. Personalidad antisocial.
b. Depresión.
c. Dependencia de alcohol.
d. Trastornos de ansiedad.

En este grupo, deberían incluirse también los trastornos psicóticos ya que resultan de gran interés práctico y su presencia ha aumentado en relación con la infección causada por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) (25).

Aunque se presenten como apartados independientes en el texto debe tenerse en cuenta que en la práctica estos trastornos se entremezclan de modo muy complejo (26). Existen asociaciones estadísticamente significativas entre depresión y alcoholismo, depresión y trastornos de personalidad y, por último, entre alcoholismo y trastornos de personalidad (3).

Incluimos en este listado los cuatro trastornos más frecuentes, tratados de modo homogéneo y pragmático. No obstante, debe tenerse en cuenta que el primero de ellos (personalidad antisocial) posee unas características patogénicas, sociogénicas, y patocrónicas muy acusadas, que la distinguen de las otras tres. Debido a ello la relación entre la personalidad antisocial y la adicción a opiáceos, tendrá un tratamiento singular y ampliado en el capítulo 11 de esta obra.

4. PERSONALIDAD ANTISOCIAL Y DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS

4.1. Prevalencia del trastorno concomitante

El 54% de los dependientes de opiáceos reunen criterios DSM-III para el diagnóstico de trastorno antisocial de la personalidad. Pero sólo en la mitad de los casos existe esta personalidad con anterioridad al consumo de opiáceos (3). Esta relación

tan intensa entre los dos trastornos tambien se comprueba en muestras de población general (81). Para el conjunto de la muestra de dependientes de opiáceos se aprecia que las conductas delictivas surgen durante los períodos de consumo y tienden a remitir durante la abstinencia mantenida (82).

4.2. Delimitación de los conceptos de dependencia y trastorno de personalidad

La asociación psicopatológica que nos ocupa en este apartado constituye un fenómeno tan llamativo que ni siquiera los psiquiatras se sustraen a su impacto. De modo que en las definiciones del trastorno por uso de sustancias del DSM-III se incluyeron todo tipo de conductas antisociales (83). Así, para diagnosticar abuso de sustancias era necesario que existiese un deterioro social o laboral que incluía el incumplimiento de obligaciones con amigos y familiares, la expresión inadecuada de sentimientos agresivos, peleas, conducta criminal para la obtención de dinero, dificultades legales y faltas en el trabajo o la escuela.

Esta orientación, totalmente corregida en la revisión del DSM-III (DSM-III-R), planteaba un solapamiento sintomatológico entre drogodependencia y personalidad antisocial. O lo que es lo mismo confundía, psicopatología específica y concomitante. No todos los dependientes de opiáceos desarrollan conductas antisociales. Incluso en algunos casos se busca tratamiento cuando la falta de recursos aboca a actividades como las referidas por el DSM-III. El siguiente caso puede ser ilustrativo:

Caso 2. M.R., de 23 años, sufría dependencia de opiáceos y trabajaba como celador de un hospital. Durante 2 años pudo mantener el consumo sin despertar sospechas, a pesar de proveerse de las existencias de opiáceos de su centro laboral. Cuando se produjo un control más exahustivo de estupefacientes comprendió que no podía continuar con su abstecimiento hospitalario. Empezó a consumir heroína del mercado negro, pero rápidamente sus gastos superaron a sus ingresos. En ese momento y coincidiendo con una hepatitis, decidió buscar tratamiento.

Como vemos, las consecuencias sociales negativas de la adicción no llegaron a presentarse en este caso. Por lo tanto no hubiera podido realizarse un diagnóstico precoz de su abuso de opiáceos utilizando los criterios DSM-III para el trastorno por uso de sustancias.

4.3. Relaciones de la personalidad antisocial con la dependencia de opiáceos

En general se suelen barajar, como más probables, las cuatro posibilidadees siguientes:

a. El sujeto desarrollaba conductas antisociales previamente al uso de opiáceos. El consumo de drogas es un aspecto más de este trastorno de la personalidad,

aunque termina por constituirse en un problema psicopatológico de importancia igual o superior.

b. La conducta antisocial surge como el último recurso final para obtener drogas. Existe una carencia de recursos económicos, o de otro tipo, y la motivación del consumo es, en este caso, superior a otras consideraciones (Tabla 1). Es el caso de la mujer que al ser detenido su compañero y proveedor, opta por la prostitución y el robo en tiendas para obtener heroína.

c. Se plantea la misma disyuntiva expuesta en el apartado b, si bien concurren factores que obstaculizan el inicio de actividades antisociales. La cuestión entonces es saber qué factores sociales, o de personalidad, determinan que no se produzca una evolución delictiva. En general, son personas que se suelen autotitular de «cobardes» o que simplemente comentan que no «valen para robar». A veces ejercen formas más o menos evidentes de mendicidad.

d. Determinados factores económicos, familiares, etc. propician que pueda mantener la heroinomanía sin tener que plantearse la necesidad de llevar acabo conductas antisociales.

Una posibilidad que no debe desdeñarse a priori es la de que el consumo de opiáceos, independientemente de cualquier condicionante social, pueda predisponer al desarrollo de conductas antisociales.

4.4. Orientaciones terapéuticas

La presencia de personalidad antisocial es un predictor de mala respuesta a los diferentes abordajes psicoterapéuticos en la población de adictos a opiáceos (84). VAILLANT y PERRY (85) proponen unas directrices de gran utilidad para manejar la relación con las personas que sufren un trastorno de personalidad. Un resumen de ellas se recogen en la Tabla 7.

Tabla 7

Directrices para orientar la relación terapéutica en los trastornos de personalidad (85)

a. Centrarse en el comportamiento del paciente y no en la explicación de ese comportamiento.

b. Establecer una relación de colaboración: se trata de hacer algo «con él» en vez de «para él».

c. La conducta de los trastornos de personalidad, por irracional e insensata que pueda parecer es improbable que responda a buenos consejos.

d. Es necesario establecer límites y atender los sentimientos de ansiedad y depresión que esos límites siempre generan.

e. Es adecuado fomentar los apoyos sociales. La existencia de tales apoyos suele marcar la diferencia entre un límite y un castigo.

f. Debe permitirse que el paciente ayude a otros. Con ello mejora su autoestima.

g. El método socrático, la reflexión sobre las consecuencias de las propias acciones, es preferible a los buenos consejos o a la interpretación.

La dependencia de opiáceos, en este subgrupo de pacientes, se beneficia escasamente del tratamiento en comunidad terapéutica según ROUNSAVILLE y KLEBER (30). Al cabo de 2.5 años de recibir distintos tratamientos estos autores observaron que la prevalencia del trastorno de personalidad antisocial había pasado del 24% al 23%. Esta similitud de porcentajes esconde un fenómeno de institución de poblaciones ya que aproximadamente la mitad de los casos perdía sus rasgos previos, mientras que una proporción equivalente pasaba a engrosar la muestra de sujetos con estos trastornos caracteriales.

5. DEPRESIÓN Y DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS

5.1. Prevalencia y tipos de depresión

La depresión mayor es el trastorno concomitante más frecuentemente registrado en la drogodependencia de opiáceos. Las proporciones varian entre el 17 y el 60% (4, 27, 28). Estas tasas son aplicables, únicamente, a los dependientes que buscan tratamiento. Los que no desean tratamiento parecen caracterizarse por sufrir menos frecuentemente cuadros depresivos (29). La dispersión de las cifras de prevalencia se relaciona con diferentes momentos de evaluación, con las dosis de agonistas opiáceos usadas (30) y probablemente tambien con distintos tipos de trastornos afectivos.

Durante la abstinencia inmediata de opiáceos se observan cuadros depresivos breves y recortados que ceden espontáneamente (31). Tal evolución clínica pudiera ser paralela al incremento temporal de la sensibilidad de los receptores alfa-2 descrito por GARCÍA-SEVILLA (32). Entre dos y tres semanas despues de interrumpir el consumo de metadona las tasas de depresión mayor son del 62%. Sin embargo, si la sustancia que se consumía era heroína el porcentaje se reduce al 25% (28). Esta diferencia es atribuida a un efecto biológico más intenso de la metadona sobre el SNC. Los autores consideran las depresiones surgidas en estas condiciones como un trastorno afectivo orgánico. Durante tratamientos de mantenimiento con metadona la prevalencia de depresión mayor es del 17% (28). Si se consumen drogas ilegales los porcentajes son más elevados (33). En estos estados de intoxicación crónica, que corresponden a la dependencia activa, la depresión posee muchas de las características de las reacciones adaptativas anómalas como se describen en el siguiente apartado.

5.2. Relación entre depresión y dependencia de opiáceos

La dependencia de opiáceos precede a la depresión en el 95% de los casos (27). Por lo tanto, no parece que al principio se produzca un fenómeno de automedicación. Sin embargo, una vez el trastorno afectivo aparece, se establecen relaciones recí-

procas de carácter reforzador. Desde el punto de vista terapéutico es fundamental que se detenga este proceso.

La probabilidad de que surja un cuadro depresivo es muy elevada cuando muchos acontecimientos estresantes se acumulan en la biografía de una persona vulnerable a los trastornos afectivos. Según parece, ambos supuestos coinciden en muchos pacientes mientras están consumiendo opiáceos. En primer lugar porque, obviamente, el mismo estilo de vida que conlleva la dependencia acarrea, en muchos casos, un notable incremento de acontecimientos estresantes. Y en segundo lugar, porque la acción biológica de los opiáceos sobre el SNC, alterando el funcionamiento del eje hipotálamo-hipófiso-adrenal, menoscaba la capacidad de adaptación al estrés. Como resultado se produce una marcada dificultad para la modulación de la afectividad, con una reactividad excesiva, aunque fugaz, ante las dificultades (34, 35). De este modo, es muy frecuente que estos trastornos depresivos tengan un marcado carácter de transitoriedad (27, 36) y tanto la aparición como la remisión de estos cuadros depresivos están relacionadas con la emergencia o desaparición, respectivamente, de factores estresantes psicosociales (37, 38).

El círculo vicioso se cierra con la repercusión que la depresión tiene sobre la dependencia de opiáceos: supone un factor de riesgo de importancia indudable para la recaída y el abandono del tratamiento (27, 39, 40, 41). Según DACKIS y GOLD (28) la depresión es una «barrera para la sobriedad». El modo en que tiene lugar este facilitamiento de los procesos de recaída no está aclarado. Sorprende que la reducción general de intereses que acompaña a la depresión no afecte a la motivación para el consumo que, por el contrario, se incrementa. Este efecto diferencial podría deberse a que la drogodependencia desencadena los impulsos autodestructivos característicos del trastorno afectivo.

En realidad, la drogodependencia misma se ha explicado como una forma de depresión (42) o de suicidio (43). Estas hipótesis, sin embargo, contribuyen a provocar confusión entre alteraciones específicas y concomitantes. Parece más exacto afirmar que la dependencia se acompaña de trastornos (depresión, alcoholismo y trastorno de la personalidad) que se caracterizan por ser excelentes predictores de la conducta suicida (44).

5.3. Tratamiento de la depresión concomitante

La dificultad más importante que existe para el tratamiento de la depresión concomitante es que no sea detectada. La depresión suele diagnosticarse mal, por defecto, en los sujetos que ejercen actividades delictivas (45). Ello resulta muy importante, en este caso, ya que se ha comprobado, en población reclusa, que el abuso de drogas tiende a identificar a los sujetos que más frecuentemente sufren depresiones (46, 47).

Para el tratamiento farmacológico de la depresión se ha recomendado el doxepin principalmente (48, 49) que es el antidepresivo cíclico de mayor acción sobre los

receptores H 1 . La imipramina no ha mostrado efectividad en estos casos y ello se ha atribuido a que carece de efecto sedante (38). La amitriptilina, según LIU y WANG, es susceptible de abuso por los dependientes de opiáceos (50). En los casos en que existe un Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirido (SIDA) suelen indicarse antidepresivos de segunda generación como el trazodone (51). Se recomiendan estos fármacos porque tienen menos efectos anticolinérgicos, con lo que no se deterioran tanto los rendimientos cognitivos. Además, no se favorece la extensión de la candidiasis al aumentar la sequedad de las mucosas. Para la administración de antidepresivos no son obstáculo los tratamientos de mantenimiento con naltrexona o metadona (17, 38).

El uso de psicofármacos debe reservarse para los casos en que el trastorno afectivo tenga una persistencia suficiente (52). El tratamiento de la dependencia de opiáceos durante 2.5 años redujo a la mitad, de 21% a 10%, la prevalencia de depresión en la muestra estudiada por ROUNSAVILLE y KLEBER (30). El subgrupo de dependientes con depresión se benefició menos de la estancia en comunidades terapéuticas. El uso de antidepresivos IMAO debe evitarse en estos casos por los riesgos que entraña la autoadministración simultánea de estimulantes.

6. ALCOHOLISMO Y DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS

6.1. La adicción dual

La dependencia de alcohol se detecta en el 34.5% de los dependientes de opiáceos si tenemos en cuenta toda la trayectoria vital del individuo (3). Por lo tanto, la dependencia de heroína y de alcohol se asocian frecuentemente en una misma persona. Se ha denominado a la conjunción de los dos trastornos la «adicción dual» (53). También es habitual observar un relevo secuencial de las dos dependencias en el transcurso de una misma biografía (54). Algunos autores han llegado a afirmar que, en realidad, la dependencia de alcohol y la de opiáceos constituyen un único trastorno.

Se ha comprobado que el consumo de alcohol aumenta en casi todos los sujetos dependientes de opiáceos que tienen una menor disponibilidad de esta droga, y en los que inician un tratamiento (55). Una vez abandonada la heroína, el trastorno por uso de alcohol lo suelen desarrollar los que ya lo sufrieron con anterioridad (56) y sólo la tercera parte de los alcoholismos que se registran en heroinómanos surgen con posterioridad al trastorno por uso de opiáceos (53).

6.2. Tratamiento

La dependencia de alcohol de los heroinómanos pasa muchas veces desapercibida porque ante el consumo de «drogas» no se presta atención al consumo de alcohol. Así, no es raro que un paciente se reconozca fácilmente como un «droga-

dicto» mientras que rechaza de plano la mera posibilidad de ser un «alcohólico». En la casuística estudiada por ROUNSAVILLE y col. (56) menos de la mitad de los sujetos de la muestra tenían conciencia de su adicción doble.

Identificar la presencia de un alcoholismo concomitante tiene valor pronóstico y terapéutico. Los heroinómanos alcohólicos, en comparación a los que no lo son, sufren con más frecuencia problemas legales, trastornos de personalidad y enfermedad física. Además presentan tasas más elevadas de fracaso terapéutico y muerte. El subgrupo de pacientes identificado por alcoholismo concomitante se beneficia más del tratamiento de la dependencia de opiáceos en comunidad terapéutica (30). En el seguimiento de 2.5 años realizado por ROUNSAVILLE y KLEBER (30) no se produjeron variaciones en las tasas de alcoholismo. La dependencia de alcohol debe ser tratada sin reservas de ningún tipo en estos casos de adicción dual.

7. TRASTORNOS DE ANSIEDAD Y DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS

7.1. Prevalencia

Los Trastornos de Ansiedad se detectan entre el 11% (4) y el 16% (3) de los heroinómanos. Los tipos más frecuentes son los trastornos de ansiedad generalizada y las fobias. Estas cifras no parecen, sin embargo, corresponderse con la importancia que la ansiedad, como síntoma, tiene en la dependencia de opiáceos. Algunas de las teorías más aceptadas sobre los mecanismos psicológicos que mantienen y cronifican a la dependencia de opiáceos se basan en alteraciones ansiosas.

7.2. Ansiedad, estrés y adicción

El síndrome de abstinencia a opiáceos es un excelente modelo biológico para determinados trastornos de ansiedad. La similitud sintomatológica entre este síndrome de abstinencia y la ansiedad que surge ante situaciones significativas es tan importante que al dependiente de opiáceos acaba por confundirlos muchas veces. Cuando, por cualquier circunstancia, se incrementa su ansiedad considera que ha llegado el síndrome de abstinencia y tiende a consumir. Además, los estímulos ambientales que coinciden con los momentos de consumo o abstinencia acaban por adquirir una significación especial para el individuo a través de procesos de condicionamiento (57). El dependiente tiene en su medio habitual multitud de circunstancias, o señales ambientales, que le recuerdan el uso de opiáceos lo que incrementa su ansiedad y le motiva para usarlos. Cuando lo hace la ansiedad remite, con lo cual aprende el modo de controlarla, contribuyendo ello a mantener la dependencia.

Este modelo se ha utilizado tambien para explicar trastornos de ansiedad en sujetos no drogodependientes. Los opioides endógenos se secretan en momentos

de estrés elevado. Cuando éste es muy intenso, las circunstancias ambientales adquieren, igualmente, una significación especial. Así, muchos soldados norteamericanos referían con gran viveza la reexperimentación de acontecimientos traumáticos, vividos en Vietnam, cuando las estaciones húmedas llegaban a su lugar de residencia en EEUU. Muchos de estos ex-combatientes encuentran la vida civil aburrida y buscan trabajos como policía, bombero o mercenario. Según VAN DER KOLK y cols. (58) estas personas sufren un estado de hiperactividad noradrenérgica continuada. La reexposición a acontecimientos estresantes produce una liberación de opioides endógenos y ello les tranquiliza. De este modo se establece una auténtica «adicción al estrés».

7.3. Tratamiento

Se basa, en primer lugar, en abordar terapéuticamente este proceso de aprendizaje a través del cual ansiedad y consumo de opiáceos se ligan en la experiencia del individuo. Para ello, tanto los procedimientos psicoterapéuticos como los farmacológicos son útiles. Las benzodiacepinas deben manejarse con cautela debido al peligro de abuso y dependencia que una persona predispuesta puede hacer de estos fármacos (59).

8. TRASTORNOS PSICÓTICOS Y DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS

8.1. Prevalencia del trastorno esquizofrénico

Los trastornos esquizofrénicos se detectan sólo en el 0.8% de casos (3). Esta proporción es análoga a la registrada en la población general. Ello haría pensar que esta psicopatología concomitante carece de significación en el grupo de los dependientes de opiáceos. Sin embargo, la asociación de los dos trastornos tiene gran interés para la práctica e investigación clínicas (60). Los opiáceos ejercen un efecto de contención sobre los trastornos psicóticos. De este modo el consumo de opiáceos en sujetos con esquizofrenia, puede deberse a fenómenos de automedicación.

8.2. Efecto de los opiáceos exógenos en la esquizofrenia

En la tabla 8 se recogen algunos estudios en los que se han administrado opiáceos exógenos a sujetos con alteraciones psicóticas. Estas son, en su mayoría, de la serie esquizofrénica, si bien se incluyen, también, psicosis por PCP y anfetaminas, que son trastornos drogoinducidos que se han utilizado, en ocasiones, como modelos biológicos de la esquizofrenia. Los estudios que se enumeran en dicha tabla des-

criben pacientes en los que apareció el trastorno esquizofrénico al retirar los opiáceos (61) y también otros casos que sufrían una esquizofrenia resistente al tratamiento con neurolépticos y que mejoraron al administrar metadona o buprenorfina (62, 63, 64).

Tabla 8

Efecto de los opiáceos exógenos en las psicosis

Autor	Psicosis	N	Opiáceo administrado	Comentarios
Berken y cols. (1978)	Esquizofrenia	1	Metadona	Positivo
Judd y cols. (1982)	Esquizofrenia	6	Metadona	Negativo
McKenna (1982)	Esquizofrenia	1	Metadona	Positivo
Uhde y cols. (1982)	Esquizofrenia	1	Metadona	Positivo
Brizer y cols. (1985)	Esquizofrenia	7	Metadona	Positivo
Gianini y cols. (1985)	PCP	10	Meperidina	Positivo
		10	Clorpromacina	Positivo
Choudry y Doe (1986)	Anfetaminas	1	Metadona	Positivo
Schmauss y cols. (1987)	Esquizofrenia	10	Buprenorfina	Positivo

Aunque para Judd y col. (65) la metadona carece de efecto antipsicótico específico, Brizer y col. (63) describieron que si se combina con neurolépticos se obtiene una mejoría significativa. El interés del trabajo de Gianini y col. (66) reside en ser el único trabajo en que un opiáceo es comparado con un neuroléptico. Los autores registraron que la clorpromacina poseía una acción más rápida pero más incompleta que la meperidina.

8.3. Uso de alfa-2-agonistas y antagonistas opiáceos

En determinados casos el síndrome de abstinencia puede acompañarse de la reaparición del trastorno psicótico. Entonces pueden producirse problemas si el paciente está recibiendo alfa-2 agonistas ya que se han descrito empeoramientos de cuadros psicóticos al retirar (67, 68) o instaurar (69) alfa-2 agonistas como la clonidina. Ante tal situación se ha propuesto utilizar agonistas opiáceos en pauta descendente con utilización simultánea y paulatina de neurolépticos (70) o bien, combinar

haloperidol con metadona y luego emplear tioridazina o clorpromazina a dosis bajas (71).

Según la revisión de VERHOEVEN y col. (72) naloxona y naltrexona no han producido efectos negativos en ningún caso de esquizofrenia. Sin embargo, la indicación de tratamientos de mantenimiento con naltrexona en estos pacientes psicóticos y drogodependientes debe hacerse con un criterio restrictivo ya que el trastorno mental concomitante a la adicción puede ser origen de un inexacto cumplimiento de la prescripción con el consiguiente riesgo de graves síndromes de abstinencia.

8.4. Trastornos psicóticos por VIH

La elevada prevalencia de infección por VIH en heroinómanos de nuestro medio ha incrementado las alteraciones psiquiátricas concomitantes. En la dependencia de opiáceos, este efecto se ha notado, principalmente, en la prevalencia de los trastornos mentales orgánicos que eran raros antes de aparecer esta complicación infecciosa. La demencia por el VIH debuta en muchas ocasiones con un trastorno mental orgánico delirante (73, 74, 75, 76). Se puede observar, a veces, en estos casos, una desaparición temporal de la dependencia de opiáceos al menos en su manifestación más característica como es el deseo de consumirlos. El fenómeno tiene importancia ya que uno de los neurotransmisores más directamente relacionados con la psicopatología específica del proceso de dependencia es la dopamina (77) y la demencia por VIH induce importantes modificaciones en la fisiología del sistema extrapiramidal (78, 79, 80). Tal hecho obliga a utilizar los neurolépticos con prudencia en estos enfermos.

BIBLIOGRAFIA

1. Clasificación Internacional de Enfermedades, décima edición (CIE-10). Borrador para estudios de campo, 1986.
2. PINILLOS JL. Principios de psicología. Alianza Universidad, Madrid, 1979.
3. ROUNSAVILLE BJ, WEISSMAN MM, KLEBER H, WILBER C. Heterogeneity of psychiatric diagnosis in treated opiate addicts. Arch Gen Psychiatry, 39: 161-166, 1982b.
4. KHANTZIAN EJ, TREECE C. DSM-III psychiatric diagnosis of narcotic addicts. Recent findings. Arch Gen Psychiatry, 42: 1067-1071, 1985.
5. MEZZICH JE, COFFMAN GA, GOODPASTOR SM. A format for DSM-III diagnostic formulatiòn: experience with 1,111 consecutive patients. Am J Psychiatry, 139: 591-596, 1982.
6. BOYD JH, BURKE JD, GRUENBERG E, HOLZER CE, RAE DS, GEORGE LK, KARNO M, STOLTZMAN R, MCEVOY L, NESTADT G. Exclusion criteria of DSM-III. A study of co-ocurrence of hierarchy-free syndromes. Arch Gen Psychiatry, 41: 983-989, 1984.
7. ROUNSAVILLE BJ, WEISSMAN MM, WILBER C, KLEBER HD. Pathways to opiate addiction. An evaluation of differing antecedents. Br J Psychiatry, 141, 437-446, 1982d.

8. Steer RA, Schut J. Types of psychopathology displayed by heroin addicts. Am J Psychiatry, 136: 1463-1465, 1979.
9. Wilber CH, Rounsaville BJ, Sugarman A, Blatt J, Kleber HD: Ego development in opiate addicts. An application of Loevinger's stage model. J Nerv Ment Dis, 170: 202-208, 1982.
10. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. Am J Psychiatry, 142: 1259-1264, 1985.
11. Castaneda R, Galanter M, Franco H. Self-medication among addicts with primary psychiatric disorders. Compr Psychiatry, 30: 80-83, 1989.
12. Coid J, Allolio B, Rees LH. Raised plasma metenkephalin in patients who habitually mutilate themselves. Lancet, 2: 545-546, 1983.
13. Verebey K, Volavka J, Clouel D. Endorphins in psychiatry. An overview and a hypothesis. Arch Gen Psychiatry, 35: 877-888, 1978.
14. Gold MS, Pottash ALC, Sweeney DR, Kleber HD, Redmond E. Rapid opiate detoxification: clinical evidence of antidepressant and antipanic effects of opiates. Am J Psychiatry, 136: 982-983, 1979.
15. Mirin SV, Meyer RE, Mcnamee HB. Psychopathology and mood during heroin use. Acute vs chronic effects. Arch Gen Psychiatry, 33: 1503-1508, 1976.
16. Mclellan AT, Woody GE, O'Brien CP. Development of psychiatric illness in drug abusers. Possible role of drug preference. New Engl J Med, 301: 1310-1314, 1979.
17. O'Brien CP, Woody GE, Mclellan T. Psychiatric disorders in opioid dependent patients. J Clin Psychiatry 45 (12, Sec.2): 9-13, 1984.
18. Quincey T. Confesiones de un inglés comedor de opio. Alianza Editorial, Madrid, 1984.
19. American Psychiatric Asociation. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, tercera edición revisada. Masson, S.A., Barcelona, 1988.
20. Wells CE. Other organic brain syndromes. En: Comprehensive textbook of psychiatry/IV.HI Kaplan y BJ Sadock (eds.). Vol 1, pp. 873-882. Williams & Wilkins, Baltimore, 1985.
21. Kofoed L, Kania J, Walsh T, Atkinson RM. Outpatient treatment of patients with substance abuse and coexisting psychiatric disorders. Am J Psychiatry, 143: 867-872, 1986.
22. Meyer RE. How to understand the relationship between psychopathology and addictive disorders. En: Psychopathology and addictive disorders. R.M. Meyer (ed.), pp 3-16. The Guilford Press, New York/ London, 1986.
23. Mclellan AT, Luborsky L, Woody GE, O'Brien CP, Druley KA. Predicting response to alcohol and drug abuse treatment. Role of psychiatric severity. Arch Gen Psychiatry, 40: 620-625, 1983.
24. Croughan JL, Miller JP, Wagelin D, Whitman BY. Psychiatric illness in male and female narcotic addicts. J Clin Psychiatry, 43: 225-228, 1982.
25. Holland JC, Tross S. The psychosocial and neuropsychiatric sequelae of the acquired inmunodeficiency syndrome and related disorders. Ann Int Med, 103: 760-764, 1985.
26. Pérez de los Cobos Peris JC. El problema de los trastornos psiquiátricos concomitantes en las drogodependencias de opiáceos y cocaína (Revisión). Actas Luso-Esp. Neurol. Psiquiatr., 16: 37-48, 1988.
27. Rounsaville BJ, Weissman MM, Crits-Christoph K, Wilber C, Kleber H. Diagnosis and symptoms of depression in opiate addicts. Course and relationship to treatment outcome. Arch Gen Psychiatry, 39: 151-156, 1982a.
28. Dackis CA, Gold MS. Depression in opiate addicts. En: Substance abuse and psychopathology. S.M. Mirin (ed.), pp 19-40. American Psychiatric Press Inc, Washington, 1984.
29. Rounsaville BJ, Kleber H. Untreated opiate addicts. How do they differ from those seeking treatment? Arch Gen Psychiatry, 42: 1072-1077, 1985.
30. Rounsaville BJ, Kleber H. Psychiatric disorders in opiate addicts: preliminary findings on the course and interaction with programe type. En: Psychopathology and addictive disorders. R. M. Meyer (ed.), pp 140-168. The Guilford Press, New York/London, 1986.
31. Mirin SM, Weiss RD, Michael J. Family pedigree of psychopathology in substance abusers. En: Psychopathology and addictive disorders.R.M. Meyer (ed.), pp 57-77. The Guilford Press, New York/ London, 1986.
32. García-Sevilla, JA. Receptores adrenérgicos en heroinómanos. Modulación de receptores alfa-2 en plaquetas de heroinómanos y en cerebros de rata dependientes de morfina. En: Curso sobre la Farmacología de la dependencia de drogas. (Dir.: J. Camí). Universidad Autónoma, Barcelona, 1986.
33. Maddux, JF, Desmond DP, Costello R. Depression in opioid users varies with substance use status. Am J Drug Alcohol Abuse, 13: 375-385, 1987.
34. Blatt SJ, Berman W, Bloom-Fesbach S, Sugarman A, Wilber C, Kleber HD. Psychological assessment of psychopathology in opiate addicts. J Nerv Ment Dis, 172: 156-165, 1984a.
35. Blatt SJ, Rounsaville B, Eyre SL, Wilber C. The psychodinamics of opiate addiction. J Nerv Ment Dis, 172: 342-352, 1984b.
36. Dorus W, Senay EC. Depression, demographic dimensions and drug abuse. Am J Psychiatry, 137: 699-704, 1980.
37. Kosten TR, Rounsaville BJ, Lewis C. Relationship of depression to psychosocial stressors in heroin addicts. J Nerv Ment Dis, 171: 97-104, 1983.

11. PERSONALIDAD ANTISOCIAL Y ADICCIÓN A OPIÁCEOS: Repercusiones clínicas y asistenciales.

A. TEJERO, F. BLANCAFORT, M. CASAS.

Las repercusiones sociales y familiares del estilo de vida de los pacientes dependientes de opiáceos son innumerables y dramáticas. La relación entre adicción a opiáceos y estilo de vida antisocial es inevitable cuando las tendencias a buscar o consumir este tipo de droga son consideradas como conductas antisociales y por tanto, penalizadas por la legislación vigente en nuestra sociedad. Sin embargo, en la elección de la droga y en su posterior adicción juegan factores que no son únicamente sociales sino también personales, inherentes a lo que podríamos considerar la estructura de personalidad de estos pacientes. Por consiguiente, son importantes tanto el significado social que conlleva la elección de la droga de abuso, como la significación personal que tiene el consumo de dicha droga como acto de transgresión de la normativa social establecida.

Para todos aquellos profesionales de la salud que trabajan con este grupo de pacientes es muy importante considerar tanto los factores personales, que determinan el interés clínico del paciente, como los factores sociales. La combinación de ambos determinará la adaptabilidad del paciente al medio en que es tratado y la comprensión y aceptación de las pautas de relación interpersonal a seguir por los profesionales implicados en su tratamiento: médicos, psicólogos, enfermeros, etc.

1. ADICCIÓN A OPIÁCEOS Y CONDUCTA ANTISOCIAL

La investigación científica en el área de las adicciones es relativamente reciente: iniciándose hace, aproximadamente un siglo y si bien la información que puede valorarse como científicamente válida ha ido surgiendo en los últimos 40-50 años, la

relación entre alcoholismo, abuso de sustancias y conducta antisocial fué reconocida desde el inicio de los estudios científicos sobre las adicciones.

En este sentido, KOLB (1) encontró en 1925 que un 39% de los 230 adictos a opiáceos entrevistados por él, tenían una historia de consumo de alcohol ocasional (20,5%) o de consumo de alcohol excesivo y continuado (18,7%). Además, dentro de este tipo de consumidores el mismo autor (2) y PESCOR (3) describieron sujetos atraídos por el riesgo y delincuentes habituales como subgrupos de adictos a opiáceos. Más tarde, FÉLIX (4), incluyó todos estos grupos dentro de una categoría que él denominó psicopática. Posteriormente, BARTON (5) encontraba que el 68% de una muestra de 5300 presidiarios presentaba una historia de uso ilícito de drogas. Un 44% había consumido estas drogas durante el mes previo al encarcelamiento y un 21% estaba bajo los efectos de la droga cuando cometió el acto delictivo por el cual cumplía condena. Hay que remarcar que entre este 68% de encarcelados, las drogas habitualmente utilizadas eran las siguientes: heroína, 26%; metadona adquirida ilegalmente, 7%; cocaína, 29%; marihuana o haschish, 66%; anfetaminas o estimulantes sin prescripción facultativa, 31%; barbitúricos sin prescripción facultativa, 30%; LSD, 21% i PCP, 16%.

GREENE (6), señaló asimismo, en 1981, que un número significativo de los 1544 pacientes que habían sido atendidos en centros de tratamiento de alcoholismo y de otras adicciones habían estado involucrados en algún tipo de actividad delictiva. El alcohol estaba más asociado con los delitos contra las personas, mientras que el uso de otras drogas como los derivados opiáceos lo estaba con los delitos contra la propiedad.

Sin duda, en el momento de discutir la relación entre conducta antisocial y adicción a opiáceos hemos de citar los trabajos del grupo de SHAFFER y col. (7, 8, 9, 10, 11). Estos autores han estudiado en los últimos años esta relación y han analizado las conductas delictivas efectuadas por sujetos dependientes de opiáceos. De hecho, los resultados de múltiples estudios, que incluyen los realizados por BALL y col. (12), CHAIKEN y CHAIKEN (13), INCIARDI (14), MCGLOTHLIN y col. (15) y PREBLE y CASEY (16), confirman la existencia de una relación entre la adicción a opiáceos y conductas antisociales. En muchos casos, las conductas delictivas preceden a la dependencia de opiáceos en varios años si bien lo contrario también es posible. Además, BALL y col. (12) han demostrado de forma concluyente que los adictos a opiáceos siguen frecuentemente conductas delictivas durante períodos de consumo activo de opiáceos y que éstas disminuyen durante períodos de abstinencia.

Posteriormente, NURCO (11) ha intentado caracterizar a los adictos a opiáceos en función del patrón y duración de su dependencia, relacionándola con su historia delictiva. Los resultados obtenidos, en una amplia población de adictos, permitió la delimitación de tres tipos diferentes de historias adictivas y delictivas:

a. Adictos con «éxito», capaces de mantener un hábito adictivo ininterrumpido durante 10 años de su historia personal, de efectuar una gran cantidad de acciones delictivas y de estar muy poco tiempo encarcelados. En cierto modo, los autores consideran a estos adictos como los «verdaderos» adictos a opiáceos, dado que la mayoría comienzan a tomarlos sin ningún tipo de antecedente

delictivo. Para muchos de estos individuos la adicción a opiáceos está asociada con conductas delictivas desde su inicio, pero no antes.

b. Adictos estrechamente involucrados en la delincuencia y en el consumo de opiáceos. Durante un amplio período de tiempo de observación, estos individuos se encuentran unas veces en consumo activo y otras, encarcelados. Durante los períodos de no encarcelamiento estos sujetos no mantienen la abstinencia o bien lo hacen en períodos muy cortos. Previamente a la adicción, siguen conductas delictivas.

c. Adictos que están poco tiempo en período activo de dependencia y una gran parte del tiempo abstinentes, en su entorno social. Tienen muchas posibilidades de poder mantener su adicción, pero no lo hacen. Curiosamente, estos individuos que rechazan la adicción a los opiáceos delinquen con frecuencia y tienen un amplio historial judicial, anterior al inicio de su adicción.

A partir de estos tipos básicos se ha intentado buscar datos que den soporte a la relación existente entre la dependencia de opiáceos y la conducta antisocial.

2. TRASTORNO ANTISOCIAL DE LA PERSONALIDAD Y DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS

Anteriormente se ha indicado que la conducta antisocial y la adicción a opiáceos están socialmente relacionadas. En ocasiones, las dos se inician en el mismo momento cronológico del curso vital del paciente y en otras, la conducta antisocial precede a la etapa de dependencia. Ahora bien, en esta relación deben haber otros factores además de las simples relaciones mútuas, que parecen cumplir la función de variables intervinientes o mediatizadoras entre ambas. Sin duda, como se verá a continuación, algunas de estas variables son los diferentes trastornos de la personalidad y concretamente el Trastorno Antisocial de la Personalidad (TAP).

A medida que la pureza de la heroína disminuía y aumentaba su coste durante los años 70, el grado de deseo social que suponía el hecho de iniciar y de mantener el uso de opiáceos parece haber disminuido, y aumentado en cambio el grado con que el acto de consumo es considerado antisocial. De esta manera, el uso de heroína ha ido ganando atracción en quienes tienen rasgos antisociales de personalidad o en aquellos individuos que la utilizan para el autotratamiento de problemas psicológicos.

Clásicamente se ha considerado que los adictos a opiáceos presentaban con mucha frecuencia una personalidad antisocial o sociopática. Así, HEKIMIAN y GERSHON (17), en un estudio del año 1968, con 22 heroinómanos, encontraron que el 50% poseían una personalidad sociopática. Ahora bien, no ha sido hasta estos últimos años que la relación entre personalidad antisocial y adicción a opiáceos se ha visto sólidamente establecida con la aparición de criterios diagnósticos operativos como es el caso de los del RDC (*Research Diagnostic Criteria*) y las diferentes versiones

del DSM-III (*Diagnostic and Statistic Manual for Mental Disorders*). De esta manera, también se ha podido determinar la existencia de otros trastornos de personalidad en esta misma población, que antes no eran considerados (18). En este sentido, son interesantes los trabajos efectuados por TREECE y NICHOLSON (19), ROUNSAVILLE y col. (20) y KHANTZIAN y TREECE (18).

TREECE y NICHOLSON (19) estudiaron la incidencia de los trastornos de personalidad en una población de 75 pacientes adictos a opiáceos, sometidos a un programa de mantenimiento con metadona en la ciudad americana de Boston. Estos autores, que seguían el DSM-III, encontraron que 24 de los pacientes estudiados ofrecían criterios para el diagnóstico de algún trastorno de personalidad. Hay que considerar, sin embargo, que el objeto de este trabajo no era el de estudiar la incidencia de estos trastornos en la población de adictos sometidos a tratamiento, sino la de establecer la relación entre trastorno de personalidad y dosis de metadona que los pacientes requerían para conseguir la abstinencia de opiáceos de consumo ilegal. Estos trastornos se distribuían de la siguiente manera:

— 5 pacientes poseían rasgos diagnósticos de algún trastorno de personalidad de tipo A (DSM-III): trastorno esquizoide, trastorno esquizotípico o trastorno paranoide de la personalidad.

— 19 pacientes cumplían criterios de diagnóstico de algún trastorno de personalidad de tipo B (DSM-III): trastorno histriónico, trastorno narcisista y trastorno límite de la personalidad. Sin embargo, las tres cuartas partes de este grupo de pacientes cumplían criterios para el diagnóstico del trastorno antisocial de la personalidad (TAP).

— 5 pacientes no seguían ningún criterio explícito de los trastornos de personalidad estudiados.

El tipo C de trastornos de personalidad DSM-III fué excluído en este estudio porque únicamente dos pacientes presentaban criterios para alguno de los trastornos comprendidos dentro de este grupo: trastorno de la personalidad por evitación; trastorno por dependencia; trastorno compulsivo y trastorno pasivo-agresivo de la personalidad. Cabe decir, a título de curiosidad, que los sujetos que requerían dosis significativamente más altas de metadona durante el tratamiento eran los que tenían algún diagnóstico de trastorno de personalidad comprendido en los trastornos de tipo A.

Posteriormente, se encuentra en la literatura un trabajo que plantea respecto al anterior un aspecto diagnóstico importante: la discrepancia en la incidencia del TAP en función de los criterios diagnósticos utilizados (DSM-III *versus* RDC). Se trata del estudio efectuado por ROUNSAVILLE y col. (20) con 533 adictos a opiáceos que seguían un programa terapéutico multimodal en la ciudad americana de New Haven. En este trabajo los autores obtuvieron los siguientes porcentajes usando los criterios diagnósticos para trastornos de la personalidad según el RDC:

— Personalidad antisocial: 26,5%

— Síndrome de Briquet: 0,7%

— Rasgos esquizotípicos: 8,4%

Más recientemente, se puede citar otro trabajo de KHANTZIAN y TREECE (18), con 133 pacientes adictos a opiáceos, según los criterios diagnósticos del DSM-III. En este estudio los pacientes estaban sometidos a diferentes programas terapéuticos en la ciudad de Boston. Los autores encontraron que un total de 87 pacientes (65%) cumplían los criterios propuestos para algún trastorno de personalidad. La incidencia de los diferentes trastornos fue la siguiente:

— Trastornos de personalidad de tipo A (DSM-III): 8%

— Trastornos de personalidad de tipo B (DSM-III): 45%

— Trastornos de personalidad de tipo C (DSM-III): 9%

— Otros trastornos mixtos de la personalidad (DSM-III): 7%

El trastorno de personalidad más frecuente fue el TAP: una tercera parte de los pacientes de la muestra estudiada lo presentaban.

La importancia de los sistemas diagnósticos utilizados en el diagnóstico de los trastornos de personalidad en esta población es grande, debiendo destacarse que cuando se hacen servir los criterios DSM-III, la incidencia del TAP es significativamente más elevada que cuando son usados los criterios RDC. Esto es debido a que cuando se utiliza el RDC, los criterios diagnósticos de la personalidad antisocial exigen que la conducta antisocial sea «independiente» del uso de drogas. En cambio, según los criterios del DSM-III esta condición de independencia no es considerada como un criterio diagnóstico. Por consiguiente, si en el trabajo efectuado por ROUNSAVILLE y col.(20) se hubiesen utilizado los criterios del DSM-III, habría habido un número más elevado de pacientes con diagnóstico de TAP.

Estas discrepancias plantean otra cuestión importante que, además, coincide con los trabajos no clínicos de NURCO (11). Esta cuestión se basa en la relación entre la conducta antisocial y la adicción a opiáceos. Parece que existen dos grupos bien diferenciados de pacientes: uno de ellos sería el de pacientes adictos en los cuales la conducta antisocial se ha desencadenado conjuntamente con la adicción y el otro, aquel en que la conducta antisocial es independiente del consumo de opiáceos.

En la aplicación del modelo clínico en el estudio de la conducta antisocial existen tres conceptos que han ido surgiendo históricamente. Son los términos de sociopatía, psicopatía y personalidad antisocial. Actualmente, los términos más ampliamente utilizados por los clínicos son los de personalidad antisocial y de psicopatía, que gracias a los trabajos de HARE (21, 22) han podido pasar de ser entidades clínicas homólogas a entidades clínicas análogas. Así, de acuerdo con TORRUBIA (23), para Hare existirían tres tipos básicos de psicopatía:

a. Psicopatía primaria

Existen muchas descripciones clínicas, si bien quizás la más ampliamente aceptada sea la propuesta por CLECKLEY (24). Personas con atractivo superficial y buena inteligencia. Ausencia de delirios y de otros signos de pensamiento irracional. Au-

sencia de ansiedad y de otras manifestaciones psiconeuróticas. Informalidad. Falsedad e insinceridad. Incapacidad para experimentar verguenza o arrepentimiento. Conducta antisocial irracional. Falta de juicio y dificultad para aprender de la experiencia. Egocentrismo patológico e incapacidad para amar. Pobreza en las principales relaciones afectivas. Pérdida específica de intuición. Poca respuesta en las relaciones interpersonales. Conducta desagradable y exagerada, a veces con consumo de alcohol. Amenazas de suicidio raramente intentadas y menos todavía consumadas. Vida sexual impersonal, frívola y poco estable. Dificultad para seguir cualquier plan de vida.

b. Psicopatía secundaria

Este concepto incluye individuos que presentan conductas antisociales como síntoma de algún trastorno emocional. Tienen un mejor pronóstico que los del grupo anterior, porque son capaces de mostrar culpa y arrepentimiento, como también de establecer relaciones afectivas con los demás. Estos individuos también han sido denominados psicópatas neuróticos.

c. Psicopatías subculturales

Comprenden individuos que no presentan rasgos de personalidad psicopática, pero que pertenecen a una subcultura en la que predomina la delincuencia y que son perfectamente capaces de mostrar lealtad y sentimientos de culpa, así como de establecer relaciones afectivas en su medio subcultural. La conducta antisocial es básicamente causada por variables de tipo ambiental.

Desgraciadamente, no sabemos de ningún estudio que haya intentado aplicar estas tipologías a la población de adictos a opiáceos, al menos siguiendo los criterios propuestos por HARE (25) para el diagnóstico de psicopatía primaria. Es curioso que, indirectamente, existen algunos datos que hacen referencia al posible abuso de opiáceos efectuado por los psicópatas primarios. En este sentido, el mismo HARE y JUTAI (26), observaron que los delincuentes no psicópatas eran los que consumían más opiáceos en comparación con los psicópatas primarios.

Es posible que los criterios DSM-III para el diagnóstico del TAP se adapten más a la concepción de psicopatía secundaria que a la de psicopatía primaria, al considerar la conducta antisocial como un medio para conseguir la droga de abuso y que los criterios RDC para el diagnóstico de personalidad antisocial sean más efectivos para identificar psicópatas primarios. En torno a esta hipótesis hay pocas investigaciones. Sin embargo, HARE (27) hizo un estudio en el que comparaba sus criterios para el diagnóstico de psicopatía con los criterios DSM-III para el diagnóstico de TAP. Encontró una alta concordancia entre los dos métodos, pero señaló que los criterios DSM-III subrayan excesivamente las conductas delictivas antisociales y no lo hacen de manera suficiente con las características de personalidad subyacentes a estas conductas.

Otros autores como FRANCES y WOODY (28, 29), desde el trabajo asistencial diario con pacientes adictos a opiáceos, se han cuestionado tanto la utilidad de estos criterios diagnósticos, como si los rasgos de personalidad antisocial se reflejan necesariamente en conductas antisociales. En este sentido, es importante considerar la heterogeneidad existente entre pacientes adictos diagnosticados con trastorno antisocial de la personalidad respecto a la presencia de características correspondientes al diagnóstico clásico de psicopatía.

Según GERSTLEY y col. (30), la ausencia de dichas características podría relacionarse con la presencia de síntomas de tipo neurótico y una respuesta más positiva al tratamiento. Por ello, pese a que los adictos con TAP son generalmente considerados de peor pronóstico que otros adictos, el diagnóstico de trastorno antisocial de personalidad según criterios del DSM-III debería poder distinguir como mínimo dos subgrupos, los psicópatas primarios y los secundarios, los cuales diferirían en su capacidad tanto para experimentar depresión o ansiedad como para establecer relaciones interpersonales satisfactorias. Estos factores, de hecho, podrían relacionarse directamente con una respuesta distinta al tratamiento. De ser así, el diagnóstico, a partir de las características de personalidad subyacentes a la conducta antisocial, tendría también un valor predictivo.

Los comentarios precedentes tienen unas repercusiones muy importantes desde un punto de vista clínico y asistencial, al menos para aquellos profesionales que trabajan de forma permanente con pacientes adictos a opiáceos, protagonistas con frecuencia de conductas antisociales y poseedores de rasgos antisociales de personalidad. Cuando estos pacientes acuden a la consulta, raramente se pueden obtener datos fiables en lo que se refiere a su historial delictivo, porque tienen tendencia a distorsionar los datos personales aportados a las entrevistas (31) . Por otro lado, cuando el abordaje del enfermo se realiza en un medio social controlado, como es el caso de las unidades de desintoxicación o deshabituación en hospitales generales, lo que se observa más frecuentemente son los rasgos antisociales de personalidad, poque éstos se manifiestan en las relaciones interpersonales que los pacientes establecen con los compañeros de ingreso y con los profesionales que intervienen en su proceso terapéutico. De hecho, la tendencia a entrar en conflicto verbal o físico a partir de conductas no aceptadas por la normativa de ingreso en estas unidades asistenciales, es importante, y a menudo se crea una fuerte tensión ambiental. Se comprende que se haya descrito el «síndrome de estar quemado» entre los profesionales que trabajan, debido al estrés ambiental al que se han de someter en la práctica de su relación asistencial.

Por consiguiente, teniendo en cuenta la falta de fiabilidad de la información que estos pacientes aportan y el hecho de que las unidades de ingreso nunca reproducen el ambiente natural del paciente y hacen por ello más difícil la observación de la conducta antisocial, hay que creer que el diagnóstico de personalidad antisocial o psicopatía, en pacientes adictos a opiáceos, debería estar basado prioritariamente en conceptos de rasgos de personalidad más que en los relacionados con conductas concretas, a causa de la especificidad ambiental de estas últimas.

Si bien antes se ha hecho destacar que las tipologías de psicopatía y los criterios actuales para su diagnóstico, propuestos por HARE, no han sido todavía aplicados

a la población de adictos a opiáceos, sí que se puede afirmar que desde una metodología diferente se han establecido tres tipologías muy parecidas a las de psicopatía primaria, secundaria y subcultural. Así, en un estudio efectuado también por ROUNSAVILLE y col. (32) con 384 adictos a opiáceos, los autores intentaron delimitar los posibles caminos por los cuales estos pacientes habían podido llegar a adquirir su adicción. El análisis de los datos les permitió llegar a delimitar la existencia de tres grupos claramente delimitados:

a. Grupo de trauma infantil

Estos pacientes eran los que presentaban más trastornos psicopatológicos. Constituían el 31% de la muestra estudiada. Los acontecimientos traumáticos de su infancia (exposición repetida a violencia familiar, muerte o separación de los padres,etc.) precedían cronológicamente a la actividad delictiva o al uso ilícito de drogas «blandas» y posteriormente, de opiáceos.

b. Grupo de delincuencia precoz

El abuso ilícito de drogas aparece en este grupo después del inicio de actividades delictivas efectuadas de forma regular. Este grupo presentaba significativamente más diagnósticos de TAP según criterios del DSM-III. Constituía el 24% de la muestra estudiada y presentaba, significativamente, más delitos contra las personas.

c. Grupo de uso inicial de drogas

En este grupo la exposición a las drogas, la presión del entorno y las propiedades adictivas de las drogas per se eran más importantes que otros factores en el establecimiento de la adicción a los opiáceos. Constituían el 45% de la muestra estudiada. El estilo de vida de estas personas cambiaba de forma significativa después del establecimiento de la adicción a los opiáceos. El uso ilícito de drogas precedía tanto a los acontecimientos traumáticos como a las conductas delictivas.

A pesar de que las conductas delictivas estaban presentes en los tres grupos estudiados, su naturaleza, su aparición cronológica respecto a la adicción, así como también la incidencia de los trastornos antisociales de la personalidad, eran diferentes según el grupo. Para estos autores, el grupo con pronóstico terapéutico más negativo era el grupo de trauma infantil, debido a que tenían más trastornos psicopatológicos asociados, seguido por el grupo de delincuencia precoz. El grupo de uso inicial de drogas era el que gozaba de un mejor pronóstico.

Antes de acabar este apartado hemos de citar otros trabajos efectuados en Barcelona. El primero, cronológicamente, es el realizado por SOLE y col. (33) con 93 pacientes adictos a la heroína, en régimen de ingreso para seguir tratamiento de desintoxicación en la Unidad de Toxicomanías del Hospital del Mar. De estos 93 pacientes, 55 (53,2%) fueron diagnosticados de trastornos de personalidad según

criterios del DSM-III,mientras que los 32 pacientes restantes (36,8%) no recibieron ninguno de estos diagnósticos. Estos porcentajes coinciden, según los autores, con los encontrados por KHANTZIAN y TREECE (18) y ROUNSAVILLE y col. (20). La incidencia de los diferentes trastornos de la personalidad determinados por los autores de este estudio fueron los siguientes:

— Trastorno antisocial de la personalidad	44,8%
— Trastorno histriónico de la personalidad	6,9%
— Trastorno esquizoide de la personalidad	4,6%
— Trastorno mixto de la personalidad	3,4%
— Trastorno límite de la personalidad	2,3%
— Trastorno compulsivo de la personalidad	1,1%
— Sin ningún trastorno de la personalidad	36,8%

El hecho de que en esta muestra restringida se duplicasen casi exactamente los mismos porcentajes de trastornos de personalidad obtenidos en estudios anteriores, refuerza, según los autores la importancia de la asociación entre adicción a opiáceos y trastornos de personalidad, y corrobora una vez más la alta incidencia del TAP en la población de adictos.

El segundo estudio es el realizado en 1989 en Barcelona por TEJERO y col. (34) con 74 pacientes adictos a la heroína, en régimen de ingreso para seguir tratamiento de desintoxicación en la Unidad de Toxicomanias del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo. De estos 74 pacientes, un 39% de los hombres cumplían criterios suficientes para un diagnóstico de TAP y un 35% en el caso de las mujeres. Una asociación frecuente de este trastorno con el resto de los trastornos de la personalidad fue la observada con el trastorno límite de la personalidad.

3. RASGOS ANTISOCIALES DE PERSONALIDAD Y ADICCIÓN A OPIÁCEOS

En el apartado anterior se ha podido revisar la relación entre el TAP y la adicción a opiáceos. Cuando se estudiaba la relación entre los términos de TAP y psicopatía, hay que recordar que HARE (27) argumentaba que los criterios del DSM-III cargaban demasiado énfasis en las conductas antisociales y poco en los rasgos antisociales de personalidad. De acuerdo con TORRUBIA (23) estos conceptos son la causa de no poder identificar fácilmente los individuos con rasgos antisociales de personalidad que no hayan tenido demasiados problemas con la justicia, lo cual no quiere decir que no tengan un amplio historial delictivo.

Esto pudo ser observado empíricamente en un estudio realizado en 1988 en la Unidad de Toxicomanias del Hospital de la Santa Cruz y San Pablo de Barcelona por TEJERO y col. (38). En este estudio se administró el MMPI a 95 pacientes adictos a opiáceos que seguían tratamiento en régimen de ingreso o ambulatorio. El sistema de análisis estadístico denominado cluster análisis permitió la identificación de cuatro grupos. Los dos primeros se caracterizaban por la presencia de depresión y rasgos psicopáticos, así como de una elevación en la escala de esquizofrenia. Estos dos grupos se diferenciaban entre sí por la elevación de las escalas psicopatológicas. El tercer grupo lo componían pacientes cuyos perfiles en el MMPI se situaban en la zona de la fragilidad psicológica. El cuarto grupo identificado, que incluía un menor número de pacientes, presentaba una combinación de depresión, rasgos psicopáticos y otros de tipo neurótico (elevación de la escala de hipocondriasis). La elevación de la escala de esquizofrenia en los dos primeros grupos podría ser interpretada como una expresión de la existencia de trastornos del pensamiento o de esquemas cognitivos desadaptativos (39).

4. SIGNIFICADO PRONÓSTICO DEL TRASTORNO ANTISOCIAL DE LA PERSONALIDAD Y DE LOS RASGOS ANTISOCIALES EN EL CURSO DE LA ADICCIÓN Y EN LOS RESULTADOS TERAPÉUTICOS

El interés actual de los clínicos que trabajan en drogodependencias ha pasado ya de la pura descripción al estudio de la relación entre el diagnóstico y la especifidad de sus intervenciones (40). Por tanto, llegados a este punto es preciso plantearse qué repercusión pueden tener el TAP y los rasgos antisociales de la personalidad en la evolución de la adicción a opiáceos y en el proceso terapéutico.

4.1. Significado pronóstico del trastorno antisocial de la personalidad

Si como se decía en el comienzo del apartado 2 de este capítulo, la introducción de criterios diagnósticos operativos en psiquiatría es relativamente reciente, todavía lo son más los estudios de seguimiento de la evolución, en el curso de la adicción a opiáceos, de pacientes que en un momento de la evolución de su trastorno adictivo presentaron un trastorno psiquiátrico concreto. La mayoría de estos estudios se han centrado en el significado pronóstico de la severidad de la psicopatología (41, 42) y en medidas especialmente diseñadas para esta finalidad como es el caso del Indice de Severidad de la Adicción (ASI) (43). No obstante, aquellos en los que se estudia el significado pronóstico de entidades nosológicas concretas son menos numerosos. En lo que se refiere al significado pronóstico en el curso del trastorno de entidades nosológicas como es el caso del TAP hay que discutir un estudio efectuado por

ROUNSAVILLE y col. (44), y en relación al significado de este trastorno en los resultados psicoterapéuticos se pueden comentar los resultados del estudio realizado por WOODY y col. (45).

A fin de evaluar el significado pronóstico de los trastornos psiquiátricos en la población de adictos a opiáceos que acudían a buscar un tratamiento para su adicción, ROUNSAVILLE y col. (44) hicieron una serie de evaluaciones durante un período de seis meses de seguimiento, que indicaban que el hecho de presentar un episodio depresivo era un factor predictor de mal funcionamiento laboral, de mal control del uso ilícito de drogas, y de aumento de síntomas psicopatológicos durante los seis primeros meses después del inicio del tratamiento. Ahora bien, en lo que se refiere al TAP, sólo estaba asociado con la incidencia de más problemas legales durante estos seis meses.

En el estudio de WOODY y col. (45) los autores estudiaron, según criterios del DSM-III, la influencia en adictos a opiáceos de los diagnósticos de TAP y trastorno depresivo mayor (TDM) sobre los resultados de diferentes abordajes terapéuticos de tipo psicológico: aconsejamiento sobre el tema de las drogas, psicoterapia de apoyo —expresiva además de aconsejamiento, y psicoterapia cognitivo— conductual además de aconsejamiento. Los autores clasificaron 110 pacientes adictos a opiáceos en cuatro grupos clínicamente bien difereciados:

— Adictos a opiáceos sin diagnóstico de TAP ni diagnóstico de TDM.

— Adictos a opiáceos sin diagnóstico de TAP con diagnóstico de TDM.

— Adictos a opiáceos con diagnóstico de TAP y sin diagnóstico de TDM.

— Adictos a opiáceos con diagnóstico de TAP y con diagnóstico de TDM.

Los pacientes que habían sido diagnosticados de TAP eran los que obtuvieron peores resultados terapéuticos. El grupo que únicamente había recibido el diagnóstico de adicción a opiáceos sin TAP ni TDM se parecía más, respecto a los resultados terapéuticos, al grupo diagnosticado sólo de adicción a opiáceos y TDM, y en menor medida al grupo diagnosticado conjuntamente de adicción a opiáceos, TAP y TDM.

El grupo de pacientes adictos a opiáceos que tenían además un diagnóstico de TAP, sólo mejoraban en medidas específicas de uso de drogas y no en otras medidas de actividad general: funcionamiento laboral, social, etc. Según estos autores, la categoría diagnóstica de TAP sin ningún otro trastorno psiquiátrico asociado comporta una mayor dificultad en la obtención de efectos psicoterapéuticos. En este caso, el diagnóstico de TAP asociado al de adicción a opiáceos representa, como diagnóstico psiquiátrico, una excepción en la tendencia general de los pacientes que muestran menos síntomas psiquiátricos, a tener un mejor pronóstico en la terapia (41).

La pobre respuesta psicoterapéutica obtenida por los pacientes adictos a opiáceos con diagnóstico de TAP sin TDM parece estar ocasionada, según los autores, con la extrema dificultad que tienen estos pacientes para mantener relaciones estables y significativas. Asimismo, sugieren la posibilidad de que probablemente requiriesen de un programa terapéutico específico, fundamentado en la «confrontación»

de las dificultades que surgen en la convivencia en la unidad de ingreso y en el énfasis en el «aquí y ahora».

Sin embargo, un estudio reciente realizado por GERSTLEY y col. (30) sugiere que no todos los pacientes adictos a opiáceos y con diagnóstico de TAP carecen por igual de la capacidad de establecer una alianza terapéutica; de hecho, los que la poseen mejoran considerablemente, a pesar del diagnóstico de TAP. En este sentido, clínicos como WOODY y col. (46, 47) han considerado que siendo la psicoterapia un proceso interpersonal, las diferencias en la capacidad para establecer relaciones satisfactorias podría ser un factor importante para identificar los pacientes con un trastorno antisocial de la personalidad capaces de responder positivamente a una psicoterapia. Sugieren pués, que con respecto a esta característica, aunque comportan un mismo diagnóstico psiquiátrico, no son un grupo homogéneo. De hecho, autores como LUBORSKY y AUERBACH (48) han observado que los factores de una relación terapéutica que se asocian con una respuesta a la psicoterapia en otras muestras de pacientes y en otros grupos diagnósticos son también importantes en los pacientes con trastorno antisocial de la personalidad.

Estas consideraciones nos llevan a destacar de nuevo la importancia de que un diagnóstico de trastorno antisocial de la personalidad no puede considerarse como un factor pronóstico determinante de la terapia, ya que otros factores como la calidad de la formación de relaciones de este tipo de pacientes parecen ser también relevantes. Este estudio, cuestiona de nuevo la utilidad de esta categoría diagnóstica según el DSM-III y el DSM-III-R.

4.2. Significado pronóstico de los rasgos antisociales de la personalidad

Según la revisión hecha por CRAIG (35) sobre rasgos antisociales de personalidad, medidos a través del MMPI en poblaciones de adictos a opiáceos, se ha podido observar que algunos de los rasgos de personalidad evaluados con este inventario son susceptibles de ser modificados con la aplicación de diferentes intervenciones terapéuticas; por el contrario, los rasgos antisociales son inalterables.

En este sentido ZUCKERMAN y SOLA (49) administraron el MMPI a 143 adictos a opiáceos en el momento de haber sido admitidos a un programa terapéutico residencial y a los tres, seis y ocho meses, mientras estos pacientes iban siguiendo este programa. Estos autores observaron reducciones significativas de las características neuróticas y depresivas medidas, mientras que las características psicopáticas no se modificaron. Los autores concluyeron que los rasgos psicopáticos parecían impermeables al tratamiento. SUTKER y col. (50) también administraron el MMPI a un grupo de adictos a la heroína antes del ingreso en un programa de tratamiento hospitalario y después de seis semanas y seis meses de haberlo iniciado. Los cambios más importantes fueron observados después del tratamiento a corto plazo; en cambio, las elevaciones de las escalas Pd y Ma se mantuvieron estables a lo largo del tratamiento. Por consiguiente, los rasgos de personalidad asociados con los trastornos

neuróticos parecen más influenciables por el tratamiento en una comunidad terapéutica o bajo un régimen hospitalario. No parece ser así con los rasgos antisociales o psicopáticos.

Algunos estudios han intentado relacionar los rasgos antisociales de personalidad o la presencia de un amplio historial delictivo con la adherencia terapéutica a un programa de tratamiento. Así, en una revisión hecha por BAEKLAND y LUNDWALL (51) se observó que la sociopatía estaba asociada con las altas voluntarias de un programa de tratamiento. También en un estudio de seguimiento hecho por SIMPSON y col. (52) con 2000 adictos a opiáceos, se demostró que un pobre historial delictivo anterior al ingreso estaba asociado a la obtención de efectos terapéuticos favorables después de los programas de desintoxicación.

Más recientemente, sin embargo, se ha publicado algún dato discordante en este aspecto. Tal es el caso de un estudio efectuado por GOSSOP (53) en Inglaterra con una población de 40 adictos a opiáceos aceptados en un programa de desintoxicación en régimen de ingreso. Curiosamente, en este estudio los sujetos que tenían un mayor historial delictivo previo al ingreso y los que estaban más preocupados por los delitos cometidos o por el futuro de su estatus legal eran los que tendían a permanecer más tiempo en tratamiento. Como hemos podido ver a lo largo de este apartado, es importante el diagnóstico y una cuidada evaluación de los trastornos de la personalidad y de los rasgos de personalidad, especialmente los antisociales, en la población de adictos a opiáceos. Así podemos favorecer el éxito de nuestras intervenciones terapéuticas y evitar las fustraciones de aquellos pacientes que por sus características psicopatológicas requieren un abordaje terapéutico más específico que el que habitualmente se considera necesario para el tratamiento de la adicción a opiáceos.

5. REPERCUSIONES ASISTENCIALES DE LA PERSONALIDAD Y CONDUCTA ANTISOCIAL EN LOS ADICTOS A OPIÁCEOS. ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN

Las fustraciones entre los profesionales que trabajan con estos pacientes son elevadas. Influyen en ello un amplio conjunto de factores:

a. La alta tasa de recaídas en el consumo, que hace que el tratamiento sea habitualmente largo y tenga que contemplar estrategias para la prevención de estas recaídas (54). Este hecho, tan estrictamente ligado al curso natural del trastorno hace que, a menudo, en las unidades de desintoxicación se hable del «síndrome de la puerta giratoria». Este fenómeno produce frecuentemente un cierto desencanto entre los profesionales que trabajan con tales pacientes.

b. La alta tasa de enfermedades orgánicas y psiquiátricas asociadas al trastorno adictivo, que hace que lo que se intenta observar a nivel clínico o conductual sea a menudo difícil de integrar, porque acostumbra a haber muchos síntomas,

rasgos y conductas a considerar. No nos encontramos, pues, ante un grupo psicopatológico homogéneo.

c. La especial capacidad de adaptación de estos pacientes a las unidades de ingreso, con problemas frecuentes que se plantean en el curso del ingreso. A menudo, al menos en los primeros momentos, esta convivencia se convierte al mismo tiempo en un «tanteo» y un «enfrentamiento». En este sentido, consideramos especialmente aclaratoria la aportación hecha por PÉREZ DE LOS COBOS (55) en la primera reunión de Unidades de Desintoxicación Hospitalaria para Drogodependientes. Según este autor existen dos tipos básicos de adaptación a cualquier ambiente o comunidad: la adaptación autoplástica y la aloplástica.

La adaptación autoplástica se refleja en el esfuerzo que hace el paciente para adaptarse al medio ambiente en que se encuentra, mientras que la aloplástica resulta de las acciones que hace el paciente para que sea el ambiente y sus normas las que se adapten a él. Esta última es la más frecuentemente utilizada por los pacientes adictos a opiáceos y de hecho no se trata más que del efecto de una característica antisocial de la personalidad. En este sentido, los profesionales que trabajan con estos pacientes han de intentar que la actitud de enfrentamiento que siempre presenta el paciente pueda ser modificada en forma de cooperación y motivación, para la modificación de su trastorno y de su estilo de vida.

A pesar de todos los inconvenientes considerados, no se debe olvidar que las unidades de desintoxicación y deshabituación ofrecen una alternativa importante en el inicio de un camino o proceso. Después de la desintoxicación, el paciente puede empezar a trabajar a partir de los fundamentos establecidos, mediante la interacción con el terapeuta, en esta etapa del tratamiento. Por otra parte, no se puede olvidar que cada día surgen nuevas técnicas psicológicas altamente especializadas, que permiten considerar y elaborar la motivación para el tratamiento.

La ausencia de motivación no se concibe como un rasgo de personalidad inherente al trastorno adictivo, sino como una característica de estado a potenciar si no está en un grado suficiente como para hacer que el paciente inicie un cambio intencional. En este sentido, MILLER, VAN BILSEN y otros autores (56, 57, 58), que están trabajando actualmente en la línea de lo que se acaba de comentar, piensan que la motivación y la adherencia de los pacientes en el transcurso del proceso terapéutico dependen en gran medida de la forma como los terapeutas se comunican con ellos. Así pues, consideran que el tipo de interacción interpersonal establecida con los pacientes puede favorecer su participación en el proceso terapéutico y en la reestructuración de un estilo de vida que a menudo es caótico. Teniendo en cuenta, pues, que el TAP y los rasgos antisociales son frecuentes en la población de adictos a opiáceos se ha de ver cómo estas características pueden ser abordadas interpersonalmente, puesto que se manifestarán en las relaciones que los pacientes establezcan con los profesionales de la salud encargados de su tratamiento. La importancia del enfoque de este tipo de relaciones asistenciales reside en el hecho de que tanto la convivencia en la unidad de ingreso como el curso del tratamiento dependen en alto grado del resultado de este abordaje.

En el momento de iniciar el trabajo con este tipo de pacientes los profesionales deben ser conscientes de qué es lo que debe esperarse de la relación interpersonal o grupal, considerando que las personas con rasgos antisociales conciben las normas sociales y el juego de las relaciones interpersonales como un «reto». En la literatura no faltan interpretaciones y teorías acerca de las conductas realizadas por estos pacientes. En este sentido, consideramos especialmente esclarecedoras las características delimitadas por DOREN (59), teniendo presente que este autor lo hace respecto el término «psicopatía», que como recordaremos no es un término análogo al de personalidad antisocial:

— Preocupación del paciente por la percepción del reto y el control.

— Repertorio conductual limitado.

— Tendencia a persistir en la actuación cuando se les frustra.

— Dificultad en la capacidad de comprender las consecuencias de sus conductas.

— Déficit atencional. Tendencia al aburrimiento.

— Percepción de las personas como objetos y obstáculos.

La conceptualización de las relaciones interpersonales como «juegos» es debida a las aportaciones del Análisis Transaccional.La aplicación de este modelo en el análisis de las interacciones interpersonales que establecen los pacientes adictos a opiáceos refleja que a diferencia de otros grupos de pacientes, estos realizan más juegos evidentes (60). Desde este punto de vista, hemos de citar las recomendaciones hechas por el mismo DOREN (59) en el proceso terapéutico interpersonal con pacientes con rasgos antisociales o psicopáticos. El cita cinco procesos interpersonales que suceden habitualmente durante el proceso terapéutico con estos pacientes y que define como «trampas interpersonales» que es preciso evitar:

a. La lucha del paciente para ganar, especialmente si el terapeuta está ganando. Habitualmente existe una tendencia por parte de los clínicos a querer ganar, en el transcurso de una relación terapéutica con estos pacientes. Con este tipo de pacientes esta actitud es contraterapéutica, porque hace que a menudo los pacientes abandonen el tratamiento o busquen argumentos para dejarlo. Para evitar este hecho se aconseja que los clínicos anticipen antes de la sesión terapéutica qué «batallas» o retos verbales se producirán en ella a fín de que pierdan conscientemente algunas pero ganen las que ellos piensen que son las más importantes en el proceso terapéutico. La situación de interacción de «ganancias» y «pérdidas» a nivel verbal con el paciente, el juego, el reto constante, atraen la adhesión del paciente al tratamiento.

b. El terapeuta se convierte en abogado, especialmente si lo intenta. Otra trampa a evitar es la posibilidad de que el terapeuta se convierta en un abogado defensor de los derechos que el paciente piensa que tiene como persona, sobre todo respecto a otros pacientes o miembros del equipo terapéutico. Esta es una «trampa» que sólo puede resolverse mediante el establecimiento de límites terapéuticos.

c. El terapeuta cree lo que está escuchando, especialmente si la historia resulta demasiado compleja como para haber sido inventada. Esta «trampa» refleja el problema de la mentira. Al contrario de lo que puede suceder con otros tipos de pacientes, los terapeutas siempre han de asumir que la «realidad» de la que habla el paciente está distorsionada por su psicopatología.

d. El terapeuta tiene miedo a la manipulación, especialmente si cree que es manipulado. Uno de los miedos que tienen los clínicos en el tratamiento de estos pacientes es el de la manipulación. En realidad, ser manipulado por un paciente psicopático significa que el paciente invierte una energía en el tratamiento. Así, la manipulación no es un hecho para ser temido o evitado, sino para ser utilizado en el tratamiento. El miedo del terapeuta a ser manipulado es contraterapéutico, especialmente si el clínico está haciendo todo lo posible para evitarlo.

e. El terapeuta se siente fascinado, especialmente si el tema le resulta entretenido. Esto es precisamente lo contrario de lo que hemos descrito antes. En este caso, el terapeuta queda fascinado por los relatos del paciente. No hay duda de que este hecho interfiere en el tratamiento. A pesar de que sea importante para el clínico poder disfrutar de su trabajo, necesita poner atención y ser consciente de la posibilidad de estar fascinado o seducido por su paciente. DOREN (59) recomienda que si alguna vez el terapeuta se encuentra a sí mismo con la sensación de «estar librando una batalla» en el curso de una relación interpersonal con el paciente, ha de considerar la posibilidad de que éste sea un psicópata.

No conviene finalizar este apartado sin resaltar la elevada frecuencia de esta sensación en los profesionales que trabajan con pacientes adictos a opiáceos. Sin embargo, faltan estudios que especifiquen la frecuencia real de las posibilidades sugeridas por DOREN.

BIBLIOGRAFIA

1. KOLB L. Drug addiction and its relation to crime. Mental Hygiene, 9: 74-89, 1925.
2. KOLB L. Types and characteristics of drug addicts. Mental Hygiene, 9: 300-313, 1925.
3. PESCOR MJ. The Kolb classification of drug addicts. Public Health Reports Supplement, 155: 1-10, 1939.
4. FÉLIX RH. An appraisal of the personality types of the addicts. Am J Psychiatry, 100: 462-467, 1944.
5. BARTON WI. Drug histories and criminality of inmates of local jails in the United States (1978): Implications for treatment and rehabilitation of the drug abuser in a jail setting. Int J Addictions, 17: 417-444, 1982.
6. GREENE BT. An examination of the relationship between crime and substance use in a drug/alcohol treatment population. Int J Addictions, 16: 627-645, 1981.
7. SHAFFER JW, WEGNER N, KINLOG T, NURCO DN. An empirical typology of narcotic addicts. Int J Addictions, 18:183-194, 1983.
8. SHAFFER JW, NURCO DN, KINLOCK T. A new classification of narcotic addicts based on type and extent of criminal activity. Comp Psychiatry, 25: 315-328, 1984.

9. Nurco DN, Ball JC, Shaffer JW, Hanlon TE. The criminality of narcotic addicts. J Nerv Ment Dis, 173: 94-102, 1985.
10. Shaffer JW, Nurco DN, Ball JC, Kinlock TW, Duszyaski KR, Langrod J. The relationship of preaddiction characteristics to the types and amounts of crime commited by narcotic addicts. Int J Addictions, 22: 153-165, 1987.
11. Nurco DN. Editorial: Drug addictions and crime: a complicated issue. Brit J Addictions, 82: 7-9, 1987.
12. Ball JC, Shaffer JW, Nurco DN: The day-to-day criminality of heroin addicts in Baltimore: A study in the continuity of offence rates. Drug Alcohol Depend, 12: 119-142, 1983.
13. Chaiken JM, Chaiken MR. Varieties of criminal behavior: Summary and policy implications. Rand. California, 1982.
14. Inciardi JA. The drugs-crime connection. Sage Annual Reviews of Drug and Alcohol Abuse; 5. Sage Publications. California, 1981.
15. McGlothlin WH, Anglin MD, Wilson BD. Narcotic addictions and crime. Criminology, 16: 193-316, 1978.
16. Preble EA, Casey JJ. Taking care of business - the heroin user's life on the street. Int J Addictions, 4: 1-24, 1969.
17. Hekimian LK, Gershon S. Characteristics of drug abusers admitted to a psychiatric hospital. JAMA, 205: 75-80, 1968.
18. Khantzian EJ, Treece C. DSM-III psychiatric diagnosis of narcotic addicts. Recent findings. Arch Gen Psychiatry, 42: 1067-1071, 1985.
19. Treece C, Nicholson B. DSM-III personality type and dose level in methadone maintenance patients. J Nerv Ment Dis, 160: 621-628, 1980.
20. Rounsaville BJ, Weissman MM, Kleber H, Wilber CH. Heterogeneity of psychiatric diagnosis in treated opiate addicts. Arch Gen Psychiatry, 39: 161-166, 1983.
21. Hare RD. Psychopathy: Theory and Research. John Wiley & Sons. New York, 1970.
22. Hare RD. Twenty years of experience with the Cleckley Psychopath. En Unmasking the Psychopath: Antisocial Personality and Related Syndromes. Reid WH, Dorr D, Walker JJ, Bonnevr JN, Norton WW (eds). Norton & Company. New York, 1986.
23. Torrubia R. La psicopatía. En Bases Psicológicas de la Delincuencia y de la Conducta Antisocial. Pérez Sánchez, J. (coord). Promociones y Publicaciones Universitarias. Barcelona, 1987.
24. Cleckley H. The Mask of Sanity. Mosby (5a ed). St. Louis, 1976.
25. Hare RD. The Psychopathy Checklist. Unpublished manuscrip. Department of Psychology, University of British Columbia. Vancouver, Canada, 1985.
26. Hare RD, Jutai JW. Criminal history of the male psychopath: Some preliminary data. En Prospectives Studies of Crime and Delinquency. Van Busen KT, Mednick SA (eds). Kluwer - Nijhoff Publishing. Boston, 1983.
27. Hare RD. Comparison of procedures for the assessment of psychopathy. J Cons Clin Psychology, 53: 7-16, 1985.
28. Frances A. The DSM-III personality disorders section: a comentary. Am J Psychiatry, 137:1050-1054, 1980.
29. Woody G, McLellan AT, Luborsky L et al. Sociopathy and psychotherapy outcome. Arch Gen Psychiatry, 42:1081-1086, 1985.
30. Gerstley L, McLellan AT, Alterman AI, Woody G, Luborsky L, Prout M. Ability to form an alliance with the therapist: A possible marker of prognosis for patients with antisocial personality disorder. Am J Psychiatry, 146:508-512, 1989.
31. Davies JB, Baker R. The impact of self-presentation and interviewer bias effect on self-reported heroin use. Brit J Addictions, 82: 907-912, 1987.
32. Rounsaville BJ, Weissman MW, Wilber CHH, Kleber HD. Pathways to opiate addiction: An evaluation of differing antecedents. Brit J Psychiatry, 141: 437-446, 1982.
33. Sole A, Guerra D, Cami J, Tobeña A. Estudio de la personalidad, rendimiento neuropsicológico y sintomatología psiquiátrica asociada en heroinómanos. Dirección General de Acción Social y Asamblea de Madrid de Cruz Roja Española. Hospital del Mar. Barcelona, 1984.
34. Tejero A, Hernández E, Trujols J, Furio E, Blancafort F, Fortes D. Incidencia de los trastornos de la personalidad según criterios DSM-III-R en una muestra de pacientes adictos a opiáceos. Poster presentado al 2.° Congreso de la Sociedad Española de Toxicomanías, Vitoria, 29 Noviembre-1 Diciembre, 1989.
35. Craig RJ. Personality characteristics of heroin addicts: A review of the empirical literature with critique - Part II. Int J Addictions, 14: 607-626, 1979.
36. Sutker PB, Archer RP. MMPI characteristics of opiate addicts, alcoholics and other drug abusers. En MMPI Clinical and Research Trends. Newmark ChS (ed). Praeger Publishers. New York, 1979.
37. Craig RJ. A comparison of MMPI profiles of heroin addicts based on multiple methods of classification. J of Pers Assesment, 48: 115-120, 1984.
38. Tejero A, Furio E, Hernández E, Blancafort F, Trujols J, Abellanas L, Fortes D. Evaluación de la personalidad a través del MMPI en una muestra de pacientes adictos a opiáceos. Poster presentado al 1.° Congreso Fundacional de la Sociedad Española de Toxicomanías, 1988.

39. Beck AT, Freeman A. Cognitive therapy of personality disorders. Guilford Press. New York, 1990.
40. McLellan AT, Woody GE, Luborsky L, O°Brien CHP, Druley KA. Increased effectiveness of substance abuse treatment. A prospective study of patient-tratment matching. J Nerv Ment Dis, 171: 597-605, 1983.
41. McLellan AT, Luborsky L, Woody GE, O°Brien CHP, Druley JA. Predicting response to alcohol and drug abuse treatments. Role of psychiatric severity. Arch Gen Psychiatry, 40: 620-625.1983.
42. Rounsaville BJ, Kosten TR, Weissmur MM, Kleber HD. Pronostic significance of psychopathology in treated opiate addicts. A 2,5 year follow-up study. Arch Gen Psychiatry, 43: 739- 745, 1986.
43. McLellan AT, Luborsky L, O°Brien CHP, Woody GE. An improved evaluation instrument for substance abuse patients: The Addiction Severity Index. J Nerv Ment Dis, 168: 26-33, 1980.
44. Rounsaville BJ, Tierney T, Crits-Christoph K, Weissman MM, Kleber HD. Predictors of treatment outcome in opiate addicts: Evidence for the multidimensionality of addicts problems. Compr Psychiatry, 23: 462-478, 1982.
45. Woody GE, McLellan AT, Luborsky L, O°Brien CHP. Sociopathy and psychotherapy outcome. Arch Gen Psychiatry, 42: 1081-1086, 1985.
46. Woody GE, McLellan AT, Luborsky L et al: Sociopathy and psychotherapy outcome. Arch Gen Psychiatry, 42: 1081-1086, 1985.
47. Woody GE, McLellan AT, Luborsky L et al: Twelve-month follow-up of psychotherapy for opiate dependence. Am J Psychiatry, 144:590-596, 1987.
48. Luborsky L, Auerbach AH: The therapeutic relationship in psychodynamic psychoterapy: the research evidence and its meaning for practice, in Psychiatry Update: American Psychiatric Association Annual Review, vol. 4. Edited by Hales RE, Frances AJ. Washington DC, American Psychiatric Press, 1985.
49. Zuckerman M, Sola S. MMPI patterns in drug abusers before and after treatment in therapeutic communities. J Cons Clin Psychology, 43: 286-296, 1975.
50. Sutker PB, Allain AN, Cohen CH. MMPI indices of personality change following short and long-term hospitalization in heroin addicts. Psychol Rep, 34: 495-500, 1974.
51. Baekeland F, Lundwall L. Dropping out of treatment: A critical review. Psychol Bull, 82: 738-783, 1975.
52. Simpson D, Savage K, Lloyd M, Sells S. Evaluation of drug abuse treatment based on first year follow-up. NIDA Services Research Monograph, DHEW. Publ No (ADM): 78-701, 1978.
53. Gossop M. Factors associated with the addicts.° decision to remain in an in-patient treatment programme. Int J Rehab Research 1980; 3: 92-94.
54. Marlatt GA, Gordon JR. Relapse Prevention. Maintenance strategies in the treatment of addictive behaviors. Guilford Press. New York, 1985.
55. Pérez de los Cobos Peris JC. Características, integración, ventajas y desventajas de una unidad de desintoxicación para drogodependientes en un hospital general. Comunicación personal presentada a la I Reunión de Unidades de desintoxicación hospitalaria para drogodependientes. Vitoria 29-30 de Juny de 1987.
56. Miller WR. Motivacional interviewing with problem drinkers. Behav Psychother, 11: 147-172, 1983.
57. Van Bilsen HPJG. Heroin Addiction: Morals revisited. J Subst Abuse Treatment, 3: 279-284, 1986.
58. Van Bilsen HPJG, Van Ernst AJ. Heroin addiction and motivational miliey therapy. Int J Addictions, 21: 707-715, 1986.
59. Doren DM. Understanding and Treating the Psychopath. John Wiley & Sons. New York, 1987.
60. Craig RJ. Group therapy with drug addicts. En Drug Dependent Patients. Craig RJ, Baker JL (eds). Charles C. Thomas Publisher. Illinois, 1982.

12. EMBARAZO, PARTO Y PUERPERIO EN LA MUJER ADICTA A OPIÁCEOS

P. DURO, M. CASAS, L. CABERO

1. INTRODUCCIÓN

El fenómeno de la drogodependencia ha experimentado en los últimos años un notable incremento en nuestro medio, destacando especialmente el aumento del número de mujeres consumidoras.

Datos actuales sobre los pacientes dependientes de opiáceos que solicitan asistencia en un servicio de urgencias hospitalario, demuestran un predominio claramente masculino, con una proporción de 5 a 1. Este predominio, sin embargo, es bastante inferior al registrado en la década de los 70, cuando se contabilizaban 20 hombres por cada mujer entre los pacientes asistidos (1). Dado que la mayor parte de mujeres consumidoras se encuentra en edad fértil, es fácil imaginar un elevado número de pacientes embarazadas adictas, cuyo uso de tóxicos propicia una situación de alto riesgo durante la gestación. Complicaciones médicas, obstétricas, así como problemas psicológicos, son hallazgos frecuentes en este grupo de mujeres que requieren una asistencia especializada caracterizada, fundamentalmente, por la necesidad de un abordaje pluridimensional que incluya tanto el tratamiento de su dependencia como un adecuado control obstétrico y apoyo psicosocial (2, 3).

Está bastante extendida la creencia errónea de que la placenta protege al feto de la ingesta materna de drogas, frenando su transporte. Sin embargo, si cualquier droga con propiedades psicoactivas puede atravesar la barrera hematoencefálica, cuya permeabilidad es bastante inferior a la de la placenta, también al ser ingerida por la mujer embarazada, podrá dar como resultado su acumulación en el feto. La concentración tisular fetal es, en general, inferior a la materna, aunque en tejidos como el cerebral puede llegar a ser significativamente superior. Tanto la morfina como la

metadona atraviesan fácilmente la barrera placentaria, habiendo sido identificada esta última tanto en líquido amniótico como en cordón umbilical y orina neonatal (4, 5, 6).

El uso crónico de drogas por vía parenteral durante la gestación va a estar ligado a una gran variedad de complicaciones médicas y obstétricas debidas tanto a la acción directa de los opiáceos, como a una diversa serie de factores asociados a la dependencia. La vía de administración, los cuadros de abstinencia, la politoxicomanía, el estilo de vida y la carencia de un cuidado prenatal adecuado serán, entre otros, hechos decisivos en el curso y resultado del embarazo. Dada la variedad de factores implicados resulta difícil atribuir a uno solo de ellos, en concreto, la causalidad de las complicaciones observadas.

2. EFECTOS DE LA ADICCIÓN SOBRE EL EMBARAZO

No existen en general diferencias significativas en los efectos producidos por las sustancias psicoactivas en función del sexo. Sin embargo, en el caso de la mujer gestante, el embarazo conlleva una serie de cambios hormonales de cuyos efectos sobre el metabolismo de las drogas se poseen pocos datos. Por otra parte, el consumo de sustancias como los opiáceos durante la gestación, va a estar asociado a modificaciones en la función endrocrina, la neurotransmisión y otras variables tanto en la gestante, como en el feto y eventualmente en el recién nacido. Estudios realizados en animales *in vitro* han mostrado que los estrógenos pueden inhibir el metabolismo enzimático microsomal de diversas sustancias, incluyendo los opiáceos, y que la hormona del crecimiento, que está elevada durante el embarazo, también puede alterar la actividad de estos mismos sistemas enzimáticos.

En el caso concreto de los opiáceos, el embarazo determina modificaciones tanto en su metabolismo como en su distribución. La metadona, por ejemplo, después de ser ingerida por vía oral se distribuye ampliamente por el organismo de manera que una cantidad inferior al 6% está presente en el volumen sanguíneo total en el momento de su concentración máxima (7). Su extensa fijación tisular determina la creación de reservorios de donde puede ser liberada, de forma inalterada, al flujo sanguineo, contribuyendo de este modo a la larga duración de su efecto. El estudio de su metabolismo en pacientes gestantes, practicando determinaciones secuenciales de niveles plasmáticos después de una dosis oral, muestra la presencia de niveles más bajos durante el embarazo que en el post-parto. Este hecho podría explicarse tanto por el aumento de los líquidos corporales y de los reservorios tisulares como por una alteración del metabolismo de este fármaco al final de la gestación (5).

Un ejemplo sobre los cambios en la distribución de los opiáceos durante la gestación lo proporcionan los trabajos de PETERS (4). La administración de metadona marcada a ratas embarazadas, le permitió observar una disminución del 50% en la concentración hepática del producto, así como un incremento importante de ésta, tanto en útero como en corazón, si se comparaba con la hembra no gestante. Los

otros tejidos no mostraron diferencias significativas. Aunque la razón de estas variaciones no queda clara, en parte podrían explicarse por el aumento de tamaño de los órganos, y en el caso del útero, se añadiría además otra variable representada por el cambio de función.

2.1. Función endocrina

2.1.1. Función tiroidea

Estudios realizados en mujeres dependientes de opiáceos no embarazadas en tratamiento de mantenimiento con metadona, muestran sobre un estado clínico eutiroideo, una concentración sérica de T4 normal o ligeramente aumentada, probablemente debido a una disminución del turnover o recambio periférico de T4 asociado a un aumento de la capacidad de fijación media de la globulina fijadora de tiroxina (TBG) (8). En el caso de las toxicómanas embarazadas en Programas de mantenimiento con metadona (PMM), la exploración de la función tiroidea no ha revelado diferencias respecto al grupo control en los valores de T3 y T4. El nivel de TSH era algo más bajo, pero la diferencia no era significativa (9).

Los recién nacidos de mujeres en PMM mostraron una concentración de TSH ligeramente inferior a la de los niños control aunque la diferencia no fue significativa. Los niveles de T3 y de T4 que eran similiares entre los niños control y los niños cuyas madres estaban en PMM en el momento del nacimiento,mostraron en el segundo grupo un aumento significativo durante la primera semana de vida. ROSENFELD, en un estudio posterior señala la presencia de una correlación positiva entre la severidad del síndrome de abstinencia presentado por estos niños y la concentración sérica de T4 durante el segundo y el tercer día de vida. Si bien el mecanismo responsable de la evidencia bioquímica de hipertiroidismo en niños sufriendo síndrome de abstinencia no ha sido determinado podría estar relacionado con una alteración de la función autonómica y/o un aumento de la actividad metabólica durante el síndrome de abstinencia (10).

2.1.2. Función suprarrenal

a. Medular

El estudio del efecto de la drogadicción sobre la actividad bioquímica de la glándula suprarrenal en pacientes embarazadas, consumidoras de heroína y metadona, a través de la medición de la excreción urinaria de adrenalina no reveló diferencias significativas entre los dos tipos de opiáceos, aunque en las determinaciones realizadas durante los períodos de anteparto, parto y postparto sí aparecieron al compararlos con el grupo control (11). Durante el embarazo los valores de adrenalina fueron 6 veces superiores a los observados en gestaciones normales. En el parto y en el postparto, los valores aumentaron y fueron significativamente más altos que en

el grupo control. Así la gestante toxicómana parece tener una glándula suprarrenal hiperactiva durante el embarazo que, además, está estimulada durante el parto y el postparto.

En pacientes embarazadas en PMM, la desintoxicación en el segundo trimestre motivó una marcada respuesta de las glándulas suprarrenales fetales determinada por un aumento de los niveles de adrenalina en líquido amniótico.

b. Cortical

Se ha descrito la presencia de niveles de corticosteroides significativamente más bajos en madres adictas que en no adictas (9). La concentración de corticoides está normalmente elevada durante el embarazo y presenta un nuevo ascenso durante el parto, sin embargo este ascenso no aparece en mujeres dependientes, hecho que podría significar un deterioro de su capacidad para hacer frente a situaciones estresantes.

En contraste, los niveles hallados en hijos de toxicómanas y niños control resultaron comparables. No queda claro cómo la heroína, que atraviesa la placenta y es capaz de mostrar un marcado efecto neonatal, no altera la concentración de corticoides en la sangre del cordón de los niños a término. Este hecho podría reflejar una disminución de la sensibilidad fetal a la heroína o bien una relativa insensibilidad de la corteza suprarrenal fetal a las fluctuaciones en la secreción de ACTH (12).

2.1.3. Prolactina

En adultos dependientes de opiáceos se ha observado un aumento de la secreción de prolactina, llegando a presentarse galactorrea en toxicómanas no embarazadas. Esto parece estar ligado a un efecto de antagonismo dopaminérgico de los opiáceos. Tolis (13) encontró un aumento de la prolactina en suero después de la ingestión de metadona siendo este efecto estimulador prevenido por la administración de fármacos agonistas dopaminérgicos. A pesar de lo sugerente de estos datos, no es posible concluir que los efectos estimuladores de los opiáceos sean debidos a una interacción con el sistema dopaminérgico implicado en la secreción de prolactina. Pelosi (14) a su vez relaciona el aumento del nivel de prolactina y la posible galactorrea con un bloqueo farmacológico del hipotálamo o del eje hipotálamo-hipofisario, ejercido por la heroína.

Las determinaciones realizadas en sangre del cordón de neonatos expuestos intrauterinamente a opiáceos, muestran una concentración de prolactina significativamente superior a la hallada en el grupo control. Aunque no se conoce exactamente su papel en el desarrollo fetal, es probable que participe en una serie de funciones biológicas tales como la regulación del contenido de agua intracelular y el incremento de la síntesis de surfactante pulmonar.

2.1.4. Función gonadal

El patrón de excreción del estriol es estudiado por NORTHROP (15) en pacientes embarazadas en programas de mantenimiento con opiáceos durante el último trimestre de gestación. En estas mujeres la concentración de estriol urinario permaneció baja, aumentando rápidamente, incluso rebasando la media de los valores esperados por su tiempo gestacional, después de la retirada del opiáceo.

Como los sistemas enzimáticos para la síntesis de estriol presentan un desarrollo aparente en estos pacientes, el autor (15) postula como posible explicación para esta baja excreción urinaria de estriol la teoría del sustrato alternativo. Existiría una inhibición competitiva entre la metadona y las hormonas esteroideas a nivel del sistema enzimático permitiendo una transformación esteroidea menor, que daría como resultado una disminución en la concentración del producto final, el estriol. La retirada del opiáceo determinaría la supresión del sustrato competidor por los enzimas microsomales, aumentando de este modo el metabolismo de los sustratos esteroideos. Además es posible que los opiáceos tengan un efecto directo como inhibidores enzimáticos.

Estos resultados indican que es preciso ser cautos al valorar la secreción urinaria de estriol como indicador de bienestar fetal en gestantes dependientes de opiáceos.

2.2. Neurotransmisores

ZUSPAN en 1976 (11) efectuó un estudio para determinar la excreción urinaria de noradrenalina, utilizando este parámetro como indicador de la actividad del SNC. Los datos obtenidos en una población de embarazadas adictas a opiáceos se caracterizaron por la ausencia de variaciones en su valor a lo largo del embarazo, parto y post-parto, sin presentar la elevación característica del embarazo normal observada al final del parto y en las 24 horas posteriores. Si bien el funcionalismo del sistema nervioso tanto central como vegetativo no parece diferir entre la embarazada toxicómana y la que no presenta hábitos tóxicos durante la gestación, en el parto y en el postparto se manifiesta una incapacidad de la adicta para responder al stres de esta situación, evidenciando dificultades en la reactividad del sistema nervioso como resultado de la dependencia. La retirada de la metadona en pacientes embarazadas en PMM durante el segundo trimestre de gestación, determina un incremento en los niveles de noradrenalina en el líquido amniótico reflejando la respuesta del SNC fetal.

SLOTKIN (16) a su vez, estudió el efecto de la adicción perinatal a la metadona sobre el desarrollo sináptico cerebral de los sistemas de aminas biógenas en la rata, observando que la administración de metadona a ratas gestantes y lactantes o el tratamiento directo de crías en desarrollo, da como resultado un déficit en el desarrollo del peso corporal, del peso cerebral y de la recaptación sináptica de serotonina, dopamina y noradrenalina. Si bien las acciones generales sobre el crecimiento cerebral y el desarrollo pueden desempeñar un papel en estos hallazgos, es probable

especialmente frecuentes la hepatitis, la endocarditis, el tétanos, la celulitis y las enfermedades venéreas. Dentro de las no infecciosas destaca la anemia.

Tabla 1

Complicaciones médicas en embarazadas drogodependientes

- Anemia
- Bacteriemia
- Cardiopatía, especialmente endocarditis
- Celulitis
- Deficiente higiene dental
- Diabetes *mellitus*
- Hepatitis aguda y crónica
- Hipertensión
- Flebitis
- Neumonía
- Septicemia
- Edemas
- Tétanos
- Tuberculosis
- Infecciones del tracto urinario:
  - Cistitis
  - Uretritis
  - Pielonefritis
- Enfermedades venéreas:
  - Condiloma acuminado
  - Gonorrea
  - Herpes
  - Sífilis
- SIDA

Según LP FINNEGAN, 1981 (17)

Aproximadamente un tercio de las mujeres adictas embarazadas presentan anemia por deficiencia de hierro y ac. fólico (24). Este hallazgo está relacionado con la presencia en heroinómanos de una elevada incidencia de lesiones en el intestino, el hígado y el páncreas, que motivan anormalidades en el proceso de absorción. Además, los opiáceos tienen un efecto anorexígeno por inhibición del mecanismo central de control del apetito y la sed, y por interferencia en la absorción o utilización de los nutrientes ingeridos. Como resultado, se presenta una asociación frecuente entre adicción y deficiencias nutricionales que pueden generar no solamente anemias sino, también, otros procesos concomitantes como neuritis periféricas o convulsiones (25).

La hepatitis, complicación frecuente del abuso de drogas por vía parenteral, está presente en la historia del 15-18% de las gestantes toxicómanas (26). Es superior el número de casos en los cuales la afectación hepática se manifiesta por una alteración funcional detectable por tests de laboratorio pero sin traducción clínica. Un 12% de los adictos y ex-adictos a la heroína son portadores crónicos del antígeno de la hepatitis B (27) planteándose, en el caso de la mujer gestante, la posible transmisión al feto.

Las enfermedades pulmonares no presentan un aumento significativo de incidencia en las adictas embarazadas, aunque sean diagnosticadas con frecuencia en la población toxicómana. Edema pulmonar, neumonía por aspiración (secundarios a sobredosis), neumonía bacteriana, embolia pulmonar por cuerpos extraños, granulomas y embolias sépticas son procesos descritos en consumidores de drogas. El efecto de la hipoxia relativa que condicionan estas alteraciones pulmonares sobre el desarrollo intrauterino del feto es desconocido, aunque cualquier episodio hipóxico puede causarle una lesión grave, al estar ya, probablemente, afectado por la situación general materna (retraso del crecimiento, etc.).

La utilización de quinina como adulterante de la heroína causa destrucción tisular, medio de cultivo ideal para la proliferación del *Clostridium Tetani*. De ahí la asociacion entre tétanos y drogadicción por vía parenteral. Durante el embarazo, el período de incubación de este proceso tiende a acortarse, incluso la enfermedad cursa de forma más virulenta. Sin embargo, no ha sido descrita la transferencia pasiva de la madre al feto.

Las enfermedades de transmisión sexual, incluyendo condiloma acuminado, gonorrea, herpes simple y sífilis presentan un aumento significativo de prevalencia en esta población. Hay autores que refieren una frecuencia de sífilis del 27%, pero es difícil saber si estos datos corresponden a hallazgos de laboratorio o bien a enfermedad clínica, dado que es muy alta la incidencia de falsas serologías positivas para sífilis, tanto en toxicómanos como en ex-toxicómanos (28, 29). Para evitar errores diagnósticos, deben utilizarse tests específicos como la prueba de inmovilización del treponema (TPI) o las técnicas de inmunofluorescencia (FTA). Durante el embarazo es muy importante el diagnóstico y tratamiento de la sífilis, ya que el *Treponema Pallidum* no atraviesa la placenta hasta la 18 semana de gestación. Así, un tratamiento adecuado antes de este periodo prevendría la infección intrauterina. Si se deja sin tratamiento, aproximadamente un 25% de los embarazos terminará con la muerte fetal/neonatal (24). La penicilina es el tratamiento de elección.

La gonorrea no afecta al feto, pero puede encontrarse latente durante el embarazo, de modo que el niño se verá expuesto a la infección gonorreica al atravesar la vagina en el momento del parto. Una de las formas más característica de padecer la enfermedad en el periodo neonatal es la *ophtalmia neonatorum*, que puede causar la ceguera del recién nacido. Para prevenir esta complicación es necesaria la realización de cultivos rutinarios de cérvix durante el embarazo y el cuidado de los ojos del recién nacido (administración profiláctica de un antibiótico de aplicación oftálmica habitualmente eritromicina o neomicina).

El síndrome de inmunodeficiencia adquirida tiene en la población toxicómana que utiliza la vía parenteral el grupo más importante de riesgo en nuestro país, seguido de los varones homosexuales y bisexuales. De hecho, llega a representar el 50 % del total de afectados (30). En el caso de las mujeres dependientes de heroína los factores que van a determinar su alto riesgo para contraer la enfermedad son, tanto la utilización de la vía parenteral como la promiscuidad (31, 32). Sin embargo, el SIDA no sólo supone una amenaza importante para su salud personal sino, también, para sus compañeros sexuales, e hijos, en caso de llegar a estar embarazadas (33, 34). Aunque son muy variables los datos aportados sobre el riesgo de infección en niños nacidos de madres infectadas, son lo suficientemente significativos como para recomendar que las mujeres con evidencia clínica, o serológica, de infección, postpongan o eviten el embarazo con el fin de prevenir la transmisión al feto o al recién nacido (35, 36, 37).

4. COMPLICACIONES OBSTÉTRICAS ASOCIADAS CON LA DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS

Las complicaciones obstétricas en las gestantes toxicómanas coinciden en general con aquellas presentadas por las mujeres embarazadas sin cuidado prenatal (Tabla 2).

Tabla 2

Complicaciones obstétricas asociadas con la adicción

— Aborto	— Muerte Intrauterina
— Desprendimiento precoz de placenta	— Retraso del crecimiento intrauterino
— Amnionitis	— Insuficiencia placentaria
— Presentación de nalgas	— Hemorragia post-parto
— Cesárea	— Eclampsia
— Corioamnionitis	— Parto prematuro
— Preeclampsia	— Ruptura prematura de membranas
— Diabetes gestacional	— Tromboflebitis séptica

Según LP FINNEGAN, 1981 (17).

Una de las complicaciones más frecuentes es el nacimiento de un niño de bajo peso como resultado de la combinación de dos factores: Un retraso del crecimiento intrauterino y la presentación de parto prematuro (38).

4.1. Retraso del crecimiento intrauterino

La presencia de bajo peso para la edad gestacional, frecuente entre los recién nacidos (RN) de madres toxicómanas (39, 40, 41) se atribuyó en algún momento a la mala nutrición de estas mujeres durante la gestación. Actualmente, existen datos para pensar que este no es el único factor responsable del desarrollo limitado. NAEYE (42) habló de retraso del desarrollo incluso en casos en los que era posible considerar la nutrición materna como adecuada. Por otra parte, el retraso parecía debido, principalmente, a la presencia de un bajo número de células en los diversos órganos, frente a un volumen celular y citoplasmático normal, o sea se trataba de recién nacidos hipoplásicos. En mujeres no adictas, la desnutrición provoca un patrón caracterizado por la restricción tanto del tamaño como de número total celular, o sea, recién nacidos hipotróficos. Resultados similares se obtuvieron al valorar los efectos de la administración materna de morfina y de heroína sobre el crecimiento fetal en un modelo animal con conejos (43, 44, 45). A partir de los resultados procedentes de estudios en animales y en humanos, parece posible afirmar que existe un efecto directo de la heroína sobre el desarrollo, e incluso podría sugerirse un efecto indirecto, a través de la producción de modificaciones en el proceso fisiológico de gestación de la madre que acabarán teniendo trascendencia en el embrión y el feto.

FRIEDLER (46) encontró en la descendencia de ratas tratadas con morfina antes del apareamiento, un retraso en el crecimiento. Este efecto, no está presente en el momento del nacimiento, sino que aparece a las 3-4 semanas de edad, aunque las crías no hayan estado expuestas a morfina en útero o postnatalmente. El autor sugiere una acción directa sobre el eje hipotálamo-hipofisario materno, que influye posteriormente sobre el feto.

Apuntando en la misma dirección se observa la presencia de bajo peso para la edad gestacional en hijos de heroinómanas. Este déficit ponderal sigue presentándose aunque las madres hayan estado abstinentes durante el embarazo, sugiriendo que el abuso de heroína en el pasado, a pesar de la abstinencia durante la gestación, puede aún contribuir al retraso del desarrollo fetal. Es frecuente que en la población adicta se observen bajas concentraciones de hormona del crecimiento, lo que podría desempeñar algún papel en este fenómeno pues es sabido que los fetos humanos con déficit de esta hormona presentan, en el momento del nacimiento, un número de células, en sus órganos, por debajo de lo normal (9). ECHEVARRÍA (47), por otro lado, propugna una posible acción inhibidora de los opiáceos sobre la acetilcolina, retardando así el desarrollo fetal. No existe información acerca de cuanto tiempo debe pasar entre la finalización de la adicción y el inicio del embarazo para que el efecto sobre el crecimiento fetal deje de producirse.

Aparte del efecto directo e indirecto que pueda tener la heroína sobre el desarrollo del feto otros factores, como los episodios de abstinencia o la posible politoxicomanía materna, deben tenerse en cuenta al valorar este retraso en el desarrollo ponderal. NAEYE y col. (42) encontraron una gran frecuencia de histiocitosis meconial en las placentas de los niños expuestos a heroína durante la gestación. Esto podría deberse al hecho de haber padecido un cuadro de distres, tal vez asociado con hipoxia, durante los episodios de abstinencia materna. A partir de este hallazgo, el autor sugirió que los episodios periódicos de abstinencia durante el embarazo podrían constituirse como otra causa que contribuiría a la restricción del desarrollo fetal. La mayoría de las pacientes adictas a opiáceos son, además, fumadoras importantes de tabaco, toxicomanía ampliamente relacionada en la literatura, con la presencia de retraso del desarrollo físico del feto (48).

Algunos autores se han ocupado del estudio de los efectos diferenciales existentes entre el uso materno de heroína y el de metadona durante la gestación en relación al peso neonatal, encontrando que el peso de los hijos de mujeres consumidoras de metadona era superior a los de heroína, aunque inferior a los del grupo control. Se ha llegado a establecer, incluso, una correlación positiva entre dosis y duración del tratamiento con metadona y el peso presentado al nacer, de forma que en contraste con la heroína que puede causar retraso del desarrollo fetal incluso más allá del período de adicción, la metadona podría estimular su desarrollo después del uso materno de heroína (49, 50, 51). Antes de aceptar estos datos no hay que olvidar, sin embargo, las modificaciones que sobre la vida de la gestante adicta a opiáceos suele comportar su inclusión en un programa de tratamiento con metadona. Un mayor cuidado prenatal con la posibilidad de diagnóstico y tratamiento de ocasionales complicaciones médicas y obstétricas y una mejora del estilo de vida, son efectos comunmente ligados a los PMM (26). Por ello resulta difícil de dilucidar si la presencia de pesos superiores en el nacimiento y las mejores condiciones de los RN de madres tratadas con metadona son atribuibles al efecto farmacológico de este opiáceo, o al efecto del programa que, asociado al tratamiento, aporta un importante apoyo psicosocial en un intento de estabilizar la vida de la gestante. Por otra parte, y en contraposición a los datos citados anteriormente, hay estudios realizados en animales (16) que refieren déficits en el peso corporal de crías de rata tras la administración de metadona, tanto si ésta era administrada en el período neonatal como en el perinatal.

4.2. Prematuridad

La carencia de cuidado prenatal adecuado, unido a la alta incidencia de infecciones que presentan estas pacientes, serán factores que facilitarán la presentación de partos prematuros (22, 38, 42). Los procesos infecciosos tienen un efecto estimulador de la liberación de cortisol adrenal en el feto de hervíboros y, también, probablemente, en el humano (52), favoreciendo el aumento de la concentración en sangre fetal de cortisol y el inicio del parto. La combinación de prematuridad y retraso de crecimiento intrauterino vistos en esta población, darán como resultado el nacimiento de niños de bajo peso para su edad gestacional. Por otra parte la alta incidencia de presentación de nalgas está también en relación con el bajo peso al nacer (38, 41).

5. ASISTENCIA A LA EMBARAZADA DEPENDIENTE DE OPIÁCEOS

La asistencia a la gestante toxicómana requiere un abordaje global, que se extienda más allá del tratamiento propio de la dependencia y abarque otros aspectos como el psicosocial, el médico y el obstétrico. De hecho, el marco ideal y el que ha proporcionado mejores resultados, reduciendo las principales complicaciones obstétricas asociadas a la adicción, viene dado por aquellos modelos asistenciales que combinan seguimiento prenatal, perinatal y del postparto con un programa para el tratamiento de la adicción. De ahí que deban constituirse equipos multidisciplinarios que traten de manera integral a la gestante. No cabe duda de que atenor de las eventuales complicaciones que pueden presentar este tipo de pacientes deben ser asistidas en centros especializados y en Unidades de Riesgo Elevado (53, 54).

5.1. Diagnóstico de embarazo

Uno de los primeros problemas que plantean las gestantes toxicómanas radica en el diagnóstico de embarazo, ya que los indicadores más comunes: historia de amenorrea, tests de embarazo y palpación del útero grávido no son fiables en esta población, debido a los hechos que a continuación se comentan:

5.1.1. Historia de amenorrea

Las mujeres dependientes de opiáceos, presentan una alta incidencia de anormalidades menstruales de las cuales, la más frecuente, es la amenorrea, apareciendo en menor proporción oligomenorrea, polimenorrea e hipermenorrea (55). Si bien la

incidencia registrada varía según los autores, GAULDEN (56) refiere un 64%, STOFFER (57) un 90%, SANTEN (58) un 70% y FINNEGAN (59) un 69%, el porcentaje, es siempre muy importante para un grupo de mujeres cuyos ciclos eran mayoritariamente normales antes de la adicción y que, en general, se normalizan al cesar ésta.

Como mecanismo de acción para este efecto, se ha sugerido la posibilidad de que los opiáceos ejerzan un bloqueo farmacológico a nivel del hipotálamo o del eje hipotálamo-hipofisario. Como consecuencia de este bloqueo la hipófisis no sería estimulada por los factores liberadores de gonadotropinas, produciendo un hipoestrogenismo que tendría como resultado la ausencia de ciclos menstruales normales con ovulación. La manifestación clínica es de amenorrea (14, 56, 57, 58). La interrupción del consumo de heroína, así como la inclusión en programas de mantenimiento con metadona, se suele asociar con una regularización de los ciclos menstruales (51).

El consumo concomitante de otras drogas, puede modificar las alteraciones menstruales debidas a la heroína. Así, parece que los barbitúricos, tomados conjuntamente con opiáceos, pueden acentuar su efecto interferidor sobre el ciclo menstrual, mientras que la anfetamina o la marihuana pueden reducirlo posibilitando un ciclo normal (56). Otros factores como malnutrición, hepatitis, infecciones pélvicas u otras enfermedades físicas, así como el estres ligado al tipo de vida marginal asociado a la adicción, afectan también de manera muy importante al ciclo ovárico (59, 60).

La presencia de alteraciones menstruales hace pensar en una posible afectación de la capacidad reproductora de la adicta aunque los clínicos presentan datos contradictorios. REMENTERIA (61) refiere que la probabilidad de llegar a estar embarazada sería igual para una mujer adicta que para una no consumidora, incluso un poco más alta en la primera. Este mismo autor encuentra en la población toxicómana una mayor incidencia de partos gemelares y de trillizos que en la población general. Argumenta como posible explicación una acción directa de la metadona y la heroína sobre los ovarios, estimulando la liberación de folículos extra y un efecto indirecto a través de la estimulación de la hipófisis, vía hipotálamo, para liberar gonadotropinas y así efectuar una liberación de múltiples óvulos. Un dato que no debe ser olvidado respecto a los partos múltiples es el aumento de su incidencia cuando existe consumo de marihuana, LSD y otras drogas. Otros autores por el contrario, señalan que, si bien el embarazo es posible, la tasa de fertilidad es inferior a la de la población general (56, 57, 59).

A la hora de valorar la fertilidad en la mujer toxicómana existen otros factores, además de las alteraciones endocrinas ligadas a la heroína, que deben valorarse. Entre ellos cabe destacar una disminución de la líbido, con la consiguiente disminución de las relaciones sexuales, y la posibilidad de que la pareja sea estéril (57).

La presencia de irregularidades menstruales en las mujeres toxicómanas, no representan tan sólo una dificultad para establecer el diagnóstico de embarazo, sino que va a tener repercusiones importantes en otros aspectos de la vida de la adicta. En primer lugar hacen pensar a estas mujeres en una cierta infertilidad, desestimando cualquier otro método anticonceptivo que no sea la misma heroína. Por otra parte, al no plantearse la posibilidad de un embarazo, interpretarán los primeros síntomas de

éste: fatiga, náuseas, cefaleas, sudoración, calambres pélvicos, como un cuadro de abstinencia, motivando un incremento del consumo de heroína en un intento de mitigarlos.

5.1.2. Tests de embarazo

Los tests diagnósticos de embarazo dan falsos positivos en el 5% de las pacientes adictas a la heroína por efectos directos de la droga. En el caso de los tratamientos con metadona también se observan falsos positivos en proporción variable según el test utilizado. Con el Gravindex aparecen aproximadamente un 25% de falsos positivos, mientras que con el Prognosticon, o el UCG son del 0,2%. La explicación para estos hallazgos parece radicar en un efecto in vitro de los metabolitos de la metadona al interferir en la aglutinación de las partículas de latex (62).

Ha aparecido últimamente un método de detección de gonadotrofina coriónica, tanto en orina como en suero materno, de fácil realización y con unos resultados muy prometedores, determinando incluso tasas inferiores a lo que correspondería a 150 UI en orina, lo que implica que puede detectarse la presencia de tejido corial funcionante, en definitiva una gestación, incluso antes de la primera falta menstrual.

El fundamento es similar al de los otros tests pero se basa en una reacción antígeno-anticuerpo en la que un antígeno monoclonar específico contra la subunidad A, reacciona con un sustrato impregnado previamente del medio de reacción. En sangre periférica (suero), mediante técnicas de radioinmunoensayo, puede detectarse la presencia de fracción beta de la HCG, al segundo o tercer día de la anidación (7-8 días postconcepción) por lo que el diagnóstico puede ser muy precoz. Este hecho resulta ser de una gran utilidad en los casos en que se decide finalizar voluntariamente la gestación, por cuanto en breve plazo podrá disponerse, para uso clínico de la RV 486 un antiprogestágeno que producirá la parada endocrinológica de la gestación en períodos muy inicales (63), sin los consabidos riesgos de la finalización voluntaria del embarazo utilizando otras técnicas (aspiración, legrado, etc).

5.1.3. Exploración pélvica

Dos factores van a oscurecer los hallazgos procedentes de la exploración pélvica en estas mujeres de cara a diagnosticar un posible embarazo y a determinar la edad gestacional: la falta de colaboración en el examen por parte de la paciente y la presencia de infecciones pélvicas. Descartada la fiabilidad de la historia de amenorrea, los tests de embarazo y la palpación del útero, para establecer el diagnóstico de embarazo en esta población, la ultrasonografía se presenta como la técnica más útil. Un embarazo intrauterino normal puede ser diagnosticado fácilmente por este método 5-6 semanas después del último período menstrual normal o 3 semanas después de la concepción.

5.2. Control obstétrico

Las mujeres embarazadas adictas deben ser consideradas, en general, como pacientes de alto riesgo, independientemente de la sustancia objeto de abuso, dada la elevada incidencia de complicaciones médicas y obstétricas asociadas al consumo de drogas ilegales (Tablas 1 y 2).

Con frecuencia la primera visita de una embarazada toxicómana es la de una paciente en avanzado estado de gestación que no ha seguido ningún tipo de cuidado prenatal ni ha modificado, en absoluto, su tipo de vida al no ser consciente de su estado.

El tratamiento farmacológico de la adicción, como única medida terapéutica, no mejora de forma manifiesta los resultados neonatales, pero si se combina con un cuidado prenatal adecuado se asocia con un descenso significativo en la incidencia de bajo peso al nacimiento y prematuridad (17, 64). Con estas referencias el primer objetivo es conseguir una adhesión al tratamiento que garantice una asistencia periódica de la paciente.

Las gestantes toxicómanas, además de los cuidados habituales requeridos por cualquier mujer embarazada, precisan atenciones especiales. Entre ellas, determinaciones analíticas generales más frecuentes, la valoración del estado nutricional y un estudio riguroso para descartar enfermedades de transmisión sexual. Algunos autores como FINNEGAN (59) aconsejan un período inicial de hospitalización de 3-4 días para valorar el estado físico y el grado de dependencia de la paciente, programando, posteriormente, visitas periódicas de control cada 15 días.

Tal como se ha indicado en la tabla 2, es un colectivo que tiene una gran probabilidad de presentar complicaciones obstétricas, hecho que obligará a efectuar un exhaustivo control de aquellos parámetros que informan de las eventuales anomalías descritas. El estado nutricional de una paciente puede ser difícil de precisar, no existiendo todavía un acuerdo unánime que estipule a partir de que momento una paciente está normo o hiponutrida. Las encuestas dietéticas en este tipo de pacientes suelen ser difíciles, e incluso muchas veces falseadas. De todas maneras, tal como se ha dicho, la propia sustancia opiácea condiciona una disminución de la actividad del centro del apetito que conlleva una disminución involuntaria de la ingesta de alimentos, con la consecuente pérdida de peso y su ulterior desnutrición, apareciendo toda una serie de cuadros carenciales secundarios (anemia, neuritis, etc.).

Uno de los procesos más importantes es el retraso de crecimiento intrauterino (RCI), con todas sus connotaciones pertinentes (hipoxia ante e intraparto, lesiones residuales neonatales, etc.). La mejor forma de diagnosticar el RCI durante el embarazo es la medición ecosonográfica de diversos parámetros fetales. En el control de la gestante adicta debe ponerse especial énfasis en la medición ecográfica seriada, y así detectar lo más precozmente posible la anomalía, hecho que comportará el ingreso de la paciente en un centro adecuado.

Otra complicación importante es la amenaza de parto prematuro, muchas veces secundaria a amnionitis, a rotura prematura de membranas o incluso a episodios de

abstinencia. La detección precoz de los cambios cervicales o bien de la aparición de dinámica uterina, son factores fundamentales que mediatizan el éxito del tratamiento. Así pues el control clínico y la información a la paciente sobre los signos precoces de la amenaza de parto prematuro (pérdida de líquido, aparición de ligera metrorragia, aparición de contracciones uterinas, etc.) deberán ser premisas importantes en el seguimiento de estas pacientes.

El momento del parto es particularmente crítico por cuanto es frecuente que aparezcan situaciones de urgencia tanto para la madre como para el feto. La madre puede presentar sintomatología de abstinencia debida al tiempo transcurrido entre la última autoadministración de droga y el momento del parto. El cuadro de abstinencia debe tratarse de manera rápida y certera con el fin de evitar complicaciones. Por parte del feto, además de lo ya expuesto (procesos infecciosos, prematuridad, etc.), no es raro que se presente un episodio de sufrimiento fetal, cuyo tratamiento debe efectuarse de manera inmediata, lo que implica el control exhaustivo del estado del feto (monitorización de la FcF, control bioquímico, etc.).

6. TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA

La utilidad de una asistencia global a la embarazada drogodependiente está ampliamente demostrada, la controversia se plantea respecto al modo específico de manejar su hábito tóxico. Las principales opciones terapeúticas barajadas para estas pacientes incluyen desintoxicación, programas de mantenimiento con metadona y apoyo psicosocial combinado con asistencia prenatal. (Tabla 3).

Tabla 3

Tratamiento de la adicción en la gestante toxicómana

a. Cuidado prenatal y apoyo psicosocial sin intentar alterar el patrón de adicción.

b. Desintoxicación aguda.

c. Desintoxicación lenta con metadona.

d. Mantenimiento con metadona.

e. Mantenimiento con metadona a dosis bajas combinado con apoyo psicosocial.

f. Comunidades libres de drogas.

Según L KEITH, 1987 (65)

Un paso previo a la instauración de cualquier tipo de tratamiento lo constituye la confirmación diagnóstica de la adicción. Esta se realiza como en cualquier otro paciente drogodependiente a través de la historia toxicológica, la exploración física y, de forma definitiva, por la determinación de tóxicos en orina. Merece una consideración especial la administración de antagonistas opiáceos. Este método, utilizado

como diagnóstico en algunas ocasiones, está totalmente contraindicado en el embarazo por los resultados adversos que puede tener sobre el feto la precipitación de un cuadro de abstinencia aguda.

Una vez confirmado el diagnóstico, para determinar cual es el tratamiento más apropiado deberemos tener en cuenta factores tales como la edad de la paciente, número de tratamientos previos, soporte familiar, estabilidad social, duración de la adicción y, de forma prioritaria, los deseos de la gestante. Este último factor, que evidentemente es fundamental, deberá ser respetado siempre y cuando la paciente sea capaz de ser realista respecto a su propia situación. En caso contrario, es conveniente adoptar una actitud directiva. Así por ejemplo, en una mujer con larga historia de dependencia y varios intentos de tratamiento fallidos, o bien que está conviviendo con un toxicómano activo, la solicitud de una desintoxicación rápida no sería realista (17).

Dentro de las posibilidades terapeúticas enunciadas anteriormente la modalidad que implica apoyo psicosocial, más cuidado prenatal, sin intentos de modificación del hábito tóxico, no produce, en general, buenos resultados. El cuidado prenatal tiende a ser errático y las pacientes suelen mantener su actividad consumidora habitual. Por este motivo al comentar los tratamientos se destacan, fundamentalmente, la desintoxicación y los PMM. Debe considerase el apoyo psicosocial como una medida necesaria pero no de uso aislado, sino combinado con el tratamiento elegido.

6.1. Desintoxicación

A pesar de que el estado libre de drogas, es el objetivo final en el tratamiento de cualquier paciente toxicómano, la desintoxicación en la mujer embarazada adicta comporta una serie de riesgos tan importantes que la hacen en general poco recomendable durante la gestación. Muchos programas asistenciales evitan la desintoxicación en este grupo de pacientes (66).

El estudio de parámetros neurobiológicos indicadores de estres en el feto realizados durante la desintoxicación materna ha demostrado una hiperactividad del sistema nervioso vegetativo y de la glándula suprarrenal medida a través de la determinación de adrenalina y noradrenalina en el líquido amniótico. El exceso de actividad disminuía al incrementar la dosis de metadona. Estos datos unidos a los hallazgos clínicos que asocian desintoxicación en el primer trimestre de gestación con aborto, y desintoxicación en el tercer trimestre con distres fetal y parto prematuro, han llevado a recomendar que las pacientes embarazadas no sean desintoxicadas, especialmente durante el último trimestre de gestación, a menos de que se disponga de medios para monitorizar la homeostasis fetal (67, 68).

A pesar de lo apuntado anteriormente, pueden existir algunas ocasiones en las cuales la desintoxicación sea la única opción viable. En estos casos deben tenerse en cuenta los siguientes puntos: a) el momento más seguro para su realización, en orden a minimizar sus efectos indeseables sobre el feto, corresponde al periodo

comprendido entre la 14 y la 28 semana de gestación y b) no debe realizarse de forma aguda sin el uso de algún agente terapéutico de sostén, de lo contrario el feto sufrirá un cuadro de abstinencia de forma paralela a la madre.

El método más adecuado consiste en una desintoxicación lenta utilizando como sustitutivo la metadona. Este procedimiento queda definido por la sustitución y posterior retirada de metadona con supervisión médica continuada. Si la paciente que solicita la desintoxicación estaba consumiendo heroína en el momento de la consulta, debe establecerse una dosis inicial de metadona no superior a los 20 mg aunque podrá aumentarse progresivamente si fuera necesario. Una vez que se consiga mantener a la paciente en un estado confortable deberá empezarse a reducir la dosis a un ritmo de 5 mg cada 2 semanas. Si la paciente ya estaba tomando metadona en el momento de la solicitud, se seguirá una pauta de reducción similar a la anterior, pero partiendo de la dosis que tuviera fijada (59).

Como ya se ha comentado anteriormente, la recaída en el consumo de opiáceos en embarazadas adictas desintoxicadas presenta la misma proporción que en pacientes no embarazadas. De hecho, las mujeres que escogen la desintoxicación durante el embarazo suelen ser las más difíciles de manejar médica, social y psicológicamente . Asi mismo es frecuente en este grupo el abuso de sustancias no opiáceas pero tambien peligrosas para el feto, tales como ansiolíticos, hipnóticos, alcohol o psicoestimulantes.

6.2. Programas de mantenimiento con metadona (PMM)

La tolerancia cruzada entre opiáceos permite que se pueda usar uno de ellos para proceder a la retirada de cualquiera de los otros. A partir de este principio los programas de mantenimiento con opiáceos se basan en la sustitución de la heroína por otro opiáceo, generalmente la metadona, administrado bajo control médico. En realidad los programas de mantenimiento pueden realizarse con cualquier opiáceo. El hecho de que la metadona haya desplazado a otros fármacos para este propósito, se debe a sus propiedades farmacológicas, que la convierten en una sustancia de manejo fácil y cómodo. Su eficacia por vía oral y su larga duración de acción, han sido los dos factores que han determinado su uso como fármaco de elección en este tipo de tratamientos (69) (Ver capítulo 6).

Algunas características de tipo farmacocinético de la metadona sin relevancia en el tratamiento de otros sectores de la población toxicómana, adquieren una gran importancia cuando el fármaco es administrado a una mujer embarazada. Su alta capacidad de fijación a las proteinas plasmáticas (75-85%), así como su acumulación en los tejidos, determinarán que en caso de presentarse abstinencia neonatal, los síntomas agudos ocurran más frecuentemente, sean de duración más prolongada y de control más difícil que aquellos ligados a la heroína. Además, parece que los niños cuyas madres tomaron metadona durante el embarazo presentan con más frecuencia sintomatología de abstinencia subaguda consistente en coriza crónica, de-

posiciones acuosas, temblores, irritabilidad y aumento deficiente de peso, que los hijos de adictas a heroína (70).

Por otra parte diferentes autores sostienen que los «niños de la metadona», presentan un riesgo más elevado de muerte súbita que los otros niños, incluídos los hijos de madres consumidoras de heroína. Este hecho no ha sido corroborado por estudios epidemiológicos adecuados (70, 71, 72).

A pesar de los problemas que pueda plantear el uso de metadona, para la mayoría de las pacientes embarazadas adictas a opiáceos se reconoce como el tratamiento ambulatorio de elección cuando va unido a un programa intensivo de asistencia prenatal y apoyo psicosocial (64, 73). Esto es debido a que un porcentaje significativo de mujeres incluídas en este tipo de programas han mostrado una importante estabilización de su estilo de vida, con reducción de la conducta antisocial y autodestructiva, mejora del cuidado prenatal y aumento de las visitas regulares de seguimiento de sus hijos después de la salida de la clínica. Además, la disminución de la morbilidad materna al dejar la vía parenteral como puerta de entrada del tóxico, así como la disminución del riesgo de episodios abstinencia-sobredosis para el feto al abandonar la heroína, son razones de peso a la hora de plantearse la inclusión de la embarazada en un PMM. Las ventajas del tratamiento con metadona de la gestante toxicómana están generalmente circunscritas al período prenatal observándose las desventajas durante el período neonatal, asociadas preferentemente a la utilización de dosis altas (80-120 mg/día) (Tabla 4).

Tabla 4

Observaciones sobre el uso de metadona en el embarazo

VENTAJAS
— Disminución de la incidencia de neonatos de bajo peso.
— Disminución de la incidencia de prematuridad.
— Disminución de la incidencia de complicaciones obstétricas.
— Aumento del tamaño de los órganos y el número total celular en comparación con el de la descendencia de madres adictas a heroína no tratadas.
INCONVENIENTES
— Aumento de la incidencia de puntuaciones bajas en el test de APGAR.
— Mayor pérdida de peso neonatal.
— Aumento de la frecuencia, severidad y duración de los síntomas de abstinencia en comparación con los presentados por los hijos de madres adictas a heroína no tratadas.
— Aumento de la incidencia de convulsiones.
— Aumento de los niveles neonatales de bilirrubina en suero en comparación con los hijos de mujeres adictas a heroína no tratadas.
— Disminución de la orientación visual y de la respuesta de seguimiento en el niño.
— Depresión inicial del reflejo de succión.
— Duración más prolongada de la hospitalización y del tratamiento de los síntomas de abstinencia neonatal.

Según L KEITH, 1987 (65)

El establecimiento de la dosis inicial adecuada de metadona atendiendo a su equivalencia con la heroína resulta con frecuencia problemático, ya que las pacientes raramente reflejan su verdadera historia toxicológica y, por otra parte, la pureza de la heroína disponible en la calle es variable. Si se consideran los efectos del mantenimiento materno con metadona en el neonato, se observa que a pesar de la existencia de algunos hallazgos contradictorios, parece existir una correlación significativa entre la severidad de la abstinencia neonatal y la dosis materna de metadona (74, 75, 76, 77, 78, 79), apareciendo una sintomatología mínima si la madre es mantenida a dosis bajas de metadona (80).

Por lo tanto, deberá intentarse mantener a la embarazada a la dosis de metadona más baja posible (20 mg. o menos), pero individualizando cada caso, de modo que la dosis sea la mínima suficiente para prevenir el consumo de drogas ilegales suplementarias y la aparición de síntomas de abstinencia. Para ello, si la paciente que llega a una primera visita refiere estar consumiendo heroína, deberá establecerse una dosis inicial de metadona de 20 mg/día, procediendo al aumento de 5 mg cada 3 días hasta conseguir que alcance una situación de bienestar. Por el contrario, si la mujer ya estaba siguiendo tratamiento con metadona a dosis altas (superiores a 100 mg) antes de quedar embarazada, deberá intentarse disminuir lentamente la dosis con una frecuencia de 5 mg cada 2 semanas, hasta una dosis diaria de unos 40 mg. Una consideración especial debe ser hecha si la paciente está en el tercer trimestre de gestación, periodo en el que debe evitarse cualquier tipo de disminución de la dosis (59). Además, es frecuente que en este periodo requieran un aumento en la dosis de metadona debido a la disminución progresiva que se observa en sus niveles plasmáticos durante este último trimestre, hecho que parece ser debido a un efecto predominante de los progestágenos sobre el metabolismo hepático de la metadona (81).

En general, la mujer embarazada debería recibir un aumento en su dosis diaria de metadona, siempre que refiera la presencia de «craving», y cada vez que los resultados de los controles de tóxicos en orina indiquen uso activo de heroína. Es más seguro que tome una dosis más alta de metadona, que estar expuesta a las innumerables complicaciones médicas del consumo de opiáceos ilegales (64).

El primer año de vida del niño se considera especialmente estresante para la madre, existiendo durante este período un gran riesgo de volver al consumo de heroína o de alcohol. Teniendo en cuenta esta situación, resulta poco conveniente plantear una desintoxicación, inmediatamente después del parto. La actuación más adecuada vendría representada, si la paciente lo acepta por un programa de apoyo psicosocial unido al planteamiento de una desintoxicación muy gradual durante este primer año, o bien seguir en PMM.

Si en algún momento de la desintoxicación, o del mantenimiento, la paciente no tolera la medicación oral a causa de las naúseas o los vómitos asociados o por cualquier otra circunstancia, deberá ser hospitalizada y proseguir la administración de metadona por vía parenteral. En este caso, el total de la dosis de metadona por vía intramuscular/subcutánea equivale a la mitad de la dosis oral previa y se distribuye en dos tomas administradas cada 12 horas (82).

6.3. Apoyo psicosocial

Si bien es cierto que no se ha encontrado un perfil de personalidad que predisponga al consumo de drogas, la ansiedad y la depresión son hallazgos frecuentes en pacientes drogodependientes (83, 84). En la mujer embarazada a estos síntomas generales se suman los sentimientos de culpa y vergüenza por los efectos que su conducta puede tener sobre su hijo, condicionando una baja autoestima. En estas condiciones será fundamental un apoyo psicoterapéutico que ayude a las mujeres a resolver sus conflictos, adaptarse a su embarazo, mitigar el estres ambiental, aumentar su autoestima, prepararse para una futura desintoxicación y utilizar otros recursos que no sean las drogas para enfrentarse con sus sentimientos de depresión, agresividad y ansiedad (85).

Sin embargo, el terapeuta debe estar preparado para hacer frente a la posible resistencia de la mujer al tratamiento, cuya causa puede estar ligada tanto a factores psicológicos como situacionales (86). Otro abordaje útil para manejar la problemática psicológica de estas mujeres es la formación de grupos de embarazadas. En estos grupos se proporcionará información acerca de la fecundación, embarazo y parto, así como sobre cualquier otro tema relacionado que despierte su interés, posibilitando el intercambio de experiencias y la creación de un núcleo de relación. En ocasiones, puede ser necesario plantear un abordaje sistémico, integrando a toda la familia en el tratamiento a través de una terapia familiar.

Un aspecto de gran importancia dentro del tratamiento de estas pacientes, estriba en una orientación laboral. Se tratará de movilizar los recursos sociales disponibles a fin de brindarles medios adecuados de reinsercción que les permitan cambiar el estilo de vida asociado a la adicción.

6.4. Otros

Otro tipo de abordaje como podrían ser las comunidades terapeúticas, útiles para la población toxicómana general, presentan en el grupo de mujeres embarazadas el incoveniente fundamental de alejarlas de una asistencia obstétrica imprescindible dada su condición de pacientes de alto riesgo.

7. URGENCIAS EN DROGODEPENDIENTES EMBARAZADAS

Las adictas embarazadas sometidas a tratamiento de desintoxicación presentan la misma tasa de recaídas que las mujeres no embarazadas. Tampoco la inclusión en programa de mantenimiento con metadona, garantiza un control total del consumo

de tóxicos. Así, las mujeres drogodependientes gestantes están expuestas a sufrir episodios de abstinencia y sobredosis que van a requerir una intervención inmediata, dado el riesgo que representan para su propia vida y para la del feto.

7.1. Síndrome de Abstinencia

El síndrome de abstinencia materno determina contracciones uterinas, con obstrucción intermitente del flujo placentario, hecho que dará lugar a la aparición de hipoxia fetal. Si este cuadro ocurre durante el primer trimestre de embarazo puede ser causa de aborto, mientras que en el tercer trimestre determinará distres fetal y precipitación de parto prematuro. En este último periodo también se han descrito casos de muerte intrauterina por aspiración de meconio (59, 64, 67, 68, 87).

Una embarazada con sintomatología de abstinencia requiere la administración inmediata de opiáceos de acción rápida, en el caso de mantener el consumo de heroína, y la administración de su dosis de metadona si esta en PMM (Tabla 5). Además de esta medida farmacológica urgente debe procurarse establecer un vínculo terapéutico entre la paciente y el Hospital facilitándole nuevas visitas, a fin de incluirla en un programa que garantice los cuidados adecuados a su estado.

Tabla 5

Dosis de metadona en la abstinencia de opiáceos

Signos y síntomas	Dosis inicial
Grado I	
Lagrimeo, diaforesis, bostezos, inquietud, insomnio	5 mg
Grado II	
Midriasis, contracción muscular, mialgias, artralgias, dolor abdominal	10 mg
Grado III	
Taquicardia, hipertensión, taquipnea, fiebre, anorexia, náuseas, inquietud extrema	15 mg
Grado IV	
Diarrea, vómitos, deshidratación, hiperglucemia, hipotensión, posición de hiperflexión	20 mg

Según L. KEITH, 1987 (65).

7.2. Sobredosis

La aparición de sintomatología de sobredosis variará según el opiáceo implicado. Si es debida a heroína o a cualquier otro opiáceo de acción rápida, los síntomas se manifestarán en segundos. En el caso de que la sobredosis sea por metadona oral

pueden no aparecer hasta pasadas 1-3 horas, progresar durante un período de 3-6 horas y durar los efectos unas 24 horas.

El tratamiento se basa en la administración de naloxona cada 5 minutos hasta que la paciente recobre el conocimiento. Dado que la vida media de este fármaco es corta, es de esperar una recurrencia de los síntomas de abstinencia en el plazo de unas 3 horas, momento en la que se reinstaurará el tratamiento. Al ser un antagonista opiáceo puro la reversión de un cuadro de sobredosis en pacientes en PMM o con dependencia opiácea puede precipitar un cuadro de abstinencia agudo, hecho que en el caso de una mujer gestante no está exento de riesgos para el feto. Asi la dosis de naloxona que de una forma estandar se considera adecuada en el tratamiento de una sobredosis, 0,01 mg/Kg de peso, en el caso de una embarazada toxicómana deberá ser individualizado en función de la sintomatología clínica. Además, se deberá disponer de un opiáceo de acción rápida para revertir los síntomas de abstinencia en caso de presentarse.

El lavado gástrico puede ser útil si la ingesta de opiáceos se ha realizado por vía oral y el tiempo transcurrido no es superior a 1-3 horas. La hemodiálisis o la diálisis peritoneal, no son de ninguna utilidad, dada la alta capacidad de fijación de los opiáceos a las proteínas plasmáticas y su mínima presencia en plasma en forma libre. Esta totalmente contraindicada la administración de estimulantes del SNC (59).

8. PARTO EN LA MUJER DEPENDIENTE DE OPIÁCEOS

El curso del parto en la paciente toxicómana no presenta diferencias respecto al de la mujer no consumidora. Por lo tanto se utilizará para ambas idéntico protocolo de asistencia, aunque debe estarse preparado para afrontar una serie de complicaciones obstétricas asociadas con la adicción (Tabla 2). De ellas, la más frecuente es el sangrado debido a la presencia de un cervix muy friable.

Cualquiera de las complicaciones señaladas empeorará su pronóstico en el caso de aparecer un síndrome de abstinencia materno, dado que se acompañará de irritabilidad intrauterina y podrá determinar el inicio del parto de forma prematura. Por esta razón, es importante preguntar a la paciente sobre el momento y la dosis de la última autoadministraciòn de opiáceos a fin de cubrir sus necesidades durante el ingreso y evitar la presentación de síntomas de abstinencia. En caso de que aparezca sintomatología de abstinencia es aconsejable la administración de un opiáceo de acción corta como la morfina, la meperidina, la hidromorfina o la metadona, administrada intramuscularmente. Nunca debe administrarse pentazocina puesto que a pesar de ser un agonista opiáceo también actúa como un potente antagonista y su administración precipitará la aparición de un síndrome de abstinencia en un paciente drogodependiente (65). Frente a un diagnóstico de parto prematuro con membranas intactas y feto vivo, se puede considerar la inhibición farmacológica de las contracciones. La inhibición del parto no estaría indicada si en lugar de un parto prematuro se tratara del parto de un feto con retraso del crecimiento intrauterino. El diagnóstico

diferencial podría establecerse por determinación del cociente lecitina/esfingomielina (59).

Se ha detectado el VIH en las secreciones vaginales, por lo que además de la transmisión intrauterina, el niño podría infectarse al atravesar el canal del parto. Sin embargo este tipo de transmisión es poco clara. No existen datos que sugieran un papel de la cesárea en la prevención de la transmisión de VIH pues se ha demostrado la infección en niños nacidos por esta vía (36, 37).

Si bien la dependencia no parece modificar el curso del parto, la analgesia y la anestesia de estas pacientes merecen una consideración especial. La embarazada adicta requiere, durante el parto, analgesia y anestesia igual que cualquier otra paciente. De hecho puede incluso que su tolerancia para el dolor sea menor y por tanto necesite más analgesia que la habitual, incluso teniendo establecida una pauta de mantenimiento con opiáceos de síntesis (88). Actualmente el analgésico de elección es la meperidina a dosis de 50 mg más atropina 0,4 mg o alfatropina.

Respecto a la anestesia, aunque su elección debería basarse sobre una evaluación individual de la paciente, para partos a término no complicados lo más adecuado parece ser la anestesia epidural o lumbar baja y un bloqueo de los pudendos o bien, anestesia local en las multíparas. En la paciente de alto riesgo puede ser aconsejable combinar anestesia inhalatoria y regional usando muy pequeñas cantidades de cada una de ellas.

1. PUERPERIO EN LA MUJER DEPENDIENTE DE OPIÁCEOS

9.1. Lactancia

La mayoría de los agentes farmacológicos presentes en sangre materna durante la lactancia son capaces de pasar a la leche. Entre ellos cabe citar el grupo constituído por los opiáceos: heroína, morfina, metadona, petidina, dextroproxifeno y demás alcaloides del opio, los cuales han sido todos localizados en la leche de madres consumidoras (89, 90, 91). La transferencia de estas drogas a la glándula mamaria se produce a través de los mismos mecanismos utilizados para atravesar otras membranas biológicas (92).

El paso de los opiáceos a la leche materna va a ser de capital importancia por los efectos que una ingesta continuada de estas sustancias puede tener sobre el neonato. La lactancia materna a pesar de los beneficios inmunológicos que reporta y de su valor en la vinculación madre-hijo, está totalmente contraindicada en madres cuyo consumo de drogas sea errático, abusen del alcohol o sean politoxicómanas.

En el caso de que la paciente esté en programa de mantenimiento con metadona, si ella desea amamantar a su hijo, deberá valorarse de forma individual la relación riesgo/beneficio que representa para el niño, siempre y cuando la madre no reciba una dosis de metadona superior a 20 mg cada 24 horas (6, 82, 93).

En cualquier caso no parece adecuada la prolongación del periodo de lactancia, más allá de los 3-6 meses, ya que al aumentar la cantidad de leche ingerida por el niño, también aumenta la ingesta de metadona. Además, a medida que pasa el tiempo se incrementan las posibilidades de que la madre consuma otras drogas (59).

Otros factores, aparte del consumo de opiáceos, deben ser valorados a la hora de aconsejar o contraindicar la lactancia materna. Entre ellos, y de forma fundamental, la positividad de la madre para VIH. La transmisión de la infección VIH a través de la lactancia es posible, puesto que se ha aislado el virus en las células libres de la leche humana. Sin embargo, a pesar de que la posibilidad existe, el riesgo parece bastante bajo. No existe unanimidad en la actitud a tomar y resulta controvertida, en este caso, la postura de recomendar la alimentación artificial (94, 95, 96, 97).

9.2. Planificación familiar

La planificación de futuros embarazos forma parte de la asistencia integral que debe prestarse en el postparto. En el caso de las pacientes toxicómanas deberá tenerse en cuenta, antes de elegir un método anticonceptivo, una serie de particularidades: 1) Los anticonceptivos orales están con frecuencia contraindicados médicamente debido a la alta incidencia de enfermedad hepática, flebitis séptica y embolización que presentan tanto adictas como ex-adictas. 2) Los dispositivos intrauterinos (DIU), sólo son aconsejables si la historia previa no incluye infección pélvica. Además debe valorarse la complicación adicional que supone la exposición a enfermedades venéreas, y 3) En estas mujeres, que con frecuencia presentan alteraciones menstruales y que por ello no son conscientes de su embarazo hasta que éste se encuentra muy avanzado, la interrupción de la gestación difícilmente podrá ser practicada por ser difícil y peligrosa de realizar.

Será de gran importancia individualizar el método anticonceptivo más adecuado para cada paciente, valorando la posibilidad de una esterilización en aquellas que lo soliciten (59, 61). Merecen una consideración especial aquellas mujeres con SIDA y las seropositivas asintomáticas, a las que se debe informar exhaustivamente sobre el alto riesgo de transmitir la infección al feto y aconsejar postponer nuevos embarazos (98).

PROTOCOLO DE ASISTENCIA A GESTANTES TOXICÓMANAS

Algoritmo de asistencia a la gestante toxicómana (54, 99)

A. CONTROL EN LA PRIMERA VISITA

a. Historia clínica en la primera visita.

— Antecedentes familiares
— Antecedentes personales

— Antecedentes fisiopatológicos (menarquia, tipo de menstruación, etc.)
— Antecedentes patológicos (médicos, quirúrgicos, etc.)
— Historia toxicológica
— Antecedentes obstétricos
— Antecedentes ginecológicos (contracepción, infecciones genitales, controles de LAC, etc.)

b. Historia psicosocial (en colaboración con la asistenta social).

c. Historia dietética (encuesta dietética)

d. Anamnesis de la gestación en curso

— Fecha de la última regla (FUR)
— Signos neurovegetativos
— Signos ginecológicos
— Pérdidas hemáticas
— Enfermedades intercurrentes (infecciones, etc.)
— Movimientos intercurrentes
— Movimientos fetales
— Características de la adicción durante la gestación
— Medicación administrada
— Hábitos (tabaco, trabajo, reposo, dieta, etc.)
— Controles obstétricos previos

e. Exploración inicial

— Exploración de base por aparatos (énfasis especial en las complicaciones de la adicción como trastornos hepáticos, oculares, infecciosos, desnutrición, etc.)
— Piel (infecciones, abscesos, trombosis venosas, infecciones herpéticas, ictericia, etc.)
— Dentadura (higiene dental, piorrea, abscesos, etc.)
— Oto-rino-laringología (rinitis, excoriaciones del septum nasal, etc.)
— Respiratorio (asma, signos de enfermedad pulmonar intersticial, etc.)
— Cardiovascular (hipertensión pulmonar, endocarditis, valvulopatías)
— Gastrointestinal (hepatomegalia, escaras de rascado, hernias, etc.)
— Músculo esquelético (edemas, abscesos subcutáneos, etc.)

f. Exploración ginecológica

— Inspección genital (herpes, condilomas, lesiones, etc.)
— Visualización con *speculum* (estudio de vagina, cérvix, etc.)
— Test de Papanicolau
— Examen del flujo vaginal (en fresco o por cultivos)
— Colposcopia
— Tacto vagino-abdominal combinado

g. Exploración obstétrica

— Volumen de la matriz (altura, circunferencia abdominal)
— Maniobras de Leopold (si el tiempo de gestación las permite)
— Auscultación fetal (Döppler)

h. Exploración general
— Peso
— Talla
— Tensión arterial
— Albuminuria
— Glucosuria

i. Analítica

— Hemograma completo
— Grupo sanguíneo y Rh
— Perfil hepático
— TGP o TGO
— GGP
— Fosfatasas alcalinas
— Proteinograma
— Triglicéridos
— Test de O'SULLIVAN
— Serología HIV
— Antígeno Australia (HBsAG)
— Serología luética (VDRL y FTA)
— Citomegalovirus
— Rubéola
— Sedimento de orina
— Determinación de tóxicos en orina
— Cultivo de flujo vaginal
— Ecografía obstétrica

j. Valoración de interrupción voluntaria del embarazo

k. Valoración del programa terapéutico de la dependencia

— Desintoxicación contraindicada fuera del período comprendido entre el 14ª y la 28ª semana de gestación.
— Para la desintoxicación, en caso de que sea posible y aconsejable, se utilizará siempre un agente terapéutico sustitutivo, siguiendo una pauta decreciente lenta. El fármaco de elección es la metadona.
— Si la desintoxicación no está indicada, se instaurará un programa de mantenimiento con metadona (PMM).

B. CONTROLES POSTERIORES

a. Obstétricos (detección precoz de signos de prematuridad y retraso del crecimiento)

b. Control cada 3 semanas hasta la semana 28ª
Control cada 2 semanas hasta la semana 39ª
Control cada semana hasta el final

c. Control en cada visita de

— Peso
— Tensión arterial
— Altura uterina
— Circunferencia abdominal
— Auscultación fetal
— Albuminura y glucosuria
— Control de opiáceos en orina
— Control ecográfico seriado (exclusión de RCI)
— Control de bienestar fetal (TNS seriado a partir de la semana 34ª)

d. Control hematológico seriado en las semanas 20ª, 28ª, 36ª (exclusión de estados carenciales)

e. Control alteraciones hepáticas cada trimestre

f. Control serología A-A y VIH cada trimestre

g. Control test de O'SULLIVAN (semanas 28ª y 36ª)

h. Control de psicofármacos

i. Control de desintoxicación

C. CONTROL EN EL PARTO

a. Durante el parto

— Monitorización biofísica de la FcF y de la dinámica uterina.
— Control del equilibrio ácido-básico materno-fetal.
— Control de la aparición de sintomatología de abstinencia. Determinar el tiempo aproximado del último consumo de opiáceos y cubrir las necesidades durante el parto preferentemente con metadona.
— Evitar la utilización de anestesia general. Utilización de epidural, siempre que sea posible.
— Evitar analgésicos y sedantes. En caso necesario el analgésico de elección es la meperidina (50 mg), la atropina o la alfatropina (0,4 mg)

b. En el postparto
— Control de pérdida hemática
— Control de constantes básicas
— Eventual inhibición de la lactancia

D. CONTROL DEL NEONATO

a. Eventual administración de la vacuna antihepatitis

b. Reanimación correcta en sala de partos

c. Ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos, en caso de presentar síndrome de abstinencia

d. Estudio de serología HIV

E. CONSEJO PERINATAL Y PLANIFICACION FAMILIAR

a. Lactancia materna

— Contraindicada en casos de consumo errático de drogas, abuso de alcohol o politoxicomanía.
— Valorar la relación riesgo-beneficio en pacientes estabilizadas a una dosis conocida de metadona sin consumos concomitantes.
— Límite de la lactancia no superior a 3-6 meses.
— Valorar la situación orgánica de la paciente, como una posible contraindicación (Hepatitis, HIV).

b. Planificación familiar

BIBLIOGRAFIA

1. Freixa F. Drogadicción y embarazo. Comunicación en el «CURSO OBSTETRICO-GINECOLOGICO» 20-21 JUNY. SANT ANTONI DE CALONGE, 1986.
2. Fitzsimmons J, Tunis S, Webster D, Izes J, Wapner R, Finnegan L. Pregnancy in a drug-abusing population. Am J Drug Alcohol Abuse, 12:247-255, 1986.
3. De la Fuente P, Hernández-García JM, Oñate S. Drogadicción por heroína y gestación. Clin Invest Gin Obst, 13:3-14, 1986.
4. Peters MA, Turnbow M, Buchenaver D. The distribution of methadone in the nonpregnant, pregnant and fetal rat after acute methadone treatment. J Pharmacol Exp Ther, 181:273-278, 1972.
5. Kreek MJ, Schecter A, Gutjahr CL, Bowen D y cols. Analyses of methadone and other drugs in maternal and neonatal body fluids: use in evaluation of syntoms in a neonate of mother maintained on methadone. Am J Drug Alcohol Abuse, 1:409-419, 1974.
6. Blinick G, Inturrisi CHE, Jerez E, Wallach RC. Methadone assays in pregnant women and progeny. Am J Obstet Gynecol, 121:617-621, 1975.
7. Kreek M J.(a) Plasma and urine levels of methadone. NY State J Med, 73:2773, 1973.
8. Webster JB. Increased serum thyroxine levels in euthyroid narcotic addicts. J Clin Endocrinol Metabol, 37:928, 1973.
9. Glass L. Effects of narcotics on perinatal endocrine function. Sem Perinatol, 6:190-194, 1982.

10. Rosenfeld W, Jhaveri R, Glass L. Relationship of T4 to severity of witdhrawal sings in full term infants of methadone addicted mothers. Pediatr Res 14:1107, 1980 (Abstract).
11. Zuspan FP. Urinary amine alterations in drug-addiction pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 126:955-964, 1976.
12. Glass L, Rajegowda BK, Mukherjee TK, Roth MM, y cols. Effect of heroin on cortisol production in pregnant addicts and their fetuses. Pediatr Res. 7:320, 1973.
13. Tolis G, Dent R, Guyda H. Opiates, prolactin and the dopamine receptor. J Clin Endocrinol Metabol, 47:200-203, 1978.
14. Pelosi MA, Sama JC, Caterini H, Kaminetzky HA. Galactorrea-amenorrhea syndrome associated with heroin addiction. Am J Gynecol, 118:966-970, 1974.
15. Northrop G, Ditzler J, Ryan W G; Wilbanks G D. Estriol excretion profiles in narcotic-addicted pregnant women. Am J Obstet Gynecol, 112:704-712, 1972.
16. Slotklin TA, Whitmore WL, Salvaggio M y cols. Perinatal methadone addiction affects brain synaptic development of biogenic amine systems in the rat. Life Sciences, 24:1223- 1230, 1979.
17. Finnegan LP. Maternal and neonatal effects of drug dependence in pregnancy. En: Substance abuse. Clinical problems and perspectives. Lowinson JH y Ruiz P (Eds), pp 545-581.Williams & Wilkins, Baltimore, 1981.
18. Raye JR. Alterations in fetal metabolism subsequent to maternal morphine administration. Am J Obstet Gynecol, 137:505-508, 1980.
19. Gluck L y Kulovich MV. Lecithin/Sphingomyelin raties in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 115:539-546, 1973.
20. Harper RG, Feingold E, Solish G y Socal MM. Heat-stable alkaline phosphatase in methadone-maintained pregnancies. Addict Dis, 2:89, 1975.
21. Chang A, Wood C, Humphrey M, Gilbert M y cols. The effects of narcotics on fetal acid base status. Br J Obstet Gynecol, 83:56-61, 1976.
22. Connaughton JF, Reeser D, Schut J, Finnegan LP. Perinatal addiction: outcome and management. Am J Obstet Gynecol, 129:679-686, 1977.
23. Caviston P. Pregnancy and opiate addiction. Br Med J, 295:285-286, 1987.
24. Perlmutter J F. The pregnant drug addict in labor. En: Drug abuse in pregnancy and neonatal effects. Rementeria J L (Ed), pp 64-72.The C.V. Mosby Company Saint Louis, 1977.
25. Jones J. Nutrition, drugs and their interrelations. PA Health, 35:3, 1974.
26. Harper RG, Solish GI, Purow HM, Sang E y cols. The effect of a methadone treatment program upon pregnant heroin addicts and their newborn infants. Pediatrics, 54:300-305, 1974.
27. Kreek ML, Dodes L, Kane S, Knobler J. Long-term methadone maintenance therapy: effects on liver function. Ann Intern Med, 77:598-602, 1972.
28. Cherubin CE. Infections disease problems of narcotic addicts. Arch Inter Med, 128:309, 1971.
29. Kreek MJ. Medical safety and side effects of methadone in tolerant individuals. Jama, 223:665-668, 1973.
30. Ministerio de Sanidad y Consumo. Síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Situación en Europa. Boletín Epidemiológico Semanal 1986, semana 23, n 1744: 177-9.
31. Masur H., Michelis MA., Wormser GP., Lewin S., Gold J., Tapper ML. y cols. Opportunistic infection in previously healthy women. Initial manifestations of a community-acquired cellular immunodeficiency. Ann Intern Med, 97:533-539, 1982.
32. Karan LD. AIDS prevention and chemical dependence treatment needs of women and their children. J Psychoactive drugs, 21:395-399, 1989.
33. Curran JW. The epidemiology and prevention of the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Inter Med, 103:657- 662, 1985.
34. Jarlais DCD, Friedman SR y Hopkins W. Risk reduction for the acquired immunodeficiency syndrome among intravenous drug users. Ann Intern Med, 103:755-759, 1985.
35. Amman AJ, Wara DW, Dritz S y cols. Acquired immunodeficiency in an infant: possible transmission by means of blood products. Lancet, I:1956-1958, 1983.
36. Falloon J, Eddy J, Wiener L, Pizzo PA. Human immunodeficiency virus infection in children. J Pediatr, 114:1-30, 1989.
37. Leal M, Flores JM. .Infección por el virus de la inmunodeficiencia humana en la infancia: la cara oculta de la drogadicción parenteral. Med Clin, 89:689-691, 1987.
38. Naeye RL, Blanc WA y Leblanc W. Heroin and the fetus. Pediatr Res, 7:321 (abstract), 1973.
39. Zelson C. Infant of the addicted mother. N Engl J Med, 288:1393-1395, 1973.
40. Reddy AM, Harper RG y Stern G. Observations on heroin and methadone withdrawal in the newborn. Pediatrics, 48:353-358, 1971.
41. Stone ML, Salerno LJ, Green M y cols. Narcotic addiction in pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 109:716-723, 1971.
42. Naeye RL, Blanc W, Leblanc V y Khatamee MA. Fetal complications of maternal heroin addiction: abnormal growth, infections and episodes of stress. J Pediatr, 83:1055-1061, 1973.
43. Taeusch W, Carson SH, Nai San Wang y AveRY ME. Heroin induction of lung maturation and growth retardation in fetal rabbits. J Pediatr, 82:869-875, 1973.

44. Raye JR, Dubin JW y Blechner JN. Fetal growth retardation following maternal morphine administration: nutritional or drug effect. Biol Neonate, 32:222-228, 1977.
45. Dietrich W, Roloff y Howatt WF. The effect of chronic maternal morphine administration on lung development and growth of fetal rabbits. Pediatr Res, 7:321 (abstract), 1973.
46. Friedler G y Cochin J. Growth in offspring of female rats treated with morphine prior to conception. Science, 175:654-656, 1972.
47. Echevarría J, Callen M, Alustiza E, Traba OL y cols. Hallazgos neonatales en hijos de drogadictas. An Esp Pediatr, 19:431-443, 1983.
48. Butler NR y Golostein H. Smoking in pregnancy and subsequent child development. Br Med J, 4:573, 1973.
49. Zelson C, Lee SJ y Casalino M. Comparative effects of maternal intake of heroin and methadone. N Engl J Med, 289:1216-1220, 1973.
50. Kandall SR, Albin S, Lowinson J, Berle B y cols. Differential effects of maternal heroin and methadone use on birth weight. Pediatrics, 58:681-685, 1976.
51. Finnegan LP. Clinical perinatal and development effects of methadone. En: Research on the treatment of narcotic addiction. State of the Art. Cooper JR, Altman F, Brown BS y Czechiwicz D (Eds), pp 392-443. Treatment Research Monograph Series. DHHS Pubblication, Rockville, 1983.
52. Sburn BI, Drost M, Stabendeldt G H. Response of fetal adrenal cortex to congenital infections. Am J Obstet Gynecol, 114:622, 1972.
53. Duro P, Cabero L, Casas M. Drogradicción y embarazo. Jano, 868: 75-80, 1989.
54. Duro P, Cabero L, Casas M. Efectos sobre el embarazo de la adicción a opiáceos. En: Perinatología II. Cabero L (ed), pp 306-332. Salvat Editores, Barcelona, 1989.
55. Bai J, Greenwald E, Caterini H, Facog, Kaminetz KY MA, Facog. Drug-related menstrual aberrations. Obstet Gynecol, 44:713-719, 1974.
56. Gaulden EC, Littlefield DC, Puttof OE y Seivert AL. Menstrual abnormalities associated with heroin addiction. Am J Obstet Gynecol, 90:155-160, 1968.
57. Stoffer SS. A gynecologic study of drug addicts. Am J Obstet Gynecol, 101:779-783, 1968.
58. Santen RJ, Sofsky J, Bilic N, Lippert R. Mechanism of action of narcotics in the production of menstrual dysfunction in women. Fertility and sterility, 26: 538-548, 1975.
59. Finnegan L. Drug dependence in pregnancy. Finnegan L P (Ed). Castle house publications LTD. 1980.
60. Blinick G, Wallach RC y Jerez E. Pregnancy in narcotics treated by medical withdrawal. Am J Obstet Gynecol, 105:997- 1003, 1969.
61. Rementeria JL y Lotongkhum. The fetus of the drug-addicted woman: conception, fetal wastage and complications. En: Drug abuse in pregnancy and neonatal effects. Rementeria JL (Ed), pp 3-18. CV Mosby, San Luis, 1977.
62. Horowitz CA, Maslansky R, Waldinger R, Cabrera H, et col. The effect of methadone on pregnancy tests: An analysis of sog specimens with four currently available immunoassays. En: Proceedings of the fourth national conference on methadone treatment, pp 111-116. New York: Napan, 1972.
63. Couzinet B, Le Strat N, Brailly S y Shaison G. Pulsatile luteinizing hormone releasing hormone treatment for inductor of ovulation. Radioimmunoassay of plasma LHRH and comparative study of subcutaneous versus intrarenous routes of administration. J Endocrinol Invest, 9:103-108, 1986.
64. Williams A. When the client is pregnant: information for counselors. J Subs Abuse Treatment, 2:27-34, 1985.
65. Keith L, Donald W, Rosner M, Mitchell M, Bianchi J. Obstetric aspects of perinatal addiction. En: Drug use in pregnancy. Chasnoff IJ (Ed), pp 23-41. MTP Press Limited, Lancaster, 1987.
66. Rosner MA., Keith L., Chasnoff. The northwestern university drug dependence program: The impact of intensive prenatal care on labor and delivery outcomes. Am J Obstet Gynecol, 144:23-27, 1982.
67. Rementeria JL, Nunang NN y Stern G. Narcotic withdrawal in pregnancy: stillbirth incidence with a case report. Am J Obstet Gynecol, 116:1152, 1973.
68. Zuspan F P, Gumpel J A, Mejia-Zelaya A, Madden J et al. Fetal stress from methadone withdrawal. Am J Obstet Gynecol, 122:43-46, 1975.
69. Bronet JR, Ramon MA. Tratamientos con metadona. Dirección general de Acción Social. Asamblea de Madrid de Cruz Roja Española. Madrid, 103-108, 1984.
70. Cohen SN, Neumann LL. Methadone maintenance during pregnancy. Am J Dis Child, 126:445-446, 1973.
71. Rajegowda BK, Kandall SR, Falciglia H. Sudden unexpected death in infants of narcotics-dependent mothers. Early Human development, 2/3:219-225, 1978.
72. Pierson PS, Howard P, Kleber H. Sudden deaths in infants born to methadone-maintained addicts. Jama, 220:1733-1734, 1972.
73. Tylden E. Pregnancy and opiate addiction. Br Med J, 295:551- 552, 1987.
74. Blatmán S: Methadone and children. Pediatrics, 48: 173-175, 1972.
75. Zelson C, Rubio E y Wasserman E. Neonatal narcotic addiction: 10 year observation. Pediatrics, 48:178-179, 1971.
76. Rajegowda BK, Glass L, Evans HE, MASO G y cols. Methadone withdrawal in newborn infants. J Pediatr, 81:532- 534, 1972.

77. Ostrea EM, Chávez CJ. and Strauss ME. Estudy of factors that influence the severity of neonatal narcotic withdrawal. J Pediatr, 88:642-645, 1976.
78. Harper RG, Solish G, Feingold E, Gersten-Woolf NB et cols. Maternal ingested methadone, body fluid methadone, and the neonatal withdrawal syndrome. Am J Obstet Gynecol, 129: 417-424, 1977.
79. Madden JD, Chappel JN, Zuspan F, Gumpel J et cols. Observation and treatment of neonatal narcotic withdrawal. Am J Obstet Gynecol, 127:199-201, 1977.
80. Zuspan FP. Drug addiction in pregnancy: An invitational symposium. J Reproductive Medicine, 20:301-302, 1978.
81. Kreek MJ: Factors modifying the pharmacological effectiveness of methadone. En: Research on the treatment of narcotic addiction. State of the Art. Cooper J. R. Brown B S, Czechowicz (Eds), pp 95-118. NIDA. Treatment Research Monogrph Series. DHHS Publication Rockville, 1983.
82. AHFS. Drug Information 90. American Hospital Formulary. American Society of Hospital Pharmacists Inc. McEvoy G K, (Ed), pp 1066-1091, 1990.
83. Oehlberg SM, Regan DO'M, Rudrauff ME, Finnegan LP. A preliminary evaluation of parenting, depression and violence profiles in methadone-maintained women. En: Problems of drug dependence 1980. Harris L.S. (Ed), pp 380- 386. Research monograph series 34. NIDA, Rockville, 1981.
84. Bruguera E. Heroína i embaràs. Fons Informatiu 6, 1986.
85. Dixon A. The pregnant addict. Druglink July/August 6-8, 1987.
86. Wildwind L. When women resist treatment: approaches for counselors. J Subst Abuse Treatment, 1:47-54, 1984.
87. Chappel JN. Treatment of morphine-type dependence. JAMA, 221:1516, 1972.
88. Pelosi MA, Frattarola M, Apuzzio J, Langer A, Facog, Chen T. Hung, Facog, Oleske JM, Bai J, Harrigan JT, Facog. Pregnancy complicated by heroin addiction. Obstet Gynecol, 45:512-515, 1975.
89. Ananth J. Side effects in the neonate from psychotropic agents excreted through breast-feeding. Am J Psychiatr, 135: 801-805, 1978.
90. Berglund F, Flodh H, Lundborg P, Prame B et cols. Drug use during pregnancy and breast-feeding. Acta Obstetricia et Gynecologica Scandinavica. (Supplement 126), 1984.
91. Pruitt AW, Anyan WR, Kauffam RE et cols. The transfer of drugs and other chemicals into human breast milk. Committee and Drugs 1982-1983. Pediatrics, 72:375-383, 1983.
92. Giacoia GP, Catz CH S. Drogas y contaminantes en la leche materna. Clínicas de Perinatología: Farmacología, 1: 181-198, 1979.
93. Kreek MJ. Methadone disposition during the perinatal period in humans. Pharmacol Biochem Behav, 55: 25-33, 1979.
94. Colebunders RL, Kapita B, Nekwei W, Bahwe Y, Baende F, Ryder R. Breast-Feeding and transmission of HIV. Abstract 5103, IV th International Conference on AIDS, Stockholm, 1988.
95. Stanback M, Pape JW, Verdier R, Jean S, Johnson JR. Breastfeeding and HIV transmission in Haitian children. Abstract 5101, IV th International Conference on AIDS, Stockholm, 1988.
96. Weinbreck P, Loustaud V, Denis F, Liozon F. Breast-feeding and HIV-I transmission. Abstract 5102, IV th International Conference on AIDS, Stockholm, 1988.
97. Lissaver T. Impact of AIDS on neonatal care. Arch Dis Child, 64:4-7, 1989.
98. Johnson MA., Webster A. Human immunodeficiency virus infection in women. Br J Obstet Gynecol, 96:129-134, 1989.
99. Duro P, Cabero L, Casas M. Embaràs, part i puerperi en la dòna addicta als opiacis. En: Atenció hospitàlaria del malalt addicte als opiacis. Cadafalch J, Casas M (ed), pp 91-115. Editorial MCR, Barcelona 1988.
100. Allen MH. Detoxification considerations in the medical management of substance abuse in pregnancy. Bull N.Y. Acad Med 67:270-276, 1991.
101. Wittmann BK, Williams KP, Abrahams R. Caring for obstetric patients who are substance abusers. Canadian Family Psysician 37:1944-1948, 1991.
102. Glantz J CH, Woods JR. Obstetrical issues in substance abuse. Pediatric Annals 20:531-539, 1991.
103. Lacoste Marin JA, Gallo Vallejo M, Lozano Sanche M, Valverde Molina E, Gonzalez Sanche JM. Prevalencia del uso de drogas en embarazadas. Adicciones 3:309-316, 1991.
104. Cart Wright PS, Schorge JO, McLaughlin J. Epidemiologic charecteristics of drug use during pregnancy: Experience in a Nashville Hospital. Southern Med J 84:867-870, 1991.
105. Kandall SR, Chavkin V. Illicit drugs in America: History, impact on women and infants, and treatment strategies for women. Hastings Law Journal 43:615-643, 1992.

13. EFECTOS DE LA EXPOSICIÓN INTRAUTERINA A OPIÁCEOS: DEPENDENCIA PERINATAL

P. DURO, M. CASAS, O. ALTIRRIBA.

1. INTRODUCCIÓN

Las sustancias que actúan sobre el sistema nervioso central (SNC) son generalmente lipofílicas y de un peso molecular relativamente bajo (< 1,000 g/mol). Estas características facilitan su paso desde la circulación sanguínea materna a la fetal, estableciéndose un rápido equilibrio de sustancias psicoactivas entre ambas circulaciones. De este modo, el feto de la mujer embarazada que consume opiáceos está inevitablemente expuesto a sus efectos tóxicos y adictivos (1).

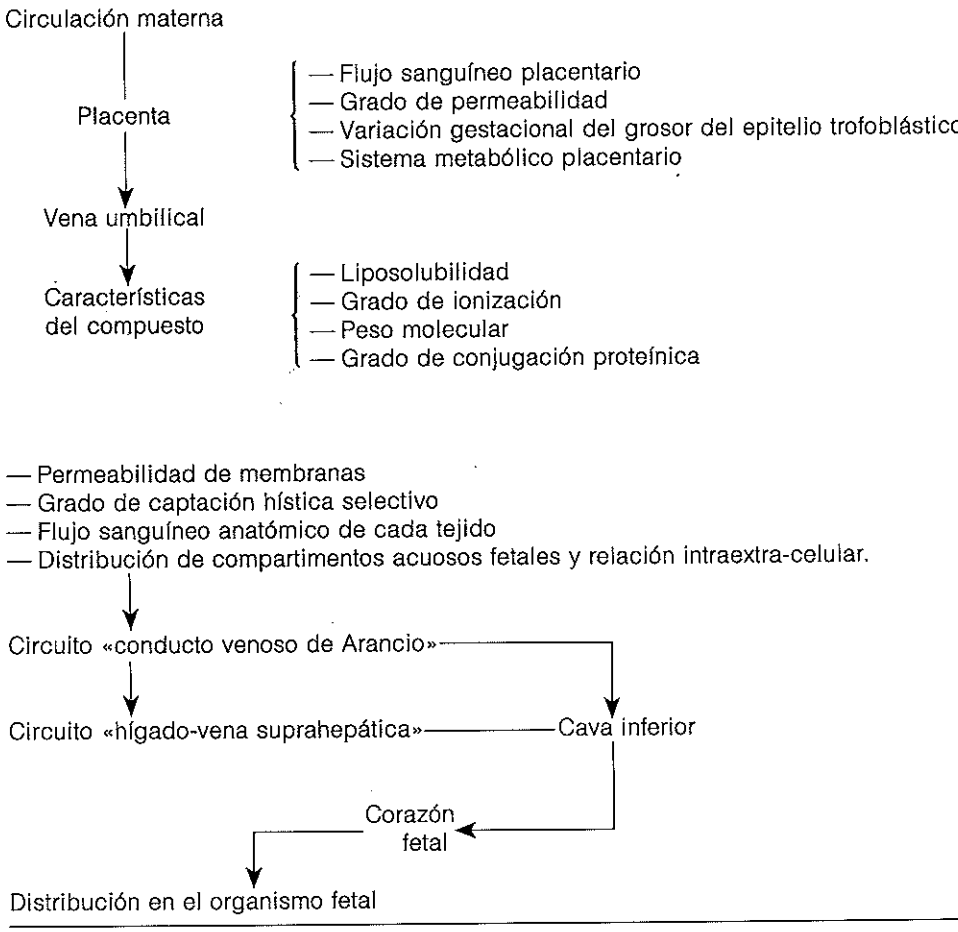
Cuando los tóxicos han atravesado la barrera placentaria y han alcanzado la corriente sanguínea fetal tienden a acumularse en el feto presentando una vida media superior, en general, a la observada en el adulto. Este hecho parece ser debido a la inmadurez de los sistemas enzimáticos implicados en el proceso metabólico de glucuronización y oxidación. La inmadurez renal fetal puede ser otro factor que contribuya a retrasar su excreción.

Es evidente, por tanto, que la dependencia materna de opiáceos no sólo va a tener repercusiones sobre la gestante, sino, también, sobre el feto y, eventualmente, sobre el neonato.

Los factores que se ven implicados en el proceso de transferencia materno-fetal de una determinada sustancia son múltiples (Tabla 1):

Tabla 1

Transferencia maternofetal de un compuesto



Según J. MESTRES ESTARTUS, 1985 (2)

2. MORBILIDAD Y MORTALIDAD NEONATAL

La gestante toxicómana , en general, descuida su salud, no suele seguir un adecuado control prenatal y abusa de más de una droga durante el embarazo. Estos hechos van a determinar la aparición de una serie de complicaciones médicas y obstétricas que tendrán repercusiones importantes sobre el recién nacido.

Las complicaciones médicas más frecuentes en este grupo de embarazadas son: anemia, hipertensión e infecciones como celulitis, flebitis, endocarditis bacteriana

subaguda, septicemia, neumonía, hepatitis, tétanos, tuberculosis, infecciones del tracto urinario y enfermedades de transmisión sexual (3, 4). Como complicaciones obstétricas destacan: muerte fetal, infecciones como amnionitis, corioamnionitis y tromboflebitis, desprendimiento precoz de placenta, preeclampsia, insuficiencia placentaria con retraso del crecimiento intrauterino, ruptura prematura de membranas y hemorragia post-parto (3, 4).

Los hijos de madres drogodependientes presentan un aumento de la morbilidad neonatal directamente relacionado con el cuidado prenatal, las complicaciones médicas y obstétricas presentadas por la madre durante la gestación y los tipos de tóxicos consumidos. Por ello, la incidencia de morbilidad neonatal es inferior en los hijos de mujeres en Programa de Mantenimiento con Metadona (PMM) y en las que reciben un adecuado cuidado prenatal. Sin embargo, incluso cuando las gestantes toxicómanas están en PMM y recibiendo correctos cuidados prenatales, sus hijos tienen un mayor riesgo de morbilidad y mortalidad durante el período neonatal y la primera infancia, que la población general. Este hallazgo podría estar relacionado con el hecho de que el control prenatal, cuando existe, prácticamente nunca se da al principio del embarazo, periodo en el que las complicaciones podrían haber sido tratadas y, posiblemente, evitadas (3).

2.1. Morbilidad neonatal

Un hallazgo prácticamente constante cuando existe consumo materno de heroína es el nacimiento de niños prematuros y de bajo peso para la edad gestacional. Este hecho puede explicarse tanto por un efecto directo de la heroína sobre el desarrollo fetal, como por las carencias nutricionales y el escaso cuidado prenatal que mantiene la gestante toxicómana (5, 6). La mayor parte de las complicaciones médicas que presentan los neonatos de mujeres drogodependientes son debidas a la prematuridad (Tabla 2).

Tabla 2

Complicaciones médicas en hijos de mujeres drogodependientes

— Asfixia neonatal
— Síndrome de distrés respiratorio
— Neumonía
— Hipoglicemia
— Hipocalcemia
— Hiperbilirrubinemia
— Hemorragia intracraneal
— Retraso del crecimiento intrauterino
— Aspiración de meconio
— Síndrome de inmunodeficiencia adquirida

Según L.P Finnegan, 1988 (3).

2.1.1. La hipoxia resultante de un ambiente intrauterino inestable puede motivar tinción de meconio y ulterior neumonía por aspiración, trastorno que se asocia con una marcada morbilidad y aumento de la mortalidad.

Asimismo puede aparecer neumonía intrauterina debida a una infección vaginal ascendente y neumonía por aspiración durante el período neonatal como consecuencia de las dificultades en la alimentación (vómitos, regurgitación) (7).

2.1.2. La frecuencia de aparición del síndrome de distres respiratorio aumenta progresivamente con la disminución de la edad gestacional en niños prematuros cuyas madres no consumían opiáceos. Los niños prematuros de adictas a opiáceos tienen una incidencia de distres respiratorio inferior a la esperada por su edad gestacional (8).

Es posible que los opiáceos puedan actuar como inductores enzimáticos acelerando la producción de surfactante pulmonar cuya ausencia o disminución en los pulmones de niños pretérmino se ha relacionado con la aparición de síndrome de distres respiratorio (9).

2.1.3. Apróximadamente el 12% de adictos y ex-adictos a heroína son portadores crónicos del antígeno de la hepatitis B (10). Este hecho es de vital importancia si tenemos en cuenta que la transmisión del virus de la hepatitis B —VHB— a los hijos de madres portadoras, es la causa del 20-40% de portadores crónicos del VHB en todo el mundo. Si bien la mayoría de las infecciones por VHB en niños son asintomáticas, cada vez parece más evidente que ser portador crónico del Ag HBs, especialmente si se adquiere al nacer o en fases tempranas de la vida, aumenta el riesgo de padecer, posteriormente, enfermedades hepáticas como hepatitis crónica, cirrosis y carcinoma hepatocelular primario (11).

En recién nacidos de madres drogodependientes se ha observado un nivel de bilirrubina sérica significativamente inferior al de los niños control durante los tres primeros de vida, aunque, esta diferencia dejaba de ser significativa al cuarto día. Este hecho se ha relacionado con una posible acción de los opiáceos aumentando la excreción de bilirrubina a través de un incremento de la actividad de la glucuronil-transferasa (12). Otros autores, extrapolando estos datos que también se han observado en animales de experimentación, sugieren que el aumento de la acción de este enzima podría ir más allá del metabolismo de la bilirrubina y aumentar la excreción de otros productos biológicos que requieran glucuronidación. Este hecho correlaciona con la acción de inducción enzimática atribuida a los opiáceos y que sería tambien la causa de la baja incidencia de distres respiratorio, en estos neonatos.

Estudios posteriores encuentran sin embargo hiperbilirrubinemia e ictericia en los hijos de madres drogodependientes (3, 13).

2.1.4. La principal fuente de SIDA pediátrico es la transmisión vertical de madre a hijo, prenatalmente, posnatalmente, vía lactancia, o más comunmente, durante

el período perinatal a través de los fluidos corporales. Se considera que todos los hijos de madres seropositivas son HIV positivos en el momento del nacimiento a causa de los anticuerpos adquiridos pasivamente, aunque esto no implica que padezcan la infección. Los niños seropositivos pueden desarrollar la enfermedad o por el contrario seronegativizarse. La persistencia de los anticuerpos más allá de los 15 meses indicaría la transmisión materna de la infección (14). La tasa de transmisión de la infección descrita en los diferentes estudios publicados es muy variable —MOK, 24% (15), Estudio multicéntrico italiano 33% (16), TERRAGNA 37% (17), WILLOUGHBY 40% (18), ANDIMAN 22% (19), MÉNDEZ 46% (20), THOMAS 50 % (21)— por lo que resulta muy difícil de precisar el riesgo de infección para los hijos de mujeres HIV positivas.

Los niños que adquieren el SIDA en el período perinatal suelen desarrollar infecciones oportunistas durante el primer año y generalmente fallecen antes de alcanzar los dos años de edad (21).

2.1.5. Estudios sobre el equilibrio ácido-base tanto fetal como materno, mostraron que la administración de opiáceos disminuía el pH, aumentaba la PCO2 en la madre y provocaba en el feto una situación de acidosis. Se comprobó, asimismo, que los cambios en el feto eran independientes de los de la madre. Es posible que estos efectos se vean aumentados cuando los opiáceos se administran diariamente, a dosis mayores, y en fetos previamente acidóticos (22).

2.1.6. Se han observado numerosos hallazgos neuropatológicos en hijos de dependientes de opiáceos —gliosis, focos de infartos antiguos, retraso del desarrollo cerebral— ausentes en otros niños gravemente enfermos de similar edad. Si bien los datos sugieren que la mayoría de estos efectos son debidos a complicaciones gestacionales no específicas, algunos aspectos hacen pensar en efectos directos y primarios de los opiáceos en el desarrollo del SNC. Ya, en 1976, Tonner (23) señaló la existencia de anormalidades en el sistema ventricular cerebral de los niños de madres drogodependientes. Sus hallazgos se referían, concretamente, a fenómenos de compresión ventricular de causa no determinada, aunque, posiblemente, ligada a edema cerebral. Estudios posteriores han observado una disminución del tamaño de los ventrículos laterales, que si bien es muy evidente a las 24-72 horas del nacimiento, se va difuminando hasta llegar a la normalidad, en la mayoría de los niños, a los 6 meses de edad. Los mecanismos fisiopatogénicos involucrados no estan esclarecidos.

2.1.7. En estudios cromosómicos, se encontró un aumento de las anomalías cromosómicas en los RN de madres adictas en comparación con el grupo control. A pesar de ello, los cambios estructurales observados no son patognomónicos del abuso de opiáceos (24), no habiéndose hallado diferencias significativas, en cuanto a la incidencia de malformaciones, en los hijos de madres dependientes tanto a heroína como a metadona, respecto de los hijos de madres control (25).

2.2. Mortalidad neonatal

2.2.1. Existe un marcado incremento en la mortalidad de los niños nacidos de madres drogodependientes. Este hecho se relaciona al igual que la morbilidad, con la alta incidencia de complicaciones obstétricas, la falta de cuidado prenatal y el bajo peso de los recién nacidos (26).

Si bien en los últimos años la mortalidad ha descendido del 4,5 % al 3%, debido a la mejora en las técnicas para el cuidado de los niños de bajo peso, esta sigue siendo muy superior a la de los grupos control (4). En general, las secuelas secundarias a las condiciones de prematuridad y bajo peso neonatal son las que determinan el incremento de la mortalidad en esta población.

2.2.2. El síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL) es una de las causas más frecuente de mortalidad infantil después del periodo neonatal. Se define como la muerte inesperada de un neonato o niño, cuyo examen post-mortem no evidencia la causa de la muerte. Si bien los resultados de las necropsias no acostumbran a ser concluyentes, los marcadores anatómicos hallados sugieren que una hipoxia crónica acostumbra a preceder a la muerte de las víctimas. Partiendo de estos datos, se ha establecido una correlación entre el SMSL y el aumento de la incidencia de apneas del sueño durante este periodo. Las infecciones respiratorias superiores podrían, a su vez, favorecer las apneas prolongadas y, por tanto, la incidencia de SMSL (27). El riesgo de presentar este síndrome es inversamente proporcional al peso presentado al nacimiento. Otros factores como la prematuridad, el sexo, el bajo nivel socioeconómico y los partos múltiples aumentan su incidencia (28). Por otra parte la morfina y sustancias afines reducen la respuesta cerebral al CO_2, y deprimen los centros pontinos y medulares responsables de la ritmicidad de la respiración. Estos efectos predominan durante el sueño. Se plantea la hipótesis de que la exposición intrauterina del feto a opiáceos puede afectar de forma adversa a los centros reguladores del control respiratorio. Estos niños podrían mostrar entonces una respuesta ventilatoria aplanada a las elevaciones sanguíneas de CO_2 , inducidas por obstrucciones nasofaríngeas transitorias, de causas variadas (29).

La revisión de la literatura existente parece mostrar una asociación entre el uso de opiáceos y otras drogas psicoactivas y el síndrome de muerte súbita, señalando una incidencia mayor en los hijos de mujeres consumidoras (30, 31). Es de particular interés, dada la generalización del uso de metadona en el tratamiento de las gestantes toxicómanas, el estudio realizado por RAJEGOWDA destacando la presentación de SMSL en niños cuyas madres habían tomado metadona sola o combinada con otras sustancias, mientras que no hubo ningún caso entre los hijos de las dependientes de heroína que no consumían otras drogas (29, 32). Así mismo Pierson encuentra una alta incidencia de muerte súbita en lactantes cuyas madres estuvieron incluídas en programas de mantenimiento con metadona durante la gestación (33).

2.2.3. Otra causa de mortalidad importante es la abstinencia materna durante el último trimestre del embarazo, cuya presencia se ha asociado repetidamente con muerte intrauterina (34, 35).

3. SÍNDROME DE ABSTINENCIA NEONATAL

En las embarazadas drogodependientes, se produce la transferencia de opiáceos desde la circulación materna a la fetal. El feto inicia entonces un proceso de adaptación a la presencia de estos tóxicos en sus tejidos. La separación abrupta de esta fuente de droga, en el momento del nacimiento, precipita la aparición de un auténtico síndrome de abstinencia que se manifiesta clínicamente cuando los niveles tisulares de opiáceos en el neonato disminuyen criticamente.

Durante los años 50 y 60 la heroína era la sustancia más frecuentemente implicada en la aparición de síndromes de abstinencia en neonatos, sin embargo, en los últimos años, múltiples agentes farmacológicos no opiáceos, pero con capacidad adictiva, se han identificado como causantes de sintomatología de abstinencia en el recién nacido (RN) (Tabla 3). En neonatos expuestos intrauterinamente a fenobarbital, diazepam, marihuana, cocaína y alcohol se ha observado la presencia de irritabilidad, alimentación deficiente, llanto y transtornos neuroconductuales (3, 36, 37).

Si cualquiera de estas sustancias —especialmente las benzodiacepinas— es consumida por la embarazada asociada a opiáceos, se observará una exacerbación de la sintomatología de abstinencia neonatal y un aumento del tiempo de farmacoterapia necesario para su control.

Tabla 3

Agentes farmacológicos que pueden causar síntomas de abstinencia en el neonato

Heroína	Benzodiacepinas
Morfina	Etilclorovinol
Alcohol	Pentazocina
Barbitúricos	Imipramina
Anfetamina	Clorhidrato de propoxifeno
Bromuros	Clorhidrato de difenhidramina

Modificado de LP FINNEGAN, 1981 (4).

En el momento del nacimiento, los hijos de madres dependientes parecen física y conductualmente normales, a excepción del ya descrito déficit ponderal. El tiempo de inicio del síndrome de abstinencia y la duración de los síntomas en el niño, están determinados, fundamentalmente, por las distintas drogas involucradas en el hábito tóxico de la madre, la dosis diaria consumida, el tiempo transcurrido desde la última administración, el tipo y cantidad de anestesia y analgésicos administrados durante el parto y la presencia, o ausencia, de patología intrínseca en el niño (3).

El síndrome de abstinencia puede aparecer inmediatamente después del parto o presentarse mucho más tarde, incluso durante las dos semanas posteriores. En la mayoría de los casos aparece dentro de las 72 primeras horas de vida, alcanzando su máximo hacia el tercer o cuarto día. Si la drogadicción de la madre estaba ligada exclusivamente a heroína, el 80% de los RN que presenten sintomatología de abstinencia, lo harán entre las 4-24 horas del nacimiento y es poco frecuente después de las primeras 72 horas. Si, por el contrario, tomaba metadona aparecerá el segundo o tercer día de vida, pudiendo, en algunos casos, presentarse después de la primera o segunda semana, siendo ello debido a la acumulación de este opiáceo en los tejidos. El retraso en el inicio de la sintomatología de abstinencia se relaciona especialmente con sustancias no opiáceas como el fenobarbital (7).

Clínicamente, el síndrome de abstinencia neonatal es descrito como una alteración generalizada que se caracteriza por la presencia de signos y síntomas de hiperirritabilidad del SNC, disfunción gastrointestinal, distres respiratorio y síntomas ligados a una disregulación del sistema nervioso autónomo que incluyen bostezos, estornudos, erupción y fiebre (Tabla 4).

Tabla 4

Signos y síntomas del síndrome de abstinencia neonatal

A. SÍNTOMAS COMUNES

— Temblores
  ligeros/inducidos por estimulación
  ligeros/de aparición espontánea
  graves/inducidos por estimulación
  graves/ de aparición espontánea
— Crisis de llanto agudo
— Llanto agudo continuo
— Estornudos
— Aumento del tono muscular
— Succión frenética del puño
— Regurgitación
— Sueño post-pandrial inferior a 3 h.
— Sueño post-pandrial inferior a 2 h.
— Sueño post-pandrial inferior a 1 h.
— Frecuencia respiratoria superior a 60 / min.
— Mala alimentación
— Reflejo de Moro hiperactivo
— Deposiciones blandas

B. SINTOMAS POCO FRECUENTES

— Sudoración
— Eritema
— Excoriación
— Aleteo nasal
— Bostezos frecuentes
— Fiebre
— Frecuencia respiratoria superior a 60/min y tiraje intercostal
— Reflejo de Moro marcadamente hiperactivo
— Vómitos en «proyectil»
— Deposiciones líquidas
— Deshidratación
— Convulsiones generalizadas

Según LP FINNEGAN, 1981 (4).

3.1. Alteraciones neurológicas

No todos los hijos de pacientes toxicómanas presentan sintomatología de abstinencia, refiriendo los distintos algunos autores una incidencia que oscila entre el 60-90% (3, 38).

El 50% de estos niños sintomáticos muestran hiperirritabilidad del SNC evidenciada por temblores, inquietud y reflejos hiperactivos (prensión, succión, deglución). Mas de 1/3 presentan crisis de llanto agudo y aumento del tono muscular. Los temblores son, con frecuencia, el primer síntoma. Aunque al principio son moderados y se desencadenan con estimulaciones mínimas, posteriormente progresan hasta el punto de aparecer espontáneamente, sin provocación. No existe diferencia entre estos temblores y los observados en niños con alteraciones metabólicas como la hipocalcemia o la hipoglucemia, por lo que estos procesos deben ser descartados a través de un correcto diagnóstico diferencial. El aumento del tono flexor suele acompañar al cuadro mencionado, siendo más característica la rigidez. Si la irritabilidad es muy pronunciada, el niño parece estar hiperalerta. El grado de irritabilidad puede ser valorado por el número de horas que el niño duerme después de la alimentación.

Las convulsiones se presentan sólo ocasionalmente, siendo más frecuentes en los niños expuestos a metadona que en los intoxicados con heroína (38). Comparando grupos de niños recién nacidos de madres incluídas en programas de mantenimiento con metadona, que presentaron convulsiones, con otros cuyas madres también seguían el mismo régimen y no las presentaron, no se encontraron diferencias significativas en cuanto al peso al nacer, edad gestacional, día de inicio de los síntomas o necesidad de tratamiento farmacológico específico. Todos los pacientes con convulsiones manifestaron otros síntomas de abstinencia, antes de las convulsiones iniciales (39).

El ácido paregórico es más efectivo que el diazepam para controlar tanto las convulsiones iniciales, como los subsecuentes episodios convulsivos. La actividad del EEG en estos niños es anormal solamente durante los episodios de actividad convulsiva, presentando un trazado interictal normal.

El reflejo de prensión del neonato es extremadamente exagerado, los reflejos de succión y deglución son incoordinados e inefectivos, lo que extrema la dificultad para la administración de alimentos y motiva una frecuente regurgitación.

Los neonatos con síndrome de abstinencia a opiáceos, tanto a heroína como a metadona, presentan además una alteración importante del sueño, caracterizada por la anormalidad de los ciclos REM. Estos ciclos retornan a la normalidad después del tratamiento de la abstinencia (40).

3.2. Alteraciones gastrointestinales

Pueden presentar deposiciones blandas, así como vómitos en proyectil. Esto unido a las dificultades de alimentación, puede conducir a la deshidratación y alteración del balance electrolítico (4). Se ha observado, así mismo una rápida pérdida de peso cuando el síndrome de abstinencia es severo (41).

3.3. Alteraciones respiratorias

El síntoma principal es la taquipnea, que acostumbra a asociarse con hipocapnia y aumento del pH sanguíneo. Esta alcalosis, podría ser la causa de la baja incidencia de distrés respiratorio en los hijos de toxicómanas a pesar de su bajo peso al nacer (8). Una prolongación de la alcalosis, podría disminuir los niveles de calcio ionizado y provocar un cuadro tetánico.

Además de la taquipnea se observa un aumento de las secreciones nasales, ocasionando una ventilación deficiente y, en ocasiones, tiraje intercostal, cianosis intermitente y apnea.

3.4. Evolución

El síndrome de abstinencia neonatal puede reagudizarse alrededor de la sexta semana de vida e incluso persistir en forma subaguda de cuatro a seis meses después del nacimiento. En estos casos el cuadro se caracteriza por hiperfagia, incremento de los hábitos orales, sudoración excesiva, hiperacusia, patrones irregulares de sueño, poca tolerancia a los cambios de posición y deposiciones acuosas (42, 43). Los efectos neurológicos, debidos a la exposición intrauterina a opiáceos pueden aparecer hasta los siete u ocho meses de edad, reflejándose a través de anormalidades del reflejo de Moro (3, 37).

3.5. Evaluación del Síndrome de Abstinencia Neonatal

Diferentes autores han intentado elaborar métodos que permitieran evaluar el síndrome de abstinencia neonatal, con el fin de proceder a una mejor valoración y tratamiento. Así NATHENSON (44) clasifica el cuadro de abstinencia neonatal en leve, moderado o severo basándose en el seguimiento de los criterios clínicos observados en las primeras 48 horas de vida:

a. Leve. Sólo temblores sin progresión de los síntomas.

b. Moderado. Temblores junto con alteraciones autonómicas menores, tales como salivación, estornudos y, ocasionalmente, deposiciones blandas.

c. Severo. Los mismos síntomas presentes en el nivel moderado, junto con vómitos, diarreas y convulsiones.

Otro autor, BLINICK, dividió la sintomatología de abstinencia neonatal en 4 grupos, basándose en la evaluación clínica (45):

a. Sin síntomas.

b. Síntomas leves. Sacudidas e irritabilidad, sin precisar la instauración de tratamiento sintomático.

c. Síntomas moderados. Irritabilidad más marcada, sacudidas y diarrea. Requieren tratamiento sintomático.

d. Síntomas severos: Coma y convulsiones.

En 1976, OSTREA (46), quizás el autor más citado, clasifica el síndrome de abstinencia neonatal en leve, moderado y grave (Tabla 5).

Tabla 5

Síndrome de abstinencia neonatal

Síntomas	Leve	Moderado	Grave
Vómitos	Regurgitaciones	Tres tomas seguidas	Vómitos y alteraciones hidroelectrolíticas
Diarreas	Heces líquidas 4/día	Heces líquidas 5-6/día durante 3 días. Sin alteraciones hidroelectrolíticas.	Diarrea con alteraciones hidroelectrolíticas
Pérdida de peso	10 % del nacimiento	11-15 % del nacimiento	15 % del nacimiento
Irritabilidad	Mínima	Severa pero que desaparece con el abrazo y la alimentación	No desaparece con el abrazo ni con la alimentación
Temblores o sacudidas	Temblores ligeros inducidos por estimulación	Temblores fuertes o sacudidas inducidos por estimulación	Convulsiones
Taquipnea	60-80/min	80-100/min	100/min con alcalosis respiratoria

Según EM OSTREA, 1976 (46).

El inconveniente de estas clasificaciones estriba en que sólo valoran algunos de los muchos síntomas que pueden componer el síndrome de abstinencia. Además, la graduación es muy laxa y no elimina las diferencias subjetivas en la evaluación.

El Hospital Universitario Thomas Jefferson (4), ha elaborado una escala de abstinencia neonatal que parece muy útil para valorar tanto el síndrome de abstinencia como su tratamiento (Tablas 6 y 7).

TABLA 6

ESCALA DE VALORACION DEL SINDROME DE ABSTINENCIA NEONATAL

(primeras 48 horas de vida o puntuando cada 2 horas)

Nombre:.....
Fecha:.....

Sistema	Signos y síntomas	Puntuación	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	2
Alteraciones del sistema nervioso central	Crisis de llanto agudo	2												
	Llanto agudo continuo	3												
	Duerme < 1 h después de la alimentación	3												
	Duerme < 2 h después de la alimentación	2												
	Reflejo de Moro hiperactivo	2												
	Reflejo de Moro marcadamente hiperactivo	3												
	Temblores ligeros inducidos por estimulación	1												
	Temblores moderados-graves inducidos por estimulación	2												
	Temblores ligeros de aparición espontánea	3												
	Temblores moderados-graves de aparición espontánea	4												
	Aumento del tono muscular	2												
	Excoriación (especificar área)	1												
	Espasmos mioclónicos	3												
	Convulsiones generalizadas	5												
Alteraciones metabólicas/ vasomotoras/respiratorias	Sudoración	1												
	Fiebre < 101 (99-100.8 F/37.2-38.2 °C)	1												
	Fiebre > 101 (38.4 °C o superior)	2												
	Frecuencia de bostezos (> 3-4 veces/intervalo)	1												
	Lesiones exantemáticas	1												
	Aleteo nasal	1												
	Estornudos (> 3-4 veces/intervalo)	1												
	Congestión nasal	2												
	Frecuencia respiratoria > 60/min	1												
	Frecuencia respiratoria > 60/min y tiraje intercostal	2												
Alteraciones gastrointestinales	Succión excesiva	1												
	Mala alimentación	2												
	Regurgitación	2												
	Vómitos en "proyectil"	3												
	Deposiciones blandas	2												
	Deposiciones líquidas	3												
Sumario	Puntuación total													
	Puntuaciones iniciales													
	Inicio del tratamiento (+) Incremento de la dosis (↑) Disminución de la dosis (↓) Interrupción del tratamiento (-)													

Escala de valoración del síndrome de abstinencia neonatal, usada en el Hospital Universitario Thomas Jefferson durante las primeras 48 horas de vida del neonat según LP Finnegan, 1981 (4)

TABLA 7

ESCALA DE VALORACION DEL SINDROME DE ABSTINENCIA NEONATAL

(puntuación diaria después de las 48 h de vida
o puntuando cada 4 horas)

Nombre:.....
Fecha:.....

Sistema	Signos y síntomas	Puntuación	2	6	10	14	18
Alteraciones del sistema nervioso central	Crisis de llanto agudo	2					
	Llanto agudo continuo	3					
	Duerme < 1 h después de la alimentación	3					
	Duerme < 2 h después de la alimentación	2					
	Duerme < 3 h después de la alimentación	1					
	Reflejo de Moro hiperactivo	2					
	Reflejo de Moro marcadamente hiperactivo	3					
	Temblores ligeros inducidos por estimulación	1					
	Temblores moderados-graves inducidos por estimulación	2					
	Temblores ligeros de aparición espontánea	3					
	Temblores moderados-graves de aparición espontánea	4					
	Aumento del tono muscular	2					
	Excoriación (especificar área)	1					
	Espasmos mioclónicos	3					
	Convulsiones generalizadas	5					
Alteraciones metabólicas/ vasomotoras/respiratorias	Sudoración	1					
	Fiebre < 101 (99-100.8 F/37.2-38.2 °C)	1					
	Fiebre > 101 (38.4 °C o superior)	2					
	Frecuencia de bostezos (> 3-4 veces/intervalo)	1					
	Lesiones exantemáticas	1					
	Aleteo nasal	1					
	Estornudos (> 3-4 veces/intervalo)	1					
	Congestión nasal	2					
	Frecuencia respiratoria > 60/min	1					
	Frecuencia respiratoria > 60/min y tiraje intercostal	2					
Alteraciones gastrointestinales	Succión excesiva	1					
	Mala alimentación	2					
	Regurgitación	2					
	Vómitos en "proyectil"	3					
	Deposiciones blandas	2					
	Deposiciones líquidas	3					
Sumario	Puntuación total						
	Puntuaciones iniciales						
	Inicio del tratamiento (+) Incremento de la dosis (↑) Disminución de la dosis (↓) Interrupción del tratamiento (-)						

Escala de valoración del síndrome de abstinencia neonatal usada en el Hospital Universitario Thomas Jefferson a partir de las 48 horas de vida del neonato, s
LP Finnegan, 1981 (4)

3.6. Diagnóstico diferencial

Ninguno de los signos y síntomas del síndrome de abstinencia neonatal es patognomónico, por lo que ante su presencia es importante considerar otras posibilidades diagnósticas y tener en cuenta que pueden coexistir con el síndrome de abstinencia. Sin embargo, la presencia de irritabilidad marcada y llanto persistente es poco frecuente en otros trastornos, al igual que el cuadro clínico completo antes descrito, por lo que su aparición en hijos de madres con conductas marginales deberá, forzosamente, obligar al clínico a interrogar a ésta y a la familia sobre posibles hábitos tóxicos durante el embarazo (7).

Tabla 8

Diagnóstico diferencial en el síndrome de abstinencia neonatal

A. TRASTORNOS SISTEMICOS

Diferenciación de los síntomas más importantes del síndrome de abstinencia neonatal.

a. Ante un cuadro de temblores, descartar:
   - — Hipoglucemia
   - — Hipocalcemia
   - — Hipomagnesiemia
   - — Hipertiroidismo

b. Ante un cuadro de síndrome febril, descartar:
   - — Síndrome febril de otra etiología.

c. Ante un cuadro de convulsiones, descartar:
   - — Hiponatremia
   - — Piridoxin dependencia
   - — Policitemia
   - — Meningitis
   - — Encefalitis
   - — Edema o hemorragia intracraneal
   - — Síndrome de abstinencia por barbitúricos, ansiolíticos hipnóticos.

d. Ante un cuadro de deposiciones blandas, descartar:
   - — Gastroenteritis

B. SÍNDROME DE ABSTINENCIA NEONATAL POR ALCOHOL- BARBITÚRICOS-ANSIOLÍTICOS

El diagnóstico diferencial más importante en el síndrome de abstinencia neonatal a opiáceos, es la abstinencia neonatal por barbitúricos, tranquilizantes e hipnóticos, ya que la sintomatología general es muy similar. El abuso de alcohol durante la gestación, puede determinar no sólo la aparición de efectos teratogénicos, sino también la de un síndrome de abstinencia neonatal.

Adaptado de LP FINNEGAN, 1980 (7).

3.7. Tratamiento del síndrome de abstinencia neonatal

La asistencia del síndrome de abstinencia neonatal comporta una serie de medidas generales y un tratamiento farmacológico específico. En primer lugar deben instaurarse unas medidas simples, tales como colocar al niño en un ambiente tranquilo, con poca luz y poco ruido, proporcionándole trato suave e infrecuente, asimismo se establecerá un control del sueño y de la temperatura, de la ganancia o pérdida de peso y de los cambios en la sintomatología que pudieran indicar la presencia de algún otro transtorno. Se suministrará alimentación siguiendo una dieta hipercalórica para suplir las necesidades adicionales (48). En casos muy graves, en los que exista riesgo de aspiración, no se iniciará alimentación oral hasta que se haya obtenido respuesta farmacológica procediéndose, mientras tanto, a una hidratación parenteral (39).

La instauración de un tratamiento farmacológico profiláctico en los hijos de madres con historia reciente de abuso de opiáceos, no es recomendable, ya que la sintomatología clínica de abstinencia aparece únicamente en un 60-90% de los casos (47). Por otra parte en el 30-50% de los niños que presentan síndrome de abstinencia, este puede ser controlado con medidas generales, sin necesidad de instaurar un tratamiento farmacológico (48). En el caso de que no sean suficientes las medidas generales para controlar la abstinencia neonatal, debe establecerse un tratamiento específico. Los agentes más comunmente empleados son: el ácido paregórico, el fenobarbital, la clorpromazina y el diazepam (Tabla 9).

Todo niño que haya sufrido exposición a opiáceos durante la gestación deberá permanecer ingresado y ser sometido a observación al menos durante los primeros cinco días de vida. Si la madre era politoxicómana, habiendo abusado de otras drogas además de la heroína, la observación se prolongará de 7 a 10 días.

3.7.1. Ácido paregórico

Es una solución de morfina preparada a partir del opio. Sus principales ventajas son la administración oral y la ausencia de efectos secundarios, (se puede presentar constipación a dosis altas). El tratamiento se inicia con 0,2 cc cada 3-4 horas, pudiendo aumentarse 0,05 cc por dosis, si es necesario, hasta el control de los síntomas. Una vez estabilizada la dosis, se mantendrá, durante una semana aproximadamente, para después disminuirla en 0.05 cc/diarios, hasta la retirada definitiva. Raramente es necesario exceder los 0,75 cc por dosis. En caso de que los síntomas no puedan ser controlados, se considerará la posibilidad de que el síndrome de abstinencia esté producido por otras drogas no opiáceas. En este caso, o en el de presentarse convulsiones se añadirá fenobarbital a dosis de 5 mg/kg/día (7).

3.7.2. Diazepam

Algunos autores han recomendado su uso por vía intramuscular, cada 8 horas, a una dosis de 1 mg cuando la sintomatología de abstinencia es leve, 1,5 mg si es moderada y 2 mg si es severa. La mayor ventaja de este fármaco estriba en la relativa

brevedad del período de tratamiento ya que, en la mayor parte de los niños, puede ser retirado al cabo de una semana.

Hay que tener en cuenta que existe una capacidad limitada para metabolizar y excretar el diazepam en los neonatos a término, y que ésta es más marcada en los prematuros, por lo que debería ser evitada su utilización en estos niños, así como en aquellos que presentan ictericia (48). El diazepam puede inducir depresión respiratoria y bradicardia, incluso a dosis bajas (7, 49, 50).

3.7.3. Clorpromazina

La clorpromacina controla los síntomas gastrointestinales y neurológicos característicos del síndrome de abstinencia neonatal, aunque no mejora las alteraciones observadas durante la fase REM de sueño. La dosis inicial recomendada es de 2,2 a 3 mg/Kg/24 h pautada cada 6 horas por vía oral o intramuscular. Esta dosis se mantiene durante 2-4 días, disminuyéndose posteriormente de forma gradual. Se prefiere su administración cuando los síntomas de abstinencia son debidos a metadona y cuando predominan los síntomas digestivos (48, 51). Los efectos indeseables registrados en adultos bajo tratamiento con clorpromazina, tales como toxicidad hepática, hipotensión postural y cambios en el segmento ST del ECG no han sido observados en neonatos.

3.7.4. Fenobarbital

La introducción del fenobarbital en el tratamiento del síndrome de abstinencia neonatal tuvo lugar en 1947 (52). Su administración se acompaña de una disminución de la irritabilidad pero tiene poco efecto sobre los síntomas gastrointestinales. Grandes dosis de fenobarbital pueden deprimir significativamente el SNC del niño, debilitar el reflejo de succión y retardar la vinculación madre-hijo (37, 48). Este fármaco constituye el tratamiento de elección de la abstinencia por barbitúricos, alcohol y sedantes-hipnóticos, los cuales muestran tolerancia cruzada con los barbitúricos y no responden a los opiáceos (7).

3.7.5. Clonidina

La clonidina, un agonista alfa-dos adrenérgico utilizado en el síndrome de abstinencia en adultos, ha sido también propuesto para el tratamiento del síndrome de abstinencia neonatal (53). Se administra una dosis única de clonidina oral de 0,5-1 μg/kg de peso corporal. Después de 24 horas se pasa a un régimen de 3-4 μg/kg/día dividido en dosis administradas cada 6 horas. La duración del tratamiento oscila de 10 a 16 días.

Tabla 9

Tratamiento farmacológico del síndrome de abstinencia neonatal

1. *Acido paregórico*

a) Dosis inicial de 0,2-0,5 ml/3-4 horas. Se pueden aumentar 0,05 ml por dosis si es necesario hasta el control de los síntomas.
b) Si los síntomas no son controlados con 0,75 ml por dosis deberá ser considerada la posibilidad de que el síndrome de abstinencia sea debido a otras sustancias no opiáceas. En caso de que aparezcan convulsiones deberá añadirse fenobarbital a una dosis de 5 mg/Kg/día dividida en tres tomas. Vigilar cuidadosamente la sobresedación y si es necesario disminuir la dosis de ácido paregórico.
c) Mantener la dosis de estabilización durante 5-7 días, disminuir entonces la dosis 0,05 ml/día hasta la suspensión. Si al disminuir la dosis recurre la sintomatología, siendo los síntomas moderados o severos, instaurar la dosis del día anterior. En caso de volver a aparecer síntomas leves, especialmente temblores, no hay indicación para aumentar la dosis, siempre y cuando la alimentación, la ganancia de peso y el descanso sean adecuados.

2. *Fenobarbital*

a) Dosis inicial de 10 mg/Kg/día distribuído en tres tomas, durante un día.
b) Continuar con 5 mg/kg/día distribuído en tres tomas. Esta dosis generalmente es suficiente, aunque en ocasiones puede ser necesario ajustarla aumentándola o disminuyéndola bien por control inadecuado de la sintomatología o bien por excesiva sedación.
c) La disminución de la dosis deberá ser realizada lentamente después de haber mantenido la dosis de estabilización durante un perfodo no inferior a los 7 días.

3. *Diazepam*

a) Dosis inicial variable según la intensidad de la sintomatología. Administración intramuscular cada 8 horas de 1 mg para síntomas leves de abstinencia, 1,5 mg para síntomas moderados y 2 mg para síntomas severos.
b) La duración del tratamiento variará de 5-6 días hasta dos meses, según la severidad del cuadro.

4. *Clorpromacina*

a) Dosis inicial de 2,2-3 mg/Kg/día dividido en 4 tomas por vía oral o intramuscular.
b) La dosis inicial se mantendrá durante 2-4 días para proceder posteriormente a una retirada gradual.

Adaptado de: LP FINEGAN, 1980 (7), AW PRUIT, 1983 (48), IJ CHASNOFF, 1988 (47).

La instauración de tratamiento farmacológico en el síndrome de abstinencia neonatal vendrá determinada por la severidad de la sintomatología. La presencia de excesiva pérdida de peso o deshidratación debida a vómitos y diarreas, incapacidad

del niño de alimentarse o dormir, fiebre no relacionada con infección o convulsiones serán criterios para establecer un tratamiento farmacológico.

Para cuantificar de una forma objetiva la severidad de la abstinencia y así precisar la necesidad de establecer un tratamiento farmacológico, es útil utilizar un protocolo de evaluación. La escala presentada por FINNEGAN (Tabla 6 y 7) recoge 21 de los síntomas observados con mas frecuencia en los RN de madres drogodependientes (4).

Cada síntoma tiene asignada una puntuación, de modo que las puntuaciones más altas corresponden a los síntomas encontrados en los niños con síndromes de abstinencia más severos. La escala es administrada cada 2 horas durante las primeras 48 horas después del nacimiento, para pasar, a partir del tercer día, a intervalos de 4 horas.

La intervención farmacológica está indicada cuando la suma de los puntos correspondientes a una observación es de 8, o superior, en tres mediciones consecutivas; o bien cuando la media de estas 3 mediciones consecutivas es un valor igual o superior a ocho.

Utilizando la escala de evaluación citada, FINEGAN propone un protocolo de dosificación basándose en la puntuación correspondiente a la severidad de la abstinencia (7)

Tabla 10

Protocolo de dosificación según la severidad del síndrome de abstinencia neonatal

Puntuación	Ac. Paregórico (Tintura de opio)	Fenorbarbital
8-10	0,8 cc/kg/día dividido en 4 dosis	6 mg/kg/día dividido en 3 dosis
11-13	1.2 cc/kg/día dividido en 4 dosis	8 mg/kg/día dividido en 3 dosis
14-16	1.6 cc/kg/día dividido en 4 dosis	10 mg/kg/día dividido en 3 dosis
17 o más	2.0 cc/kg/día dividido en 4 dosis	12 mg/kg/día dividido en 3 dosis

Según LP FINEGAN, 1980 (7, 49).

4. ALTERACIONES NEUROCONDUCTUALES EN HIJOS DE MADRES DEPENDIENTES DE OPIÁCEOS

La mayoría de las sustancias de abuso, generan efectos conductuales y neurológicos que deterioran el desarrollo del neonato y del niño. Los recién nacidos presentan al segundo o tercer día de nacer una alteración significativa de su capacidad

interaccional, madurez motora y respuestas organizadas a los estímulos ambientales. Asimismo, se caracterizan por ser más irritables y por presentar temblores y fluctuaciones imprevisibles en sus respuestas emocionales (37).

En el caso de los opiáceos, heroína y metadona, ninguna de las dos sustancias parecen producir efectos teratogénicos en humanos. Ambas tienen, sin embargo, efectos conductuales claramente diferenciables en dos fases: 1.-un síndrome de abstinencia neonatal caracterizado por temblores, hiperreflexia, irritabilidad, crisis agudas de llanto y alteraciones del sueño; 2.-alteraciones conductuales a largo plazo que parecen incluir hiperactividad y falta de atención (54).

Los estudios realizados en hijos de mujeres dependientes a opiáceos que consumieron heroína durante el embarazo, no detectan diferencias significativas respecto a los grupos control en coeficiente intelectual y rendimiento global, situándose dentro del rango considerado como normal. Sin embargo, se aprecian peores resultados respecto a los controles en varias medidas de rendimiento intelectual, perceptivo y conductual, mostrando déficits en habilidades cognitivas generales así como en percepción visual, auditiva y táctil. Estos hallazgos fueron interpretados como un reflejo de un deterioro perceptivo y organizativo más que como déficits sensoriales específicos (55, 56, 57). El estudio del desarrollo del lenguaje en los hijos de madres drogodependientes ofrece resultados divergentes. VAN BAAR (58) encuentra un trastorno en el desarrollo temprano del lenguaje de los hijos de mujeres que consumieron heroína o metadona durante el embarazo, LODGE (59), sin embargo, registra un mejor rendimiento durante la infancia, de los hijos de mujeres en PMM respecto a los niños control en algunas áreas del lenguaje. Por otra parte, los padres de estos niños opinaban que sus hijos tenían mayores dificultades en áreas de adaptación personal y social y que presentaban episodios de mal carácter incontrolable, impulsividad, poca autoestima, conductas agresivas y dificultad para hacer y mantener amigos. A pesar de que no hubo diferencias en la atención, cooperación y juego, en la exploración física estos niños aparecían más activos. Estos resultados parecen indicar que la exposición crónica a heroína durante el embarazo produce efectos signicativos sobre el desarrollo y la conducta (55, 56, 57).

La evaluación de los hijos de mujeres que estuvieron en PMM durante el embarazo mostró que, si bien durante el período neonatal todos se situaban dentro de los límites de normalidad, en las escalas de desarrollo psíquico presentaban alteraciones en las escalas conductuales y de psicomotricidad. Así, se observaba una mayor activación conductual, labilidad y excitación unido a una hipersensibilidad a estímulos auditivos, atención deficiente ante estímulos visuales y ausencia de un seguimiento visual sostenido. Otras de las características presentadas por estos neonatos eran irritabilidad, excitabilidad e incapacidad para dormitar junto con otras irregularidades del sueño. Durante la infancia, estos niños expuestos a metadona presentaban en algunas áreas del lenguaje un rendimiento relativamente superior. Tendían a estar por encima de la media denominando láminas y objetos, así como combinando palabras (57, 58). Se comportaban de un modo muy enérgico, eran activos, habladores y reactivos a la estimulación sensorial, hasta el punto de ser excesivamente distraíbles. Su persistencia y su capacidad para mantener la atención al realizar tareas, tendían a ser inusualmente fugaces. Estas descripciones sugieren que los niños expuestos a metadona están en situación de riesgo para desarrollar un transtorno por

déficit de atención acompañado de un deterioro de la coordinación motora fina (57, 58).

Las observaciones del desarrollo neurológico de hijos de dependientes de opiáceos sugieren que este grupo es diferente a otros grupos de alto riesgo. La hipercinesia, los trastornos de la atención y otros problemas de conducta (impulsividad, agresividad), se presentan con frecuencia. A pesar de que los déficits funcionales en estos niños parecen estar relacionados con el uso materno de heroína durante el embarazo, es difícil concluir que este agente sea el único responsable, dado que a menudo existen antecedentes de abuso de múltiples drogas (31, 60). Es importante destacar que existen otro tipo de hipótesis para explicar las alteraciones en el desarrollo de estos niños. De entre ellas cabe destacar la de BAUMAN (61) que aboga por una teoría intergeneracional de las drogodependencias según la cual la conducta adictiva sería transmitida de generación en generación, lo que implicaría que los hijos de mujeres toxicómanas manifiestarían patrones cognitivos y conductuales similares a los de sus madres y , por tanto, tendrían un alto riesgo de llegar a ser drogadictos.

5. EVOLUCION DURANTE LA INFANCIA

Existen pocos estudios de seguimiento de estos niños dada la dificultad que existe para que acudan a las visitas de control. Los estudios realizados por Chasnoff y Johnson (62, 63) encuentran resultados dentro de los límites de la normalidad en las escalas de desarrollo infantil de BAYLEY, en los hijos de mujeres en PMM y de mujeres politoxicómanas. Las quejas más frecuentes de los cuidadores y maestros se refieren a trastornos conductuales, motivacionales y de atención más que a trastornos de aprendizaje propiamente dichos. Los mecanismos que subyacen trás estos déficits y la vía por la que están relacionados con la exposición intrauterina a drogas es aún objeto de investigación (64) y otros autores como AYLWARD (65) critican los resultados de estos estudios, argumentando que tienen en cuenta resultados que confunden causa lineal con relación entre factores tales como uso de otras drogas, selección de la muestra, abandonos excesivos, factores de riesgo obstétricos y neonatales y nutrición deficiente.

PROTOCOLO DE ASISTENCIA A LOS RECIÉN NACIDOS DE MADRES DROGODEPENDIENTES. ALGORITMO DE ASISTENCIA AL RN DE MADRE HEROINÓMANA

Ante una historia de confirmación, o sospecha, de drogodependencia materna, es necesario realizar la determinación de tóxicos en orina, tanto de la madre como del recién nacido. El estudio comprenderá opiáceos, alcohol, cannabis, barbitúricos, tranquilizantes y psicoestimulantes. En el caso de un síndrome de abstinencia neonatal confirmado, se ha de evaluar la sintomatología de abstinencia a través de escalas de evaluación (Ver la escala de abstinencia neonatal del Hospital Thomas Jefferson, Tablas 6 y 7).

A. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Esquema básico de diferenciación de los síntomas más importantes.

a. Temblores:
- Hipoglucemia
- Hipocalcemia
- Hipomagnesiemia
- Hipertiroidismo

b. Fiebre:
- Síndrome febril de otra etiología

c. Convulsiones:
- Hiponatremia
- Piridoxin dependencia
- Policitemia
- Meningitis
- Encefalitis
- Edema o hemorragia intracraneal
- Síndrome de abstinencia por barbitúricos, ansiolíticos o hipnóticos

d. Deposiciones blandas:
- Gastro-enteritis

B. TRATAMIENTO DEL SÍNDROME DE ABSTINENCIA

a. Atención general

— Pocos estímulos físicos.
— Evaluación de la severidad de la sintomatología de abstinencia del neonato, mediante la cumplimentación de la Escala de abstinencia del Hospital Universitario Thomas Jefferson, Tablas 6 y 7.
— La escala deberá cumplimentarse cada 2 horas durante las primeras 48 horas de vida del recién nacido, pasando posteriormente a realizar un control cada 4 horas.

— Se iniciará tratamiento farmacológico cuando la suma de los puntos correspondientes a una observación sea de 8, o más, en tres observaciones consecutivas, o bien cuando la media de estas tres puntuaciones sea de un valor igual o superior a 8.
— Durante el tratamiento farmacológico se seguirá la valoración cada 2-4 horas.
— El tratamiento se podrá interrumpir cuando las puntuaciones sean iguales, o inferiores, a 7 durante 3 días consecutivos.

b. Fármacos utilizados (Tabla 9).

— Fenobarbital. Dosis de 5-8 mg/kg/día, distribuidos en tres tomas (No mejora las deposiciones líquidas).
— Acido paregórico. Dosis de 0,15-0,8 ml cada 3-4 horas (Disminuye el peristaltismo intestinal. Contiene alcanfor que aumenta la irritabilidad, así como ácido benzoico que favorece la disociación de la bilirrubina de la albúmina).
— Diazepam. Dosis de 2 mg/kg/día, distribuído en 3-4 tomas (Contiene benzoato sódico que favorece como el, ácido paregórico, la disociación de la bilirrubina de la albúmina).

c. Estudio para aislar la presencia de procesos infecciosos como:

— Lúes, rubéola, citomegalovirus.
— HIV. Repetir a los 6 y 12 meses. Conducta expectante hasta los 15 meses.

d. Conducta a seguir con los hijos de madre con antígeno Australia (HBs Ag) positivo:

— Determinación del HBs Ag en el recién nacido.
— Administraciónm de gamma-globulina antihepatitis B en las primeras 24 horas de vida.
— Administración de la vacuna de la Hepatitis B en las primeras 48 horas de vida.

BIBLIOGRAFIA

1. Mc Kay SR. Substance abuse during the chilbearing year. En: Substance abuse. Pharmacologic developmental and clinical perspectives. Bennett G. Vourakis C, Woolf D S (Eds), pp 135-155. John Widley & Sons Inc, New York, 1983.
2. Mestres Estartus J. Síndrome alcohólico fetal. Jano, 1985.
3. Finnegan LP. Drug addiction and pregnancy: The Newborn. En: Drugs, Alcohol, Pregnancy and Parenting. Chasnoff IJ. (Ed), pp 59-71.Kluwer Academic Plubishers, Boston, 1988.
4. Finnegan LP. Maternal and neonatal effects of drug dependence in pregnancy. En: Substance abuse. Clinical problems and perspectives. Lowinson JH, Ruiz P (Eds), pp 545-581. Williams & Wilkins, Baltimore, 1981.
5. Naeye RL. Malnutrición, a probable cause of fetal growth retardation. Arch Pathol, 79:284, 1965.
6. Naeye RL, Blanc W, Leblanc V y Khatamee MA. Fetal complications of maternal heroin addiction: abnormal growth infection and episodes of stress. J. Pediatr, 83: 1055-1061, 1973.

7. Finnegan LP. Drug dependence in pregnancy. Clinical management of mother and child. Castle House Publications Ltd, London, 1980.
8. Glass L, Rajegowda B K and Evans H E. Absence of respitarory distress syndrome in premature infant of heroin-addicted mothers. Lancet, 2:685, 1971.
9. Gluck L, Kulovich MV. Lecithin/sphingomyelin raties in amniotic fluid in normal and abnormal pregnancy. Am J Obstet Gynecol, 115: 539-546, 1973.
10. Kreek MJ, Dodes L, Kane S, Knobler J. Long-term methadone maintenance therapy: effects on liver function. Ann Intern Med, 77: 598-602, 1972.
11. Chin J. Prevención de la transmisión de la infección crónica por el virus de la hepatitis B de madres a hijos en los EE.UU. Pediatrics (Ed. Esp), 15:79-81, 1983.
12. Nathenson G, Cohen MI, Litt IF and Mc Namara H The effect of maternal heroin addiction on neonatal jaudice. J Pediatr, 87:899-903,1972.
13. Ostrea EM, Chávez CJ. Perinatal problems (excluding neonatal withdrawal) in maternal drug addiction: a study of 830 cases. J Pediatr, 94: 292-295, 1979.
14. Johnson MA, Human immunodeficiency virus infection in women. Br J Obstet Gynaecol, 96:129-134, 1989.
15. Mok JQ, Giaquinto C, De Rossi A, Grosch, Worner I, Ades AE, Peckman C. Infants born to mothers seropositive for human immunodeficiency virus. Preliminary findings from a multicentre european study. Lancet, I:1164-1168, 1987.
16. Italian Multicentre Study. Epidemiology, clinical features and prognostic factors of paediatric HIV infection. Lancet, II:1043-1045, 1988.
17. Terragna A, De maría A, Sampietro F, Ferrazin A, Loy A, Pantarotto F, Gotta C. Perinatal HIV Infection: Evaluation of the risk for the mother and child. Abstract 4028, IV th International Conference on AIDS, Stockholm, 1988.
18. Willoughby A, Méndez H, Hittelman J, Holman S, Goedert J, Novello A, Landesman S. Epidemiology of the perinatal transmission of human immunodeficiency virus (HIV). Abstract 6588, IV th International Conference on AIDS, Stockholm, 1988.
19. Andiman WA, Simpson J, Dember L, Fraulino L, Miller G. Prospective studies of a cohort of 50 infants born to human immunodeficiency virus (HIV) seropositive mothers. Abstract 6590, IV th International Conference on AIDS, Stockholm, 1988.
20. Méndez H, Willoughby A, Hittelman J, Minkoff H, Berthaud M, Moroso G, Sunderland A, Holman S, Bihari B, Goedert J, Landesman S. Infants of HIV seropositive (SP) women and their seronegative (SN) controls. Abstract 6594 IV th International Conference on AIDS, Stockholm, 1988.
21. Thomas D. Annotation infants of drug addicted mothers. Aust Paediatr J, 24: 167-168, 1988.
22. Chang A, Wood C, Humphrey M, Gilbert M y cols. The effects of narcotics on fetal acid base status. Br J Obstet Gynecol, 83:56-61,1976.
23. Tonner M, Wodraska G, Montesinos C. Ultrasonic Evaluation of lateral ventricles in addicts, their children and neonates: Preliminary findings. En: Tissues responses to Addictive Drugs. Ford DH, Clonet DH (Eds), pp 641-651. Spectrum Pub Inc, New York, 1976.
24. Abrams CAL. Cytogenic Risks to the offspring of pregnant addicts. Addict Dis, 2:63-77, 1975.
25. Blatman S. Methadone and children. Pediatrics, 48:173-175, 1972.
26. Duro P, Cabero L, Casas M. Efectos sobre el embarazo de la adicción a opiáceos. En: Perinatología II. Cabero L (ed), pp 306-332, Barcelona 1989.
27. Kahn A, and Blum D. Fenotiazinas y síndrome de muerte súbita del lactante. Pediatrics (ed esp), 14:65-68, 1982.
28. Werthammer J, Brown ER, Nef RK, Taeusch HW. Síndrome de muerte súbita del lactante en niños afectos de displasia broncopulmonar. Pediatrics (ed esp.), 13: 197-200, 1982.
29. Rajegowda BK, Kandall SR. Falciglia H. Sudden infant death (SIDS) in infants of narcotic addicted mothers. Pediatr Res, 10:199, 1976.
30. Thomas DB, Narcotic addiction and the sudden infant death syndrome. Med J Australia, 149:562, 1988.
31. Chávez CJ, Ostrea EM, Stryker JC, Smialek Z. Sudden infant death syndrome among infants of drug-dependent mothers. J Pediatr, 95: 407-409, 1979.
32. Rajegowda BK, Kandall SR y Falciglia H. Sudden unexpected death in infants of narcotics-dependent mothers. Early Human Dev, 2/3:219-225, 1978.
33. Pierson PS, Howard P, Kleber HD. Sudden deaths in infants born to methadone-maintained addicts. Jama, 220: 1733-1734, 1972.
34. Chappel JN. Treatment of morphine-type dependence, 221:1516. Jama, 1972.
35. Rementería JL, Nunag NN. Narcotic withdrawal in pregnancy: stillbirth incidence with a case report. Am J Obstet Gynecol, 116: 1152, 1973.
36. Desmond MM et cols. Maternal barbiturate utilization and neonatal withdrawal symptomatology. J Pediatr, 80:190-197,1972.
37. Chasnoff IJ. Perinatal addiction: consequences of intrauterine exposure to opiate and nonopiate drugs. En: Drug use in pregnancy: mother and child. Chasnoff IJ (Ed), pp 52-63.MTP Press Limited, Lancaster, 1987.

38. Zelson C, Rubio E, Wasserman E. Neonatal narcotic addiction: 10 year observation. Pediatrics, 48:178-189, 1971.
39. Blinick G, Wallach RC, Jerez E. Pregnancy in narcotics treated by medical withdrawal. Am J Obst Gynec, 105:997-1003, 1969.
40. Sisson TRC, Wickler M, Tsai P, Rao IP. Effect of narcotic withdrawal on neonatal slepp patterns. Pediatr Res, 2:451, 1974.
41. Weinberger SM, Kandall SR., Doberczak TM, Thornton JC, Bernstein J. Early weigth-change patterns in neonatal abstinence. AJDC, 140:829-832, 1986.
42. Wilson GS, Desmond MM; Vernaiaud WM: Early depelopment of infants of heroin-addicted mothers. Am J Child, 126:457- 462, 1973.
43. Wilson GS, Desmond MM, Wait RB. Follow-up of methadone-treated and untreated narcotic-dependent women and their infants. Health, developmental and social implications. J Pediatr, 98:716-722, 1981.
44. Nathenson G, Cohen ML, Litt I F, and Mc Namara H. Diazepam in the management of the neonatal narcotic withdrawal syndrome. Pediatrics, 48:523-527, 1971.
45. Blinick G, Inturrisi CHE, Jerez E y Wallach RC. Methadone assays in pregnant women and progeny. Am J Obstet Gynecol, 121:617-621,1975.
46. Ostrea EM, Chávez CJ y Strauss ME. Study of factors that influence the severity of neonatal narcotic withdrawal. J Pediatr, 88:642-645, 1976.
47. Chasnoff IJ. Newborn Infants with drug withdrawal symptoms. Pediatr Rev, 9:273-277, 1988.
48. Pruitt AW, Anyan WR, Hill RM, Kauffman RE, Mofeson HC, Singer HS, Spilberg S. Committee on drugs, 1982-1983. Neonatal drug withdrawal. Pediatrics 72: 895-902, 1983.
49. Generalitat de Catalunya. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Drogadicció y embrarás. El risc de la sindrome d'abstinencia al nadó. Quaderns de Salut. Barcelona 1983.
50. Kandall SR. Late complication in passively addicted infants. En Drug abuse in pregnancy and the neonate. Rementeria JL (ed), pp 116-128. ST. Louis CV Mosby, 1977.
51. Pautas de actuación ante problemas de salud relacionados con el consumo de drogas por vía parenteral. Ministerio de Sanidad y Consumo. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Madrid, 1989.
52. Rothstein P, Gould JB. Born with a habit. Infants of drug-addicte mothers. Pediatr Clin North Am, 21:307-324, 1974.
53. Hoder EL, Leckman JF, Ehrenkranz JF, Kleber H, Cohen DJ, Poulsen JA, Clonidine in neonatal narcotic-abstinence syndrome. Neonatal narcotic-abstinence syndrome. N Eng J Med. 3:1284, 1981.
54. Hutchings DE. Neurobehavioral effects of prenatal origin: drugs of use and abuse. En: Drug and chemical risks to the fetus and newborn. Schwarz RM, and Yaffe SJ (Eds), pp 109- 114, Alan R Liss Inc, New York, 1980.
55. Wilson GS, Desrond MM, Verniaud WM. Early development of infants of heroin-addicted mothers. Am J Dis Child, 126:457- 462, 1973.
56. Wilson GS, Mc Creary R, Kean J; Baxter C. The development children of heroin-addicted mothers: a controlled study. Pediatrics, 63:135-141, 1979.
57. Hutchings DE. Drug abuse during pregnancy: embryopatic and neurobehavioral effects. En: Genetic and perinatal effects of abused sustances. Braude MC, Zimmerman AM (Eds), pp 131-151. Academic Press Inc, New York, 1987.
58. Van Baar A. Developement of infants de drug dependent mothers. J Child Psychol Psychiatr, 31:911-920, 1990.
59. Lodge A. Developmental findings with infants born to mothers on methadone maintenance: a preliminary report. En: Symposium on comprehensive health care for addicted families and their children. NIDA Monograph, US Public Health Service, 1976.
60. Deren S. Children of substance abusers: A review of the literature. J Substance abuse treatment, 3:77-94, 1986.
61. Bauman PS, Levine SA. The development of children of drug addicts. Int J Addictions, 21:849-863, 1986.
62. Chasnoff I, Schnoll S, Burns W, Burns K. Maternal nonnarcotic substance abuse during pregnancy: effects on infant development. Neurobehav Toxicol Teratol, 6:277-280, 1984.
63. Johnson H, Diano A, Rosen T. 24 month neuro-behavioral follow-up of children of methadone-maintained mothers. Infant Behav Dev, 7: 115-123, 1984.
64. Burns K.A. Developmental evaluation and intervention for drug-exposed infants. En: Drug use in pregnancy: mother and child. Chasnoff IJ (Ed), pp 94-105. MTP Press Limited, Lancaster, 1987.
65. Aylward G. Methadone outcome studies: is it more than the methadone? J Pediatr, 101: 214-215, 1982.
66. Freier MC, Griffith AR, Chasnoff IJ. In utero drug exposure: Developmental follow-up an maternal-infant intraction. Seminars in Perinatology 15:310-316, 1991.
67. Kandall SR, Chavkin W. Illicit drugs in America: History, impact on women and infants, and treatment strategies for women. Hastings Law Journal 43:615-643, 1992.
68. Kaltenbach KA, Finnegan L. Development of the Central Nervous System: Effects of alcohol and opiates, Willey-Lis, Inc. 37-46, 1992.
69. Finnegan LP, Kaltenbach K. Neonatal Abstinence Syndrome. En: Hoekelman RA, Friedman SB, Nelson MN, Seidel HM (eds). Primary Pediatric Case. C.V. Mosby Company St. Louis, MO 1367-1378, 1992.

14. INTOXICACIÓN AGUDA POR OPIÁCEOS

M. FUSTER, J. CADAFALCH, P. DOMINGO, M. SANTALO.

El concepto de tolerancia a un opiáceo se define por la necesidad de aumentar paulatinamente su dosis para obtener el mismo efecto, o bien por la disminución progresiva del efecto opiáceo tras la administración reiterada de una misma dosis (1). El desarrollo de tolerancia en adictos a los opiáceos es un hecho incontrovertible y explica lo difícil que es determinar la cantidad precisa de opiáceo que resultará tóxica o letal para un determinado consumidor. Así pues, un adicto a la heroína puede tolerar una dosis de un gramo de heroína en una sola administración, admitiendo que su pureza raras veces alcanza en nuestro medio el 10 o 15%, mientras que en un no adicto dosis de tan solo 20 mg pueden resultar tóxicas (2).

La intoxicación aguda por opiáceos o sobredosis suele presentarse trás la administración de una dosis de droga que excede la tolerancia propia del adicto. Esta intoxicación es generalmente accidental, aunque no puede descartarse en todos los casos la posibilidad encubierta de que la intoxicación se deba a un intento de autolísis. Entre los factores que pueden aumentar el riesgo de intoxicación aguda cabe destacar por su frecuencia, las variaciones en la pureza de la droga, el tratamiento de mantenimiento con metadona y especialmente el abuso concomitante de alcohol o benzodiacepinas que actúan sinergicamente con los opiáceos en la depresión del centro respiratorio.

Merece especial consideración como factor de riesgo el tratamiento de mantenimiento con antagonistas opiáceos como la naltrexona. Para anular los efectos de la naltrexona se requieren habitualmente dosis elevadas de opiáceos. Esta situación no es infrecuente que se produzca, sobre todo en el periodo especialmente vulnerable que supone el inicio de un tratamiento de deshabituación con antagonistas, durante el cual los pacientes suelen poner a prueba la «eficacia» del antagonista con la administración de dosis crecientes de heroína hasta conseguir el efecto opiáceo. El riesgo de intoxicación en este supuesto es muy elevado. Tambien la recidiva en el

hábito tóxico, tras el abandono del tratamiento, con dosis de heroína previamente toleradas puede producir los mismos efectos. Por todo ello, los pacientes en tratamiento con naltrexona deben ser advertidos de que la administración de pequeñas dosis de heroína carecerán de efecto farmacológico pero dosis más altas podrán provocar efectos graves incluyendo el coma y la muerte (3).

1. DIAGNOSTICO

La intoxicación aguda por opiáceos se caracteriza por la tríada constituída por disminución del sensorio, depresión respiratoria y miosis. La presencia de signos de venopunción en un paciente que presenta esta sintomología apoya el diagnóstico de intoxicación aguda por opiáceos. Sin embargo, la ausencia de estigmas cutáneos de ADVP no la descarta ya que se ha señalado la intoxicación aguda tras la inhalación de heroína, por el consumo oral de metadona o sublingual de buprenorfina. Las intoxicaciones mixtas no son raras y pueden enmascarar el cuadro clínico (4,5).

a. Las alteraciones del sistema nervioso central son las más características y están fundamentalmente presididas por la disminución del sensorio. El nivel de conciencia varía según la severidad de la intoxicación y el paciente puede presentar desde una ligera obnubilación hasta un coma profundo, con flacidez generalizada y disminución o ausencia de reflejos osteotendinosos. Las convulsiones no son frecuentes en la intoxicación aguda por opiáceos del adulto, en ausencia de patología neurológica subyacente, y orientan hacia una intoxicación provocada por meperidina o dextropropoxifeno (6). Si la anamnesis sugiere la existencia de una intoxicación mixta deberá sospecharse la ingesta de alcohol o el consumo simultáneo de benzodiacepinas o barbitúricos. La estricnina, utilizada como adulterante de la droga, también puede ser la causa del cuadro convulsivo y su confirmación requiere análisis toxicológicos complejos.

b. Habitualmente, los pacientes presentan una miosis puntiforme por disminución del tono simpático. No obstante, las reacciones pupilares y las alteraciones del nivel de conciencia no son signos patognomónicos de la intoxicación aguda por opiáceos, pudiendo observarse miosis, nistagmus y coma en la intoxicación por barbitúricos y otras enfermedades, tanto metabólicas como orgánicas, del sistema nervioso central, que siempre deberán descartarse. La observación de una midriasis en el contexto de una intoxicación por opiáceos puede atribuirse a la administración concomitante de anfetaminas, cocaína, y meperidina, por su leve acción atropínica, o de anticolinérgicos. También puede ser un signo de alarma que traduce la existencia de una hipoxia cerebral severa.

c. Las alteraciones de la función respiratoria son la consecuencia directa de la depresión del centro respiratorio bulbar y se manifiestan por una bradipnea desproporcionada al grado de sedación. La frecuencia respiratoria es generalmente muy baja, llegando a veces a 2-4 respiraciones por minuto, y que

puede mantenerse por un tiempo antes de la apnea. La severa hipoxemia resultante contrasta en algunos pacientes, asistidos en fases iniciales de la intoxicación, con el nivel de conciencia aun conservado, que no les impide contestar a preguntas e incluso manifestar grados variables de disforia. Las complicaciones de la hipoxemia se hacen patentes a medida que disminuye el intercambio gaseoso. Progresivamente desciende la presión arterial y si la hipoxia persiste se produce daño capilar, hipotensión y shock. La persistencia del cuadro de shock puede desencadenar la secuencia de síntomas habitual en esta situación, con isquemia miocárdica y cerebral, rabdomiolisis masiva, con insuficiencia renal secundaria y otras manifestaciones que configuran el síndrome de fallo multiorgánico.

d. El edema agudo de pulmón, clásicamente descrito como la complicación más frecuente de la intoxicación aguda por opiáceos, se observa en la actualidad muy raramente. Es probable que juegue aquí un papel el uso precoz de antagonistas opiáceos en el tratamiento de la intoxicación. La patogenia del edema agudo de pulmón en la intoxicación por opiáceos está parcialmente explicada por la descarga nerviosa simpática, que incrementa el volumen central y también por un efecto intrínseco de la heroína sobre la permeabilidad alveolo-capilar (8, 9). Su aparición es independiente de la vía de administración o del tipo de adulterantes que contenga la droga. Debido a que el cuadro clínico florido no siempre aparece inmediatamente tras la administración del opiáceo, es preceptivo mantener estos pacientes en observación al menos cuatro horas, en las que debe constatarse mejoría progresiva. Durante este período es recomendable realizar una radiografía de tórax para descartar patología pulmonar subyacente y la práctica de un screaning analítico básico, para evaluar la necesidad de controles posteriores antes de dar de alta al paciente.

e. La presencia de arritmias en un paciente, tras la intoxicación aguda por opiáceos, obedece a múltiples causas, entre las que destacan el aumento del tono vagal, la hipoxemia, la hipercapnia y la acidosis. En las intoxicaciones mixtas en las que intervienen antidepresivos, las arritmias se atribuyen a la cardiotoxicidad de los tricíclicos, y se manifiestan por transtornos de la conducción y bloqueos que traducen el enlentecimiento en la conducción del sistema His-Purkinje y el músculo ventricular (10). El potencial arritmógeno de la cocaína está bien establecido. La cocaína administrada simultaneamente con un opiáceo (speedball) conserva su potencial tóxico y puede provocar isquemia miocárdica, infarto de miocardio y arritmias «malignas», con contracciónes ventriculares prematuras politópicas y fibrilación ventricular, que pueden conducir a la muerte (11-14).

2. TRATAMIENTO

La base del tratamiento es la restauración de las funciones vitales mediante soporte respiratorio y circulatorio, junto con la administración de antagonistas opiáceos (Apendice I). (4-8).

a. Ante el diagnóstico de probable sobredosis por opiáceos debe administrarse empíricamente naloxona, por ser el antagonista opiáceo de elección y carecer de efecto depresor sobre la respiración. Tras la administración de naloxona se conseguirá por lo general una recuperación espectacular de la conciencia y al mismo tiempo remitirá la depresión respiratoria y la miosis. Si se utilizan dosis altas de naloxona la recuperación del estado de alerta puede acompañarse de cuadros de agitación, ya que debe tenerse en cuenta que en pacientes con dependencia a opiáceos el uso de un antagonista puede provocar un síndrome de abstinencia (6). Se aconseja la administración de dosis de 0.2 mg por vía intravenosa cada 3-5 min. hasta conseguir una estabilización clínica. La experiencia demuestra que una dosis inicial de 0.4 a 0.8 mgs. (5-10 microgramos/kg) suele ser suficiente y desprovista del riesgo de provocar un síndrome de abstinencia en un adicto (15). Posteriormente puede ser necesario repetir la dosis de 0.2 mg cada una o dos horas para prevenir la reaparición de la insuficiencia respiratoria dado que la vida media de la naloxona es sólo de 20 min. y su actividad farmacológica de 90 min. La sobredosis de metadona obliga a un período de tratamiento y control más prolongado, ya que sus efectos pueden persistir de 24 a 72 horas, por lo que será recomendable la utilización de una perfusión continua de suero glucosado isotónico de 500 ml con 0.8 mg de naloxona (1 ml por min), suficiente para mantener unos niveles plasmáticos eficaces durante 8 horas. La presencia de alcohol, benzodiacepinas o barbitúricos no contraindica la administración de un antagonista opiáceo y, en casos de intoxicaciones mixtas, la situación general suele mejorar al anular la depresión respiratoria causada especificamente por el opiáceo. La naloxona podría tener efectos beneficiosos en este caso al ser también antagónica de algunas acciones depresoras del alcohol y de los sedantes e hipnóticos (16).

b. El soporte respiratorio debe incluir la intubación traqueal que protegerá al paciente de una posible broncoaspiración de contenido gástrico y permitirá instaurar una asistencia ventilatoria con oxigeno al 100%. De confirmarse un edema agudo de pulmón aplicaremos presión positiva al final de la espiración (PEEP) y en caso de broncoespasmo sobreañadido deberemos administrar broncodilatadores por vía parenteral.

c. Para el control de los trastornos hemodinámicos puede ser útil disponer de una vía venosa central. El tratamiento de la hipotensión se iniciará con la administración de líquidos (con monitorización de la presión venosa central al objeto de no precipitar un edema agudo de pulmón), junto con el empleo de vasopresores como dopamina, metoxamina o metaraminol. La adrenalina parece ser más eficaz que la dopamina en el restablecimiento de la circulación tras un paro respiratorio (17). Una vez normalizada la tensión arterial será conveniente administrar furosemida para inducir la diuresis.

d. La hipoglicemia ha de ser corregida con la administración endovenosa de glucosa al 50%, y la acidosis metabólica con solución de bicarbonato 1 molar según las necesidades calculadas.

e. Simultáneamente a las medidas terapéuticas activas deberán siempre remitirse muestras de sangre y orina para las determinaciones generales de laboratorio

y análisis toxicológicos que permitirán la confirmación del diagnóstico. Debe tenerse en cuenta, sin embargo, que determinados opiáceos sintéticos como la buprenorfina, el dextropropoxifeno y la metadona no se detectan en los kits que se utilizan habitualmente, aunque existen técnicas de radioinmunoensayo que permiten su detección y deberán solicitarse si se sospecha su implicación en la intoxicación.

f. La inefectividad del tratamiento con antagonistas opiáceos nos debe hacer sospechar un error en el diagnóstico de intoxicación por opiáceos o bien la coexistencia de una intoxicación por otras sustancias. El perfil clásico del heroinómano ha cambiado en los últimos años en nuestro medio, siendo cada vez mayor el número de pacientes politoxicómanos, es decir que abusan de más de un tipo de drogas. Los fármacos que con mayor frecuencia están implicados en las intoxicaciones mixtas de estos pacientes son las benzodiacepinas. El empleo de flumazenil, antagonista competitivo de los agonistas del receptor benzodiacepínico, será útil para la confirmación del diagnóstico. El flumazenil tiene una eficacia probada en las intoxicaciones puras por benzodiacepinas, en las que un promedio de 3 a 4 bolus de 0.25 mg son suficientes para recuperar el estado de alerta en pocos minutos en prácticamente el 100% de casos. La resedación suele presentarse en el 65% de pacientes al cabo de 0.5-3 h, este período será más corto si existe una intoxicación mixta. Con frecuencia deberá administrarse una percusión continua (0.1-0.5 mg/h) (17a). Cuando las benzodiacepinas están asociadas a otros tóxicos como alcohol u opiáceos, el flumazenil será claramente útil en el diagnóstico diferencial, pero con su administración no logrará evitarse la ventilación asistida mas que en una pequeña proporción de casos. Tras la administración de flumazenil no se han observado reacciones adversas ni síntomas de abstinencia en personas con antecedentes de uso crónico de benzodiacepinas (18). Fuera del entorno hospitalario su uso terapeútico empírico puede estar justificado por la facilidad de su manejo y los escasos efectos secundarios. El flumazenil se ha utilizado con ciertos resultados en el coma etílico, pero no se ha obtenido ningun beneficio en los casos de intoxicación por barbitúricos o antidepresivos tricíclicos (19).

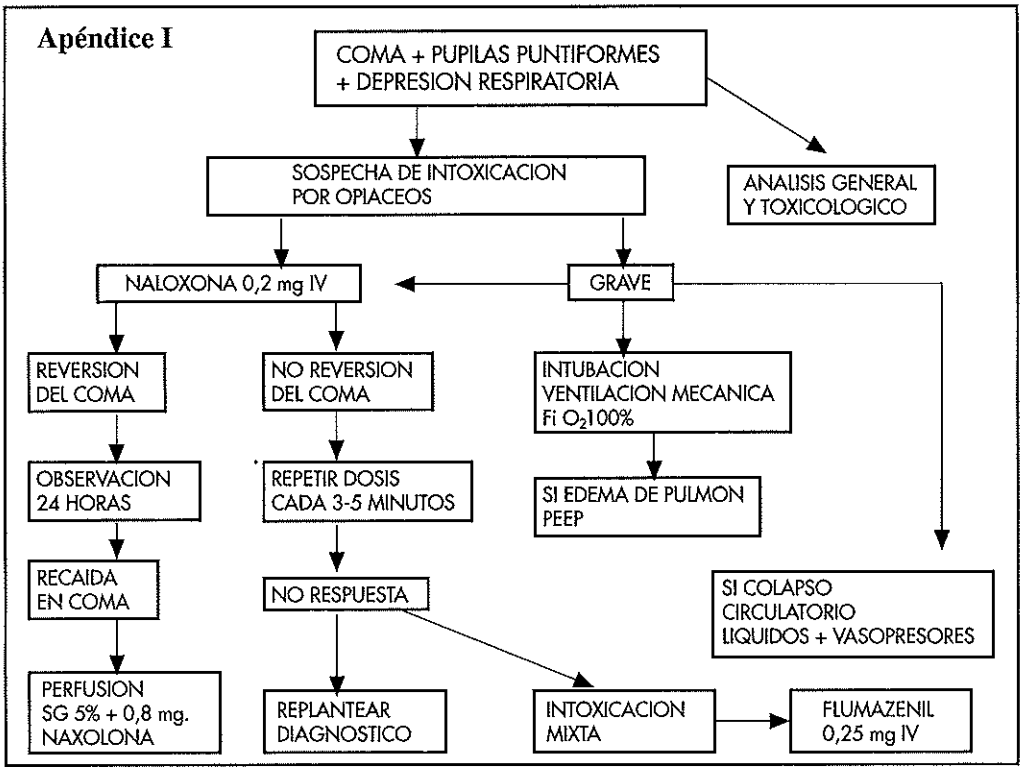
g. En los casos en los que la intoxicación sea debida a opiáceos que se ingieren por vía oral (metadona, dextropropoxifeno, codeína), será conveniente la práctica de un lavado gástrico, asegurando la permeabilidad de la vía respiratoria. Si el nivel de conciencia del paciente está deprimido, el lavado debe practicarse posteriormente a la intubación endotraqueal profiláctica.

3. CONCLUSION

En resumen, en el paciente grave intoxicado por opiáceos deben prioritariamente extremarse el control de las funciones vitales y mantener la estabilidad hemodinámica, asegurando la permeabilidad de la vía aérea con asistencia ventilatoria y administración de oxígeno.

Puede simultáneamente iniciarse la administración de naloxona. La falta de respuesta al tratamiento debe orientar a una intoxicación mixta o a un diagnóstico erróneo. Posteriormente, podrá establecerse como medida de prudencia adicional la vigilancia del paciente en un medio hospitalario durante 24 a 48 horas, especialmente en aquellos pacientes que hayan presentado vómitos durante la intoxicación, dada la posibilidad de que se produzca una neumonía por aspiración (20).

Apéndice I


COMA + PUPILAS PUNTIFORMES
+ DEPRESION RESPIRATORIA
SOSPECHA DE INTOXICACION
POR OPIACEOS
ANALISIS GENERAL
Y TOXICOLOGICO
NALOXONA 0,2 mg IV
GRAVE
REVERSION
DEL COMA
NO REVERSION
DEL COMA
INTUBACION
VENTILACION MECANICA
Fi $O_2$100%
OBSERVACION
24 HORAS
REPETIR DOSIS
CADA 3-5 MINUTOS
SI EDEMA DE PULMON
PEEP
RECAIDA
EN COMA
NO RESPUESTA
SI COLAPSO
CIRCULATORIO
LIQUIDOS + VASOPRESORES
PERFUSION
SG 5% + 0,8 mg.
NAXOLONA
REPLANTEAR
DIAGNOSTICO
INTOXICACION
MIXTA
FLUMAZENIL
0,25 mg IV

BIBLIOGRAFIA

1. DSM-III-R Manual diagnóstico y estadístico de los tratamientos mentales. American Psychiatric Associaton. Masson 1983.
2. JAFFE J. Drogadicción y abuso de drogas. En: Goodman LS. Gilman AG. Eds. Las bases farmacológicas de la terapéutica. Ed Pan Americana 1986.
3. GERALD K. MC EVOY. Naltrexona Hydrochloride. AHFS Drug Information 28:10:1113, 1990.
4. JAFFE J., MARTIN WR. Analgésicos y antagonistas opiáceos. En: Goodman LS. Gilman Ag. Eds. Las bases farmacológicas de la terapeútica. Ed Pan Americana 1986.
5. THOMPSON WL. Reconocimiento, tratamiento y prevención de las intoxicaciones. En: Shoemaker W., Thompson WL., Haldbrook Dr. Eds. Tratado de Medicina Crítica y Terapia Intensiva. Ed Pan Americana 1985.
6. GERALD K. MC EVOY. Opiate Agonist. AHFS Drug Information 28:08,08:1066, 1990
7. GREEN AI., MEYER RE., SHADERE RI. In: Heroin and Methadone abuse. Acute and cronic management. Shader Ed. Manual of Psychiatric Therapeutics. Little, brown and Company. Boston 1985.
8. FÁBREGAS N.- Gumar C., Nalda NA. Actitud del anestesiólogo reanimador ante el paciente adicto a la heroína. Revista Española de Anestesiología y Reanimación 31; 153-163, 1984.
9. MIRO JM. Toxicomanías y Drogodependencias. Incidencia y actuación en el área de Urgencias. XI Congreso Nacional de Medicina de Urgencias. Almagro (Ciudad Real) 25-27 Junio 1987.
10. SASYNIUK B., JHAMANDAS V., VALOIS M. In: Experimental Amitriptyline Intoxication: treatment of cardiac toxicity with Sodium Bicarbonate. Ann Emerg Med 15: 1052-1059, 1986.
11. DAVID W. MATHIAS. In: Cocaine Associated Myocardial Ischemia: Review and Angiographic Findings. Am J Med (81): 675-678, 1986.
12. CREGLER LL., MARK H. In: Medical Complications of cocaine abuse. Nev Eng J Med (315): 1495-1500, 1986.
13. JEFFREY M. ISNER, MD., NA MARK ESTES, III, MD., PAUL D. THOMPSON, MD., MARIA ROSA CONSTANZO-NORDIN, MD., RAMIAH SUBRAMANIAN, MB., GARY MILLER, MD., GEORGE KATSAS, MD., KRISTIN SWEENEY, MD., and WILLIAM Q STURNER, MD. In: Acute Cardiac events temporally related to Cocaine abuse. The New Eng J Med (315): 1438-1443, 1986
14. VIRMANI R, ROBINOWITX M, SMIALEK JE, SYMTH D. In: Cardiovascular effects of Cocaine: An Autopsy study of 40 patients. Am Heart J 115(5): 1068-1076, 1988.
15. GOLDFRANK LR., RUMACK BH. In: Naloxone hazard in drug abusers. The Lancet 446, 1989 August.
16. LYON L., ANTHONU J. Reversal of alcoholic coma by Naloxone. Ann Inter Med IV: 464-465, 1982
17. LINDNER KH., AHNEFELS FW., BOWDLER IM. In: Comparison of epinephrine and dopamine during cardiovascular resucitation. Intensive Care Med 1989; 15:432-438.

17a A. WEINBROUM, P. HALPERN, E. GUELLER. In: The use of flumazenil in the management of acute drug poisoning-a review. Intensive care Med 17:532-538, 1991.

18. R. Ritz, M. Zuber, S.Elsasser and G. Scollo-Lavizzari. In: Use of flumazenil in intoxicated patients with coma. A double-blind placebo-controlled study in ICU. Intensive Care Med 16: 242- 247, 1990.
19. O'SULLIVAN GF., WADE DN. In: Flumazenil in the management of acute overdosage with benzodiacepines and other agents. Clin Pharmacol Ther 42:254-259, 1987.
20. HICKLING G., HOWARD R. In: A retrospetive survey of treatment and mortality in aspiration pneumonia. Intensive CAre Med 14:617-622, 1988.

15. CONTROL ANALGÉSICO Y ANESTÉSICO DE LOS PACIENTES ADICTOS A OPIÁCEOS

A. CASTRILLO, C. GIL, J. GARCÍA.

1. CONSIDERACIONES GENERALES

Los enfermos adictos a drogas por via parenteral (ADVP), deben ser considerados en su valoración y tratamiento analgésico anestésico como un colectivo con entidad propia respecto a la población general. Debido a determinados caracteres diferenciales y para facilitar su comprensión hemos englobado a estos pacientes en cuatro grupos:

a. Drogodependientes activos sin historia de patología previa a su adicción,

b. Drogodependientes en programa de mantenimiento con metadona,

c. Drogodependientes en tratamiento con naltrexona y

d. Ex-drogodependientes rehabilitados que no siguen ningun tratamiento.

Antes de iniciar una terapéutica analgésica o un acto anestésico en un paciente drogodependiente tendremos en cuenta:

— La realización de una correcta anamnesis, desde el punto de vista clínico y especialmente toxicológico, filiando el tipo de adicción, sus dosis, frecuencia, tiempo de evolución y última administración, así como la existencia de una eventual politoxicomanía. La especial idiosincrasia de estos pacientes dificulta la interpretación de los datos de anamnesis. La urgencia de un acto terapéutico

o la incapacidad del paciente obligarán, en ocasiones, a recurrir a otros medios como el interrogatorio de acompañantes o la búsqueda de documentos clínicos.

— La valoración de la patología orgánica asociada (valvulopatías, enfermedad pulmonar, hepática o hematológica, especialmente diátesis hemorrágica, etc.), solicitando una amplia batería de exploraciones complementarias que debería incluir una analítica general básica, radiología de tórax y electrocardiograma.

— El quirófano o el postoperatorio inmediato no son el lugar ni el momento apropiados para iniciar un tratamiento de deshabituación (1, 2).

— Se eligirán preferentemente, si no existe una contraindicación formal las técnicas de analgesia-anestesia locorregionales (3-5).

Finalmente, el presente capítulo no pretende dar una información exhaustiva para el anestesiólogo, sino exclusivamente una orientación general dirigida al médico no especialista.

2. ANALGESIA DEL PACIENTE ADICTO A OPIÁCEOS

2.1. Analgesia en drogodependientes activos

En los pacientes ADVP es difícil valorar la naturaleza del dolor y especialmente su intensidad. La incidencia de enfermedades que cursan con dolor intenso es frecuente en este grupo de pacientes y por otra parte la tolerancia al dolor y el umbral doloroso están disminuidos (6, 7).

Los procesos dolorosos banales se tratarán con analgésicos usuales no opiáceos. Los ADVP que requieran la administración de mórficos, deberían tratarse preferentemente en un ambiente hospitalario. Los objetivos serán fundamentalmente aliviar el dolor y prevenir el síndrome de abstinencia. A tal efecto, la mayoría de autores coinciden en un tratamiento dual con metadona a dosis equivalentes a la heroína habitualmente consumida, teniendo en cuenta la pureza estimada de un 5-15%, y un opiáceo como complemento analgésico (3, 8, 9, 10). La metadona se administrará por vía oral o parenteral, a dosis suficientes para evitar los síntomas de abstinencia. Las dosis de «conversión» serán de una forma orientativa equivalentes a: 20 mg de metadona por cada 0.25 g. de heroína (producto de consumo «no puro») (10). Como opiáceo complementario se recomienda la meperidina a dosis de 0.5-1 mg/Kg por vía intramuscular, cada 6-8 horas (11). Algunos autores recomiendan la administración simultánea de neurolépticos y ansiolíticos como potenciadores, con objeto de disminuir las dosis totales de opiáceo a administrar. Sin embargo es importante resaltar que una analgesia inadecuada contribuirá al incremento de la ansiedad y ésta, a su vez, disminuirá el umbral de percepción del dolor (9).

A medida que disminuyan las necesidades analgésicas, deberán reducirse las dosis de meperidina y se espaciará su administración. Para la disminución de las dosis de metadona siempre será recomendable contactar, si es posible, con el especialista en toxicomanías.

2.2. Analgesia en pacientes en Programa de Mantenimiento con Metadona (PMM)

Los drogadictos en PMM que presentan un proceso doloroso de intensidad moderada serán preferentemente tratados con un analgésico no opiáceo. Conviene destacar que estos pacientes a pesar de estar recibiendo dosis diarias de metadona, contrariamente a lo que cabría esperar, no presentan una analgesia mantenida y su umbral doloroso es más bajo que en los no adictos (12, 13).

El tratamiento con metadona condiciona que la tolerancia a cualquier mórfico esté aumentada y por ello si es necesaria su administración para tratar el dolor, deberá utilizarse a dosis superiores, directamente proporcionales a la dosis diaria de metadona.

Es preferible el empleo de la vía parenteral debido a las elevadas dosis que habitualmente se requieren. La administración de analgésicos agonistas-antagonistas del tipo pentazocina suele estar contraindicada, ya que podría desencadenar un síndrome de abstinencia (14). Se recomienda mantener la dosis diaria de metadona y administrar simultáneamente un opiáceo de acción corta a dosis ligeramente superiores a las teoricamente correspondientes, variándolas en función del resultado. Como siempre, podrá facilitarse el tratamiento con benzodiacepinas, antidepresivos tricíclicos e incluso neurolépticos, teniendo en cuenta que si bien potencian los efectos sedantes de la metadona y del opiáceo que se decida administrar, también potencian sus efectos depresores. Cuando ceda el dolor, se retirará el mórfico de acción corta elegido, manteniendo la dosis usual de metadona pudiendo complementarla con analgesia convencional no opioide, si es necesario.

2.3. Analgesia en pacientes en tratamiento con naltrexona

La naltrexona es un antagonista opiáceo utilizado en el tratamiento de deshabituación. Su poder antagonista puro es capaz de disminuir, atenuar o incluso producir un bloqueo completo, aunque reversible, de los efectos farmacológicos de los opiáceos, como la dependencia física, analgesia, tolerancia y euforia. Este fármaco es capaz de anular la mayoría de los efectos subjetivos y objetivos de los opiáceos, incluyendo la depresión respiratoria y la ansiedad. No produce dependencia física o psíquica y no parece inducir tolerancia a su actividad antagonista.

El tratamiento analgésico en estos pacientes se basará en la administración de analgésicos no opiáceos, y si deben emplearse éstos se hará con gran precaución. La dosis necesaria de opiáceo para obtener la analgesia en este supuesto, será mucho mayor, lo que puede favorecer la aparición de depresión respiratoria intensa y de mayor duración por sobredosis. La liberación histamínica inducida por opiáceos está aumentada en los pacientes que siguen este tratamiento, pudiendo presentar rubeosis y tumefacción facial, eritema generalizado y prurito (15). Si debemos utilizar un opiáceo, es importante recordar la amplia variabilidad inter-individual en cuanto

al poder analgésico que obtendremos, así como los posibles efectos secundarios. En estos casos siempre es obligada una vigilancia intensiva, para la detección de signos de depresión respiratoria, que pueden aparecer tardíamente (14). En caso de intervención quirúrgica programada es aconsejable la interrupción del tratamiento con naltrexona 48 horas antes (16).

2.4. Analgesia en drogodependientes rehabilitados

Convencionalmente consideramos drogodependiente rehabilitado a aquel paciente que no se ha administrado ninguna sustancia opiácea en los últimos seis meses. La administración de mórficos en estos pacientes deberá evitarse siempre que sea posible debido al elevado riesgo de «recaídas» que entraña. Si el empleo de un mórfico es ineludible, serán de primera elección aquellos con actividad opiáceo agonista-antagonista, del tipo buprenorfina. La duración del tratamiento en este caso, deberá ser lo más breve posible.

3. CONTROL ANESTÉSICO DEL PACIENTE ADICTO A OPIÁCEOS

Desde el punto de vista farmacológico la particularidad más destacable en los pacientes ADVP frente a un acto anestésico, como se ha mencionado previamente, es el aumento de la tolerancia a los mórficos (17-19). Estos pacientes presentarán problemas tanto por las enfermedades concomitantes a su adicción, como por la posible aparición de un síndrome de abstinencia en el curso intraoperatorio o en el postoperatorio inmediato. Mientras se procede a su evaluación prequirúrgica es aconsejable la administración de metadona a las dosis anteriormente mencionadas, para evitar el síndrome de abstinencia que suele aparecer a partir de las 6-8 horas de la última administración de opiáceo (20).

La oferta de procedimientos anestésicos es, hoy en día, muy amplia, y la exacta valoración de la patología asociada orientará acerca de la técnica anestésica más apropiada. No existe unanimidad ni criterio protocolizado para el manejo puntual de estos pacientes. Sin embargo, pueden esbozarse unas directrices comunes.

3.1. Premedicación

Su importancia radica en que este tratamiento facilita la colaboración del paciente adicto. A tal efecto se utilizarán siempre opiáceos. Si existen signos de abstinencia, se empleará preferentemente metadona, junto con ansiolíticos para potenciar su efecto (21,22). Para su administración es preferible la vía intramuscular, una o dos horas

antes de la inducción anestésica, a dosis suficientes para obtener la «satisfacción» del paciente (10-30 mg de metadona suelen ser suficientes). La premedicación generalmente aceptada para cualquier paciente que deba ser sometido a una anestesia general, es la asociación de benzodiacepinas con neurolépticos y mórficos. Los drogodependientes no son una excepción, y en nuestra experiencia, la administración de diazepan (10-15 mg/iv lento), droperidol (5-7,5 mg/iv) y fentanest (0.15 mg/iv) es una combinación clásica, que puede modificarse dependiendo del efecto obtenido y del tiempo quirúrgico previsto.

3.2. Inducción

Normalmente se empleará un barbitúrico de acción rápida (Pentotal, hexobarbital) o los hipnóticos no barbitúricos generalmente utilizados (Propofol, Midazolam, Flunitrazepam). El Etomidato, hipnótico no barbitúrico, puede ser empleado recordando que produce una disminución transitoria de la síntesis del cortisol. Este hecho puede magnificarse en algunos pacientes drogodependientes que tienen crónicamente disminuida su secreción (23). Su indicación más precisa es en algunas situaciones hemodinámicas especiales como el shock y la hipovolemia, debiéndose complementar con la administración de hidrocortisona.

3.3. Mantenimiento

Para el mantenimiento de la anestesia es importante informarse del estado del funcionalismo hepático (transaminasas, gamma-GT, tasa de protrombina, etc.) ya que de existir alteraciones será conveniente evitar el uso de agentes anestésicos inhalatorios halogenados como el Fluotane y Etrane, por su potencial hepatotoxicidad. El Isofluorane de más reciente comercialización, parece exento de este efecto secundario (24).

Las técnicas analgésicas puras o la neuroleptoanestesia no tienen contraindicación a condición de poder efectuar un despertar progresivo con vigilancia intensiva (salas de despertar). No se empleará nunca la Naloxona, que puede desencadenar un síndrome grave de abstinencia (4, 14). La anestesia de conducción o bloqueos locorregionales pueden tener su indicación en ausencia de coagulopatía, infección cutánea, sepsis generalizada o neuritis grave (8). Para la realización de este tipo de técnicas anestésicas se precisa la aceptación y colaboración del paciente.

3.4. Postoperatorio

Se tratará el dolor postoperatorio con analgésicos mayores opiáceos o menores según la intensidad del dolor y siempre bajo cobertura con Metadona (25). Como fármacos coadyuvantes para la potenciación de la analgesia y sedación se emplearán también las benzodiacepinas asociadas o no a neurolépticos (26).

4. CONSIDERACIONES ANALGÉSICO-ANESTÉSICAS EN PACIENTES POLITOXICÓMANOS

Muchos pacientes adictos a opiáceos presentan también otras toxicomanías.

Entre la diversidad de sustancias utilizadas, algunas de ellas son de especial interés desde el punto de vista anestesiológico. Por este motivo, antes de un acto anestésico deberá procederse a la obtención del mayor número de datos posibles sobre la historia toxicológica.

Algunos signos de la inspección física, pueden ser orientativos de la toxicomanía que presenta el paciente. Los cocainómanos pueden presentar sinusitis y ulceración de la mucosa nasal (27, 28) y múltiples equimosis en los lugares de punción. Su interés radica fundamentalmente en el potencial desarrollo de arritmias en situaciones de hipoxia e hipokaliemia, o la muerte súbita en situaciones de estrés (28). Los inhaladores de cola, presentan frecuentemente rash facial y los heroinómanos cicatrices hipertróficas pigmentadas en los lugares de venopunción (29). La existencia de una cardiomegalia puede ser el primer signo de una miocardiopatía alcohólica subyacente, y también sugerir la inhalación crónica de disolventes (30).

La cocaína y el LSD producen grandes variaciones en la farmacocinética de los relajantes musculares no despolarizantes (como la succinilcolina), ya que bloquean su via de eliminación y dificultan el manejo de estos fármacos en los ADVP (31-33).

Los consumidores crónicos de anfetaminas presentan depleción de las reservas catecolamínicas (34-36), pudiendo presentar tras la inducción anestésica episodios de hipotensión que revertirán únicamente con la administración de aminas simpaticomiméticas de acción directa, como la adrenalina, isoproterenol y dopamina (3, 34-37). Por el contrario, en casos de intoxicación aguda predomina el estado de estimulación adrenérgica, lo que hace poco aconsejable el uso de anestesicos inhalatorios por el riesgo grave de producción de arritmias (3, 35).

En los cocainómanos hay que valorar siempre el riesgo de patología arterial, especialmente la isquemia coronaria por espasmo. Este hecho puede condicionar la técnica anestésica (38).

En los consumidores crónicos de benzodiacepinas suele existir tolerancia cruzada con los fármacos empleados en la premedicación e inducción (18), por lo que pueden precisarse grandes dosis de barbitúricos, y a pesar de ello el paciente puede recuperar la conciencia durante el acto quirúrgico. La inducción enzimática que presentan los pacientes con alcoholismo crónico puede producir los mismos efectos (39).

En los politoxicómanos, existe también un síndrome de deprivación a corto y medio plazo de la mayoría de sustancias que habitualmente consumen, lo que puede interferir negativamente en el desarrollo óptimo del postoperatorio.

5. TRATAMIENTO DEL DOLOR CRONICO EN PACIENTES ADICTOS A OPIACEOS

Los pacientes adictos a opiáceos pueden presentar también procesos dolorosos crónicos. Algunas enfermedades de elevada prevalencia en su medio como el SIDA, generan a su vez cuadros dolorosos de larga evolución (30).

La norma general de tratamiento antiálgico no difiere de la practicada con el resto de la población. Siguiendo la escala de tratamiento progresivo recomendada por la OMS se inicia con fármacos analgésicos menores, como los analgésicos y antiinflamatorios no esteroideos (AINES) e incluso los esteroides en los procesos en los que se justifiquen. Un segundo escalón lo ocuparán los analgésicos no opioides potenciados con un opioide menor del tipo de la codeína o del dextropropoxifeno. Finalmente los opioides mayores ocuparían el tercer nivel.

Existen además técnicas específicas para el tratamiento de los síndromes dolorosos crónicos que se realizan en las Clínicas del Dolor. Los bloqueos locorregionales, con catéter permanente, son especialmente interesantes pues proporcionan excelente analgesia con pequeñas dosis de diferentes fármacos, incluidos los opioides mayores, que por esta vía son altamente efectivos y presentan efectos psicótropos mínimos. La estimulación eléctrica transcutánea (TENS) y la estimulación eléctrica epidural son procedimientos que se han mostrado eficaces en el tratamiento del dolor provocado por algunas neuropatías refractarias al tratamiento analgésico convencional.

BIBLIOGRAFIA

1. MAHAFFEY JE.: The experts opine. Surw Anesth 17:376-379, 1973.
2. TINCKLER LF, BARTHMAN G.: Opium addiction and surgery. Br J Surg 53:576, 1966.
3. LATASCH L, CHRIST R.: Probleme der anaesthesie bei drogenhabhängigen. Der Anaesthes 37:3,123-135, 1988.
4. KITAHATA LM, COLLINS JG.: Narcotic analgesics in anesthesiology. Baltimore. Williams and Wilkins, 1982.
5. STOELTING R, DIERDORF S, MCCAMMON R.: Substance abuse and drug overdose. In: Stoelting R.: Anesthesia and coexisting disease. Churchill Livingstone, 729-747, 1988.
6. KNOWLES R, LEHARI S, ANDERSON G.(1971): In: Metadone maintenance, edited by S. Einstein, Marcel Dekker, New York.
7. MARTIN JE and INGLIS J. (1965): Pain tolerance and narcotic addiction. Br J Soc Clin Psychol, 4:224-229.
8. FABREGAS N, GOMAR C, NALDA MA.: Actitud del anestesiógolo reanimador ante el paciente adicto a la heroína. Rev Española Anest Reanim 31:4,153-163, 1984
9. STIMMEL B.: Pain, analgesia and adiction. In: the pharmacologic treatment of pain. New York. Raven Press. 294-302, 1983.
10. WOOD PR, SONI A.: Anaesthesia and sustance abuse. Anaesthesia 44:672-680, 1989.
11. Hospital de la Santa Cruz y San Pablo.: Protocolos terapeúticos del servicio de urgencias. Barcelona, 1988.
12. KREEK MJ.: Exogenous opioid: drug-disease interactions, In: Foley KM, Inturrisi LE (ed): Advances in pain research and therapy, vol 8,New York,Raven, 201-210, 1986.
13. Ho A, DOLE VP.(1979): Pain perception in drug-free and in methadone-maintained human ex-addicts. Soc Exp. Biol. Med.,162:392-395.
14. JAFFE JF.: Drug addiction and drug Abuse. In: Goodman LS, Gilman AG, Rall TW, Murad F, Eds. The Pharmacological basis of therapeutics. 7th ed. New York, MacMillan, 532-581, 1985.
15. CRABTREE BL.: Rewiews of Naltrexone and its use as an adjunct in the management of opioid dependence. Clin Pharm., 3:273, 1984.
16. MARTINDALE. The Extrapharmacopoeia. 29th Ed, James, EF Reynolds eds., The pharmaceutical press, London, 1989.
17. ELLIOT HW.: Effect of street drugs on anesthesia. Int J Clin Pharmacol 12:134, 1975.

18. JENKINS LC.: Anesthesic problems due to drug abuse and dependence. Can Anaesth Soc J 19; 5:461, 1972.
19. WOOD M, WOOD A.: Drugs and anesthesia. Pharmacology for anesthesiologists. Londres. Williams and Wilkins.1982.
20. GIFFIN L, FERRER-BRECHNER T.: Analgesic properties of methadone. Seminars in Anesthesia 7; 3:235-242, 1988.
21. EBERLEIN HJ.: Narkose nach heroinentzug. Dtsch Med Wochenschr 107:1819, 1982.
22. GOTTA AW, KOORBUSCH GF, SULLIVAN CA.: Anesthetic management of the narcotic addict. Part II. Intra-operative and post-operative care. J Hosp Dentistry Practice 13:17, 1978.
23. FOGLIANI S, TOMASINI-GIAUFFRE E.: Anesthesie et reanimation d'un heroinomane. Ann Anesth Franc XVi:1M, 1975.
24. CAMPBELL MB.: Anesthesia and the drug addict. Southern Hospitals 42:20, 1974.
25. MACCAMMON RL. Anesthesia for the chemically dependent patient. Anesth Analg Rev Course Lectures 47, 1986.
26. BAN TZ.: Psycopharmacology. Baltimore, Williams and Wilkins, 1969.
27. GAWIN FH, ELLINWOOD EH.: Medical progress. Cocaine and other stimulants. Actions, abuse and treatment. New Engld J Med 318:1173-81, 1988.
28. BASS M.: Sudden sniffing death. J Am Med Assoc 212:2075-9, 1970.
29. MITTLEMAN RE, WETLI CV.: Deadth caused by recreational coacine use. An update. J Am Med Assoc 252:1889-93, 1984.
30. BOON NA.: Solvent abuse and the heart. Br Med J 294:722, 1987.
31. VAN ESSEN EJ, PLOEGER EJ.: General anesthesia during acute cocaine intoxication. Anesthes 36:713, 1981.
32. JATLOW P, BARASH PG, VAN DYKE C, RADDING J, BYCK R.: Cocaine and succinylcholine sensitivity: A new caution. Anesth Anal 58; 3:235, 1979.
33. ADRIANI J, MORTON RC.: Drug dependence: important considerations from the anesthesiologist viewpoint. Anesth Anal 47:472, 1968.
34. JOHNSTON RR, WAY WL, MILLER RD.: Alteration of anesthetic requirement by amphetamine. Anesthesiolg 36:357, 1972.
35. MCGOLDRICK KE.: Anesthetic implications of drug abuse. Anesthesiol Rev VIII:12, 1980.
36. SAMUELS SI, MAZE A, ALBRIGHT G.: Cardiac arrest during cesarean section in a chronic amphetamine abuser. Anesth Analg 58:528, 1979.
37. HALLER DM, JONES RJ.: Anesthetizing the drug abuser. J Am Nurse Anesth 40:277, 1972.
38. HOWARD RE, HUETER DC, DAVIS GJ.: Acute myocardial infarction following cocaine abuse in young woman with normal coronary arteries. JAMA 254:95, 1985.
39. EDWARDS R, MOSHER VB.: Alcohol abuse, anesthesia and intensive care. Anaesth 35:474-89, 1980.
40. GREENE ER.: Regional anesthesia in AIDS patients. In JANISSE TL. ed.: Pain management of AIDS patients. Boston 1991. Kluwer Academic Publishers.

16. COMPLICACIONES MÉDICAS DE ETIOLOGÍA NO INFECCIOSA EN EL DROGODEPENDIENTE

D. RUIZ, J. CADAFALCH, M. FUSTER, J. RIS

Existe un grupo heterogéneo de entidades clínicas causadas por la administración de heroína y otras sustancias por vía intravenosa. Algunas, por su rareza, son de exclusivo interés académico y se han sistematizado atendiendo al sistema orgánico primordialmente afecto. Para una mejor comprensión ha de señalarse que una gran variedad de sustancias son utilizadas como adulterantes. Entre ellas, las más frecuentes son el talco, la quinina, la maltosa, el almidón, la harina, la procaína y la estricnina. Este hecho, unido a la costumbre de algunos adictos de inyectarse el producto de la fragmentación de comprimidos, produce una reacción de cuerpo extraño debido a la insolubilidad del producto inyectado. Debe remarcarse que algunas patologías inicialmente atribuídas a la droga y adulterantes son debidas al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Asimismo en este capítulo no se desarrollarán las complicaciones médicas de etiología infecciosa, ya tratadas en otros capítulos de este libro.

1. COMPLICACIONES PULMONARES

Tabla 1

Complicaciones pulmonares
PATOLOGÍAS DE LAS VÍAS AÉREAS
— Bronquiectasias
— Enfisema
— Bronquiolitis Obliterante
— Hiperreactividad Bronquial
— Inflamación del Septum Nasal
PATOLOGÍA PARENQUIMATOSA
— Edema Pulmonar
— Granulomatosis. Talcosis
— Complicaciones Vasculares
PATOLOGÍA PLEURAL Y MEDIASTÍNICA
— Neumotórax
— Neumomediastino

1.1. Patología de las Vías Aéreas

1.1.1. Bronquiectasias. Aparecen en adictos que han sufrido episodios de Edema pulmonar inducidos por heroína (1). Se manifiesta clínicamente por broncorrea y radiológicamente se localizan en lóbulos inferiores. La aspiración del contenido gástrico es otra causa, menos frecuente, de bronquiectasias (2).

1.1.2. Enfisema. La inyección de sustancias inertes puede producir bullas debido a la coalescencia de necrosis alveolares o de granulomas (3). La clínica depende del grado de severidad funcional y se manifiesta por disnea de esfuerzo. A nivel radiológico se localiza en lóbulos superiores. La actividad de la alfa-1 antitripsina es normal. Los estudios de funcionalismo pulmonar muestran aproximadamente en la mitad de los casos una disminución de la difusión de CO (4).

1.1.3. Bronquiolitis obliterante. Es una entidad rara que se relaciona con fumar cocaína base. Se manifiesta por disnea progresiva que da lugar a una insuficiencia respiratoria aguda. El tratamiento es de soporte, pudiendo los corticoides ser útiles (1).

1.1.4. Hiperreactividad bronquial. La inyección de heroína puede provocar broncoespasmo por acción vagal (5) y la inhalación de hidrocarburos-like producir laringospasmo (6).

1.1.5. Inflamación del septum nasal. La inflamación del septo nasal y su perforación son las manifestaciones más comúnmente asociadas al uso de cocaína inhalada, aunque también se ha observado con heroína (5%). La perforación del tabique nasal se produce debido a necrosis por el efecto vasoconstrictor de la cocaína. La técnica de inhalación influye de forma decisiva en esta complicación.

1.2. Patología Parenquimatosa

1.2.1. Edema pulmonar. Es la complicación mejor descrita en los adictos a la heroína. El edema pulmonar y la insuficiencia respiratoria aguda en sus diferentes grados se asocian con todas las vías de administración y con sustancias diferentes de la heroína, tales como analgésicos, sedantes, cocaína e hidrocarburos. Los aspectos clínicos y terapéuticos se discuten en otro capítulo de este libro.

1.2.2. Granulomatosis. Talcosis. La talcosis es una granulomatosis producida por el trisilicato de magnesio (Talco) que afecta a diferentes órganos como son el pulmón, la retina, el hígado, la médula ósea y el bazo. El talco es una sustancia insoluble que se emplea como lubrificante en la fabricación de preparados orales. Muchos de éstos se inyectan por vía intravenosa, produciendo reacciones de cuerpo extraño con proliferación celular y células gigantes (granulomas). El pulmón es el órgano más comúnmente, afecto. Las manifestaciones clínicas son disnea, tos y hemoptisis. Si los granulomas se encuentran en la arteria pulmonar, la consecuencia es una hipertensión pulmonar. La radiografía de tórax es variable, pudiendo ser normal o bien mostrar un patrón nodular con o sin pérdida de volúmen (2). Las pruebas funcionales respiratorias muestran en un 60% de los casos una disminución de la capacidad de difusión del CO y un patrón obstructivo en la mitad de los pacientes (2). Existe una correlación positiva entre el grado de retinopatía por talco y la dosis administrada. La retinopatía es perimacular y, en ocasiones, pueden existir hemorragias que desaparecen en unas tres semanas. La práctica de una fundoscopia es obligada ante la sospecha de talcosis.

Se han descrito granulomas por metilfenidato, algodón, celulosa y por reacciones alérgicas a antígenos fúngicos (1, 7).

El lavado broncoalveolar en todas las granulomatosis descritas es semejante a la sarcoidosis. La gammagrafía con Galio 67 muestra un aumento difuso de la captación pulmonar (8). Finalmente, la actividad de la enzima convertidora de la Angiotensina I está elevada tanto en suero como en el lavado broncoalveolar (9). El diagnóstico diferencial debe hacerse con la tuberculosis y la sarcoidosis.

1.2.3. Complicaciones vasculares

Están íntimamente unidas a la formación de granulomas angiocéntricos. Según el grado de severidad existirá o no hipertensión pulmonar clínicamente evidente. La severidad de la afectación vascular pulmonar depende de la naturaleza de la sustancia, existiendo algunas de ellas con propiedades vasoactivas (1). Además se han descrito angeitis parecidas a la panarteritis nodosa en adictos a las anfetaminas (10).

1.3. Patología pleural y mediastínica

La patología pleural y mediastínica es infrecuente, siendo el neumotórax y el neumomediastino las más comunes. La característica principal es que en la mayoría de los casos es secundaria a procesos parenquimatosos subyacentes.

1.3.1. La aparición de **neumotórax** se ha descrito como consecuencia de inyecciones supra y subclaviculares (11). Infecciones pulmonares con compromiso intersticial como la neumonía por *Pneumocystis carinii*, infección por Micobacterias y la infestación por *Paragominus Migazakii* producen, no infrecuentemente, neumotórax.

1.3.2. El **neumomediastino** se ha relacionado con las maniobras de Valsalva utilizadas por los fumadores de cocaína y marihuana. La administración de heroína parenteral también puede desencadenarlo (1).

2. COMPLICACIONES NEUROLÓGICAS

Las complicaciones neurológicas son conjuntamente con las pulmonares las más frecuentes en el adicto.

2.1. Patología del Sistema Nervioso Central

La existencia de daño vascular es el factor esencial en el desarrollo de accidentes vasculares cerebrales. Los mecanismos de daño vascular implicados son la endocarditis, la toxicidad directa vascular, el embolismo de material extraño, la alteración del tono vascular y la vasculitis.

2.1.1. La heroína puede producir **infarto cerebral** en relación directa con la administración parenteral. La localización es variable, siendo el globus pallidus una zona característica (12).

Tabla 2

Complicaciones neurológicas

PATOLOGÍA DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

a. ACCIDENTE VASCULAR CEREBRAL

— Isquémico
— Hemorrágico. Hemorragia Subaracnoidea.

b. CRISIS CONVULSIVAS

c. ENCEFALOPATIA

— Postanóxica
— Espongiforme

d. PARKINOSONISMO

e. SINDROME CLAUDE-BERNARD-HORNER

f. MIELOPATÍAS (Mielitis Transversa)

PATOLOGÍA SISTEMA NERVIOSOS PERIFÉRICO

a. MONONEUROPATÍAS

b. PLEXOPATÍAS

c. POLIRRADICULOPATÍAS

2.1.2. Las **hemorragias parenquimatosas y subaracnoideas** son debidas, en su mayor parte, al consumo de cocaína intranasal. Aparecen a los pocos minutos del consumo y se relacionan con una hipertensión paroxística (13). Frecuentemente se objetiva la existencia previa de aneurismas o malformaciones vasculares.

2.1.3. Las **crisis convulsivas** en heroinómanos son debidas con frecuencia a sobredosis o intoxicaciones mixtas, no obstante siempre se debe descartar una lesión encefálica subyacente mediante scanner o resonancia nuclear magnética. El *crack* puede dar síndrome confusional, crisis comiciales parciales y síndrome medular lateral (14).

2.1.4. La encefalopatía postanóxica puede aparecer tras una intoxicación aguda. Clínicamente es semejante a la encefalopatía secundaria a hipoglicemia. La **leu-**

coencefalopatía espongiforme ha sido descrita tras inhalación de heroína, aunque pudiera estar relacionada con el VIH. Se caracteriza por bradipsiquia, ataxia, afectación piramidal y extrapiramidal con evolución a la muerte en un plazo de dos a seis semanas. La tomografía craneal revela hipodensidades en la sustancia blanca cerebral y cerebelosa (15, 16).

2.1.5. El **síndrome de Claude-Bernard-Horner** ha sido descrito por venopunción en la región cervical (17). El MPTP, un opiáceo sintético análogo de la meperidina, produce parkinsonismo al destruir selectivamente la sustancia negra, hecho que se ha utilizado para el diseño de un modelo animal de la enfermedad de Parkinson (18).

2.1.6. Complicaciones medulares. Los trastornos medulares se presentan con igual frecuencia en períodos de abstinencia que después de una intoxicación aguda (19). Se ignora la causa. Se han barajado varias hipótesis: a) La isquemia debida a hipotensión o a reacción de hipersensibilidad a la heroína. b) La embolia secundaria a partículas de talco. c) La inflamación de los vasos (vasculitis). d) La hiperextensión cervical. Clínicamente se presenta como una cuadriparesia espástica. La histología muestra una necrosis fibrinoide centromedular. El diagnóstico diferencial debe hacerse con una absceso epidural, tumor intramedular, espondilitis, aracnoiditis y con la mielitis vacuolar producida por el VIH. La Resonancia Nuclear Magnética es la exploración adecuada para hacer el diagnóstico (15,20).

2.2. Patología del Sistema Nervioso Periférico

2.2.1. Mononeuropatías. Son frecuentes. Pueden ser sensitivas o motoras. El nervio radial es el más frcuentemente comprometido, probablemente debido a compresión extrínseca en el curso de una sobredosis. La inyección en su trayecto es una causa rara. Suele ser reversible y evoluciona en semanas o meses (15). El electromiograma muestra denervación con velocidad de conducción normal (21).

2.2.2. Plexopatías. Sobre todo, se asocian a infección por el VIH. Más raramente, son fenómenos de hipersensibilidad debidos a la heroína. Se presenta habitualmente como una paresia braquial proximal con o sin dolor.

2.2.3. Polirradiculopatías. Son raras y se relacionan con la infección por VIH, aunque existe algún caso directamente relacionado con la heroína que fue reversible en meses (22).

Ha de tenerse presente la patología neurológica derivada del consumo de alcohol, que con frecuencia puede estar asociada.

3. COMPLICACIONES MUSCULARES

3.1. Rabdomiolisis aguda

Es la complicación muscular más característica. El abuso de alcohol, la compresión y las convulsiones son las causas más frecuentes. Los adictos son el segundo grupo de riesgo, después de los alcohólicos, en el que se presenta con mayor fre-

cuencia. La compresión durante períodos de disminución de conciencia por sobredosis y el efecto directo de la droga o sus adulterantes son los mecanismos que desencadenan rabdomiolisis en el adicto. Las drogas que pueden desencadenar rabdomiolisis por acción directa, aunque sin un mecanismo plenamente aclarado, son la heroina, la metadona, la fenciclidina, las anfetaminas, el LSD y la glutetimida (23). El síntoma guía es el dolor muscular y la complicación más importante la insuficiencia renal aguda.

3.2. Síndrome musculoesquelético o miopatía aguda febril

Descrito por PASTAN en 1977 (24) se relaciona con el consumo de «heroína marrón», sugiriéndose que los responsables son la procaína, noscapina, papaverina y adulterantes. Se manifiesta por fiebre, mialgias paraespinales y periartritis de grandes articulaciones que se autolimitan en tres o cuatro dias. Las enzimas musculares suelen estar elevadas. El exámen físico, los estudios inmunológicos y los exámenes microbiológicos no aportan información. El adicto diferencia este síndrome de las mialgias producidas por el síndrome de abstinencia.

3.3. Miopatía fibrosa

Se ha relacionado con inyecciones intramusculares repetidas, sobretodo de pentazocina y meperidina. Se manifiesta por mialgias proximales, fibrosis cutánea y mínima debilidad. La velocidad de sedimentación está acelerada. La radiografía de la zona puede mostra calcificaciones y en un 35% de los casos las enzimas musculares están elevadas. La histología muestra fibrosis (25).

3.4. Miopatía alcohólica

Es la manifestación musculoesquelética no infecciosa más frecuente. Aproximadamente en la mitad de los casos es subclínica (25).

4. COMPLICACIONES RENALES

4.1. Insuficiencia renal. La insuficiencia renal terminal no es infrecuente en el adicto. Las causas de fallo renal son la rabdomiolisis, la antigenemia del virus de la hepatitis B, la sepsis y, recientemente la nefropatía por el VIH (26,27). La heroína y

la cocaína producen nefropatía. La heroína afecta al glomérulo produciendo todo el espectro de lesiones, siendo la más frecuente la glomerulonefritis focal y segmentaria. Incide preferentemente en varones de raza negra y se manifiesta por un síndrome nefrótico con rápida evolución a la insuficiencia renal terminal. Es difícil diferenciarlo de la nefropatía por virus de la inmunodeficiencia humana dónde el sustrato anatómico es idéntico. Una proteinuria mayor, un gramo/día en un adicto, obliga a solicitar serología del VHB y del VIH.

4.2. Amiloidosis. La amiloidosis secundaria (AA) con afectación renal predominante se describe en drogadictos varones de raza negra que usan la vía subcutánea (*Skin poppers*) durante largos períodos de adicción. El 90% de los pacientes que desarrollan amiloidosis presentan lesiones cutáneas en forma de úlceras que supuran crónicamente. Se ha encontrado un déficit en la enzima que degrada la sustancia amiloide A paralelo al grado de hipoalbuminemia. Suele progresar a la insuficiencia renal terminal en pocos meses. El tamaño renal por ecografía es normal. Se han descrito casos asociados a acidosis tubular renal y a diabetes insípida. Los antibióticos no se han mostrado efectivos y la colchicina ha sido utilizada sin grandes resultados (28, 29).

5. COMPLICACIONES CARDÍACAS

Los pacientes heroinómanos, como se ha mencionado en capítulos anteriores, consumen frecuentemente, y de forma simultánea, diversas sustancias susceptibles de abuso, entre las que destacan el alcohol, los psicofármacos, especialmente las benzodiazepinas y la cocaína. El consumo de cocaína, que ha adquirido recientemente proporciones alarmantes, puede también encontrarse en el hábito del «politoxicómano», en el que la heroína es mezclada con cocaína para la inyección intravenosa (*speedball*). Entre los efectos directamente implicados a la cocaína, se han descrito la aparición de infarto de miocardio, arritmias y muerte súbita. La cocaina debido a su acción catecolaminérgica produce vasoespasmo, taquicardia, hipertensión sistólica, aumento del gasto cardíaco, de la temperatura, de la agregabilidad plaquetar *in vitro* y disminuye la liberación endotelial de prostaciclina (13, 30). Parece que, a diferencia de la toxicidad neurológica, el infarto de miocardio es una respuesta idiosincrática a la cocaína que no tiene ninguna relación con la dosis ni con el tiempo durante el cual se consumió ni con la vía de administración.

5.1. El **infarto de miocardio**, tras el consumo de cocaína, aparece sin necesidad de enfermedad coronaria previa. La aparición de infarto de miocardio en pacientes jóvenes sin factores de riesgo coronario conocidos debe hacer sospechar la dependencia de la cocaína (31). Los infartos se han producido con independencia de las dosis, y tanto en consumidores ocasionales como crónicos (31a).

5.2. La cocaína es **arritmogénica.** Las arritmias pueden producirse independientemente de la cardiopatía isquémica, o bien como consecuencia de ésta. La taqui-

cardia sinusal es la más frecuente, pero pueden aparecer también arritmias ventriculares. Se ha recomendado el uso de propranolol y amitriptilina en el tratamiento de las arritmias inducidas por cocaína (31). Por otra parte, la nitrendipina, un antagonista del calcio, se ha mostrado eficaz contra la cardiotoxicidad de la cocaína.

5.3. La **miocardiopatía dilatada** sin enfermedad coronaria preexistente secundaria a la cocaína se cree que es debida a la liberación prolongada de catecolaminas, como sucede en el feocromocitoma (32). La heroína puede dar lugar a una miocardiopatía aguda, cuyo resultado sería un edema pulmonar cardiogénico.

6. COMPLICACIONES HEMATOLÓGICAS

6.1. La **anemia normocítica** es frecuente y de etiología multifactorial. Las infecciones, el alcoholismo y la malnutrición son los factores contribuyentes (33). La anemia hemolítica por quinina aparece en gestantes y pacientes con paludismo. Se observan con frecuencia pruebas de Coombs positivas, a veces se relacionan con la infección por VIH y en otras ocasiones no se encuentra causa aparente (34).

6.2. La **trombopenia** se relaciona con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (34).

7. COMPLICACIONES DIGESTIVAS

La mayoría de las manifestaciones digestivas con secundarias al efecto farmacológico de los opiáceos a nivel del tubo digestivo.

7.1. La **disminución de la motilidad intestinal** y el aumento del tono del esfínter anal explican el estreñimiento crónico y la elevada frecuencia de procesos anorrectales que presentan los adictos (35).

7.2. La **enfermedad periodontal** es probablemente la manifestación más frecuente del tracto digestivo. Se relaciona con factores higiénico-dietéticos, como también sucede en la gastritis y la enfermedad ulcerosa (33).

7.3. La **pancreatitis aguda** se atribuye al efecto espasmodizante de los opiáceos sobre el esfínter de Oddi y al consumo de alcohol.

7.4. Se ha descrito **íleo mecánico** por ingesta de bolsas que contienen droga para eludir la vigilancia policial.

7.5. La **isquemia intestinal** puede producirse tras la administración de cocaína por cualquier vía (36) y dentro del contexto de una panarteritis nodosa-like inducida por anfetaminas o cocaína (25).

8. COMPLICACIONES ENDOCRINAS

8.1. Los **trastornos menstruales** y la **amenorrea** son habituales entre los drogadictos. Las gestantes tienen una elevada incidencia de toxemia y placenta previa. Se ha descrito *abruptio placentae* con el uso de cocaína. La tasa de aborto es mayor y existe una elevada mortalidad perinatal y de malformaciones congénitas (31, 35).

8.2. La **impotencia**, la **pérdida de la líbido** y la **eyaculación retardada** son muy frecuentes en toxicómanos (37).

8.3. Actualmente complicaciones endocrinas como la **insuficiencia suprarrenal** se relacionan con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana.

9. COMPLICACIONES REUMATOLÓGICAS

Diversas complicaciones reumatológicas han sido expuestas en otros apartados. Aquí se exponen otras más difíciles de sistematizar. La relación se muestra en la Tabla 4.

Tabla 4

Complicaciones reumatológicas
— Amiloidosis
— Miopatía fibrosa
— Rabdomiolisis
— Clubbing y/o periostitis
— Vasculitis necrotizante sistémica (*)
— Vasculitis cerebral
— Síndrome musculo esquelético
— Síndrome eosinófilo asociado a metilfenidato
— Enfermedad de Weber-Christian
— Tromboflebitis aséptica con síntomas musculoesqueléticos
— Crioglobulinemia mixta
— Calcinosis tumoral
— Anticogulante lúpico (*)
— Manifestaciones autoinmunes (*)
— Síndrome de Reiter (*)

(*) Patologías relacionadas con el VIH.

9.1. El **«clubbing»** y la **periostitis** son raras complicaciones descritas en mujeres en relación al abuso de purgantes.

9.2. El **fenómeno de RAYNAUD** se ha relacionado con el uso de cocaína que produce vasoespasmo y una endotelitis química (25). La inyección arterial de vasodilatadores es útil en el tratamiento.

9.3. La **vasculitis necrotizante sistémica** se asemeja a la panarteritis nodosa. Se describe en consumidores de anfetaminas por vía intravenosa sola o asociada a heroína o LSD. No se ha objetivado relación con el virus de la hepatitis B. La angiografía muestra microaneurismas en las bifurcaciones arteriales y zonas de obliteración. La histología evidencia una necrosis fibrinoide de la media y la íntima con destrucción de la capa elástica y muscular. La terapia consiste en prednisona y ciclosfosfamida. El VIH también ha sido implicado en la patogenia de esta entidad (25).

9.4. Se ha descrito **crioglobulinemia mixta** secundaria a la administración de heroína y metadona intravenosa con afectación del intersticio renal (25).

Finalmente, es oportuno subrayar que la esperanza de vida de la población adicta es muy inferior a la de la población general. Este hecho, no sólo es imputable a las enfermedades orgánicas graves que padecen, sinó también a la elevada incidencia de accidentes, suicidios y homicidios. Todo ello provoca una mortalidad global del 15% aproximadamente, el grupo de edad de menos de treinta años, porcentaje muy superior al de la población general no adicta (37).

BIBLIOGRAFIA

1. GLASSROTH J, ADAMS GD, SCHNOLL S. The Impact of substance abuse on the respiratory system. Chest; 91(4):596-602, 1987.
2. PETER PARE JA, FRASER RG, HOGG JC, HOWLETT JG, et al. Pulmonary «main line" granulomatosis: Talcosis of intravenous methadone abuse. Medicine; 58(3):229-239, 1979.
3. CHARLES B, SHERMAN, LEONARD D, HUDSON, DAVID J. PIERSON. Severe precocious emphysema in intravenous methilphenidate Abusers. Chest, 92(6):1085-1087, 1987.
4. PETER PARE JA, COTE G, FRASER RS. Long-term follow-up of drug abusers with intravenous talcosis. Am. Rev. Respir. Dis.; 139:233-241, 1989.
5. ANDERSON K. Bronchoespasm and intravenous street heroin. The Lancet; May 24:1208, 1986.
6. COHEN S. Glue Sniffing. JAMA; 231:653-654, 1975.
7. SMITH WR, WELLS ID, GLAUSER FL, NOLEY HS. High incidence of precipitins in sera of heroins addicts. JAMA; 232:1337-1339, 1975.
8. RADOWFKEL et al. Foreing body granulomatosis: clinical and inmunologic finding. Am. Rev. Respir. Dis.; 127:575-580, 1983.

9. Goldstein DS, Karpell JP, Appel D, Williams MH. Bullous pulmonary damage in users of intravenous drugs. Chest; 89:266-269, 1986.
10. Citron BP, Peters RL. Angiitis in drug abusers. N. Eng. J. Med.; 294:112, 1971.
11. Cohen HL, Cohen SW. Spontaneous bilateral pneumothorax in drug addicts. Chest; 86:645-647, 1984.
12. Caplan LR, Hier DB, Banks G. Current concepts of cerebrovascular disease. Stroke: and drug abuser. Stroke; 13:869-872, 1982.
13. Cregler LL, Mark H. Cardiovascular dangers of cocaine abuse. Am. J. Card.; 57:1185-1186, 1986.
14. Mody CK, Miller MD, McIntyre HB, Cobb SK, Goldberg MA. Neurologic complications of cocaine abuse. Neurology; 38:1189-1193, 1988.
15. Pascual Calvet J, Pou A, Pedro-Botet J, Gutiérrez Cebollada J. Complicaciones neurológicas no infecciosas asociadas al consumo de heroína. Arch Neurobiol.; 57:1185-1186, 1989.
16. Wolters ECH, Stam FC, Lousberg RJ, Van Wigngdarden GK, et al. Leucoencephalopathy after inhalint «heroin" pirolysate. The Lancet; vol 1:1233-1237, 1982.
17. Hawkins A, Bruckstein AH,Guthrie TC. Percutaneous heroin injection causing Horner syndrome. JAMA; 237:1963-1964, 1977.
18. Langston JW, Ballard P, Tetrud JW, Irwin I. Chronic parkinsonism in humans due to a product of meperidine-analog synthesis. Science; 219:979-980, 1983.
19. Cler JM, Friol-Vercelletto MN, Mussini JM, Ponge T. La mielopatía de los heroinómanos. Press Med. (Ed. Esp.); 2:153, 1983.
20. Aramburu V, Zulaica D, Arrizabalaga J, Artetxe JM, et al. Paraplejia en un heroinómano por un absceso estafilocócico epidural. Med. Clin. (Barc); 2:153, 1984.
21. Challenor YB, Riachter RW, Bruun B, Pearson J. Nontraumatic plexitis and heroin addiction. JAMA; 225:958-961, 1977.
22. Ricart C, Forsas P, Soler L, Pou A. Polirradiculoneuritis en un heroinómano. Med. Clin. (Barc.); 84:458-59, 1984.
23. Gabow PA, Kaehny WD, Kelleher SP. The spectrum of rhabdomiyolisis. Medicine (Baltimore); 61:141-152, 1982.
24. Pastan RS, Silverman SL, Goldenberg DL. A musculoskeletal syndrome in intravenous heroin users. Association with brown heroin. Ann. Intern. Med.; 87:22-29, 1977.
25. Lohr KM. Rheumatic manifestations of disease associated with substance abuse. Seminars Arth. Rheum.; 17:90-111, 1987.
26. Langs CH, Gallo GR, Schacht RG, Sidhu G, Baldwin DS. Rapid renal failure in AIDS. Associated focal glomerulosclerosis. Arch. Intern. Med.; 150:287-292, 1990.
27. Cunningham EE, Brentjens JS, Zielezny MA, Andrés GA, Venutto RC. Heroin nephropathy. A clinico pathologic and epidemiologic study. Am. J. Med.; 68:47-53, 1980.
28. Campistol JM. Amiloidosis en adictos a drogas por vía parenteral. JANO; Vol. 38 (903):85-86, 1990.
29. Neugarten J, Gallo G, Buxbaum J, Katz L., et al. Amyloidosis in subcutaneous heroin abusers ("skin poppers" amyloidosis). Am. J. Med.; 81:635-640, 1986.
30. Smith HWB, Liberman HA, Brody SL, Battey LL, et al. Acute myocardial infarction temporally related to cocaine use. Clinical, angiographic and pathophysiologic observations. Ann. Intern. Med.; 107:13-18, 1987.
31. Cregler LL, Mark H. Medical complications of cocaine abuse. N. Eng. J. Med.; 315:1495-1500, 1986.
31a Morris DC. Cardiopatía por consumo de cocaína. Hosp. Pract. (ed. esp.) 1992, 7(4):31-40.
32. Wiener RS, Vockhart JT, Schwartz RG. Dilated cardiomyopathy and cocaine abuse. Report two cases. Am. J. Med.; 81:699-701, 1986.
33. Sapira JD. The narcotic addict as a medical patient. Am. J. Med.; 45:55-588, 1968.
34. Scadden DT, Zon LL, Groopman JE. Pathophysiology and management of HIV-associated hematologic disorders. Blood; 74(5):1455-1463, 1989.
35. Millman R. The opiates. En: Cecil, Wyngaarden, Smith, Ed. Textbook of Medicine. 16.ª Edición. Philadelphia, WB Saunders; pp 2006-2010, 1982.
36. Nalbandian H, Sheth N, Dietrich R, Geogion J. Intestinal ischemia caused by cocaine ingestion: Report of two cases. Surgery; 97:374-376, 1985.
37. Becker CE. Medical complications of drug abuse. En: Stollerman G. Ed. Year Book Medical Publishers. Advances in Internal Medicine; 24:183-202, 1979.

17. PATOGENIA Y PERSPECTIVAS FUTURAS DE LAS INFECCIONES EN DROGADICTOS EN NUESTRO PAÍS

J.M. MIRO, J.M. GATELL

1. INTRODUCCIÓN

Cuando en 1974 J.M. MARTÍNEZ-VÁZQUEZ y J. GUARDIA efectuaban la primera revisión en nuestro país de la patología médica de la drogadicción (1) y finalizaban su artículo con estas palabras: «Aunque es evidente que por lo menos hasta ahora este conjunto de síndromes clínicos resulta nuevo y desconocido en nuestro ambiente, no estará de más que conozcamos su amenazadora existencia, puesto que es muy probable que no tardemos muchos años en enfrentarnos con ellos», probablemente no confiaban ser profetas en su tierra. Pocos años despues comenzaron a publicarse las primeras series de drogodependientes con complicaciones médicas, de etiología infecciosa o no (2-5), que en la década de los 80 han pasado a ser una patología muy frecuente en nuestro medio (6-9).

Además, todos los médicos relacionados con las enfermedades infecciosas hemos tenido la ocasión de vivir durante este tiempo una rápida transición de la patológia infecciosa de la drogadicción, y así, después de que en los primeros años se observara una patología infecciosa «*clásica*» (endocarditis, infecciones osteoarticulartes, hepatitis, tétanos, paludismo) descrita ya en Estados Unidos veinte años antes (10-12), a partir de mediados de los años 80 nos hemos incorporado de pleno a la era del SIDA y de otras infecciones víricas de reciente descubrimiento (agente Delta, virus de la hepatitis C, otros retrovirus) (13-16). La evolución de las infecciones en los drogadictos en nuestro país ha quedado reflejada en los distintos informes epidemiológicos que ha efectuado el *Grupo de Trabajo para el Estudio de las Infecciones en Drogadictos*, que ha recogido durante el período 1977-88 más de 11.000 infecciones en adictos a drogas por via parenteral (ADVP) (17,18).

Si ya de por sí la drogadicción constituye un grave problema sociosanitario, con la epidemia del SIDA su importancia se ha «*incrementado*» mucho más. Se calcula que en Estados Unidos y Europa (paises de la C.E.E.), existen en la actualidad 1.200.000 y 500.000 heroinómanos, respectivamente (19). En nuestro país, estudios efectuados a mediados de la década de los 80 estiman que en España y Cataluña existen unos 125.000 y 12.000 heroinómanos respectivamente (20, 21). Estas cifras tan elevadas, en un colectivo joven, que potencialmente puede infectarse por numerosos microorganismos y a su vez puede transmitir algunas infecciones por otras vías a la población general, y que, si consigue rehabilitarse, puede quedar con una serie de secuelas graves, hacen que la situación sea realmente alarmante a nivel mundial.

La mayoría de ADVP en España son adictos a la heroína, y con poca frecuencia utilizan otras drogas (20), aunque en la actualidad se está detectando consumo de buprenorfina (21) y un aumento del de cocaína por vía intravenosa (generalmente asociada a la heroína, «speedball») o no (23,24). Es posible que en un futuro próximo aumente de forma importante el consumo de cocaína, de forma similar a lo que ha ocurrido en la década de los 80 en los Estados Unidos y que en la actualidad constituye una verdadera epidemia paralela a la del SIDA (24-26).

Las infecciones son las complicaciones más frecuentes en los drogadictos, son responsables de la mayoría de ingresos hospitalarios, y se acompañan de una «baja» mortalidad. (6,7,27-29). La sobredosis de heroína es la principal causa de fallecimiento (30,31), aunque con la aparicion del SIDA, la mortalidad por esta entidad está aumentando considerablemente (32, 33).

2. PATOGENIA

La mayoría de las infecciones en los ADVP están directamente relacionadas con la metodología de la drogadicción, más que por el efecto que ésta tiene en el sistema inmunitario (34, 35), lo que hace que los ADVP sean un verdadero «modelo experimental» para estudiar como adquieren de forma aislada, simultánea o sucesiva una serie de infecciones bacterianas, víricas y fúngicas características.

2.1. Infecciones directamente relacionadas con la metodología de la drogadicción

Los drogadictos se autoinoculan estos microorganismos al utilizar un material contaminado y una técnica no esteril (Tabla 1). Casi todas las infecciones bacterianas estan producidas por *Staphylococcus aureus*, cuyo origen está en la piel del propio drogadicto (36, 37), aunque también pueden infectarse por una gran variedad de bacterias y hongos, debido generalmente a que la droga, el material de inyección y/

o los disolventes que utilizan están contaminados con dichos microorganismos, procedentes del medio ambiente y/o de su propia piel y mucosas (38). Sin embargo, las infecciones más frecuentes son las víricas, como consecuencia de compartir el material de inyección (agujas, jeringuillas) contaminado con sangre de otros drogadictos infectados (34, 35). El origen y los mecanismos de todas estas infecciones son los siguientes:

2.1.1. La piel del drogadicto

Se ha demostrado que el origen de las infecciones por S. aureus en los ADVP es la piel del propio drogadicto, al coincidir el fagotipo de las cepas aisladas en las endocarditis con las de su piel y mucosas (36). Diversos estudios han demostrado que los heroinómanos, al igual que los diabéticos insulinodependientes y los pacientes con insuficiencia renal crónica en programa de hemodiálisis, poseen una tasa de colonizacion por S. aureus significativamente superior al de la población general, desapareciendo este fenómeno cuando los ADVP dejan de inyectarse (36-38). Este hecho hace suponer que la ruptura repetida de la barrera cutánea puede explicar, al menos en parte, este fenómeno.

2.1.2. Por la contaminación de la droga, material de inyección y los disolventes

La heroína, las agujas, jeringuillas y filtros y los disolventes (agua, limón, saliva) que utilizan los ADVP no suelen ser estériles y generalmente están contaminados por microorganismos que proceden del medio ambiente (*Bacillus* sp., *Staphylococcus epidermidis*, bacilos gram negativos) o del propio drogadicto (*S. epidermidis*, *Candida albicans*, gérmenes de la flora orofaríngea) (37-40). Así, se ha demostrado que el origen de la candidiasis diseminada, reside en la contaminación del limón (necesario para disolver la heroína «marrón») durante su manipulación por *C. albicans* procedente de la orofaringe del drogadicto (40); y que, las infecciones por *Pseudomona aeruginosa* biotipo O11 se relacionan con el consumo por vía parenteral de pentazocina y tripelenamina (T's & blues), ya que este microorganismo sobrevive en esta droga (39). Esto explica la elevada incidencia de infecciones por *P. aeruginosa* en las áreas geográficas donde se consume esta droga.

2.1.3. A través de la sangre

Como consecuencia de compartir el material de inyección (agujas, jeringuillas) contaminado con la sangre de otros drogadictos infectados, se transmiten las infecciones víricas (virus de la hepatitis B, C, noA noB noC y agente Delta, VIH-1 y otros retrovirus, citomegalovirus y virus de Epstein-Barr), y con menor frecuencia infecciones por protozoos (*Plasmodium* sp. y *Toxoplasma gondii*), bacterias (*Treponema pallidum*) y potencialmente, cualquier microorganismo, si se encuentra en la sangre (34, 35, 38).

Tabla 1

Patogenia de las principales infecciones relacionadas con la ADVP

	INFECCIONES	ORIGEN
VIRUS.	Virus hepatitis B, C, agente Delta y noA noB noC.	A traves de la sangre*
	Retrovirus: VIH-1, VIH-2, HTLV-I, HTLV-II.	A traves de la sangre*
BACTERIAS.	*Staphylococcus aureus* *Pseudomona aeruginosa* Otras bacterias	Piel Pentazocina y Tripelenamina. Contaminación de la droga, material de inyección y/o disolventes.
HONGOS.	*Candida albicans* Otros hongos	Limón. Contaminación de la droga, material de inyección y disolventes.
PROTOZOOS.	Paludismo	A traves de la sangre*

(*) Por compartir el material de inyección contaminado con sangre de otros drogadictos infectados.

2.2. Infecciones no relacionadas con la metodología de la drogadicción

Otro grupo relativamente importante de infecciones en los ADVP es debido a los siguientes factores (34, 38): a) Por los hábitos sexuales (prostitución heterosexual y homosexual) que tiene una parte importante de este colectivo, por lo que existe una incidencia elevada de enfermedades de transmisión sexual, y en parte de las infecciones por los virus de la hepatitis y del VIH-1. b) Por la malnutrición que origina la drogadicción crónica y las pobres condiciones sociales en que viven muchos drogadictos (sin hogar, en prisión), que favorecen la falta de higiene y el hacinamiento de estos pacientes, lo que permite explicar la incidencia elevada de tuberculosis en este colectivo, que en la actualidad se ha agravado con la infección por el VIH. c) Por la depresión del nivel de conciencia que originan los opiáceos, el alcohol y otras drogas que utilizan, favoreciendo que tengan infecciones pulmonares por anaerobios.

2.3. Efectos de la drogadicción sobre los mecanismos de defensa del huésped

Aunque se ha demostrado *in vitro* y en los animales de experimentación que la heroína y/o los adulterantes pueden alterar algunos mecanismos de defensa del huésped, el significado clínico de estos hallazgos es incierto y parecen jugar un papel secundario en la patogenia de las infecciones en este colectivo (34, 38).

2.3.1. Leucocitos polimorfonucleares y monocitos

Estas células tienen receptores de opiáceos, y se ha demostrado que la administracion de morfina en animales de experimentación da lugar a una disminución cuantitativa y cualitativa de su función fagocitaria, favoreciendo la infección por determinadas bacterias y hongos *(C. albicans)*. Estos efectos podrían ser potenciados por el alcohol, que los drogadictos ingieren con relativa frecuencia.

2.3.2. Inmunidad humoral

La producción de anticuerpos y el sistema del complemento estan intactos en los drogadictos, aunque tienen unas alteraciones humorales características como consecuencia del estímulo antigénico que supone la inyección repetida de la droga, adulterantes y los microorganismos que la contaminan. Existe una hipergammaglobulinemia policlonal (con predominio Ig M), aumento de inmunocomplejos circulantes y falsos positivos en varias reacciones serológicas (sífilis, fiebre tifoidea, linfogranuloma venereo y fiebre Q), factor reumatoideo y test de Coombs.

2.3.3. Inmunidad celular

La inmunidad celular se ha considerado de forma clásica «relativamente» normal en la mayoría de drogadictos. Estos pacientes suelen tener linfocitosis y aunque se han objetivado alteraciones en la función y número de linfocitos T, hasta la epidemia del SIDA no se habían descrito en este colectivo las infecciones oportunistas caracteristicas de esta entidad, por lo que estas alteraciones biológicas tienen probablemente un papel secundario. Sin embargo, con la reciente aparición de la infección por el VIH, los drogadictos infectados (50-70% en España) presentan de forma progresiva unas alteraciones severas de la inmunidad celular que originan, cuando el numero de linfocitos T4 (colaboradores) es muy bajo (menor de 200/mm^3), la aparición de las infecciones y neoplasias oportunistas características del SIDA (40).

3. CRONOLOGÍA DE LAS INFECCIONES EN LOS DROGODEPENDIENTES

Las infecciones por los virus de la hepatitis y el VIH se adquieren, generalmente, al inicio de la drogadicción, mientras que las infecciones bacterianas (endocarditis) y fúngicas graves aparecen cuando los pacientes ya llevan varios años drogándose. Por ello es característico que cuando un heroinómano ingresa por una de estas complicaciones exista una evidencia serológica o clínica de esas infecciones víricas. Por otra parte, como el intervalo entre la infección por el VIH y la aparición del SIDA

es prolongado (7-8 años) (41) y la progresión de hepatitis crónica a cirroris hepática también (42, 43), estas complicaciones suelen aparecer en una edad más avanzada, muchas veces como «*herencia*», cuando el drogadicto ya se ha rehabilitado (Tabla 2).

4. PERSPECTIVAS FUTURAS

La incidencia, la patogenia, las características clínicas y microbiológicas y el tratamiento de las principales complicaciones infecciones en los ADVP se describen en otros capítulos de este libro y han sido revisadas en excelentes artículos (10-12, 15, 34, 35, 44-45). Creemos, sin embargo, que existen algunos aspectos que merecen un comentario adicional.

Una entidad clásica en este colectivo es la endocarditis infecciosa. Es bien conocido que en los drogadictos predomina la afectación del corazón derecho y sobre todo de la válvula tricúspide. Sin embargo, la patogenia exacta aún no ha podido demostrarse (56). La hipótesis más aceptada es que probablemente la inyección repetida de drogas y adulteraciones lesiona el endotelio de la válvula tricúspide (56). En nuestra experiencia, utilizando un modelo experimental con conejos, la administración intravenosa diaria de heroína de la calle durante tres meses no indujo la aparición de cambios histológicos a nivel tricuspídeo (datos no publicados). Recientemente se ha publicado que los adictos a la cocaína por vía parenteral tiene un riesgo muy elevado para el desarrollo de endocarditis, aunque el mecanismo tampoco es conocido (57). S. aureus es el agente causal de la mayoría de endocarditis en este colectivo. En nuestro país es excepcional que éste sea meticilin-resistente, hecho que se ha observado en algunas áreas de los Estados Unidos (47, 58). Al analizar estos casos se observó que aparecían en drogadictos de varios años de evolución, que habían estado previamente hospitalizados, que tomaban de forma profiláctica antibióticos (cefalosporinas) y que compartían con frecuencia la heroína con otros drogadictos en la calle (*shooting galleries*) (47, 58). Por ello, deberíamos estar alerta ante la posibilidad de esta particular infección en los próximos años. Probablemente, el avance más espectacular se ha producido en el tratamiento de esta entidad.

En base a que los datos experimentales y clínicos indican que la endocarditis derecha estafilocócica tiene buen pronóstico y una mortalidad muy baja, se han efectuado estudios con nuevas pautas terapéuticas con el fin de reducir los días de tratamiento intravenoso y acortar la estancia hospitalaria de estos pacientes. Se han mostrado eficaces la administración de cloxacilina por vía intravenosa durante dos semanas seguida de su administración por vía oral durante un mes (59), la administración de cloxacilina y tobramicina por vía intravenosa durante dos semanas (60, 61) y, recientemente, se ha demostrado la eficacia de una pauta de ciprofloxacina y rifampicina durante cuatro semanas (62). Esta última pauta supone una ruptura con los conceptos clásicos del tratamiento de la endocarditis infecciosa, ya que los pacientes sólo recibieron una semana de tratamiento intravenoso con ciprofloxacina, siendo el resto del tratamiento por vía oral.

Respecto a las infecciones osteoarticulares, llama la atención en nuestro medio dos hechos: la baja incidencia de infecciones por bacilos gram negativos (*P. aeruginosa*) y la escasa frecuencia de espondilitis y osteomielitis (49-51).

Nuestro país fue testigo de excepción, junto con otros países europeos y Australia, de la aparición a principios de la década de los 80 de un nuevo síndrome producido por *C. albicans* en los drogadictos que consumían heroína marrón y que originaba candidiasis diseminada (46, 63). Esta infección tenía una serie de características clínicas especiales, manifestándose fundamentalmente a nivel cutáneo (foliculitis), ocular (endoftalmitis) y osteoarticular (a nivel condrocostal) (64). Nuestra unidad y otros grupos españoles han aportado datos a la comunidad médica que han servido para conocer mejor la patogenia (40, 65), la clínica (66-68), el diagnóstico serológico (69) y el tratamiento de esta entidad (64).

Finalmente, el grupo más importante de infecciones que tienen los ADVP son las víricas, no sólo porque son las más frecuentes, si no porque además algunas quedarán como «*secuelas*» de la drogadicción y sus consecuencias finales pueden manifestarse muchos años después (Tabla 2), y porque pueden transmitirse por vía heterosexual a la población general y por vía vertical a los hijos de las drogadictas.

Tabla 2

Infecciones a tener en cuenta ante un drogadicto activo o inactivo.

DROGADICCION ACTIVA

— Infecciones víricas: Virus hepatitis B, C, Agente Delta y noA noB noC. VIH-1, VIH-2, HTLV-I y otros virus.
— Infecciones bacterianas: *S. aureus, P. aeruginosa* y otras.
— Infecciones fúngicas: Candidiasis y otras.
— Otras infecciones: Paludismo.

DROGADICCIÓN INACTIVA (SECUELAS INFECCIONES)

— Virus de la hepatitis: portador virus B, hepatitis crónica, cirrosis hepática.
— VIH-1: diversos estadios clínicos - SIDA.
— Bacterianas y hongos.

Existe evidencia serológica de infección por el virus de la hepatitis B en el 50-80% de ADVP, siendo un 10% portadores del antígeno de superficie (HBsAg) (15). De éstos, un 30-50% tienen evidencia de infección por el agente Delta (15), descubierto a finales de la década de los 70, siendo los ADVP el único reservorio para este agente infeccioso en nuestro país (70). Es importante recordar que la coinfección virus B- agente Delta puede originar una insuficiencia hepatocelular aguda grave y producir el fallecimiento del paciente (15), mientras que la sobreinfección por el agente Delta en un portador del HbsAg evolucionará en la mayoría de los casos a la cronicidad y a la cirrosis hepática en pocos años (2-4 años) (42, 43). Recientemente se ha comprobado que el 70% de ADVP tienen marcadores serológicos del virus

C (16), lo que permite explicar la mayoría de hepatitis noA-noB de este colectivo. Con la introducción de estos dos últimos agentes es muy probable que en los próximos años veamos cada vez con más frecuencia drogadictos jóvenes con complicaciones típicas de la cirrosis hepática.

El otro gran grupo de virus son los retrovirus. La introducción del VIH en nuestro país se efectuó como ya se ha mencionado durante los primeros años de la década de los 80. Los primeros casos de SIDA aparecieron en 1982 y actualmente estamos viviendo la gran eclosión de casos de SIDA, siendo ésta la principal causa de mortalidad de origen infeccioso en los ADVP (13). Aproximadamente de un 50-80% de drogadictos españoles están infectados por el VIH. Este colectivo constituye en nuestro país el grupo de riesgo más importante para esta infección, que además puede transmitirla por vía heterosexual a la población general y por vía vertical, siendo la causa más importante de SIDA pediátrico. La Comisión Nacional sobre el SIDA tiene registrados 14.533 casos hasta junio de 1992, de los que más del 66% son ADVP, con una mortalidad acumulada del 35%. El intervalo de tiempo que transcurre desde el momento de la infección hasta el desarrollo del SIDA es prolongado (41). Estudios con fecha de infección conocida en los colectivos de homosexuales (71), hemofílicos (72) y receptores de transfusiones de sangre (73) muestran unas tasas de progresión a SIDA del 54% (a los 10 años), 25% (a los 8 años) y 49% (a los 7 años) respectivamente. Existen pocos estudios y con escaso tiempo de seguimiento en ADVP, pero las tasas de progresión iniciales son similares. La tasa de progresión a SIDA en un estudio multicéntrico italiano con fecha de seroconversión conocida es del 18% a los 4 años de seguimiento (74). En nuestro medio la tasa de progresión en ADVP es similar (75), siendo del 23% a los 6 años (datos no publicados). Como las tasas de progresión a SIDA son bajas los primeros 2-4 años de la infección y aumentan considerablemente a partir de los 5 años (41), es muy probable que el número de casos de SIDA aumente espectacularmente en un futuro inmediato.

Las características clínicas del SIDA son bien conocidas (54, 55). Es de destacar en nuestro medio la elevada incidencia de tuberculosis, con unas características clínicas especiales y que en este colectivo suele ser la primera infección oportunista (76, 77), y en menor medida de toxoplasmosis, leishmaniasis y salmonelosis (54, 78). Por otra parte, es probable que la infección por el VIH pueda modificar el curso natural de algunas infecciones en los ADVP, como por ejemplo la endocarditis (79), la hepatitis (80) y la sífilis (81, 82).

Los médicos españoles pueden aportar en los próximos años a la comunidad médica internacional mucha información respecto a la historia natural de la infección por VIH en ADVP y a la eficacia de la profilaxis primaria, y del tratamiento en fase aguda y de mantenimiento de estas infecciones (13). Por fortuna, los estudios de seroprevalencia de la infección por VIH-2 y HTLV-I indican que la incidencia de estas infecciones en nuestro medio es por ahora muy baja ($< 2\%$) (83, 84), aunque si la difusión de estas infecciones es similar a la del VIH-1 (85), en los próximos 3-4 años podrían llegar a infectarse el 50% de ADVP.

Han transcurrido casi dos décadas después de aquella primera revisión de la patología médica de la drogadicción y casi 10 años desde que se publicaron las primeras series de drogadictos con complicaciones médicas en nuestro país. En la

década de los 90 la drogadicción constituye un grave problema sociosanitario. Nunca como ahora se han efectuado tantos esfuerzos para prevenirla, para intentar modificar los hábitos del drogodependiente y su conducta sexual con el fin de evitar la diseminación de la infección por VIH y otros virus, y para rehabilitar a este colectivo. Mientras tanto, el colectivo médico debe estar preparado para detectar «nuevas» infecciones y para tratar las numerosas complicaciones agudas de la drogadicción activa y a un gran conjunto de ADVP o ex-ADVP que presentarán como secuelas, la cirrosis hepática y el SIDA.

BIBLIOGRAFIA

1. Martínez-Vázquez JM, Guardia J. Patología médica de la drogadicción. Med. Clin., 83:146-148, 1974.
2. Gatell JM, Sasal M, Miró JM, Mensa J, Zamora L, García J. Endocarditis tricuspidea en los heroinómanos. Med. Clin. (Barc), 76:303-306, 1981.
3. Miró JM, Gatell JM, Moreno MA, y col. Osteomielitis hematogenea y artritis séptica en drogadictos. Med. Clin. (Barc) 80:232-233, 1983.
4. Carrasco J, Sábada F, Miguel F, Santamaría J, alayo A, Bustamante V. Hepatitis víricas. Papel de la drogodependencia en su epidemiología y clínica. Estudio de su incidencia hospitalaria en el área de Bilbao. Med. Clin. (Barc), 80:308-311, 1983.
5. Nadal P, Nogué S, Más A, Bertrán A, Camp J, Milla J. Edema agudo de pulmón no cardiogeno por sobredosificación de heroína. Med. Intensiva., 3:231-234, 1979.
6. Zulaica D, Castellano L, Munagorri A, y col. Problemas médicos en heroinómanos. An. Med. Intern (Madrid), 3:71-77, 1984.
7. Verdaguer A, López JL, Cami J, y col. Estudio de los procesos patológicos de 176 ingresos de heroinómanos en un hospital general. Med. Clin. (Barc), 1984; 82:9-12.
8. Cami J, Alvarez F, Monteis J, Caus J, Menoyo E, De Torres S. Heroína: nueva causa de urgencias toxicológicas. Med. Clin. (Barc).; 82:1-4, 1984.
9. Miró JM, Zamora L, Gatell JM. Complicaciones infecciosas de la adicción a drogas por via parenteral. Enf. Infec. Mircrobiol. Clin.; 1:227-242, 1983.
10. Louria DB, Hensle T, Rosé J. The major medical complications of heroin addiction. Ann. Intern. Med.; 67:1-22, 1967.
11. Cherubin CE. The medical sequelae of narcotic addiction. Ann. Intern. Med.; 67:23-33, 1967.
12. SAPIRA JD. The narcotic addict as a medical patient. Am. J. Med.; 45:555-588, 1968.
13. Gatell JM, Miró JM. El síndrome de inmunodeficiencia adquirida diez años después. Med. Clin., (Barc); 94:420-2, 1990.
14. Soriano V, Tor J, Ribera A. El virus humano linfotropico T de tipo 1 (HTLV-1). Med. Clin. (Barc); 94:143-148, 1990.
15. Bruguera M, Sánchez JM. Hepatitis y drogadicción intravenosa. MTA-Med. Intern.; 4:362-372, 1986.
16. Esteban JI, Viladomiu L, González A, et al. Hepatitis C Virus antibodies among risk groups in Spain. Lancet 2:294-308, 1989.
17. Grupo de Trabajo para el Estudio de las Infecciones en los Drogadictos. Estudio multicéntrico retrospectivo de la prevalencia de las complicaciones infecciosas en los adictos a drogas por via parenteral en España. Enf. Infec. Microbiol. Clin.; 2:37-40, 1984.
18. Grupo de Trabajo para el Estudio de las Infecciones en los Drogadictos. Estudio multicéntrico de las complicaciones infecciosas en adictos a drogas por vía parenteral en España. Análisis de 11.645 casos (1977-1989). Enf. Infec. Microbiol. Clin.; 8:514-9, 1990.
19. Coutinho RA. Epidemiology and control of AIDS among drug users. V International Conference on AIDS. Montreal (Canada), 1989.
20. Navarro J, Lorente S, Varo J, Roiz M. El consumo de drogas en España. Epidemiología, motivaciones y factores de riesgo. En: Cruz Roja Española, eds. Madrid, CIRSA, 1985.
21. Freixa F, Masferrer J, Sala LL. Aspectos sociosanitarios de la drogodependencia por heroína. Med. Clin. (Barc), 82:30-32, 1984.

22. San L, Tremoleda J, Olle JM, Porta M, De la Torre R. Prevalencia del consumo de buprenorfina en heroinómanos en tratamiento. Med. Clin. (Barc); 93:645-648, 1989.
23. Cami J, Anto JH, Monteis J, et al. Control de la epidemia de consumo de cocaína en Barcelona. Lancet (Ed.Esp); 12:72-73, 1988.
24. Cami J, Rodríguez ME. Cocaína: la epidemia que viene. Med. Clin. (Barc); 91:71-75, 1988.
25. Lerner WD. Cocaine Abuse and Acquired Immunodeficiency Syndrome: A Tale of Two Epidemics. Am. J. Med.; 87:661-663, 1989.
26. Cregler LL, Mark H. Medical Complications of Cocaine Abuse. N. Engl. J. Med.; 315:1495-1500, 1986.
27. White AG. Medical Disorders in drug addicts. 200 consecutive admissions. JAMA; 223-1469-1471, 1973.
28. Bewley TH, Ben-Arie O. Study of 100 consecutive inpatients. Br. Med. J.; 1:727-730, 1968.
29. Scheidegger C, Zimmerli W. Infectious Complications in Drug Addicts: Seven-Year Review of 269 Hospitalized Narcotics Abusers in Switzerland. Rev. Infect. Dis.; 11:486-493, 1989.
30. Siegel H, Helpern M, Ehrenreich T. The diagnosis of death from intravenous narcotism. With emphasis on the pathologic aspects. J. Forensic. Sci.; 11:1-10, 1966.
31. Helpern M, Rho YM. Deaths from narcotism in New York City. Incidence, circumstances and postmorten findings. NY State J. Med.; Sept:2391-2408, 1966.
32. Kristal AR. The Impact of the Acquired Immunodeficiency Syndrome on Patterns of Premature Death in New York City. JAMA; 255:2306-2310, 1986.
33. Stoneburner RL, Des Jarlais DC, Benezra D, et al. A Larger Spectrum of Severe HIV-1-Related Disease in Intravenous Drug Users in New York City. Science; 242:916-919, 1988.
34. Miró JM. Infecciones en los adictos a drogas por vía parenteral. En: Farreras P, Rozman C, eds. Medicina Interna. 12 ed. Barcelona: Ediciones Doyma SA: 2478-84, 1991.
35. Dobkin JF. Infections in parenteral drug abusers. In: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE, eds. Principles and Practice of Infectious Diseases. 3th. ed. New York: 2276-2280, 1990.
36. Tuazon CU, Sheagren JN. Staphylococcal Endocarditis in Parenteral Drug Abusers: Source of the Organism. Ann Intern. Med.; 82:788-790, 1975.
37. Miró JM, Puig J, Gatell JM, et al. Estudio de la tasa de portadores cutaneomucosos de estafilococos en heroinomanos del área de Barcelona y de las características microbiológicas de la heroína y material de inyección. Med. Clin. (Barc); 83:620-623, 1984.
38. Miró JM. Patogenia de las infecciones en los adictos a drogas por vía parenteral. MTA-Med Interna.; 4:333-372, 1986.
39. Botsford KB, Weinstein RA, Nathan CR, Kabis SA. Selective survival in pentazocine and tripelennamine of Pseudomonas aeruginosa serotype 011 from drug addicts. J. Infect. Dis.; 151:209-216, 1985.
40. Miró JM, Puig J, Odds FC, et al. Systemic Candidiasis in Spanish Heroin Addicts: A Possible Source of Infection. J. Infect. Dis.; 156:857-858, 1987.
41. Moss AR, Bacchetti P. Natural history of HIV infection. AIDS; 3:55-61, 1989.
42. Fattovich G, Boscaro S, Noventa F, et al. Influence of Hepatitis Delta Virus Infection on Progression to Cirrhosis in Chronic Hepatitis Type B. J. Infect. Dis.; 155:931-935, 1987.
43. Buti M, Más A, Sánchez-Tapias, et al. Chronic hepatitis D in inbtravenous drug addicts and non-addicts. A comparative clinico-pathological study. J. Hepatol.; 7:169-174, 1988.
44. Reisberg BE. Infective endocarditis in the narcotic addicts. Prog. Cardiovas. Dis.; 22:193-204, 1979.
45. Gatell JM, Miró JM, Mensa J, et al. Endocarditis infecciosa en drogadictos. Presentación de 25 casos procedentes del área de Barcelona. Med. Clin. (Barc); 80:293-299, 1983.
46. Dupont B, Drouhet E. Cutaneous, ocular and osteoarthicular candidiasis in heroin addicts: new clinical and therapeutic aspects in 38 patients. J. Infec. Dis.; 152:577-591, 1985.
47. Crane LR, Levine DP, Zervos MJ, Cummings G. Bacteremia in Narcotic Addicts at the Detroit medical Center. I. Microbiology, Elpidemiology, Risk Factors, and Empiric Therapy. Rev. Infect. Dis.; 8:364-373, 1986.
48. Levine DP, Crane LR, Zervos MJ. Bacteremia in Narcotic Addicts at the Detroit medical Center. II Infections Endocarditis: A Propective Comparative Study. Rev. Infect. Dis.; 8:374-396, 1986.
49. Roca RP, Yoshikawa TT. Primary Skeletal Infections in Heroin Users: A Clinical Characterization, Diagnosis and Therapy. Clin. Orthop; 144:238-248, 1979.
50. Sapico FL, Montgomerie JZ. Vertebral Osteomyelitis in Intravenous Drug Abusers: Report of Three Cases and Review of the Literature. Rev. Infect. Dis.; 2:196-206, 1980.
51. Chandrasekar PH, Narula AP. Bone and Joint Infections. In Intravenous Drug Abusers. Rev. Infect. Dis.; 8:904-911, 1986.
52. Orangio GR, Latta PD, Marino C, et al. Infections in Parenteral Drug Abusers. Further Immunologic Studies. Am. J. Surg.; 146:738-741, 1983.
53. Lettau LA, McCarthy JG, Smith MH, et al. Outbreak of servere hepatitis due to delta and hepatitis B viruses in parenteral drug abusers and their contacts. N. Engl. J. Med.; 317:1256-1262, 1987.
54. Mallolas J, Latorre X, Gatell JM, et al. Análisis clínico de los primeros 145 casos consecutivos de síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Med. Clin. (Barc); 91:721-724, 1988.
55. DeVita VT, Hellman S, Rosenberg SA. AIDS. Etiology, diagnosis, treatment and prevention. 1 ed. Philadelphia: J.B. Lippicott Company, 1985.

56. Chan P, Ogilby JD, Segal B. Tricuspid valve endocarditis. Am. Heart J.; 117:1140-1146, 1989.
57. Chambers HF, Morris DL, Tauber MG, Modin G. Cocaine Use and the Risk for Endocarditis in Intravenous Drug Users. Ann. Intern. Med.; 106:833-836, 1987.
58. Craven DE, Rixinger AI, Goularte TA, McCabe WR. Methicillin-Resistant Staphylococus aureus Bacteremia Linked to Intravenous Drug Abusers Using a. Am. J. Med., 80:770-778, 1986.
59. Parker RH, Fossieck BE. Intravenous Followed by Oral Antimicrobial Therapy for Staphylococcal Endocarditis. Ann. Intern. Med.; 93:832-834, 1980.
60. Chambers HF, Miller T, Newman MD. Right-Sided Staphylococcus aureus Endocarditis in Intravenous Drug Abusers: Two-Week Combination Therapy. Ann. Intern. Med., 109:619-624, 1988.
61. Miró JM, Gatell JM, Pujadas R, ET AL. Right-Sided Endocarditis with Staphylococcus aureus. Ann Intern Med.; 110:497-498, 1989.
62. Dworkin RJ, Sande MA, Lee BL, Chambers HF. Treatment of right-sided Staphilococcus aureus endocarditis in intravenous drug users with ciprofloxacin and rifampicin. Lancet; 2:1071-1073, 1989.
63. Miró JM, Gatell JM, Brancos MA, et al. Costocondritis, endoftalmitis y pustulosis por Candida albicans en heroinómanos de Barcelona. Med. Clin. (Barc); 83:475-477, 1984.
64. Miró JM. Infecciones por hongos en los adictos a drogas por vía parenteral. MTA-Med Interna; 5:119-142, 1987.
65. Podzamczer D, Ventín M, Sauca G, Fernández P, Martín R, Gudiol F. Contaminated lemons as possible source of infection in heroin abusers with disseminated candidiasis. Eur.J.Clin. Microbiol.; 5:477, 1986.
66. Bielsa I, Miró JM, Herrero C, Martín E, Latorre X, Mascaró JM. Systemic candidiasis in heroins abusers: cutaneous findings. Int. J. Dermatol.; 26:314-319, 1987.
67. Miró JM, Brancos MA, Abelló R, et al. Costochondral involvement in systemic candidiasis in heroin addicts: clinical, scintigraphical and histological features in 26 cases. Arthritis Rheum.; 31:793-797, 1988.
68. Podzamczer D, Fernández P, Ribera M, Arruga J, De Celis G, Gudiol F. Systemic candidiasis in drug addicts. Eur. J. Clin. Microbiol.; 4:509-512, 1985.
69. Bisbe J, Miró JM, Torres JM, et al. Diagnostic Value of Serum Antibody and Antigen Detection in Heroin Addicts with Systemic Candidiasis. Rev. Infect Dis.,; 11:310-315, 1989.
70. PÉREZ-Trallero E, Cilla G, Iturriza M, García M, Peris A. Intravenous Drug Users: The Only Important Reservoir of Delta Virus in Spain. J. Infect. Dis.; 161:152, 1990.
71. Lifson A, Rutherford GW, Buchbinder S, et al. The natural history of HIV infection in a cohort of hemosexual and bisexual men: clinical manifestations, 1978-1989. V International Conference on AIDS. Montreal (Canada).Abs. n.:T.A.O., 1989.
72. Goedert JJ, Kessler CM, Aledort LM, et al. A prospective study of human immunodeficiency virus type 1 infectionand the development of AIDS in subjects with hemophilia. N. Engl. J. Med.; 321:1141-1148, 1989.
73. Ward JW, Bush TJ, Perkins HA, et al. The natural history of transfusion-associated infection with human immunodeficiency virus. Factors influencing the rate of progression to disease. N. Engl. J. Med.; 321:947-952., 1989.
74. Rezza G, Lazzarin A, Angarano G, et al. The natural history of HIV infection in intravenous drug users: risk of disease progression in a cohort of seroconverters. AIDS:3:87-90, 1989.
75. Gatell JM, Podzamczer D, Clotet B, Estany C, Miró JM, Ocaña I. Natural history of HIV infection in European drug users. AIDS; 3:404, 1989.
76. Bouza E, Martín-Scapa C, Bernaldo JCL, et al. High prevalence of tuberculosis in AIDS patients in Spain. Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.; 7:785-788, 1988.
77. Soriano E, Mallolas J, Gatell JM, et al. Characteristics of tuberculosis in HIV-infected patients: a case-control study AIDS; 2:429-432, 1988.
78. Montalbán C, Martínez R, Calleja JL, ET AL. Visceral Leishmaniasis (Kala-Azar) as an Opportunistic Infection in Patients Infected with the Human Immunodeficiency Virus in Spain. Rev. Infect. Dis.; 11:655-660, 1989.
79. Nahass R, Weinstein M, Bartels J, Gocke D. Infective endocarditis in patients with human immunodeficiency virus (HIV) infection. In: Interscience Conference on Antimicrobial Agents and Chemotherapy (ICAAC) 28 ed. Los Angeles (Estados Unidos) 1988: Abs. n-561.
80. Novick DM, Farci P, Croxson TS, et al. Hepatitis D Virus and Human Immunodeficiency Virus Antibodies in Parenteral Drug Abusers Who Are Hepatitis B Surface Antigen Positive. J. Infect. Dis.; 158:795-803, 1988.
81. Johns DR, Tierney M, Felsenstein D. Alteration in the natural history of neurosyphilis by concurrent infection with the human immunodeficiency virus. N. Engl. J. Med., 316:1569-1572, 1987.
82. Borobio MV. Sífilis e infección por VIH. Enf. Infec. Microbiol. Clin., 1990; 8:7-10.
83. Soriano V, Tor J, Ribera A, et al. Evidencia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana tipo 2 (VIH 2) en heroinómanos de Barcelona. Med. Clin (Barc), 1989; 93:204-206.
84. Soriano V, Tor J, Ribera A, et al. Evidencia de infección por el HTLV-1 en diferentes colectivos de riesgo de Barcelona. Med. Clin. (Barc); 94:5-8, 1990.
85. Des Jarlais DC, Friedman SR, Stoneburner RL. HIV Infection and Intravenous Drug Use: Critical Issues in Transmission Dynamics, Infection Outcomes, and Prevention. Rev. Infect. Dis.; 10:151-158, 1988.

18. COMPLICACIONES INFECCIOSAS EN ADICTOS A DROGAS POR VÍA PARENTERAL

P. DOMINGO, J. LÓPEZ-CONTRERAS, J. RIS, J. COLOMINA y J. CADAFALCH.

1. INTRODUCCIÓN

La adicción a drogas es la toxicomanía epidémica más importante de nuestros días en los países denominados de cultura occidental y constituye un factor de riesgo elevado para la adquisición de enfermedades causadas por la sustancia tóxica consumida o por agentes infecciosos vehiculizados a través de ella, a través del instrumental utilizado para su administración o a través de sus adulterantes y diluyentes introducidos en el organismo por las vías de administración de la droga. Ello ha ocasionado la aparición de una patología que aunque no es exclusiva de los sujetos pertenecientes a este colectivo, sí es sumamente característica y ha adquirido proporciones alarmantes desde la década de los sesenta en los países más desarrollados. En nuestro medio ha emergido como un problema sanitario de primer orden desde finales de los años setenta.

Entre las complicaciones médicas que los drogadictos suelen presentar destacan las de causa infecciosa, que a su vez son las que determinan en mayor medida el ingreso hospitalario de este tipo de pacientes y a las que se atribuye una mortalidad global que se sitúa entre el 5% y el 15%, porcentaje que sólo es superado por la mortalidad debida a las sobredosis de narcóticos. El elevado riesgo de padecer infecciones que presentan los adictos se halla relacionado con la adicción *per se*, pero también con el entorno social del adicto y con algunas de sus costumbres. Además, la patología orgánica, de origen infeccioso o no, en los adictos a drogas frecuentemente es multivisceral y con formas de presentación y manifestaciones clí-

nicas a menudo peculiares, debidas en parte a los especiales condicionantes socioeconómicos y culturales que comporta la denominada «cultura de la droga». Así por ejemplo, sus hábitos sexuales y la elevada incidencia de prostitución entre los adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) condiciona que las enfermedades de transmisión sexual sean especialmente prevalentes en este colectivo. Hechos tan frecuentes como el uso compartido de agujas y jeringuillas, explican la elevada incidencia de hepatitis viral y de la infección por el virus de la immunodeficiencia humana (VIH). Adicionalmente, la drogadicción comporta un cierto estado de immunodepresión, aún en ausencia de infección por el VIH, con alteraciones tanto a nivel de los mecanismos de defensa inespecíficos del organismo, como mecanismos de barrera, sistema fagocítico, y complemento como de aquellos específicos a nivel celular y humoral (Véase capítulo de Patogenia). Todo ello permite explicar la mayor incidencia de enfermedades infecciosas en los ADVP. Además, estos pacientes pueden también padecer las mismas infecciones que sufre la población no adicta, aunque en algunos casos con una forma de presentación o con un curso clínico peculiar.

En el presente capítulo revisaremos los procesos infecciosos que sufren los ADVP con excepción de las hepatitis víricas, la endocarditis y la infección por VIH, intentando resaltar en aquellas infecciones que sean comunes con las de la población general, las características diferenciales en este colectivo de pacientes.

2. INFECCIONES DE CAUSA BACTERIANA

2.1. Infecciones cutáneas y de partes blandas

Las infecciones cutáneas y de partes blandas (ICPB) son tradicionalmente consideradas las de mayor frecuencia entre los adictos a drogas por vía parenteral (ADVP). Aunque raramente requieren ingreso hospitalario por sí mismas, se ha observado que aproximadamente un 25% de los ADVP ingresados en el hospital por otros motivos presentan alguna ICPB (1-4). Las **celulitis** y los **abscesos subcutáneos** en los puntos de venopunción, con o sin fístulas acompañantes, son los procesos más frecuentes, pero también se han descrito **fascitis, piomiositis, foliculitis, linfangitis y tromboflebitis** , tanto infecciosa como no infecciosa (2, 3, 5-11) y más ocasionalmente gangrena gaseosa y gangrena sinérgica.

Las ICPB suelen presentarse de forma más frecuente entre aquellos ADVP que utilizan la vía de administración subcutánea (3, 5, 12, 13). Su etiopatogenia se supone relacionada con la introducción de gérmenes, favorecida por la punción, procedentes de la piel y/o de la boca o que se hallen contaminando el material inoculado (11, 14). El riesgo de desarrollar una ICPB aumenta considerablemente con el tiempo de adicción y la consiguiente esclerosis venosa. Asimismo, la utilización repetida de drogas o adulterantes con efecto esclerosante o vasoconstrictor local y la existencia de lesiones previas favorecen la aparición de ICPB (7). Además, el riesgo de contraer una ICPB es potenciado por la capacidad para producir necrosis químicas que algunos adulterantes de la droga poseen, por el efecto irritante de sustancias tales

como el talco, la quinina y el lactato, contenidas en la misma (1, 6, 12-18) y por la aparición de un mayor número de complicaciones locales cuando se utilizan de forma parenteral drogas como la cocaína o la pentazocina (19-21).

Desde el punto de vista etiológico predominan las **infecciones estafilocócicas y estreptocócicas**. Se ha demostrado una mayor incidencia de portadores de *Staphylococcus aureus* entre los ADVP y se ha comprobado que el fagotipo estafilocócico responsable de la infección cutánea suele ser el mismo que el que se aisla de la piel sana o de la nariz de estos pacientes, lo cúal parece indicar que en la mayor parte de los casos el mecanismo de adquisición de una ICPB es la autoinfección (22). En la mayoría de los casos, *Staphylococcus aureus* es el agente etiológico responsable, pero es también frecuente aislar estreptococos así como bacilos gramnegativos, gérmenes anaerobios, y no es infrecuente la infección polimicrobiana (6, 8, 9, 23-25). En algunas series (11) predominan las infecciones por organismos anaerobios procedentes de la cavidad oral. De forma concomitante a la epidemia de infección por el virus de la inmunodeficencia humana (VIH) se ha descrito entre los ADVP, un aumento de las infecciones de partes blandas causadas por micobacterias y nocardias (1).

La etiología bacteriana de una ICPB puede hallarse condicionada, al menos de forma parcial, por la localización de la misma. Sin embargo, en ocasiones no es posible implicar a ningún agente etiológico y en los casos en que los cultivos son negativos, se asume que se trata de abscesos estériles provocados por la inoculación de sustancias irritantes que contaminan la droga (26). Debe por ello resaltarse la importancia del diagnóstico diferencial de las complicaciones cutáneas de etiología infecciosa en los ADVP, de aquellas complicaciones cutáneas no infecciosas que se presentan con una frecuencia no inferior en estos pacientes, lo cúal permitirá obviar tratamientos antibióticos inadecuados (10, 12, 13, 15, 16).

La topografía de la infección se relaciona de forma directa con las localizaciones preferidas de inyección (6, 9). Por ello, es más frecuente la presentación de ICPB que afectan a las extremidades superiores (21, 24), sobre todo a los antebrazos, pero se han descrito en cualquier localización. Conforme avanza la edad del adicto y la esclerosis de sus venas, éste va selecionando otros lugares de inyección. Se ha referido la punción de las venas sublinguales, interdigitales de los pies, de la región perineal, venas peneanas, grandes venas (femoral, yugular, axilar o subclavia) e incluso de arterias (6, 10, 12, 16, 20, 27-30). En ADVP en los que ha tenido lugar una inyección intencionada o accidental en la arteria femoral o en los vasos de la región escrotal, se han descrito cuadros de celulitis necrotizante y gangrena de Fournier del escroto. En estos casos, se cree que la trombosis de los pequeños vasos genitales causa reducción de la presión parcial local de oxígeno favoreciendo la posterior sobreinfección por gérmenes anaerobios (31, 32).

La presentación clínica de las ICPB rara vez es aparatosa, predominando la sintomatología y semiología locales, con poca afectación del estado general del sujeto. Sin embargo, una ICPB puede representar el foco de origen de bacteriemias y eventualmente de infecciones secundarias más graves, tales como endocarditis infecciosa, infecciones osteoarticulares o puede provocar embolias sépticas pulmonares (9, 33). En la fascitis necrotizante, la aparición de gas en la radiología simple tiene poca sensibilidad, pero puede resultar una ayuda útil para el diagnóstico.

El diagnóstico etiológico mediante el aislamiento del gérmen a partir del material del absceso, cuando éste existe, no suele revestir dificultades (11). La curación suele ser la norma en las infecciones superficiales, tras la práctica de un simple desbridamiento asociado o no con antibioterapia empírica (11, 27, 34). El tratamiento antibiótico correcto debe incluir una penicilina isoxazólica o una cefalosporina de primera generación. Cuando existe una infección que afecte a los planos profundos de la piel o en la que exista afectación fasciomuscular, es imperativo practicar un desbridamiento quirúrgico amplio de la zona afectada y debe también descartarse la afección por contigüidad del hueso o articulación subyacentes (35). En el caso de una fascitis necrotizante, la pauta antibiótica empírica debe necesariamente ser más amplia (por ej. clindamicina y un aminoglicósido) puesto que la etiología polimicrobiana, con flora aerobia y anaerobia, es la más probable (7, 23, 34, 36).

La necesidad de un tratamiento empírico precoz no es óbice para la adopción de todas aquellas medidas destinadas al aislamiento del gérmen o gérmenes causales, lo cual a su vez permitirá la adecuación de la pauta antibiótica y definirá la necesidad y extensión del abordaje quirúrgico (7, 36). En la fascitis necrotizante, se ha demostrado que la hiperalimentación de los pacientes con un aporte calórico doble al de sus necesidades reales constituye una excelente medida adyuvante al tratamiento y mejora sustancialmente el pronóstico de la infección (37). En las infecciones de partes blandas, los factores de mal pronóstico de respuesta al tratamiento son la existencia de alcoholismo previo, la malnutrición y la infección concomitante por VIH (1).

Las **flebitis sépticas** son causadas por los mismos microorganismos implicados en otras ICPB y su localización dependerá fundamentalmente de la vena utilizada por el adicto para la administración de la droga, tal y como ocurría en las ICPB (6). En relación con la afectación vascular, se han descrito cuadros de extrema gravedad como la afectación mediastínica por infección de los grandes troncos venosos centrales, abscesos cervicales, trombosis séptica de la vena yugular y pioneumotórax causados por la punción de las venas yugulares y subclavias (1, 6, 30). Sin embargo, la localización más frecuente de flebitis séptica son las venas de las extremidades superiores, presentándose con signos locales, aúnque en ocasiones tan sútiles que hacen díficil su reconocimiento por parte del clínico (9, 35). Pueden acompañarse también de fiebre y en este caso es muy probable la existencia de bacteriemia (11). La existencia de bacteriemia continua puede dar lugar a la aparición de embolismos con metástasis sépticas a nivel pulmonar, que constituyen una complicación potencialmente grave de una flebitis séptica (9, 38). En ocasiones, una embolia séptica constituye la forma de presentación de una tromboflebitis y en estos casos resulta imperativo descartar una endocarditis concomitante (36), lo cual puede realizarse mediante la práctica de un ecocardiograma (39). Mientras exista la posibilidad de una endocarditis subyacente, el tratamiento antibiótico de cualquier flebitis séptica en un ADVP debe ser idéntico al de una endocarditis y no es prudente su modificación hasta que este diagnóstico haya sido descartado con seguridad (9, 40, 41). El tratamiento de las flebitis no complicadas debe incluir un antibiótico antiestafilocócico (penicilina isoxazólica o cefalosporina de la primera generación), inmovilización y elevación de la extremidad afecta, sin perjuicio de la posibilidad de practicar una amplia excisión de la vena afectada (11). Cuando exista constancia de la presencia continuada de bacteriemia y/o de embolismos sépticos a nivel pulmonar, puede ser

precisa la ligadura de la vena afectada a fin de aislarla del torrente circulatorio y evitar la perniciosa secuencia de hechos previamente mencionada (34, 42).

Los **pseudoaneurismas** son una consecuencia del traumatismo por aguja sobre un arteria, al inyectarse voluntaria o fortuítamente bien sea en la búsqueda de un acceso venoso o por esclerosis marcada de las venas accesibles. Estos traumatismos producen un hematoma vascular o perivascular, que dará lugar al pseudoaneurisma, el cúal secundariamente se infecta por la falta de asepsia (43, 44). El microorganismo más frecuentemente implicado es *Staphylococcus aureus,* seguido de los bacilos gramnegativos tanto anaerobios como aerobios (43, 44). Se han descrito distintas localizaciones (17, 43, 45) pero la que reviste mayor importancia es la femoral dada su importante morbimortalidad (43) y el hecho de que su presentación clínica es muy similar a la de la celulitis inguinal. Ante la sospecha diagnóstica de pseudoaneurisma de la arteria femoral debe realizarse una angiografía de sustracción digital (43, 45) o una arteriografía convencional, que tienen una sensibilidad diagnóstica del 92% y 96% respectivamente (43), y en caso de resultado no concluyente, una tomografía axial computorizada con contraste (43, 46). El diagnóstico de esta entidad constituye una indicación de cirugía urgente y el tratamiento antibiótico empírico debe proporcionar una cobertura antimicrobiana que incluya *Staphylococcus aureus* y los bacilos gram-negativos aerobios y anaerobios. Una vez ajustada la pauta terapéutica al antibiograma, ésta debe mantenerse al menos durante cuatro semanas (43).

2.2. Bacteriemias

Las bacteriemias son un evento muy frecuente en los ADVP (20,47) y se hallan en el 15% de los ADVP ingresados en el hospital. Algunas de ellas pueden ser manifestaciones de un proceso séptico focal subyacente (48), pero la mayoría de estos episodios suelen ser transitorios y sin trascendencia clínica. Los microorganismos implicados vienen determinados por el patrón de drogadicción, las características demográficas, los antecedentes de hospitalizaciones del adicto, el uso «profiláctico» de antibióticos y la topografía de la punción (47,49).

Los gérmenes aislados a partir de hemocultivos de pacientes con bacteriemias estudiadas en medio hospitalario, suelen ser **estafilocos** y con menor frecuencia **estreptococos** . Sin embargo, se han aislado también diversos bacilos gram-negativos, clostridios, *Bacillus sp,* que es un contaminante de la heroína, y existen comunicados aislamientos anecdóticos de gérmenes tan infrecuentes como *Eikenella corrodens,* que es un saprófito habitual de la cavidad oral (29, 47, 48, 50, 51). Generalmente estos agentes producen únicamente bacteriemias transitorias, pero se han comunicado casos de infección osteoarticular o de endocarditis secundaria (52, 53). Por consiguiente, el hallazgo de un hemocultivo positivo para cualquiera de los gérmenes habitualmente catalogados como contaminantes o sin trascendencia clínica, obliga al clínico a efectuar una cuidadosa evaluación teniendo en cuenta el contexto clínico del paciente (54). Por otra parte, resulta útil señalar que se han descrito episodios de bacteriemia transitoria sin focalidad aparente en pacientes que

a pesar de cumplir criterios para el diagnóstico de una endocarditis aguda, se resolvieron a las pocas horas de la instauración del tratamiento antibiótico (47, 55, 56).

Ocasionalmente, la presencia continuada de bacteriemia puede dar lugar a colecciones supuradas de localización atípica y de difícil diagnóstico como el absceso esplénico (57, 58), que aunque suele ser una complicación de una endocarditis (57) subyacente, puede aparecer en ausencia de ésta, planteando problemas diagnósticos, pues a menudo faltan signos localizadores de la afección esplénica (57, 58).

Por último, es preciso recordar que en todo paciente toxicómano ingresado en el hospital que presente bacteriemia, debe investigarse la manipulación de su acceso venoso y valorar la posibilidad de que se esté inyectando a través del mismo droga traída por sus visitantes (22). En esta coyuntura, está indicada la restricción de visitas al paciente y si es posible, la retirada de la vía venosa.

2.3. Infecciones osteoarticulares

La adicción a drogas por vía parenteral comporta un aumento del riesgo de padecer infecciones osteoarticulares (IOA) (59, 60) y en algunas series, tanto internacionales como nacionales, constituye el principal factor de riesgo (61, 62). En España, excluyendo la afectación osteoarticular que acompaña a la candidiasis diseminada, las IOA representan el 3.5% de las infecciones que presentan los ADVP (24).

El agente causal más frecuente en nuestro medio es *Staphylococcus aureus* el cúal causa un 63% de las IOA (24, 63-66), tal y como ocurre en otros grupos de riesgo distintos a los ADVP (67, 67a, 68). En EEUU, la infección por **bacilos gram-negativos** es mucho más frecuente y éstos representan el 88% de los gérmenes aislados a partir de IOA, en este colectivo de riesgo (69). El microorganismo más prevalente es *Pseudomonas aeruginosa* (69-71) y en menor proporción *Serratia sp* (72, 73, 73a) mientras que *Staphylococcus aureus* es el germen causal en aproximadamente el 10% de las IOA. En series recientes se ha comunicado un cambio en el espectro microbiológico de las IOA en drogadictos y han aparecido comunicaciones en las que *Staphylococcus aureus* es el patógeno predominante (1, 61, 74). También se ha observado que los estafilococos meticilin-resistentes predominan en la mayoría de las series (61, 74). Este hecho se ha relacionado con la utilización de antibióticos «profilácticos» por parte de los adictos. Otros patógenos descritos más raramente como causa de IOA en drogadictos son *Salmonella sp,* estreptococos (74, 75), *Mycobacterium tuberculosis* (76) y *Candida sp* (77). La infección osteoarticular polimicrobiana es excepcional en los pacientes ADVP (72, 73, 78, 79).

Existen dos mecanismos a través de los cúales los gérmenes alcanzan la parte implicada del esqueleto, bien por contigüidad, a partir de un foco séptico situado en las partes blandas adyacentes a un hueso o articulación (80) o más frecuentemente, por vía hematógena en el curso de bacteriemias originadas a partir de un foco séptico lejano a la zona esquelética afecta, que puede ser cutáneo, pulmonar (14), flebítico, endocardítico (64, 81-83) e incluso sin origen aparente (34).

Se han descrito más de 200 localizaciones de IOA en ADVP en la literatura médica. Habitualmente, la localización de las infecciones es distinta a las descritas para otros colectivos de riesgo en los que predominan la afectación de huesos largos y grandes articulaciones periféricas (7, 68). En los ADVP, la afectación del **esqueleto axial** suele ser más frecuente (62, 72). La osteomielitis de columna vertebral, sobre todo lumbar y en menor proporción la cervical (73) suele ser la norma mientras que la localización clavicular y la costal es más rara. La artritis de las pequeñas **articulaciones axiales**, tales como la esternoclavicular (71, 84), sacroilíacas (65, 85) y sínfisis pública (79) aparece descrita con mucha mayor frecuencia que en otros grupos de riesgo. La artritis de grandes articulaciones también es frecuente y dentro de éstas, la artritis de rodilla se describe en algunas series recientes como la IOA más frecuente en ADVP (74). Por otra parte, parece demostrado que frecuentemente existe una estrecha relación entre la localización de la IOA y el punto de venopunción (74).

La forma de presentación clínica de las IOA en los pacientes adictos suele ser menos aparatosa que en los colectivos de población no adicta (65, 69, 85, 86) y las manifestaciones clínicas dependen tanto de la localización de la infección (87) como del gérmen implicado en la misma. Las osteomielitis y artritis que afectan a articulaciones fibrocartilaginosas suelen presentarse de modo insidioso, con síntomas y signos locales, siendo la fiebre y otros signos de infección infrecuentes (70, 71, 79, 86, 88). Así en la espondilitis piógena lumbar la presentanción clínica más habitual es un dolor sordo localizado y de larga evolución y en la exploración física el único dato de utilidad suele ser la tumefacción y el incremento del dolor a la digitopresión sobre las apófisis espinosas (70). Por el contrario, la espondilitis tuberculosa suele presentarse en el contexto de un cuadro de gran toxicidad y es frecuente la presencia precoz de síntomas sensitivo-motores secundarios a compresión radicular o medular (76), hallazgo infrecuente en las osteomielitis piógenas (70, 72, 89). Las artritis de grandes articulaciones sinoviales suelen tener una forma de presentación parecida a la de otros grupos de riesgo. Las infecciones causadas por *Pseudomonas aeruginosa* tienden a presentarse con una clínica más solapada y las lesiones osteoarticulares tienden a ser menos destructivas que las producidas por *Staphylococcus aureus* (90), aunque en algunos casos *S. aureus* puede también dar lugar a cuadros clínicos subagudos (65, 91). Las complicaciones neurológicas secundarias a una IOA piógena son poco frecuentes (72, 89).

El diagnóstico diferencial de una IOA en un paciente ADVP debe incluir otros procesos con manifestaciones musculoesqueléticas que se presentan con frecuencia en este grupo de pacientes, tales como el síndrome musculoesquelético por heroína marrón (92, 93), manifestaciones parainfecciosas de la endocarditis bacteriana (94) o de la infección por el virus de la hepatitis B o el cuadro clínico de primoinfección por VIH (96). En adictos a drogas afectos de tenosinovitis, y aunque ésta frecuentemente es debida a un traumatismo local secundario a una punción, debe descartarse la existencia de una gonococia diseminada (34).

La radiología ósea convencional suele no demostrar alteraciones hasta transcurridas 3 ó 4 semanas del inicio de la clínica (72), lo que exige realizar radiografías seriadas (78). La grammagrafía con Ga^{67} o Tc^{99} resulta extraordinariamente útil para el diagnóstico precoz de una IOA, puesto que muestra hipercaptación del trazador ya desde las fases iniciales de la enfermedad (59, 67, 69, 74, 88, 97). Un caso especial

lo constituye la espondilitis tuberculosa, que suele presentar alteraciones en la radiología convencional desde el inicio de la clínica, aunque éstas pueden ser atípicas. Puede observarse una esclerosis confluyente, dando una imagen de vértebra de marfil similar a la descrita para la enfermedad de Paget ósea o el linfoma, un patrón de esclerosis parcheada o un patrón mixto (76). La tomografía ósea computorizada tampoco suele poner de manifiesto lesiones óseas cuando la radiología simple convencional no muestra ninguna anormalidad. Tanto la radiología simple como la tomografía son útiles sin embargo para el seguimiento evolutivo de las lesiones (78, 91). En los casos en que se sospeche que la IOA es secundaria a una endocarditis, la ecocardiografía puede ser útil para evidenciar la existencia de vegetaciones valvulares y confirmar el diagnóstico (64).

En estos pacientes, la única característica del líquido sinovial que se correlaciona con el diagnóstico de artritis séptica es la presencia de más de 20.000 leucocitos/mm 3 , mientras que la determinación de la glucosa, proteínas y el examen con tinción de Gram del líquido sinovial tienen escaso valor predictivo (74). El diagnóstico etiológico mediante el aislamiento del gérmen causal puede obtenerse a partir del cultivo de líquido sinovial (59, 71, 98) o a partir del cultivo de la biópsia ósea (69, 70, 72, 97) y en los casos en que existen manifestaciones clínicas de bacteriemia o cuando la IOA es una metástasis séptica, a partir del hemocultivo (67, 74, 75).

Las bases del **tratamiento de las IOA** en pacientes ADVP, al igual que en las de otros colectivos de riesgo, descansan sobre la inmovilización inicial de la parte afecta y una correcta antibioterapia administrada por vía sistémica (59, 72). En las artritis bacterianas que afecten a articulaciones sinoviales, se recomienda la práctica de artrocéntesis repetidas (59, 74), mientras que en las que afectan a articulaciones fibrocartilagincosas algunos autores recomiendan el desbridamiento quirúrgico (59, 72) siendo excepcional tener que recurrir a la amputación (74). Por lo general, se acepta que el tratamiento debe ser inicialmente médico y sólo valorando la respuesta clínica una vez iniciada la antibioterapia sistémica, se determinará la necesidad de un tratamiento quirúrgico (88). La administración intraarticular de antibióticos es universalmente desaconsejada e innecesaria, tanto por la buena penetración intraarticular e intraósea de los antibióticos habitualmente utilizados para el tratamiento de las IOA, como por la posibilidad de ocasionar problemas yatrogénicos locales secundarios a la punción intraarticular (59, 66, 67, 72).

El **tratamiento antibiótico** empírico en nuestro medio debe incluir necesariamente una penicilina isoxazólica (cloxacilina) administrada por vía endovenosa puesto que el agente causal más frecuente es *S. aureus* meticilin-sensible, a la cual puede asociarse un aminoglicósido (64). Posteriormente y a la luz de los datos microbiológicos, la pauta antibiótica debe modificarse atendiendo al germen aislado y a las pruebas de sensibilidad antibiótica. En aquellos pacientes que presenten hipersensibilidad a la penicilina y derivados o en los que la infección sea causada por estafilococos resistentes a las penicilinas isoxazólicas, las fluoroquinolonas constituyen una excelente alternativa tanto por su actividad frente a los gérmenes habitualmente implicados en las IOA como por las concentraciones que alcanzan en los tejidos osteoarticulares (99). Existe acuerdo unánime en que el tratamiento de las IOA debe mantenerse durante un tiempo prolongado (59), aunque la duración exacta del mismo no está bien establecida en la literatura. Las variables que determinan la

duración de la antibioterapia son el gérmen causal, la gravedad del cuadro clínico y la localización de la IOA, recomendándose en general mantener el tratamiento antimicrobiano de 4 a 6 semanas (72).

2.4. Infecciones pleuro-pulmonares

Las infecciones que afectan al Aparato Respiratorio tienen una elevada incidencia en los ADVP, y en algunas series de la literatura ocupan (2) el primer lugar en cuanto a frecuencia entre las complicaciones infecciosas. Entre ellas, las más frecuentes son la **neumonía bacteriana**, el **abceso pulmonar**, el **empiema pleural**, la **tuberculosis** y las **embolias sépticas pulmonares** (7, 12, 14, 24, 25, 55, 100-102). Al igual que ocurre con otras infecciones que afectan a este colectivo de pacientes, las complicaciones infecciosas pleuro-pulmonares de la adicción a drogas por vía parenteral deben distinguirse de otras complicaciones respiratorias de etiología no infecciosa (103) que presentan de forma frecuente estos pacientes y debe tenerse también en cuenta que pueden constituir manifestaciones metastásicas de un proceso séptico extrapulmonar (5, 25, 100).

La **neumonía bacteriana** , generalmente extrahospitalaria, es la infección pulmonar más frecuente en ADVP. *Streptococcus pneumoniae* es el gérmen causal más frecuente en estos pacientes y más raramente se han descrito neumonías por bacilos gram-negativos, incluyendo *Haemophilus influenzae* (7, 24, 25, 101, 104, 105). Se ha comunicado que la existencia de un edema pulmonar previo por heroína constituye un factor predisponente para la adquisición de una neumonía (105, 106). Además, existen diversos factores que contribuyen a que la neumonía por aspiración en los pacientes adictos a drogas constituya también una complicación pulmonar frecuente (100). Estos pacientes suelen presentar depresión del nivel de conciencia secundario al uso de la droga, enlentecimiento del reflejo epiglótico, disminución de la motilidad leucocitaria, una relativa ineficiencia de los mecanismos de fagocitosis, junto con una depresión global del reflejo tusígeno e hipoventilación alveolar que predispone a la aparición de atelectasias, mecanismos todos ellos que favorecen la penetración y subsecuentemente la dificultad de expectoración del material que penetra hacia las vías respiratorias (105). A ello se añade que estos pacientes suelen presentar una mayor incidencia de enfermedades bucodentarias y una higiene dental deficiente (7, 25, 34, 104, 107). Además, en los ADVP, el abuso de bebidas alcohólicas es también muy frecuente lo cúal añade un riesgo suplementario a la posibilidad de aparición de broncoaspiraciones (105, 107). Las neumonías por aspiración suelen ser causadas por gérmenes anaerobios o por flora mixta y su forma de presentación clínica suele ser subaguda (107), en ocasiones con un importante componente de toxicidad sistémica que simula la existencia de otras infecciones consuntivas o incluso la presencia de una neoplasia subyacente.

El **embolismo séptico pulmonar** constituye la única complicación infecciosa pulmonar con una relación causal directa con la adicción a drogas (105) y en algunas series constituye la complicación pulmonar más frecuente (102). Suele ser secundaria

a la existencia de una endocarditis de cavidades derechas, a una tromboflebitis séptica o por inoculación de material contaminado (7, 14, 25, 105). El gérmen causal más frecuente es *Staphylococcus aureus* y más raramente estreptococos beta-hemolíticos. El cuadro clínico se caracteriza por la presencia de fiebre con escalofríos, tos, expectoración hemoptoica y dolor torácico de características pleuríticas (7). La radiografía simple de tórax suele evidenciar la existencia de infiltrados pulmonares múltiples, de contornos redondeados, a menudo cavitados y en ocasiones migratorios, con el aspecto característico del denominado pulmón del «mainliner» (22, 34, 105). No obstante, la embolia séptica puede presentarse ocasionalmente como una imagen única de consolidación acompañada de adenopatías hiliares y mediastínicas que suelen desaparecer con el tratamiento antibiótico (100, 105). El diagnóstico etiológico puede realizarse por recuperación del microorganismo causal a través del hemocultivo y más raramente del cultivo de esputo. Desde el punto de vista terapéutico, debe considerarse la presencia de embolias sépticas pulmonares como indicación para el inicio del tratamiento de endocarditis, ya que éstas pueden ser su manifestación inicial (104) y sólo debe considerarse la modificación de la estrategia antibiótica una vez que se haya excluido de forma fehaciente la existencia de una endocarditis subyacente. Con un tratamiento correcto, el pronóstico de esta complicación suele ser favorable (105).

Los **abscesos pulmonares** y el **empiema pleural** pueden aparecer como complicaciones en la evolución de cualquiera de los procesos previamente mencionados. La existencia de un absceso pulmonar con un nivel hidroaéreo visible suele indicar la existencia de una comunicación del mismo con el espacio bronquial (105). La aparición de un absceso pulmonar es una complicación grave por cuanto puede plantear dificultades de esterilización y porque muestra tendencia a la cronicidad, lo cúal en ocasiones hace que se precise una lobectomía para su resolución definitiva (105). El empiema pleural puede producirse por extensión al espacio pleural de un proceso séptico pulmonar adyacente o por diseminación hematógena a partir de un foco séptico lejano (14, 34, 107). Se ha descrito la presencia de pioneumotórax en adictos por traumatismo directo al inyectarse en la vena yugular (101, 108). La presencia de colecciones supuradas pleurales hace necesario el drenaje quirúrgico junto con antibioterapia por vía sistémica.

Aunque no se dispone de datos sobre la incidencia y prevalencia reales de la **tuberculosis** en el colectivo de ADVP, es un hecho documentado que la tuberculosis pulmonar es más frecuente en los adictos (1, 5, 7, 109), extremo que ya se había descrito previamente a la aparición de la infección por VIH. No obstante y aunque se supone que la drogadicción en sí misma supone un factor de riesgo para la adquisición de una tuberculosis pulmonar, en la mayor susceptibilidad de los ADVP probablemente desempeñan también un papel favorecedor y facilitador las alteraciones de la inmunidad celular y ciertos factores ambientales, como una clase socioeconómica habitualmente baja, la marginación social, el hacinamiento, la nutrición inadecuada y el abuso de alcohol, factores todo ellos con amplia incidencia entre los ADVP (7, 109, 110). Las pautas de tratamiento, en ausencia de infección por VIH, no difieren en estos pacientes de las de la población no adicta.

2.5. Infecciones del Sístema Nervioso Central y oculares

Las infecciones del Sístema Nervioso Central (SNC) no inciden de modo especial en el colectivo de ADVP (111) y la complicación más frecuente, la meningitis no suele diferir tanto en su patogenia, como en su etiología, de la que se observa entre la población general (24). Sin embargo, algunos hechos relacionados con la adicción a drogas por vía parenteral contribuyen a la aparición de unas determinadas, aunque no exclusivas entidades, con unas connotaciones patogénicas propias y con un espectro etiológico diferente al que se presenta entre la población no adicta a drogas. En los adictos se han descrito **abscesos cerebrales y cerebelosos** (112), **meningitis bacterianas**, empiemas subdurales y abscesos epidurales craneales y espinales (24, 111, 113, 114).

Todos estos procesos tienen como base una mayor frecuencia de traumatismos craneoencefálicos y una mayor incidencia de bacteriemias y fungemias, aisladas o persistentes, producidas tanto por la continuada inoculación de material contaminado como por la existencia de focos sépticos lejanos al SNC, especialmente endocarditis infecciosa (111). Esta puede ser origen no sólo de bacteriemia sino también de embolos sépticos a partir de la fragmentación de las vegetaciones valvulares (24, 115-117). A través de ambos mecanismos (111), los microorganismos vulneran la integridad de la barrera hematoencefálica y pueden dar lugar a la aparición de abscesos cerebrales, cerebelosos (112), meningitis (118) o aneurismas micóticos (74, 119). No obstante, conviene distinguir estas complicaciones infecciosas potencialmente graves, de reacciones meníngeas que se acompañan de alteraciones citobioquímicas del LCR pero en las que los cultivos son negativos. Suelen presentarse en el curso de bacteriemias estafilocócicas con o sin endocarditis concomitante (34,116,119).

Aunque la vía hematógena es potencialmente la más importante para explicar la aparición de complicaciones infecciosas localizadas en el SNC, los microorganismos pueden también alcanzar el SNC por contigüidad, generalmente a partir de un foco de osteomielitis vertebral (120), como es el caso en los **abscesos epidurales espinales** . El gérmen que con mayor frecuencia da lugar a la aparición de abscesos espinales es *Staphylococcus aureus* (24, 121), si bien también se han involucrado como agentes etiológicos estreptococos, bacilos gram-negativos (121-123), *Mycobacterium tuberculosis* (76) y varias especies de hongos.

Los pacientes con abscesos epidurales espinales suelen presentarse con dolor local, generalmente asociados a fiebre, signos neurológicos de afectación radicular o medular y frecuentemente rígidez espinal (121, 122). Su localización suele corresponderse con la de las osteomielitis vertebrales. La radiología convencional de columna sólo aporta datos sugestivos en cuanto a la existencia de una osteomielitis subyacente en un 50% de los casos, cuando se trata de abscesos piógenos, mientras que suele evidenciar alteraciones en la mayoría de los casos de abscesos tuberculosos (121, 122). El diagnóstico puede hacerse por mielografía, que permitirá demostrar la presencia de la colección epidural, su localización y extensión (122). Sin embargo, actualmente se dispone de un método no invasivo, la resonancia nuclear

magnética, con una elevada sensibilidad para detectar colecciones a nivel epidural y que permite obviar la realización de la punción espinal, por lo que se considera la exploración de primera elección en caso de sospecha de absceso epidural espinal (122a).

El tratamiento de elección de esta complicación es neuroquirúrgico, en forma de una laminectomía, y es especialmente urgente cuando existen signos de compromiso neurológico (121, 122). La antibioterapia empírica debe iniciarse preoperatoriamente y debe necesariamente incluir una penicilina isoxazólica (cloxacilina) a la que puede asociarse un aminoglicósido (122). En pacientes con hipersensibilidad a la penicilina, la vancomicina y las fluoroquinolonas constituyen excelentes alternativas terapéuticas (99, 122).

Las **endoftalmitis bacterianas** (117, 124, 125), aunque se han descrito en ADVP, son mucho menos frecuentes que las causadas por *Candida* (126). A diferencia de la población no adicta, en la que la invasión del ojo por los microorganismos suele ser directa y generalmente secundaria a una intervención quirúrgica, la endoftalmitis en ADVP representa casi siempre una metástasis séptica a partir de un foco de infección lejano, en la que los microorganismos alcanzan el ojo por vía hematógena (127).

2.6. Enfermedades de transmisión sexual

La incidencia global de las enfermedades de transmisión sexual (ETS) ha experimentado un aumento continuado desde la década de los 60 y sólo ha iniciado un ligero declive en la década de los 80, probablemente en relación con los cambios en los hábitos sexuales de la población inducidos por la epidemia de infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Aunque existen múltiples causas para explicar este fenómeno, diversos estudios han detectado un incremento considerable de pacientes toxicómanos, entre aquellos que acuden a las clínicas especializadas en ETS. Aunque la adicción a drogas probablemente represente sólo un factor más que contribuye a este aumento de incidencia, las especiales connotaciones socioeconómicas del colectivo de adictos a drogas, especialmente en el caso no infrecuente en que la prostitución es la forma de financiar la drogradicción, hacen que esta población sea especialmente proclive a la adquisición de ETS. En este capítulo no consideraremos las ETS producidas por virus entéricos, ni la infección por VIH, que por su extensión y diferentes connotaciones epidemiológicas merecen un tratamiento distinto, y nos limitaremos a esbozar algunos datos recientes sobre la gonorrea y la lúes.

Paralelamente a la explosión en cuanto a incidencia que han experimentado otras ETS, en años recientes se ha observado un aumento en la incidencia de **gonorrea** causada por especies de *Neisseria gonorrhoeae* productoras de beta-lactamasa (128). Dicho incremento se ha relacionado con la promiscuidad sexual asociada a la utilización de drogas. Ello se ha documentado basándose en investigaciones epi-

demiológicas, que han demostrado un mismo serotipo de *N. gonorrhoeae* entre los pacientes adictos a drogas.

En otros estudios se ha identificado como factor de riesgo para la adquisición de una ETS, particularmente de **sífilis y gonorrea**, la drogadicción incrementándose el riesgo por la existencia simultánea de prostitución (129-133) o simplemente por el intercambio de favores sexuales a cambio de droga.

Al igual que ha ocurrido con la gonorrea, la **lúes** ha experimentado un reciente aumento de incidencia (129, 134). En múltiples estudios retrospectivos se ha puesto en evidencia la relación existente entre la drogaadicción y el aumento de la incidencia de sífilis (135).

A pesar de que las evidencias epidemiológicas existentes en el momento actual permiten establecer una asociación entre ETS y drogadicción, no puede inferirse de ésta la existencia de una relación causal entre ambos fenómenos. El hecho de que el aumento de incidencia de ETS se haya detectado también para aquellas drogas consideradas «legales» (como por ej. el alcohol) hace suponer que la drogaadicción, es al igual que el consumo de otras sustancias, únicamente un indicador de riesgo elevado.

Por otra parte, constituye un hecho bien establecido que en los individuos pertenecientes al colectivo de adictos a drogas confluyen múltiples factores de riesgo para la adquisición de ETS y por ello estos sujetos deben ser objeto de un amplio *screening* aunque no exista sospecha clínica alguna o no presenten manifestaciones clínicas aparentemente relacionadas con su actividad sexual.

En general se ha documentado una mayor prevalencia de seropositividad para el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), en aquellos pacientes que presentan evidencias serológicas de ETS vesiculoulcerativas. Por ello se admite que la existencia previa de algunas de estas ETS constituye un factor de riesgo añadido para la adquisición de la infección por el VIH (135a).

2.7. Enfermedades producidas por tóxinas bacterianas

2.7.1. Tétanos

La relación entre el tétanos y la adicción a drogas por vía parenteral se estableció por vez primera hace más de un siglo (104). En EEUU, los ADVP han constituido, durante mucho tiempo, el grupo de riesgo mayoritario para la adquisición de tétanos en determinados núcleos urbanos (104, 136). Sin embargo, en la actualidad la incidencia de tétanos entre los toxicómanos es baja y éstos representan sólo el 2% de los casos diagnosticados (137).En España la incidencia de tétanos asociado a drogadicción ha sido siempre baja (18), lo cual probablemente se debe a que un alto porcentaje de ADVP, porcentaje muy superior al de la población general, tiene tasas protectoras de anticuerpos y a que los ADVP de nuestro medio utilizan con poca frecuencia la vía subcutánea para la inyección (18, 138).

El tétanos es producido por la **tetanospasmina**, neurotoxina producida por *Clostridium tetani* a través de un mecanismo plásmido-dependiente (137). *Cl. tetani* es una bacteria anaerobia que libera la toxina por un mecanismo de lisis. La puerta de entrada en el sistema nervioso es la placa motora de las motoneuronas donde la tetanospamina se une fuertemente a los neurogangliósidos y una vez que la toxina es translocada al interior de la neurona, ya no es posible su neutralización. Este hecho resalta la importancia de la administración precoz de la antitoxina, la cual debe siempre administrarse previamente a la administración de antibióticos y a la limpieza quirúrgica de la herida, puesto que ambas medidas actúan inicialmente favoreciendo la liberación de la toxina (137).

Cuando la cantidad de neurotoxina es suficiente para pasar al torrente sanguíneo, ésta alcanza un número mayor de placas motoras y clínicamente se traduce por una menor duración del periodo de incubación y del periodo prodrómico así como por una mayor severidad de la enfermedad (137). Este mecanismo probablemente viene favorecido en los drogadictos por las venopunciones repetidas. Por otra parte, el foco colonizado por *Cl. tetani* es por lo general inaparente en estos pacientes.

Epidemiológicamente el tétanos entre los ADVP se caracteriza por una mayor incidencia entre los adictos de larga duración, entre aquellos que utilizan la vía subcutánea y entre las mujeres adictas, lo cual se explica por una mayor frecuencia de utilización de la vía subcutánea por parte de las mujeres y por poseer con menor frecuencia que los varones adictos una tasa de anticuerpos protectora (104). La utilización de quinina y de otros adulterantes produce una necrosis tóxica de los tejidos subcutáneos, con disminución de sus potenciales de oxidorreducción, creando las condiciones idóneas para la colonización por *Cl. tetani* (17).

El diagnóstico del tétanos es exclusivamente clínico. *Cl. tetani* no suele aislarse a partir del material de las heridas y cuando se consigue, su aislamiento no se considera diagnóstico (137). La presentación clínica en ADVP suele ser atípica y es característico que tras un breve periodo prodrómico, aparezca dolor y rígidez en cuello y espalda. El trismus aparece tardíamente, la fiebre suele ser constante y el deterioro del nivel de conciencia suele ser precoz (104).

El tratamiento descansa sobre tres pilares: neutralización precoz de la tetanospasmina que no haya alcanzado el sistema nervioso, eliminación del foco de colonización mediante limpieza quirúrgica de las heridas y tratamiento antibiótico con metronidazol o penicilina (137) y medidas de sostén, incluyendo sedación, relajación muscular, ventilación mecánica y tratamiento de las complicaciones, que constituyen la piedra angular de la terapéutica.

Todos los ADVP que utilizan la vía subcutánea o que presentan lesiones cutáneas deben recibir inmunización activa y pasiva y dado que existen casos de drogadictos que han presentado tétanos a pesar de tener niveles séricos protectores de anticuerpos (136, 137), está indicada la vacunación periódica, aproximadamente cada 10 años, de todos los ADVP. Puesto que el tétanos no confiere inmunidad, esta recomendación debe ser también válida para los que hayan sobrevivido a la enfermedad.

2.7.2. Botulismo

Aunque existe una clara y demostrada relación entre el botulismo y la adicción a drogas por vía parenteral, la incidencia de esta enfermedad entre la población adicta a drogas es anécdotica (139, 140). El botulismo de los ADVP es superponible al botulismo de las heridas o quirúrgico. Se produce por la colonización de las heridas de venopunción por las esporas de *Clostridium botulinum* que son ubicuas en el medio ambiente (140). Existe un caso descrito de botulismo asociado a la utilización intranasal de cocaína, con sinusitis maxilar secundaria, que fue probablemente el foco de colonización *Cl. botulinum* (140).

La patogenia de la enfermedad está mediada por las toxinas A y B que produce el clostridio, que actúan inhibiendo la liberción de acetilcolina en las sinapsis periféricas. El mecanismo de acción de estas toxinas sobre las vías colinérgicas del SNC no está aún aclarado. La enfermedad suele presentarse con una clínica de disfunción de los pares craneales (140), a la que posteriormente se añade parálisis descendente simétrica.

Ante la sospecha diagnóstica de botulismo, es imperativo realizar una inspección minuciosa de la superficie cutánea, realizando punción con aguja de cualquier lesión sospechosa y sembrando el material en medio anaerobio (140). También puede realizarse detección sérica de toxina, si ésta es una técnica disponible. Sin embargo, el diagnóstico es casi siempre clínico apoyado en la existencia de un LCR normal y de un electromiograma sugestivo (140).

La administración de antitoxina de forma precoz, a ser posible en las primeras 24 horas, resulta muy eficaz (139, 140). El tratamiento incluye también medidas de soporte similares a las expuestas para el tétanos.

2.7.3. Síndrome de shock tóxico

El síndrome del shock tóxico (SST) fue descrito por Todd en 1978 (141) como un cuadro clínico caracterizado por vómitos, diarrea, fiebre elevada, hipotensión y eritrodermia. Posteriormente suele complicarse con la aparición de shock e insuficiencia renal oligúrica o no oligúrica (142). Durante la convalescencia, la eritrodermia se torna descamativa. Analíticamente suele observarse hipoalbuminemia, alteración de la pruebas de función hepática, elevación de la creatínfosfoquinasa (CPK), trombopenia y datos analíticos de fallo renal agudo.

En 1980 se observó que esta entidad clínica afectaba de forma predominante a mujeres durante la menstruación (143) y algo más tarde se observó una relación epidemiológicamente significativa con el uso de determinados tampones (144). Con posterioridad el SST se ha observado en otros grupos de pacientes (145), así se vió que en aquéllos en los que su patogenia se relacionaba con heridas quirúrgicas, la aparición de los síntomas era más abrupta (145).

En 1982, Chapman *et al.* (146) describieron el primer caso en una paciente drogadicta que utilizaba la vía parenteral y observaron que la presentación era super-

ponible a la de los casos quirúrgicos. Este hecho se relacionó con la probable inoculación directa del estafilococo toxigénico o de la toxina preformada (156). El SST se ha relacionado con varias toxinas producidas por determinadas cepas de *Staphylococcus aureus* (142, 146, 147).

El tratamiento se basa en la administración de una penicilina isoxazólica por vía sistémica durante unos 10 días, así como en las medidas de sostén habituales para el shock, tales como aporte de volumen, corrección de los trastornos hidroelectrolíticos y drogas vasoactivas. El pronóstico de la enfemedad es por lo general benigno.

3. INFECCIONES CAUSADAS POR HONGOS

Los ADVP se hallan expuestos a un mayor riesgo para desarrollar infecciones micóticas graves (25, 115), hecho que se ha constatado especialmente en años recientes con un importante incremento de las infecciones por estos microorganismos en este colectivo de pacientes (24, 148-152). Prácticamente la totalidad de las infecciones micóticas en ADVP son debidas a las distintas especies del género *Candida,* pero también se han descrito infecciones producidas por *Aspergillus* y por otros hongos. Las infecciones micóticas que presentan otros grupos de pacientes de elevado riesgo, tales como los sometidos a tratamientos inmunosupresores, los tratados con antibioterapia de amplio espectro durante periodos de tiempo prolongados, los sometidos a cirugía torácica o abdominal extensa y los sometidos a nutrición parenteral total (153) suelen ser causadas casi de forma exclusiva por *Candida albicans,* mientras que el resto de especies del género tienen una responsabilidad etiológica muy limitada (154, 155).

La fuente de infección en pacientes pertenecientes a grupos de riesgo no adictos a drogas, suele ser endógena (156), generalmente a partir de la flora existente en el tracto gastrointestinal o en el árbol respiratorio (157). En los adictos el hongo penetra desde el exterior a través de la punción transcutánea, bien sea por contaminación de la droga, de sus disolventes (158) o adulterantes, o de las agujas y jeringuillas (159, 160). A este respecto, es conocida la frecuente contaminación de la heroína por distintas especies del género *Aspergillus* (161) y se ha demostrado la colonización por *Candida albicans* del endocarpo del limón (81) y de su jugo, donde por las características ácidas del medio prolifera rápidamente (148, 162, 163). El limón se ha utilizado prólijamente como disolvente de la heroína marrón (149), lo cúal explica la predominancia casi exclusiva de la candidiasis diseminada entre sus consumidores (149, 150, 160). En España los casos estudiados de candidiasis diseminada han sido producidos por *C. albicans* serotipo A y el 60% de ellos por el biotipo $15^{3/7}$ (164), que utiliza el citrato como fuente de energía. La contaminación del limón puede originarse a partir del propio adicto (158) puesto que gran parte de ellos son portadores asintomáticos de *Candida* en orofaringe, región perineal y periungueal (164). La vía de infección endógena a partir del árbol respiratorio o del tubo digestivo, tal como ocurre en la población de riesgo no adicta está poco documentada en ADVP.

3.1. Infecciones por especies del género *Candida*

Las infecciones por *Candida sp* entre los ADVP se habían descrito de forma esporádica, encuadrándose en uno de los siguientes tipos de presentaciones clínicas: endocarditis (51, 165, 166), osteomielitis-artritis (78) y endoftalmitis (167-172). Excepto en este último cuadro, las especies implicadas generalmente eran no-*albicans*. En 1980, se describió en Francia una nueva forma de infección por *Candida* en ADVP, la candidiasis diseminada (150, 173-176), producida por *C. albicans*, y que se caracteriza clínicamente por la asociación de lesiones cutáneas, anteriormente no descritas, osteoarticulares y oculares. Su aparición se relacionó con la introducción en el mercado de una heroína «marrón» de procedencia iraní y con el empleo de nuevos disolventes, especialmente, vinagre o limón. La candidiasis diseminada del adicto (CDA) es la forma clínica de infección por *Candida* con mayor relevancia en el momento actual y constituye la infección por hongos más común en nuestro país (24, 148, 152, 177-179).

A continuación pasaremos a revisar los diversos cuadros clínicos producidos por la infección por *Candida*, a excepción de la endocarditis, la cúal se revisa extensamente en el capítulo correspondiente.

3.1.1. Infección osteoarticular por Candida

La afección ostearticular aislada por hongos es muy frecuente en ADVP (72) y cuando aparece suele ser en el contexto de un CDA (149, 178). El primer caso documentado de IOA aislada por *Candida* se describió en 1971 (78). En la afección osteoarticular aislada las especies de *Candida* implicadas con mayor frecuencia son no *albicans* (181-185). Las localizaciones predominantes son la columna vertebral (72, 78, 184) y las grandes articulaciones (181-183). Cuando la IOA por *Candida* ocurre como en el contexto de una CDA, típicamente se afectan las articulaciones condrocostales (148, 178) y el agente etiológico es *Candida albicans*. En la candidiasis diseminada que acontece en otros grupos de riesgo, el agente responsable suele ser también *C. albicans* (155) pero la afección ósea aparece preferentemente en raquis, esternón, huesos largos y grandes articulaciones (186) predominando entre éstas las de las extremidades inferiores (187-189).

El diagnóstico etiológico suele establecerse por aislamiento del hongo a partir del cultivo del líquido sinovial o de la biopsia articular u ósea (72, 186). Con tratamiento antifúngico sistémico (190, 191) suelen obtenerse buenos resultados, pero en algunos casos es preciso un tratamiento médico-quirúrgico combinado. Aunque la dosis y la duración del tratamiento con anfotericina B no se hallan bien establecidas, se recomienda en general que éste se prolongue durante un periodo de tiempo suficiente para alcanzar una dosis total administrada de 1-1.5 gramos (151, 186), pudiéndose asociar 5-fluocitosina a la anfotericina. El fluconazol, aunque de reciente introducción y todavía con una limitada experiencia en su uso es un agente potencialmente útil para el tratamiento de la IOA por *Candida* (191a).

3.1.2. Endoftalmitis por Candida

En 1971 se comunicó por vez primera una endoftalmitis fúngica en un ADVP, aunque no se precisó el género (192) y en 1974 se describió la afección ocular por *Candida sp* (167).

Candida albicans es la especie responsable del mayor número de casos de endoftalmitis en todos los grupos de riesgo (155,193), aunque en ADVP también se han descrito infecciones simultáneas por dos hongos (194) y de etiología fúngico-bacteriana (81). Las manifestaciones clínicas y los hallazgos oftalmológicos son similares en todos los grupos de riesgo, si bien entre los no adictos son más frecuentes la fiebre y otros síntomas generales, la afección multiorgánica (155, 194) y la positividad de los hemocultivos. La endoftalmitis suele presentarse con dolor ocular difuso, visión borrosa, fotofobia, escotomas y disminución de la agudeza visual que puede llegar hasta la ceguera (194). En el examen oftalmoscópico, puede objetivarse afección coriorretiniana con grandes lesiones algodonosas (155, 193, 194) únicas o múltiples, uni o bilaterales y turbidez del humor vítreo. También pueden hallarse hemorrarias vítreas, papilitis y uveítis anterior (126, 169).

La complicación más frecuente de la endoftalmitis es el desarrollo de cicatrices coriorretinianas (194) y si éstas se sitúan cerca de la mácula, pueden ocasionar ceguera. También se ha descrito el desprendimiento de retina o la perforación del globo ocular (192, 193).

En fases avanzadas de la enfermedad debe efectuarse el diagnóstico diferencial con otras endoftalmitis micóticas (913). En fase más tempranas debe distinguirse de la retinopatía por talco, infartos retinianos, cuerpos citoides del lupus eritematoso sistémico y de otras coriorretinitis infecciosas (193).

El diagnóstico etiológico se obtiene por aislamiento del hongo a partir de los tejidos oculares, lo cúal puede conseguirse mediante punción-aspiración de la cámara anterior del ojo (193) aunque ésta sólo debe practicarse cuando exista una gran afección de esta cámara, punción-aspiración vítrea (167, 171, 195) aunque los resultados en animales de experimentación son poco alentadores y finalmente, mediante vitrectomía *pars plana* (152, 169), método con la mayor rentabilidad diagnóstica. La vitrectomía además puede ser útil desde el punto de vista terapéutico, aunque no está exenta de complicaciones potencialmente graves, por lo que sus indicaciones deben ser muy precisas.

El tratamiento de la endoftalmitis no está bien establecido y generalmente se recomienda la utilización de anfotericina B (190, 191) asociada o no a 5-fluocitosina (126, 155). Recientemente se han obtenido resultados favorables con el empleo asociado de miconazol y 5-fluocitosina y también con la utilización de fluconazol (191a, 196). También se ha demostrado útil el ketoconazol (149), aunque su uso se recomienda únicamente en casos menos graves como la episcleritis aislada, cuando las lesiones coroideas son pequeñas y alejadas de la mácula y en todo caso bajo una estrecha vigilancia. La vitrectomía *pars plana* (169) con inyección intravítrea de anfotericina B (170) es un método terapéutico útil, aunque no está exenta de complicaciones potencialmente graves, (126, 197-199) por lo que debe ser reservada para

situaciones en que exista afección vítrea extrema, o cuando la afección vítrea sea severa y de etiología incierta o también en casos de enfermedad progresiva a pesar de un tratamiento médico adecuado (193).

3.1.3. Candidiasis diseminada del ADVP

La candidiasis diseminada del ADVP (CDA) está causada por *Candida albicans* (24, 149) y se caracteriza clínicamente por la asociación de lesiones cutáneas, oculares y osteoarticulares (151, 160). Su incidencia es mayor en primavera y verano (149, 174), al verse favorecido el crecimiento del hongo por la temperatura ambiente (81).

Clínicamente se distinguen dos fases, una inicial o fase febril autolimitada (149,200) que se inicia de 3 a 8 horas después de la inyección del inóculo. Esta fase se prolonga durante unos tres días (149) y se caracteriza por la presencia de fiebre, escalofríos, sudoración, cefalea difusa, artromialgias y a veces ictericia (151, 162). La segunda fase se presenta tras un periodo variable de tiempo que oscila de uno a siete días y en ella pueden ya detectarse las manifestaciones cutáneas, oculares y osteoarticulares. Estas manifestaciones suelen aparecer en el orden enumerado (149, 174, 177, 201), separadas por un lapso de tiempo que puede oscilar desde días a meses. Sin embargo, no es rara la presentación aislada de alguna manifestación o bien de distintas combinaciones de las mismas o en otro orden al que se ha descrito previamente (126, 149, 151, 160, 178).

La **afección cutánea** de la CDA aparece en más del 90 % de los pacientes (149, 152, 202) y suele ser la de aparición más precoz. Las lesiones se localizan preferentemente en el cuero cabelludo, y en menor medida en otras zonas pilosas como barba, axila y pubis (149). Pueden presentarse en forma de nódulos, pústulas dolorosas o foliculitis (179). La formación de nódulos es más frecuente cuando las lesiones afectan al cuero cabelludo (160), mientras que las pústulas y la foliculitis aparecen cuando la afección cutánea involucra a otras zonas pilosas. Las lesiones pueden presentar involución espontánea (149, 179). El diagnóstico puede realizarse mediante la tinción de las lesiones con PAS o con metenamina argéntica, lo que permitirá observar al microscopio la invasión del folículo piloso por cándidas y pseudohifas (149, 151, 179). También puede aislarse *C. albicans* del pus que drena de las pústulas si se cultiva en medios de cultivo adecuados (201). En otros grupos de riesgo distintos a los ADVP, la afección cutánea es excepcional (155, 203-205) y cuando aparece la especie patógena implicada suele ser *Candida tropicalis* (206-210).

La **afección ocular** de la CDA es la que reviste mayor gravedad por el riesgo de ceguera permanente que conlleva. Suele ir precedida por la afección cutánea (149), asociándose en la mitad de los casos a lesiones osteoarticulares (202). A diferencia de la población no adicta, la afección ocular en ADVP suele ser unilateral (149, 152) y se presenta con mayor frecuencia como coriorretinitis (126, 149, 151, 162) y menos frecuentemente como episcleritis, uveitis anterior, hialinitis o panoftalmitis.

La **afección osteoarticular** aparece en la cuarta parte de los casos de CDA y se ha descrito con mayor frecuencia en las series nacionales (146, 152, 211, 212). Suele

ser precedida por las otras manifestaciones si bien puede también asociarse a ellas o presentarse de modo aislado. Se ha observado que afecta con mayor frecuencia a las articulaciones condrocostales y más raramente a la columna vertebral y son excepcionales otras localizaciones (149, 151, 213). Frecuentemente se presenta como una tumoración ligeramente dolorosa, de varios centímetros de diámetro, a nivel de una articulación condrocostal (149, 178) sin evidenciarse otros signos flogóticos o siendo éstos mínimos. En ocasiones, la tumoración fistuliza y puede aislarse *Candida* del pus drenado (178, 214). La grammagrafía con Ga^{67} puede ser útil para demostrar la captación anormal del isótopo a nivel articular, mientras que si se utiliza Tc^{99} sólo se observan alteraciones si existe también afección ósea concomitante (213, 215). El diagnóstico diferencial debe realizarse con la tuberculosis costal (216) y con otras infecciones bacterianas que pueden cursar de forma indolente, sobre todo aquellas producidas por *Pseudomonas aeruginosa* (217, 218).

En la CDA se han descrito **otras manifestaciones**, como algunos casos de endocarditis en pacientes con cardiopatía subyacente (152, 211), afección pleuropulmonar descrita en los primeros casos aparecidos en Francia (174) y alteraciones hepáticas en forma de hepatitis que se han atribuido a la candidemina (151, 162, 163).

El **diagnóstico de CDA** debe siempre sospecharse en ADVP que consuman habitualmente heroína marrón y que presenten lesiones cutáneas, coriorretinitis o tumoraciones condrocostales. El diagnóstico es muy probable cuando se presentan las tres manifestaciones asociadas (149, 151, 159, 162, 178). El diagnóstico definitivo se establece por el aislamiento de *C. albicans* a partir del hemocultivo, aspirado de lesiones cutáneas, muestras del humor vítreo o biópsia osteoarticular, métodos con los que se consigue el aislamiento en un 40% al 100% de los casos (202). El mayor rendimiento diagnóstico se obtiene a partir del cultivo del material procedente de las lesiones cutáneas que permite el aislamiento en un 50-100% (151, 162, 179). La técnica diagnóstica menos rentable es el hemocultivo que únicamente es positivo si se realiza durante la fase febril inicial de la enfermedad (149, 152, 177, 211). La introducción de nuevos sistemas de hemocultivos como el de lisis y centrifugación y el método BACTEC de detección radiométrica han permitido una mejora del rendimiento diagnóstico de esta técnica (219). La vitrectomía consigue el aislamiento del gérmen en el 33% al 85% de los casos (178, 211). Se han detectado títulos elevados de anticuerpos contra *C. albicans* en el curso de la CDA (126, 162, 201) y algunos métodos serológicos como la CIE y el ELISA parecen ofrecer buenas perspectivas diagnósticas. Sin embargo, su realización es compleja y hasta ahora únicamente se han empleado en unos pocos casos.

El **tratamiento de la CDA** depende de la manifestación o manifestaciones presentes. La afección ocular debe tratarse según lo comentado para la endoftalmitis aislada. La afección cutánea puede tratarse con ketoconazol (149, 179) y se ha sugerido que su utilización puede prevenir el desarrollo de futuras lesiones oculares u osteoarticulares (220). En la afección condrocostal aislada puede utilizarse ketoconazol (214, 221), reservando la cirugía para los casos con mala respuesta al tratamiento médico (151, 174, 222). Cuando la afección condrocostal es múltiple o existen otros focos de afección osteoarticular, se recomienda el empleo de anfotericina B (148, 202) asociada o no a 5-fluocitosina o ketoconazol (149). La utilización

aislada del fluconazol para el tratamiento de la candidiasis diseminada ha obtenido excelentes resultados tanto en pacientes con infección concomitante por VIH como en su ausencia (191a).

La **mortalidad de la CDA** es casi nula, en general menor del 0.5% (24, 202). El pronóstico depende de la existencia de lesiones oculares, puesto que se produce una disminución de la agudeza visual hasta en el 60% de los casos en que éstas se hallan presentes (211), llegando en algunos casos incluso hasta la ceguera. Así pues, la agresividad del tratamiento se decide en virtud del tipo de manifestaciones que presente el paciente. En este contexto, debe tenerse en cuenta que la CDA tiene un curso extremadamente variable (148), y se ha descrito la involución espontánea hasta en un 30% de lesiones cutáneas (149, 179), así como en algunos casos de tumoraciones condrocostales (178) y en algunos casos de episcleritis (148, 151, 162).

3.2. Infecciones por Aspergillus y otros hongos

Las infecciones micóticas excluyendo las causadas por hongos del género *Candida* son muy infrecuentes en ADVP, y las más importantes son las causadas por hongos del género *Aspergillus*. La infección por *Aspergillus* en los grupos de riesgo de pacientes no adictos a drogas suele ser de adquisición nosocomial, de procedencia endógena y da lugar a afección multiorgánica con participación pulmonar prácticamente de forma constante (153, 154, 223). En el ADVP, como ya se ha comentado previamente, la infección es de origen exógeno, por inyección de heroína contaminada y las lesiones producidas suelen ser únicas. Se han descrito algunos casos de endoftalmitis (190, 192, 224-226), de afección del SNC (227-231) y de forma anecdótica, osteomielitis (232), infecciones articulares (233) y renales (234, 235).

Los hallazgos clínicos y oftalmoscópicos de la afección ocular por *Aspergillus* no difieren sustancialmente de los producidos por la infección ocular por *C. albicans* (193). El diagnóstico micológico se realiza por identificación del hongo a partir del cultivo de humor vítreo o a partir del ojo enucleado. El mal pronóstico de la infección ocular por *Aspergillus* obliga a un tratamiento inicial muy agresivo, con vitrectomía *pars plana* y anfotericina B intravítrea y por vía sistémica, continuándose posteriormente con inyecciones subconjuntivales (226, 236) y 5-fluocitosina.

La afección del SNC por *Aspergillus* en ADVP es muy infrecuente y hasta 1986 únicamente se habían descrito seis casos. Habitualmente la aspergilosis del SNC cursa con afección meníngea y ventricular aunque también se ha descrito la formación de abscesos que es, por otra parte, la forma más frecuente de presentación en otros grupos de riesgo (154, 223). La evolución suele ser tórpida, presentándose como una meningitis crónica con afección de pares craneales. El estudio del LCR (231) suele mostrar una pleocitosis polimorfonuclear con más de 1000 células/mm 3 , y marcadas hipoglicorraquia e hiperproteinorraquia. La tinción de Gram y el cultivo del LCR suelen ser negativos, lo que hace que el diagnóstico *pre-mortem* sea muy difícil y por ello es recomendable obtener muestras repetidas de LCR en las que practicar tests de diagnóstico serológico y si se cree preciso pueden practicarse exploraciones más agresivas (153). El tratamiento se basa en la utilización de anfotericina B sistémica

e intratecal y/o intraventricular a la que pueden asociarse otros antifúngicos (190, 191). La mortalidad es extremadamente elevada, sobre todo por la dificultad para llegar al diagnóstico, pero además también por la pobre respuesta al tratamiento.

Se han descrito casos aislados de afección ocular (195, 224), osteoarticular (237) y endocárdica (166, 237-239) por otros hongos. Merecen ser mencionados los seis casos de mucormicosis del SNC (111, 235, 240-243) que se diferencian del cuadro rinocerebral típico (153) de los pacientes diabéticos o afectos de neoplasias hematológicas, tanto por su presentación clínica en forma de abscesos cerebrales, como por el origen exógeno de la infección, generalmente a partir de material de inyección contaminado por el hongo que subsecuentemente alcanza el SNC por vía hematógena.

4. INFECCIONES CAUSADAS POR PROTOZOOS

Paludismo

El paludismo constituye en la actualidad una complicación infecciosa infrecuente en los ADVP. Sin embargo, la transmisión de la infestación por plasmodios entre los miembros de este colectivo, debido al uso compartido de jeringuillas y agujas con algún adicto que ha residido o es originario de una zona endémica, es un hecho bien documentado en la literatura (5, 244). Debido a ello, a menudo el paludismo en ADVP se ha presentado en forma de brotes epidémicos (245).

El primer caso de paludismo en un ADVP se describió en Alejandría (Egipto) en 1929 (246). En los años treinta se produjo en Nueva York una epidemia con más de 200 casos con una mortalidad aproximada del 60% (25). En años posteriores, se constató una considerable disminución del número de casos comunicados, hecho que se atribuyó a la generalización del uso de la quinina como adulterante de la heroína (25, 247). En nuestro país, únicamente se ha registrado un brote epidémico que tuvo lugar en Madrid en 1984, en el que al menos siete adictos contrajeron paludismo por *Plasmodium vivax* a partir de un caso índice, que era un adicto habitualmente residente en Guinea Ecuatorial (248, 249).

Tradicionalmente, los casos de malaria que acontecían en ADVP eran casi siempre debidos a *Plasmodium falciparum* (14). Sin embargo, en las últimas dos décadas se han comunicado casos causados por *Plasmodium vivax* con cierta periodicidad (5, 247). Se ha sugerido que la infestación por *Pl. vivax* viene favorecida por el hecho de que en estos casos la fase exoeritrocítica (preclínica) puede durar hasta 2 años, frente a un período medio de unos dos meses para *Pl. falciparum*. Así pues, la transmisión de *Pl. vivax* desde un caso índice a otros ADVP con los que comparte el material de inyección, se ve facilitado por esta prolongada fase preclínica (247).

En el paludismo causado por *Plasmodium malariae*, la fase exoeritrocítica finaliza una vez que los merozoitos hepáticos han sido liberados. Sin embargo, en el causado por *Plasmodium vivax* persisten formas del parásito en el hígado (hipnozoitos he-

páticos) que van a dar lugar a nuevos episodios de invasión del torrente sanguíneo días o años más tarde (250). Este hecho tiene importancia capital a la hora de diseñar la estrategia terapéutica. Por ello, el tratamiento del paludismo causado por *Plasmodium malariae* se encaminará fundamentalmente a la eliminación de los esquizontes eritrocitarios, mientras que en los casos debidos a *Pl. vivax* habrá que añadir al tratamiento un esquizontícida hístico (250). Junto con las medidas terapéuticas apropiadas, resulta de extremo interés la identificación del caso índice, dato del cuál puede deducirse la probabilidad de que el paciente se halle afecto de un paludismo por *Plasmodium* resistente a cloroquina (251). Ante esta posibilidad, algunos autores recomiendan iniciar el tratamiento empírico del paludismo en ADVP, sobre todo en aquéllos que presentan parasitemias elevadas, con una pauta para paludismo resistente a cloroquina (244, 250, 251).

En el caso de *Plasmodium falciparum* cloroquina-sensible, obviamente se utilizará ésta en el tratamiento y en caso de resistencia a la cloroquina, el tratamiento debe incluir quinina y mefloquina o sulfadoxina y pirimetamina (244, 250, 251). Para el paludismo por *Pl. vivax*, el tratamiento inicial se efectúa con cloroquina para posteriormente añadir primaquina (244, 247, 250).

Desde la aparición de la epidemia de infección por VIH, se ha constatado una disminución del hábito de compartir jeringuillas y consecuentemente han disminuido los casos descritos de paludismo relacionado con la adicción a drogas por vía parenteral que en la actualidad constituyen una rareza en la literatura médica.

5. INFECCIONES CAUSADAS POR VIRUS

Infecciones por HTLV-I y HTLV-II

Aunque las infecciones por virus, especialmente por retrovirus y por los denominados virus hepatotropos son discutidas de forma detallada en otros capítulos, en este apartado se comentarán de forma sucinta las evidencias y sobre todo los interrogantes existentes actualmente sobre las infecciones por otros miembros de la familia de los retrovirus en los adictos a drogas.

Los virus linfotrópicos T humanos I y II (HTLV-I y HTLV-II) son retrovirus tipo C que inducen la proliferación e inmortalizan las células T humanas, al contrario que el VIH que causa su destrucción. Al igual que el VIH, estos retrovirus humanos pueden transmitirse por vía sexual, parenteral y vertical.

El HTLV-I se asocia a un trastorno neurológico denominado paraparesia tropical espástica y con el linfoma/leucemia de células T del adulto. Este se caracteriza por la aparición de adenopatías, lesiones óseas líticas, afección cutánea, hepatosplenomegalia e hipercalcemia (252-254). Su pronóstico es fatal a corto plazo sin que hasta el momento actual su curso sea modificable por quimioterapia (255, 256).

La infección por HTLV-II se halla asociada con la leucemia de células peludas atípica y en pacientes adictos a drogas, se ha asociado a infecciones estafilocócicas,

particularmente aquéllas que afectan a planos profundos de la piel y partes blandas (1).

En estudios de seroprevalencia llevados a cabo en EE.UU., se ha observado que la tasa de seropositividad para HTLV-I y HTLV-II en ADVP, oscila entre el 6% y el 9% para el primero y sobre un 18% para el segundo. Además, se ha demostrado que la tasa de seropositividad aumenta con la edad y con la duración de la drogadicción y así aproximadamente el 50% de los ADVP con más de 45 años, presentan seropositividad para HTLV-I o HTLV-II (257-259), tasas de seroprevalencia que en algunas localizaciones superan ampliamente a las del VIH.

No obstante existen numerosos interrogantes sin resolver respecto a la significación de la infección por estos retrovirus, algunos tan importantes como cuál es la historia natural y la importancia clínica de la infección, la posibilidad de interacción con otros retrovirus humanos e incluso desde un punto de vista diagnóstico, la posibilidad de reactividad cruzada con otros tests para la detección de anticuerpos frente a otros retrovirus.

BIBLIOGRAFIA

1. Haverkos HW, Lange WR. Serious infections other than human immunodeficiency virus among intravenous drug abusers. J Infect Dis, 161:894-902, 1990.
2. Scheidegger C, Zimmerli W. Infectious complications in drug addicts: seven-year review of 269 hospitalized narcotic abusers in Switzerland. Rev Infect Dis, 11:486-493, 1989.
3. Hussey HH, Katz S. Infections resulting from narcotic addiction: report of 102 cases. Am J Med, 9:186-193, 1950.
4. White AG. Medical disorders in drug addicts: 200 consecutive admissions. JAMA, 128:309-313, 1973.
5. Cherubin Ch E. The medical sequelae of narcotic addiction. Ann Intern Med, 67:23-33, 1967.
6. Lerner AM, Oerther FJ. Characteristics and sequelae of paregoris abuse. Ann Intern Med, 65:1019-1030, 1966.
7. Simberkoff MS. Infections in parenteral narcotic and drug abusers. En: Infections in the abnormal host. Griego MH (ed), pp 508-520. Yorke Medical Books. New York, 1980.
8. Orangio GR, Pitlick SD, Della Lata et al. Soft tissue infections in parenteral drug abusers. Ann Surg, 199: 97-100, 1984.
9. Levine DP, Crane LR, Zervos MJ. Bacteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center II. Infectious endocarditis: a prospective comparative study. Rev Infect Dis, 8: 374-396, 1986.
10. Vollum DI. Skin lesions in drug addicts. Br Med J, 2: 647-650, 1970.
11. Biderman Ph, Hiatt JR. Management of soft tissue infections of the upper extremitie in parenteral drug abusers. Am J Surg, 154: 526-528, 1987.
12. Moser RH. Heroin addiction. JAMA, 230: 728-731, 1974.
13. Young AW, Rosenberg FR. Cutaneous stigmas of heroin addiction. Arch Dermatol, 104: 80-86, 1971.
14. Briggs JH, McKerron CG, Souhami RL, Taylor DJE, Andrews H. Severe systemic infections complicating «mainline» heroin addiction. Lancet 2: 1227-1231, 1967.
15. Minkin W, Cohen HJ. Dermatologic complications of heroin addiction. N Engl J Med 277: 473-475, 1967.
16. Posner NI, Guill MA. Cutaneous foreign body granulomas associated with intravenous drug abuse. J Am Acad Dermatol 13: 869-872, 1985.
17. Joseph WL, Geelhoed GW. Surgical sequelae of drug abuse. Surg Gynecol Obst 139: 749-755, 1974.
18. Nogue A. Infeccions bacterianes en heroinomans. An Med (Barc) 74:.23-26, 1988.
19. Rosen VJ. Cutaneous manifestations of drug abuse by parenteral injections. Am J Dermatol 7: 79-83, 1985.

20. Padilla RS, Becker LE, Hoffman H, Long G. Cutaneous and venous complications of pentazocine abuse. Arch Dermatol 115: 975-977, 1979.
21. Showalter CV. Ts and Blues. Abuse of pentazocine and triplennamine. JAMA 244: 1224-1225, 1980.
22. Dobkin JF. Infections in parenteral drug abusers. En: Principles and practice of infectious diseases. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE Jr (eds). Third ed., pp 2276-2279. Churchill Livingstone. New York, 1990.
23. Jacobson JM, Hirschman SZ. Necrotizing fasciitis complicating intravenous drug abuse. Arch Intern Med 142: 634-635, 1982.
24. Grupo de Trabajo para el Estudio de las Infecciones en Drogadictos. Estudio multicéntrico de las complicaciones infecciosas en adictos a drogas por vía parenteral en España: análisis de 6.481 casos (1977-1986). Enf Infec Microbiol Clín 6: 483-487, 1988.
25. Louria DB, Hensle T. The major medical complications of heroin addiction. Ann Intern Med 67: 1-22, 1967.
26. Müller F, Von Graevenitz A, Ferber T. *Streptococcus milleri* subcutaneous abscesses in drug addicts. Infection 3: 201, 1987.
27. Meislin HW, Lerner SA, Graves MH, et al. Anaerobic and aerobic bacteriology and outpatient management. Ann Intern Med 87: 145-149, 1977.
28. Becker CH E. Medical complications of drug abuse. Adv Intern Med 24: 183-208, 1979.
29. Espíritu MB, Medina JE. Complications of heroin injections of the neck. Laryngoscope 90: 1111-1119,1980.
30. Merhar GL, Colley DP, Clark RA, Herwing SR. Computed tomographic demonstration of cervical abscess and jugular vein thrombosis. A complication of intravenous drug abuse in the neck. Arch Otolaryngol 107: 313-315, 1981.
31. Somers WJ, Lowe FC. Localized gangrene of the scrotum and penis: a complication of heroin injection into the femoral vessels. J Urol 136: 111-113, 1986.
32. Alguire PC. Necrotizing cellulitis of the scrotum: a new complication of heroin addiction. Cutis 34: 93-95, 1984.
33. Ortega J, Prieto S, Rodríguez J, Paylos J. Secuelas médicas graves en adictos a la heroína. Med Clín (Barc.) 76: 206-210, 1981.
34. Murray HW. Infections in drug abusers. En: Principles and practice of infectious diseases. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE Jr (eds), pp 1662-1667. John Wiley and Sons. New York, 1985.
35. Ramsey RG, Gunnar RM, Tobin JR. Endocarditis in the drug addict. Am J Cardiol 25: 608-618, 1970.
36. Bayer AS. Staphylococcal bacteremia and endocarditis. Arch Intern Med 142: 1169-1177, 1982.
37. Majesky JA, Alexander JW. Early diagnosis, nutritional support, and immediate extensive debridement improve survival in necrotizing fasciitis. Am J Surg 145: 784-787, 1983.
38. Weinberg G, Pasternak BM. Upper-extremity suppurative thrombophlebitis and septic pulmonary emboli. JAMA 240: 1519, 1978.
39. Bayer AS, Lam K, Ginzton L, Norman D, Chiu CY, Ward JI. *Staphylococcus aureus* bacteremia. Clinical, serological, and echocardiographic findings in patients with and without endocarditis. Arch Intern Med 147: 457-462, 1987.
40. Force L, Verdaguer A, García A, Barrufet P, Molina L, Drobnic L. Endocarditis infecciosa en adictos. Presentación de 21 casos. Rev Clín Esp 176: 221-226, 1985.
41. Miro JM, Gatell JM, Mensa J, Moreno A, García San Miguel J. Flebitis séptica o endocarditis en heroinómanos. Med Clín (Barc.) 77: 261, 1981.
42. Scheld WM, Sande MA. Endocarditis and intravascular infections. En: Principles and practice of infectious diseases. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE Jr (eds), pp 670-706. Third ed. Churchill Livingstone. New York, 1990.
43. McIlroy MA, Redoy D, Markowitz N, Saravolatz LD. Infected false aneurysms of the femoral artery in intravenous drug addicts. Rev Infect Dis 2: 578-585, 1989.
44. Feldman AJ, Berguer R. Management of infected aneurysm of the groin secondary to drug abuse. Surg Gynecol Obst 157: 519-522, 1983.
45. Shetty PC, Krasicky GA, Sharma RP, Vemuri BR, Burke MM. Mycotic aneurysms in intravenous drug abuser: the utility of intravenous digital substraction angiography. Radiology 155: 319-321, 1985.
46. Wright CH, Thomas ML, Young AE. Computed tomography in evaluation of a femoral aneurysm. Radiology 134: 404, 1981.
47. Crane LR, Levine DP, Zervos MJ, Cummings G. Bacteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center. I. Microbiology, epidemiology, risk factors, and empiric therapy. Rev Infect Dis 8: 364-373, 1986.
48. Barg NL, Kish MA, Kauffman CA, Supena RB. Group A streptococcal bacteremia in intravenous drug abusers. Am J Med 78: 569-574, 1985.
49. Shekar R, Rice TW, Zuerdt CH, Kallick CA. Outbreak of endocarditis caused by *Pseudomonas aeruginosa* serotype O11 among pentazocine and tripelennamine abusers in Chicago. J Infect Dis 151: 203-208, 1985.
50. Sheagren JN. Endocarditis complicating parenteral drug abuse. En: Current clinical topics in infectious diseases. Remington JS, Swartz MN (eds), pp 211-233. Vol. 2. McGraw-Hill BC. New York, 1981.

51. Reisberg BE. Infective endocarditis in the narcotic addict. Prog Cardiovasc Dis 22: 193-204, 1979.
52. Silpa M, Dangelo J. *Eikenella corrodens* infections in drug abusers. Ann Intern Med 92: 871, 1980.
53. Weller PF, Nicholson A, Braslow N. The spectrum of *Bacillus* bacteremias in heroin addicts. Arch Intern Med 139: 293-294, 1979.
54. Chandrasekar PH, Molinari JA. *Corynebacterium hemolyticum* bacteremia with fatal neurologic complication in an intravenous drug addict. Am J Med 82: 638-640, 1987.
55. Marantz PR, Linzer M, Feiner CJ, Feinstein SA, Kozin AM, Friedland GH. Inability to predict diagnosis in febrile intravenous drug abusers. Ann Intern Med 106: 823-828, 1987.
56. Borow KM, Alpert JS, Pennington J. Transient *Pseudomonas* bacteremia in a heroin addict: resemblance to right-sided endocarditis. JAMA 240: 560-561, 1978.
57. Fry DE, Richardson JD, Flin LM. Occult splenic abscess: an unrecognized complication of heroin abuse. Surgery 84: 650-654, 1978.
58. Haber SW, Perlino CA. Splenic abscess caused by *Fusobacterium nucleatum*. Ann Intern Med 110: 948, 1989.
59. Steigbigel NM. Diagnosis and management of septic arthritis. Curr Clin Topics Infect Dis: 1-29, 1983.
60. Brancs MA, Gatell JM, Guañabens N, et al. Estudio prospectivo de las artritis sépticas en un hospital general. Comparación de distintos grupos de riesgo y valoración de una pauta médico-quirúrgica preestablecida. Med Clín (Barc.) 87: 45-48, 1986.
61. Ang-Fonte GZ, Rozgoril MB, Thompson GR. Changes in non gonococcal septic arthritis: drug abuse and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. Arthritis Rheum 28: 210-213, 1985.
62. Brancs MA. Artritis sépticas. Rev Esp Reumatol 14: 30-37, 1987.
63. Guerrero A, Romero J, Buzon L, Erice A, Bouza E. Patología grave en el drogadicto. Med Clín (Barc.) 81: 787, 1983.
64. Mir JM, Gatell JM, Moreno MA, et al. Osteomielitis hematógena y artritis séptica en drogadictos. Med Clín (Barc.) 80: 232-233, 1983.
65. Cardellach F, Agust F Jr, Ingelmo M, et al. Sacroileítis piogénica: presentación de siete casos. Med Clín (Barc.) 80: 438-442, 1983.
66. Force L, Verdaguer A, Barrufet P, Leal C, Drobnic L. Infecciones osteoarticulares en heroinómanos. Med Clín (Barc.) 81: 321-322, 1983.
67. Goldenberg DL, Reed JI. Bacterial arthritis. N Engl J Med 312: 764-771, 1985.
67a Rozadilla A, Nolla JM, Mateo L, del Blanco J, Valverde J, Roig D. Artritis séptica inducida por gérmenes piógenos en pacientes sin adicción a drogas por vía parenteral. Med Clín (Barc.) 1992; 98:527-530.
68. Cooper C, Cawley MID. Bacterial arthritis in an English health district: a 10 year review. Ann Rheum Dis 41: 458-463, 1986.
69. Lohr KM. Rheumatic manifestations of diseases associated with substance abuse. Sem Arthritis Rheum 2: 90-111, 1987.
70. Light RW, Dunham TR. Vertebral osteomyelitis due to *Pseudomonas* in the occasional heroin user. JAMA 228: 1272, 1974.
71. Bayer AS, Chow AN, Louie JS, Guze LB. Sternoclavicular pyoarthrosis due to gram-negative bacilli. Report of eight cases. Arch Intern Med 137: 1036-1040, 1977.
72. Roca RP, Yoshikawa TT. Primary skeletal infections in heroin users. A clinical characterization, diagnosis and therapy. Clin Orthpaed 144: 238-248, 1979.
73. Mintz L, Mollet GH. *Serratia* vertebral osteomyelitis in narcotic addicts. Ann Intern Med 83: 668-669, 1975.
73a Oh I. *Serratia marcescens* arthritis in heroin addicts. Clin Orthop 122: 228-230, 1977.
74. Chandrasekar PH, Narula AP. Bone and joint infections in intravenous drug abusers. Rev Infect Dis 8: 904-911, 1986.
75. Monteagudo J, López Longo FJ, Carreño L. Artritis sépticas primarias en heroinómanos. Rev Clín Esp 174: 169-173, 1984.
76. Forlenza SW, Axelrod JL, Grieco MH. Potts disease in heroin addicts. JAMA 241: 379-380, 1980.
77. Cobostoro LA, Rodríguez J, Rodríguez JA. Espondilitis candidiásica: a propósito de un caso. Rev Esp Reumatol 14: 122-123, 1987.
78. Holzman RS, Bishko F. Ostemyelitis in heroin addicts. Ann Intern Med 75: 693-696, 1971.
79. Sequeira W, Jones E, Siegel ME, Lorenz M, Kallick C. Pyogenic infections of the pubic symphysis. Ann Intern Med 96: 604-606, 1982.
80. Kurtzman RS. Complications of narcotic addiction. Radiology 96: 23-30, 1970.
81. Muiños SJ, Ventin M, Muiños A, Barraquer Rl. Infecciones endooculares en drogadictos. En: Infecciones Oculares. Asociación Catalana de Oftalmología. Ed. JIMS. Barcelona, 1987.
82. Gatell JM, Miró JM, Mensa J, et al. Endocarditis infecciosa en drogadictos. Presentación de 25 casos procedentes del área de Barcelona. Med Clín (Barc.) 80: 293-299, 1983.
83. Sádaba F, Santamaría JM, Miguel F, Carrasco J, Alayo A, Bustamante V. Artritis séptica en drogadictos. Med Clín (Barc.) 81: 186, 1983.
84. Tindel JR, Crowder JG. Septic arthritis due to *Pseudomonas aeruginosa*. JAMA 218: 559-561, 1971.
85. GORDON G, Kabins SA. Pyogenic sacroileitis. Am J Med 69: 50-56, 1980.

86. Lewis R, Gorbach S, Altner P. Spinal *Pseudomonas* chondrosteomyelitis in heroin users. N Engl J Med 286: 1303, 1972.
87. Goldin RH, Chow AW, Edwards JE Jr, Louise JS, Guze LB. Sternoclavicular septic arthritis in heroin users. N Engl J Med 289: 616-618, 1973.
88. Miskew DBW, Lorenz MA, Pearson RL, Oankovich AM. *Pseudomonas aeruginosa* bone and joint infection in drug abusers. J Bone Joint Surg 65: 829-832, 1983.
89. Jabbari B, Pierce JF. Spinal cord compression due to *Pseudomonas abscess* in a heroin addict. Neurology (NY) 27: 1034-1037, 1977.
90. Pollack M. *Pseudomonas aeruginosa*. En: Principles and practice of infectious diseases. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE Jr (eds), pp 1675-1691. Third ed. Churchill Livingstone. New York, 1990.
91. Kido D, Bryan D, Halpern M. Hematogenous osteomyelitis in drug addicts. Am J Roentgenol 118: 356-363, 1973.
92. Pastan RS, Silverman SL, Goldenberg DL. A musculoskeletal syndrome in intravenous heroin users. Association with brown heroin. Ann Intern Med 87: 22-29, 1977.
93. Bosch JA, Ordi J, Sabn M, Magriñ N. Síndrome musculoesquelético en heroinómanos. Med Clín (Barc.) 76: 43, 1981.
94. Churchill MA, Geraci JE, Hunder GG. Musculoskeletal manifestations of bacterial endocarditis. Ann Intern Med 87: 754-759, 1977.
95. Duffy J, Lidsky MD, Sharp T. Polyarthritis, polyarteritis and hepatitis B. Medicine (Baltimore) 55: 19-37, 1976.
96. Cooper DA, McLean P, Finlayson R, et al. Acute AIDS retrovirus infection. Definition of a clinical illness associated with seroconversion. Lancet 1: 537-540, 1985.
97. Wheat J. Diagnostic strategies in osteomyelitis. Am J Med 78 (suppl. 6B): 218-224, 1985.
98. González L, Coca A, Rotés J, González MA, Ingelmo M, Balcells A. Sacroileítis estafilocócica bilateral diagnosticada mediante punción simple con aguja. Med Clín (Barc.) 79: 385-386, 1982.
99. Waldvogel FA. Use of quinolones for the treatment of osteomyelitis and septic arthritis. Rev Infect Dis 11: 1259-1263, 1989.
100. Glassroth J, Adams GD, Schnoll S. The impact of substance abuse on the respiratory system. Chest 91: 596-602, 1987.
101. Joseph WL, Fletcher HS, Giordano JM, Adkins PC. Pulmonary and cardiovascular implications of drug addiction. Ann Thorac Surg 15: 263-274, 1973.
102. Odonnell AE, Pappas LS. Pulmonary complications of intravenous drug abuse. Chest 94: 251-253, 1988.
103. Cohen HL, Cohen SW. Spontaneous bilateral pneumothorax in drug addicts. Chest 84: 645-647, 1984.
104. Cherubin Ch E. Infectious disease problems of narcotic addicts. Arch Intern Med 128: 309-313, 1971.
105. Williams MH. Pulmonary complications of drug abuse. En: Pulmonary diseases and disorders. Fishman AP (ed), pp 1065-1070. McGraw-Hill BC. New York, 1980.
106. Cherubin Ch E, Brown J. Systemic infections in heroin addicts. Lancet 1: 298-299, 1968.
107. Bartlett JG. Anaerobic infections of the lung. Chest 91: 901-909, 1987.
108. Zorc TS, Odonnell AE, Holt RW, Pappas LS, Slakey D. Bilateral pyopneumothorax secondary to intravenous drug abuse. Chest 93: 645-647, 1988.
109. Reichman LB, Felton CP, Edsall JR. Drug dependence, a possible risk factor for tuberculous disease. Arch Intern Med 139: 337-339, 1979.
110. Goldman KP. AIDS and tuberculosis. Br Med J 295: 511-512, 1989.
111. ADELMAN LS, Aronson SM. The neuropathologic complications of narcotic addiction. Bull NY Acad Med 45: 225-234, 1969.
112. Hershewe GL, Davis LE, Bickwell SM. Primary cerebellar brain abscess from nocardiosis in a heroin addict. Neurology 38: 1655-1656, 1988.
113. Caplan CR, Thomas Ch, Banks G. Central nervous system complications of addiction to «Ts and Blues». Neurology (NY) 32: 623-628, 1982.
114. Richter RW, Pearson J, Bruun B, Challenor YB, Brust JM, Baden MM. Neurological complications of addiction to heroin. Bull NY Acad Med 49: 3-21, 1973.
115. Sapira JS. The narcotic addict as a medical patient. Am J Med 45: 555-588, 1968.
116. MURRAY HW, Tuazon CV, Sheagren JN. Staphylococcal septicemia and disseminated intravascular coagulation. Arch Intern Med 137: 844-847, 1977.
117. Dreyer NP, Fields BN. Heroin associated endocarditis. Ann Intern Med 78: 699-702, 1973.
118. Gordon JJ, Harter DH, Phair JP. Meningitis due to *Staphylococcus aureus*. Am J Med 78: 965-970, 1985.
119. Lerner PI. Complicaciones neurológicas de la endocarditis infecciosa. Med Clin North Am (ed. esp.) 69: 411-425, 1985.
120. Verner EF, Musher DM. Absceso epidural espinal. Med Clin North Am (ed. esp.) 401-410, 1985.
121. Baker AS, Osemann RG, Swartz MN, Richardson EP Jr. Spinal epidural abscess. N Engl J Med 293: 463-468, 1975.
122. Kaufman DM, Kaplan JG, Litman N. Infectious agents in spinal epidural abscesses. Neurology (NY) 30: 844-850, 1980.

122a Lasker BR, Harter DH, Cervical epidural abscess. Neurology 37:1747-1753, 1987.
123. Siao P, McCabe P, Yagnik P. Nocardial spinal epidural abscess. Neurology 39: 996, 1989.
124. Grossnicklaus H, Bruner WE, Frank KE, Purnell EW. *Bacillus cereus* panophthalmitis appearing as acute glaucoma in a drug addict. Am J Ophthalmol 100: 334-335, 1985.
125. Ullman S, Pflugfelder SC, Hughes R, Foster RK. *Bacillus cereus* panophthalmitis manifesting as an orbital cellulitis. Am J Ophthalmol 103: 105-106, 1987.
126. Sorrell TC, Dunlop C, Collington PJ, Harding JA. Exogenous ocular candidiasis associated with intravenous heroin abuse. Br J Ophthalmol 68: 841-845, 1984.
127. Hirst LW, Thomas JV, Green WR. Endophthalmitis. En: Principles and practice of infectious diseases. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE Jr. (eds), pp 760-767. John Wiley and Sons. New York, 1985.
128. Centers For Disease Control. Penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. United States, 1986. MMWR 36: 107-108, 1987.
129. Centers For Disease Control. Continuating increase in infectious syphillis-United States. MMWR 37: 35-38, 1988.
130. Centers For Disease Control. Syphillis and congenital syphillis-United States, 1985-1988. MMWR 37: 486, 1988.
131. Goldsmith MF. Sex tied to drugs = STD spread. JAMA 260: 2009, 1988.
132. Handsfield HH, Rice RJ, Roberts MC, Holmes KK. Localized outbreak of penicillinase-producing *Neisseria gonorrhoeae*. Paradigm for introduction and spread of gonorrhea in a community. JAMA 261: 2357-2361, 1989.
133. Centers For Disease Control. Relationship of syphilis to drug use and prostitution-Connecticut and Philadelphia, Pennsylvania. MMWR 37: 755-758, 1988.
134. Fichtner RR, Aral AQ, Blount JH, Zaidi AA, Reynolds GH, Darrow WW. Syphilis in the United States, 1967-1979. Sex Transm Dis 10: 77-80, 1983.
135. Pepin J, Plummer FA, Brunham RC, Piot P, Cameron W, Ronald AR. The interaction of HIV infection and other sexually transmitted diseases: an opportunity for intervention. AIDS 3: 3-9, 1989.
135a Quinn TC, Cannon RO, Glasser D, et. al. The association of syphilis with risk of human immunodeficiency virus infection in patients attending sexually transmited disease clinics. JAMA 150:1297-1302, 1990.
136. Berger SA, Cherubin Ch E, Nelson S, Levin S. Tetanus despite preexisting tetanus antibody. JAMA 240: 769-770, 1978.
137. Cate TR. *Clostridium tetani* (Tetanus). En: Principles and practice of infectious diseases. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE Jr. (eds), pp 1842-1846. Third ed. Churchill Livingstone, 1990.
138. Navasa M, Parés A, Bertrán A, Mas A, Nogués S, Nadal P. Tétanos en heroinómanos. Med Clín (Barc.) 79: 242, 1982.
139. Schaffner W. *Clostridium botulinum* (Botulism). En: Principles and practice of infectious diseases. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE Jr. (eds), pp 1847-1850. Third ed. Churchill Livingstone 1847-1850, 1990.
140. McDonald KL, Rutherford GW, Friedman SM, et al. Botulism and botulism-like illness in chronic drug abusers. Ann Intern Med 102: 616-618, 1985.
141. Todd J, Fishaut M, Kapral F, Welch T. Toxic shock syndrome associated with phage group-staphylococci. Lancet 2: 1116-1118, 1978.
142. Waldvogel FA. *Staphylococcus aureus* (including toxic shock syndrome). En: Principles and practice of infectious diseases. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE Jr. (eds), pp 1498-1510. Third ed. Churchill Livingstone. New York, 1990.
143. Davis JP, Chesney PJ, Wand PJ, et al. Toxic shock syndrome. N Engl J Med 303: 1429-1435, 1980.
144. Kass EH, Parssonnet J. On the pathogenesis of toxic shock syndrome. Rev Infect Dis 9: S482-S489, 1987.
145. Barlett P, Reingold AL, Graham DR, et al. Toxic-shock syndrome associated with surgical wounds. 247: 1448-1450, 1982.
146. Chapman RL, Colville JM, Lauter CB. Toxic shock syndrome related to intravenous heroin use. N Engl J Med 307: 820-821, 1982.
147. Bergdoll MS, Crass BA, Reiser RF, Robbins RN, Davis JF. A new staphylococcal enterotoxin, enterotoxin F associated with toxic-shock-syndrome *Staphylococcus aureus* isolates. Lancet 1: 1017-1021, 1981.
148. Podzamczer D, Gudiol F. Systemic candidiasis in heroin abusers. J Infect Dis 1182-1183, 1986.
149. Dupont B, Drouhet E. Cutaneous, ocular and osteoarticular candidiasis in heroin addicts: New clinical and therapeutic aspects in 38 patients. J Infect Dis 152: 577-591.
150. Drouhet E, Dupont B, Lapressle C, Ravisse P. Nouvelle pathologie: Candidose folliculaire et nodulaire avec des localisations osteo-articulaires et oculaires au cours des septicemies a *Candida albicans* chez les heroinomanes. Bull Soc Fr Myc Med 10: 179-183, 1981.
151. Collington P, Sorrell TC. Disseminated candidiasis: evidence of distinctive syndrome in heroin abusers. Br Med J 287: 861-862, 1983.
152. Aguirrebengoa L, Martínez JM, Montejo M, Laso M, Corcóstegui G, Aguirre C. Infecciones por *Candida albicans* en heroinómanos. Presentación de 16 casos. Enf Infec Microbiol Clín 4: 62-68, 1986.
153. Salaki JS, Louria DB, Chmel H. Fungal and yeast infections of the Central Nervous System. A clinical review. Medicine (Baltimore) 63: 108-132, 1984.

154. Walsh TJ, Hier DB, Caplan LR. Fungal infections of the Central Nervous System: Comparative analysis of risk factors and clinical signs in 57 patients. Neurology 35: 1654-1657, 1985.
155. Edwards JE Jr, Lehrer RI, Stiehm ER, Fischer TJ, Young LS. Severe *Candida* infections. Clinical perspective, immune defense mechanisms and current concepts of therapy. Ann Intern Med 89: 91-106, 1978.
156. Andriole VT, Kravetz HM, Roberts WC, Utz JP. *Candida* endocarditis. Am J Med 32: 251-285, 1962.
157. Seelig MS, Kozinn PJ, Goldberg P, Berger AR. Fungal endocarditis: patients at risk and their treatment. Postgrad Med J 77: 632-641, 1979.
158. Shankland GS, Richardson MD. Source of infection in *Candida* endophthalmitis in drug addicts. Br Med J 292: 1106-1107, 1986.
159. Calandra T, Francioli P, Glauser MP, Baudraz F, Ruffieux C, Grigorio D. Disseminated candidiasis with extensive folliculitis in abusers of brown iranian heroin. Eur J Clin Microbiol 4: 340-342, 1985.
160. Podzamczer D, Fernández-Viladrich P, Ribera M, Arruga J, De Celis G, Gudiol F. Systemic candidiasis in drug addicts. Eur J Clin Microbiol 4: 509-512, 1985.
161. Tuazon CU, Hille R, Sheargren JN. Microbiologic study of street heroin and injection paraphernalia J Infect Dis 129: 327-329, 1974.
162. Hoy J, Speed B. Candidiasis in heroin abusers. Br Med J 287: 1549, 1983.
163. Collingnon PJ, Sorrell T. Candidiasis in heroin abusers. J Infect Dis 155: 595, 1987.
164. Miro JM, Del Palacio A, Martínez MO, De la Cuadra J, Odds FC. Predominio de *Candida albicans* serotipo A, biotipo 15 3/7 en los brotes de candidiasis diseminada en heroinómanos. Med Clín (Barc.) 89: 48, 1987.
165. McLeod R, Remington JS. Fungal endocarditis. En: Infective endocarditis. Rahimtoola SN (ed), pp 211-290. Grune-Stratton. New York, 1978.
166. Rubinstein E, Noriega ER, Simberkoff MS, Holzman R, Rahal JJ. Fungal endocarditis: analysis of 24 cases and review of the literature. Medicine (Baltimore) 54: 331-344, 1975.
167. Getnick RA, Rodríguez MM. Endogenous fungal endophthalmitis in a drug addict. Am J Ophthalmol 77: 680-681, 1974.
168. Vastine DW, Horsley W, Guth SB, Goldberg MF. Endogenous *Candida* endophthalmitis associated with heroin use. Arch Ophthalmol 94: 1805-1806, 1976.
169. Snip RC, Michels RG. Pars plana vitrectomy in the management of endogenous *Candida* endophtahlmitis. Am J Ophtahlmol 82: 699-704, 1976.
170. Stern GA, Fetkenhour CL, O'Grady RB. Intravitreal amphotericin B treatment of *Candida* endophtahlmitis. Am J Ophthalmol 95: 89-93, 1977.
171. Aguilar GL, Blumenkrantz MS, Eghbert PR, McCulley JP. *Candida* endophthalmitis after intravenous drug abuse. Arch Ophthalmol 97: 96-100, 1979.
172. Stone RD, Irvine AR, O'Connor GR. *Candida* endophthalmitis: Report of an unusual case with isolation of the etiologic agent by vitreous biopsy. Ann Ophthalmol 7: 757-762, 1975.
173. Feuilhade M, Touraine R. Folliculite a *Candida albicans* chez trois heroinomanes. Bull Soc Fr Myc Med 10: 185-186, 1981.
174. Mellinger M, De Beauchamp O, Gallien C, Ingold R, Taboada MJ. Epidemiological and clinical approach to the study of candidiasis caused by *Candida albicans* in heroin addicts in the Paris region: Analysis of 35 observations. Bull Narcotics 34: 61-81, 1982.
175. Daffy S, Thomas G, Danan M. Candidiasis in heroin abusers. Br Med J 287: 1549, 1983.
176. Daffy S, Thomas G, Drouhet E. Candidoses chez les toxicomanes. Nouv Presse Med 10: 1941, 1981.
177. Tapiés A, Garcés JM, López JL, Drobnic L. Endoftalmitis por *Candida* secundaria al consumo de heroína intravenosa. Med Clín (Barc.) 81: 674-675, 1983.
178. Miró JM, Gatell JM, Brancos MA, et al. Costocondritis, endoftalmitis y pustulosis por *Candida albicans* en heroinómanos de Barcelona. Med Clín (Barc.) 83: 475-477, 1984.
179. Bielsa I, Miro JM, Herreo C, Martín E, Latorre X, Mascaró JM. Systemic candidiasis in heroin abusers: Cutaneous findings. Int J Dermatol 26: 314-319, 1987.
180. Pinilla J, Mateu FJ, Larruscain J. Pustulosis cutánea por *Candida albicans* y endoftalmitis en pacientes adictos a la heroína. Med Clín (Barc.) 83: 557, 1984.
181. Farrell JB, Pearson DA, Losky MD, Hopfer RL, Musher DM. *Candida tropicalis* arthritis-assessment of amphotericin B therapy. J Rheumatol 5: 267-271, 1978.
182. Yarchoan R, Davies SF, Fried J, Mahowald ML. Isolated *Candida parapsilosis* arthritis in an heroin addict. J Rheumatol 6: 447-450, 1979.
183. Umber J, Chapman MW, Drutz DJ. *Candida* pyarthrosis. J Bone Joint Surg 56A: 1520-1524, 1974.
184. O'Connell CJ, Cherry AV, Zoll JG. Osteomyelitis of cervical spine: *Candida guilliermondii*. Ann Intern Med 79: 748, 1973.
185. Lichtman EA. *Candida* infection of a prosthetic shoulder point. Skeletal Radiol 10: 176-177, 1983.
186. Gathe JC, Harris RL, Garland B, Bradshaw MN, Williams TW Jr. *Candida* osteomyelitis: Report of five cases and review of the literature. Am J Med 82: 927-937, 1987.
187. Bayer A, Guze L. Fungal arthritis I. *Candida* arthritis: Diagnostic and prognostic implications and therapeutic considerations. Sem Arthritis Rheum 9: 142-150, 1978.

188. Murray HW, Fialk MA, Roberts RB. *Candida* arthritis: A manifestation of disseminated candidiasis. Am J Med 60: 587-595, 1976.
189. Resnick D, Niwayama G. Osteomyelitis, septic arthritis, and soft tissue infection: the organisms. En: Diagnosis of bone and joint disorders. Resnick D, Niwayama G (eds), pp 2154-2239. WB Saunders Company. Philadelphia, 1981.
190. Hermans PE, Keys TF. Antifungal agents used for deep-seated mycotic infections. Mayo Clin Proc 58: 223-231, 1983.
191. Medoff G, Kobayashi GS. Strategies in the treatment of systemic fungal infections. N Engl J Med 302: 145-155, 1980.
191a Robinson PA, Knirsch AK, Joseph JA. Fluconazole for life-threatening fungal infections in patients who cannot be treated with conventional antifungal agents. Rev Infect Dis 12 (suppl. 3): S349-S363, 1990.
192. Sugar HS, Mandel JH, Shalev J. Metastatic endophthalmitis associated with injection of addictive drugs. Am J Ophthalmol 71: 1055-1058, 1971.
193. Edwards JE Jr. *Candida* endophthalmitis diseases. En: Current clinical topics in infectious diseases. Remington JS, Swartz MN (eds), pp 381-397. McGraw Hill. New York, 1983.
194. Edwards JE Jr, Foos RY, Montgomerie JC, Guze LB. Ocular manifestations of *Candida* septicemia: Review of seventy-six cases of hematogenous *Candida* endophthalmitis. Medicine (Baltimore) 53: 47-75, 1974.
195. Swan SK, Wagner RA, Myers JP, Linelli AB. Mycotic endophthalmitis caused by *Penicillium sp* after parenteral drug abuse. Am J Ophthalmol 100: 408-410, 1985.
196. Gallo J, Playfair J, Gregory-Roberts J, Grunstein H, Clifton-Bligh P, Billson F. Fungal endophthalmitis in narcotis abusers. Med J Aust: 386-388, 1985.
197. Souri EN, Green WR. Intravitreal amphotericin B toxicity. Am J Ophthalmol 78: 77-81, 1974.
198. Axelrod Al, Peyman GA, Apple DJ. Toxicity of intravitreal injection of amphotericin B. Am J Ophthalmol 76: 578-583, 1973.
199. Doft BH, Clarkson JG, Rebell G, Forster RK. Endogenous *Aspergillus* endophthalmitis in drug abusers. Arch Ophthalmol 98: 859-862, 1980.
200. Watanakunakorn CH. Changing epidemiology and newer aspects of infective endocarditis. Adv Intern Med 22: 21-47, 1986.
201. Leclerc G, Weber M, Contet-Audonneau N, Beurey J. *Candida* folliculitis in heroin addicts. Int J Dermatol 25: 100-102, 1986.
202. Miró JM. Infecciones por hongos en los adictos a drogas por vía parenteral. MTA-Med Intern 5: 119-142, 1987.
203. Balandrán L, Rothschild H, Pugh N, Seabury JA. A cutaneous manifestation of systemic candidiasis. Ann Intern Med 78: 400-403, 1973.
204. Bodey G, Luna M. Skin lesions associated with disseminated candidiasis. JAMA 229: 1466-1468, 1974.
205. Maksymiuk AW, Thongpreasert S, Hopfer R, Luna M, Fainstein V, Bodey G. Systemic candidiasis in cancer patients. Am J Med (suppl. 1): 20-27, 1984.
206. Jacobs MI, Magid MS, Jarowski CI. Disseminated candidiasis. Newer approaches to early recognition and treatment. Arch Dermatol 116: 1277-1279, 1980.
207. Grossman M, Silver D, Walther R. Cutaneous manifestations of disseminated candidiasis. J Am Acad Dermatol 2: 111-116, 1980.
208. De prost Y, Rondeau P, Vernant JP, Touraine R. Lesions cutanées des septicemies a *Candida*. Nouv Presse Med 10: 1813-1815, 1981.
209. Kressel B, Szewczyk C, Tuazon C. Early clinical recognition of disseminated candidiasis by muscle and skin biopsy. Arch Intern Med 138: 429-433, 1978.
210. Young R, Bennet J, Geelhoed G, Levine A. Fungemia with compromised host resistance. A study of 70 cases. Ann Intern Med 80: 505-512, 1974.
211. Miró JM, Latorre X, Bisbe J, et al. Visceral candidiasis in spanish heroin addicts. Report of 52 cases. IXth International Congress of Infectious and Parasitic Diseases. München, 1986. Abstract Nr 127.
212. Cuadra J, Sañchez J, Aliaga A, Serrano G. Candidiasis in parenteral heroin users: clinicopathologic findings. Arch Dermatol 120: 1609-1610, 1984.
213. Miró JM, Brancos MA, Abelló R, Lomeña F, Bisbe J, Ribalta T, Rotés-Querol J. Costochondral involvement in systemic candidiasis in heroin addicts: clinical, scintigraphic, and histologic features in 26 patients. Arthritis Rheum 31: 793-797, 1988.
214. Ricu B, Bentata M, Krivitzky A, Delzant G. Arthrite sternocostale a *Candida* chez un toxicomane. Nouv Presse Med 12: 364, 1983.
215. Brancos MA, Abelló R, Lomeña F, et al. Afectación costocondral en la candidiasis sistémica en heroinómanos. Estudio de 26 casos. Congreso Nacional de la Sociedad Española de Reumatología. Vigo, 1986. Abstract N° 163.
216. Firooznia H, Seliger G, Abrams RM, Valensi V, Shamoun J. Disseminated extrapulmonary tuberculosis in association with heroin addiction. Radiology 109: 291-296, 1973.
217. Mir Sepasi MH, Gazzaniga AB, Bartlett RH. Surgical treatment of primary sternal osteomyelitis. Ann Thorac Surg 19: 608-703, 1975.

218. JARA FM, YAP A, TOLEDO LH, MEGILLIGAN DJ. The role of surgery in primary osteomyelitis of the chest wall. J Thorac Cardiovasc Surg 77: 147-150, 1979.
219. TELENTI A, ROBERTS GD. El diagnóstico de la candidiasis diseminada. Enf Infec Microbiol Clín 5: 311-313, 1987.
220. PODZAMCZER D, DE CELIS G, RIBERA H, FERNÁNDEZ-VILADRICH P. Candidiasis sistémica en heroinómanos. Med Clín (Barc.) 84: 419, 1985.
221. UTLEY JR, MILLS J, ROE BR. The role of valve replacement in the treatment of fungal endocarditis. J Thorac Cardiovasc Surg 69: 255-258, 1975.
222. YAP S, RAVITCH M, PATAKI K. En bloc chest wall resection for candidal costochondritis in a drug addict. Ann Thorac Surg 31: 182-187, 1981.
223. FLINT MB, O'CARROLL CP, KLEINMAN GM, GROSSMAN RI. Aspergillosis of the nervous system. Neurology (NY) 32: 473-479, 1982.
224. ELLIOT JH, O'DAY DM, GOTOW GS, PODGORSKY SF, AKRABAWI P. Mycotic endophthalmitis in drug abusers. Am J Ophthalmol 88: 66-72, 1979.
225. WILMARTH SS, MAY DR, ROTH AM, et al. *Aspergillus* endophthalmitis in an intravenous drug user. Ann Ophthalmol 15: 470-476, 1983.
226. MICHELSON JB, FREEDMAN SD, BOYDEN DG. *Aspergillus* endophthalmitis in a drug abuser. Ann Ophthalmol 14: 1051-1054, 1982.
227. BURSTON J, BLACKWOOD W. A case of *Aspergillus* infection of the brain. J Pathol Bacteriol 86: 225-229, 1963.
228. GORDON MA, HOLZMAN RS, SENTER H, et al. *Aspergillus oryzae* meningitis. JAMA 235: 2122-2123, 1976.
229. KAUFMAN DM, THAL LJ, FARMER PM. Central nervous system aspergillosis in two young adults. Neurology 26: 484-488, 1976.
230. BRYAN CS, DISALVO AF, HUFFMAN LJ, et al. Communicating hydrocephalus caused by *Aspergillus flavus*. South Med J 73: 1641-1643, 1980.
231. MORROW R, WONG B, FINKELSTEIN WE, STERNBERG SS, ARMSTRONG D. Aspergillosis of the cerebral ventricles in a heroin abuser. Case report and review of the literature. Arch Intern Med 143: 161-164, 1983.
232. OLLE JE, LIDVAN D. Osteomielitis del esternón por *Aspergillus*. Descripción de un caso y revisión de la literatura. Enf Infec Microbiol Clin 8: 94-96, 1990.
233. SELIGSHN R, RIPPON JW, LERNER SA. *Aspergillus terreus* osteomyelitis. Arch Intern Med 137: 918-920, 1977.
234. MELCHIOR J, MEBUST WK, VALK WL. Uretral colic from a fungus ball: Unusual presentation of systemic aspergillosis. J Urol 108: 698-699, 1972.
235. CHMEL H, GREIKO MH. Cerebral mucormycosis and renal aspergillosis in heroin addicts without endocarditis. Am J Med Sci 266: 225-230, 1973.
236. RONEY P, BARR CC, CHUN CH, RAFF MJ. Endogenous *Aspergillus* endophthalmitis. Rev Infect Dis 8: 955-958, 1986.
237. VARTIAN CV, CHALAES DM, PADHYE AA, AJELLO L. *Wangiella dermatitidis* endocarditis in an intravenous drug user. Am J Med 78: 703-707, 1985.
238. DROUHET E, DUPONT B. Laboratory and clinical assessment of ketoconazole in deep-seated mycoses. Am J Med 74 (suppl. 1): 30-47, 1983.
239. BRAHN E, LEONARD PA. *Trichosporon cutaneum* endocarditis: a sequela of intravenous drug abuse. Am J Clin Pathol 78: 792-794, 1982.
240. HAMEROFF SB, ECHOLDT JW, LIDENBERG R. Cerebral phycomycosis in a heroin addict. Neurology 20: 245-261, 1970.
241. PIERCE PF, SOLOMON SL, KAUFMAN L, GARAGUSI VF, PARKER RH, AJELLO L. *Zygomycetes* brain abscesses in narcotic addicts with serological diagnosis. JAMA 248: 2881-2882, 1982.
242. WOODS KF, HANNA BJ. Brain stem mucormycosis in a narcotic addict with eventual recovery. Am J Med 80: 126-128, 1986.
243. MASUCCI EF, FABARA JA, SAINI N, KURTZKE F. Cerebral mucormycosis (Phicomycosis) in a heroin addict. Arch Neurol 39: 304-306, 1982.
244. MILLER LH. Malaria. En: Cecil Textbook of Medicine. Wyngaarden JB, Smith LH Jr (eds), pp 1857-1861. WB Saunders Co. Philadelphia, 1988.
245. BICK RL, ANHALT JE. Malaria in drug addicts. JAMA 216: 1136, 1971.
246. BIGGAM AG. Malignant malaria associated with the administration of heroin intravenously. Trans R Soc Trop Med Hyg 23: 147-153, 1929.
247. ROSENBLATT JE, MARSH VH. Induced malaria in narcotic addicts. Lancet 2: 189-190, 1971.
248. GOMÍS M, PASTOR JM, CAMPOS L, RODERO J, MARCOS E. Paludismo inducido en un paciente heroinómano. Enf Infec Microbiol Clín 3: 66-67, 1985.
249. GONZÁLEZ GARCÍA JJ, ARNALICH F, PEÑA JM, GARCÍA ALEGRÍA J, VÁZQUEZ JJ. Paludismo inducido entre drogadictos. Enf Infec Microbiol Clín 3: 132-133, 1985.
250. PLORDE JJ, WHITE NJ. Malaria. En: Harrison's Principles of Internal Medicine. Braunwald E, Isselbacher KJ, Petersdorf RG, Wilson JD, Marton JB, Fauci AS (eds), pp 778-783. 11th ed. McGraw Hill. New York, 1987.

251. WYLER DJ. *Plasmodium* species (Malaria). En: Principles and practice of infectious diseases. Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE Jr (eds), pp 2056-2066. Third ed. Churchill Livingstone. New York, 1990.
252. BHAGAVATI S, EHRLICH G, KULA R, KWOK S, SNINSKY J, UDANI V, POIESCZ BJ. Detection of human T -cell lymphoma/leukemia virus-type I (HTLV-I) in the spinal fluid and blood of chronic progressive myelopathy and a clinical, radiological and electrophysiological profile of HTLV-I associated myelopathy. N Engl J Med 318: 1141-1147, 1988.
253. ROBERT-GUROFF M, NAKAO Y, NOTAKE K, ITO Y, SLISKI A, GALLO RC. Natural antibodies to human retrovirus HTLV in a cluster of Japanese patients with adult T cell leukemia. Science 215: 975-978, 1982.
254. POIESCZ B, RUSCETTI F, GAZDAR A, BUNN P, MINNA J, GALLO RC. Detection and continuous production of type-C retrovirus particles from fresh and cultured lymphocytes of a patient with cutaneous T-cell lymphoma. Porc Natl Acad Sci USA 77: 7415-7419, 1980.
255. BLATTNER WA, TAKATSUKI K, GALLO RC. Human T-cell leukemia-lymphoma virus and adult T-cell leukemia. JAMA 250: 1074-1080, 1983.
256. SALAHUDIN SZ, LARKHAM PD. Retroviruses: new viral infections in man. Pediatr Infect Dis J 7 (suppl.): S107-S109, 1988.
257. ROBERT-GUROFF M, WEISS SH, GIRON JA, et al. Prevalence of antibodies to HTLV-I, -II, and -III in intravenous drug abusers from an AIDS endemic region. JAMA 255: 3133-3137, 1986.
258. BIGGAR RJ, BUSKELL-BACKS Z, YAKSHE PN, CAUSSY D, GRIDLEY G, SEEFF L. Antibody to human retroviruses among drug users in three East coast American cities, 1972-1976. J Infect Dis 163:57-63, 1991.
259. FEIGAL E, MURPHY E, VRANIZANK, et al. Human T cell lymphotropic viru type I and II in intravenous drug users in San Francisco: risk factors associated with seropositivity. J Infect Dis 164:36-42, 1991.

19. ENDOCARDITIS INFECCIOSA DEL DROGODEPENDIENTE

J. RIS, J. COLOMINA, M. GURGUI, J. CADAFALCH.

1. INTRODUCCIÓN

Desde que Hussey y col. (1) describieron en 1944 los primeros cuatro casos de endocarditis infecciosa en ADVP (EIA), se han sucedido una larga serie de publicaciones, siendo considerada en la actualidad una complicación frecuente y grave en este colectivo.

La adicción parenteral en sí misma, matiza unas diferencias clínicas respecto a la población no drogodependiente (2,3): la edad de los afectados es en su promedio menor, no suelen padecer cardiopatía alguna de base, se describe habitualmente afectación de las cavidades cardíacas derechas y el gérmen responsable con mayor frecuencia es *S. aureus* (4). Debido sobre todo a las tres primeras razones anotadas, la mortalidad es menor y su pronóstico a corto plazo, más favorable. Finalmente, las características de la población adicta crea ciertas controversias terapéuticas, especialmente en sus aspectos quirúrgicos (5).

2. EPIDEMIOLOGÍA

Hasta la aparición del síndrome de inmunodeficiencia adquirida, la endocarditis ha sido la complicación infecciosa grave más frecuente entre los adictos que utilizan la vía parenteral, representando la segunda causa infecciosa de ingreso hospitalario (6-9) tras la hepatitis viral y era responsable del 10% de la mortalidad (8-12).

Se desconoce con exactitud su incidencia, que fue cifrada a principios de los años setenta por Banks y col. (13) en 1'5 a 2 casos por mil adictos y año, en los Estados Unidos y más recientemente, un trabajo español en el área de Barcelona, la sitúa alrededor de 1 caso por mil adictos y año (7).

La edad media de presentación es menor en ADVP, oscilando entre los 20 y 35 años (9-16). Predomina la afectación de varones sobre mujeres en una relación variable de 3:1 a 4:1 según la serie consultada (12, 14, 17), probablemente por el menor número de mujeres adictas y el uso raro, pero más extendido de la vía de administración subcutánea, que se halla más raramente implicada en la patogenia de la EIA (9-12). A diferencia de los no adictos, se detecta cardiopatía subyacente en menos del 25% de los casos registrados (9, 12, 13, 18, 19).

3. PATOGENIA

La patogenia de la EIA se ordena fundamentalmente alrededor de dos puntos: 1) Las características y composición del material inyectado y la metodología empleada para su inyección, con vulneración repetida de la barrera de defensa cutánea y utilización de una técnica no aséptica (9,10). 2) Los cambios existentes en la flora microbiana mucocutánea del adicto (20-23).

Ambos fenómenos ayudan a entender no sólo que sea un colectivo de riesgo para presentar una endocarditis, sino también la predominancia de determinadas localizaciones valvulares y de determinados gérmenes causales. Excepto cuando son muy pronunciadas, las alteraciones subyacentes de la inmunidad celular y humoral no parecen ser decisivas en el comportamiento de esta enfermedad, sin embargo podrían explicar formas de presentación o de evolución distintas a las habituales (23a, 129).

La inyección repetida de droga comporta por una parte, el inóculo de un gran número de substancias insolubles que golpean repetidamente el endotelio valvular, consiguiendo lesionar físicamente el endocardio y facilitar el depósito de pequeños agregados fibroplaquetares, tal como se ha demostrado en experimentación animal (24). Refuerza esta hipótesis el hallazgo de partículas de talco incrustadas en el endocardio tricuspídeo (12). Por otra parte, cada inyección de droga lleva implícito un inóculo bacteriano que fácilmente puede anidar en los agregados depositados en las válvulas (24), produciéndose la infección donde la agresión es más intensa,la válvula tricúspide (3, 8, 9). La afectación de la válvula pulmonar es excepcional y al menos diez veces menos frecuente, probablemente debido a estar a salvo del impacto de partículas y a las condiciones hemodinámicas existentes normalmente en las cavidades derechas, que explicarían la rara afectación de sus válvulas en situaciones distintas a la adicción por vía parenteral (25). La tricúspide infectada libera constantemente bacterias al torrente circulatorio, provocando en algunos casos la participación de las válvulas izquierdas (17, 26). Sin embargo, para la infección de las válvulas mitral y aórtica no es imprescindible la afectación tricuspídea concomitante, pudiendo ser implicadas por bacteriemias procedentes de otros lugares.

Se ha sugerido que el abuso de determinadas drogas, como las anfetaminas y la cocaína administradas por vía endovenosa, incrementa el riesgo de padecer endocarditis (9, 27) y aunque este hecho ha sido recientemente constatado entre consumidores de cocaína (27), no ha podido establecerse de modo definitivo el porqué de tal asociación, atribuyéndose a los cambios hemodinámicos provocados por la droga en la circulación pulmonar.

Naturalmente, cuando exista una valvulopatía subyacente la infección se producirá con mayor facilidad; de este modo, un episodio previo de endocarditis constituye un factor de riesgo importante. El hallazgo de valvulopatía de base es más frecuente en casos de enfermedad aislada del corazón izquierdo.

4. AFECTACIÓN VALVULAR

En los trabajos efectuados en los últimos quince años, la mayoría de autores coinciden en la relevante afectación de la válvula tricúspide, si bien con amplias variaciones según la serie consultada (7-14, 18, 19, 28, 29). Analizando estos datos, los porcentajes de afectación de cada válvula son: tricuspídea aislada por encima del 50%, aórtica 20%, mitral 15% e implicación de dos válvulas o concomitante derecha e izquierda del 5 al 10%. La afectación de la pulmonar se considera inferior al 1% de casos, no recogiéndose ninguno en muchas series.

En publicaciones anteriores a los años setenta predominaba la afectación de las válvulas de la cavidades cardíacas izquierdas (11, 28, 30) y más recientemente, Hubbell y col. (19) recogen 97 casos de EIA en 97 pacientes con unos porcentajes de afectación similar para las tres válvulas —no se refiere ningún caso de lesión valvular pulmonar. Estos resultados pueden explicarse por la metodología empleada en cada trabajo. La mayor parte son estudios retrospectivos y obtienen los datos a partir de certificados médicos de defunción, de necropsias o de inspección valvular directa por haberse requerido algún procedimiento quirúrgico. De este modo, se obviaron muchos casos de EIA sobre cavidades derechas, que como es sabido, tienen una menor gravedad y mortalidad y precisan raramente un tratamiento quirúrgico.

5. MICROBIOLOGÍA

Staphylococus aureus produce alrededor del 60% del total de casos de EIA, seguido de los estreptococos —grupo viridans, enterococos y otros estreptococos— 20%, bacilos gram negativos, sobre todo *Pseudomona aeruginosa*, 10%, cándidas 5% y otros microorganismos 5%. En un 5 ó 10% de casos la infección es polimicrobiana y en un porcentaje variable los hemocultivos son negativos, la mayoría de las veces por la administración previa de antibióticos y en menos ocasiones por

la presencia de gérmenes que requieren condiciones especiales de cultivo. (3, 7-10, 12-16, 18, 19, 28-43).

Estos porcentajes globales son distintos si se atiende al lado de corazón afectado (3, 7, 8, 17, 19, 28). De este modo, *S. aureus* produce el 80% de casos de endocarditis tricuspídea y *P. aeruginosa* el 10%. En cavidades izquierdas el grupo de los estreptococos produce el 50% de casos, *S. aureus* el 25%, distintas especies de cándidas el 10% y *P. aeruginosa* y otros bacilos gram negativos del 5 al 10% (43). Las cándidas afectan característicamente la válvula aórtica (19, 44). En casos de EIA sobre una valvulopatía subyacente, se hace más notoria la incidencia de infecciones causadas por estreptococos, sobre todo enterococos y cándidas (4, 19, 23a).

Por otra parte, se ha observado grandes diferencias en la incidencia de ciertos microorganismos en distintas áreas geográficas y durante algunos períodos (28, 45): *Serratia marcescens* fue un agente etiológico importante en San Francisco (42, 46), *P.aeruginosa* en Detroit (26,47) y el enterococo en Cleveland (48); en la pasada década, adquirió relevancia *S. aureus* meticilin-resistente en Detroit (17, 49). La incidencia de cepas resistentes es mucho menor en nuestro medio y aunque en una serie del área de Barcelona se llegó a aislar en una quinta parte de los casos (14), sus resultados no coinciden con el resto de trabajos de la misma zona, efectuados con poblaciones similares y durante el mismo período de tiempo (7, 15). Las divergencias geográficas se imbrican con la patogenia de la EIA y la procedencia de los gérmenes que causan la infección. Para una mejor comprensión lo referimos brevemente a continuación.

S. aureus se aisla frecuentemente en la piel del ADVP y muy raramente en la heroína, sus disolventes o utensilios empleados para la administración o preparación de la droga. Por ello, se cree que el patógeno infectante procede de la piel del propio individuo y es arrastrado al torrente circulatorio con la punción endovenosa (23). La patogenia de la endocarditis por estreptococos puede ser la misma que en no-adictos, atribuyéndose su alta frecuencia a las propias características de adherencia del gérmen (17, 24, 50). La fuente de otros patógenos como bacilos gram negativos, hongos y muchos estreptococos suele ser exógena, invadiendo el organismo a través de material contaminado por ellos, ya sean las agujas y jeringuillas, la droga o sus disolventes (43, 51-56). Así, los casos de pseudomonas en Detroit y serratias en San Francisco se relacionaron con la contaminación por los microorganismos del agua utilizada como disolvente. Publicaciones recientes destacan un porcentaje mayor de infecciones por pseudomonas entre los adictos que consumen pentazocina y tripelenamina, substancias con capacidad bactericida para *S. aureus*, pero en las que sobreviven algunas cepas de *P. aeruginosa* - *P. aeruginosa* serotipo O11-. (9, 49, 51, 60). En series con una alta incidencia de *S. aureus* meticilín-resistente, se ha objetivado un uso indiscriminado de antibióticos «profilácticos» sin prescripción médica, en general cefalosporinas, por parte de los adictos afectados (9, 49, 51, 60).

Además de la entrada directa del gérmen al torrente circulatorio con la punción, éste puede proceder de otro foco séptico provocado previamente con la inyección de la droga, como una flebitis séptica o una infección de partes blandas (3).

6. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La fiebre elevada acompañada casi siempre de escalofríos, es la manifestación clínica más común, encontrándose en prácticamente todos los casos (13, 129) y puede ser en ocasiones, el único signo existente (3, 7, 28). El resto de manifestaciones es variable y guardan relación con el gérmen causal y con la válvula cardíaca afectada. De este modo, pueden agruparse las distintas manifestaciones en dos síndromes clínicos según estén afectadas las cavidades derechas o izquierdas (3, 9, 14, 61, 62). Las características de ambos síndromes se resumen en la Tabla I.

Tabla 1

Síndromes clínicos en la EIA

	E.C.D.	E.C.I.
Cardiopatía Subyacente	Muy rara	Rara
Inicio	Agudo	Agudo o Subagudo
Etiología	*S. Aureus* *(P. aeruginosa)*	*Estreptococos* *S. aureus* (Hongos y BGN)
Válvula	Tricúspide	Aórtica/Mitral
Clínica	Fiebre Embolos sépticos pulmonares Soplos inexistentes ó tenues	Fiebre Esplenomegalia Embolias sistémicas Soplos cardíacos evidentes
Complicaciones	Raras (excepto embolias pulmonares)	Frecuentes ICC/Embolias Sistémicas
Tratamiento	Médico	Con mayor frecuencia Quirúrgico
Pronóstico	Favorable a corto plazo	Mayor mortalidad

6.1. Endocarditis del corazón derecho (ECD)

Se presenta en general, de forma aguda, con fiebre elevada y es clásica la asociación de sintomatología pulmonar (13, 15), como tos, expectoración mucopurulenta o hemoptóica y dolor pleurítico, que refleja una frecuente complicación: las embolias

sépticas pulmonares (7, 10, 15). Las complicaciones pleuropulmonares pueden encontrarse en el 60 a 100% de los casos de ECD (129). En la radiografía de tórax se traducen en forma de infiltrados múltiples que a menudo se cavitan y pueden ser confundidos con procesos neumónicos (63, 64); tampoco es raro el hallazgo de derrame pleural. Cuando la radiografía es normal, la gammagrafía pulmonar puede mostrar la presencia de embolismos sépticos. Otras complicaciones embólicas son mucho menos frecuentes que en el síndrome de endocarditis de corazón izquierdo (ECI) (18). En fases avanzadas del proceso es posible detectar la presencia de un tenue soplo paraesternal derecho de insuficiencia tricuspídea.

6.2. Endocarditis del corazón izquierdo (ECI)

Se asemeja en su comportamiento a la endocarditis en la población no adicta (18). Su presentación puede ser aguda o subaguda, según sea el gérmen infectante y es más frecuente el hallazgo de soplos, esplenomegalia y fenómenos embólicos (17, 52). En más casos existe una cardiopatía subyacente y como en la población general, su pronóstico es peor que el de la ECD, al complicarse más a menudo con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) y presentar embolias sistémicas.

Las embolias sistémicas pueden producir infartos isquémicos con infección asociada y formación de abcesos metastásicos en cualquier territorio. Las embolias en los *vasa vasorum*, pueden provocar aneurismas micóticos que al romperse originaran una hemorragia. De este modo se han descrito (8, 37, 65): meningitis, abcesos intracraneales, meningismo con líquido cefalorraquídeo estéril, infartos isquémicos y hemorragias intracerebrales o subaracnoideas, artritis y osteomielitis —hasta en el 20% de EIA— que pueden ser una forma de presentación (14,66) y no deben ser confundidas con las manifestaciones musculoesqueléticas no infecciosas de la EI (67), infartos y abcesos esplénicos (68), pericarditis (3), arritmias, infartos cardíacos por embolismos coronarios (69), insuficiencia respiratoria aguda, cuadros de coagulación vascular diseminada asemejando una meningococemia (70), endoftalmitis y fenómenos embólicos cutáneos (37), entre otras muchas complicaciones. La frecuente alteración del funcionalismo renal puede ser causada por hipovolemia secundaria a la deshidratación, a la septicemia o a una glomerulonefritis por depósito de inmunocomplejos y complemento.

Tanto la ICC como las complicaciones sistémicas reseñadas, son más frecuentes en la ECI y sobre todo, cuando se implican ciertos gérmenes, como los hongos o las pseudomonas y en las infecciones polimicrobianas, siendo característico de la ECI producida por *Candida spp.* el embolismo en arterias de gran calibre (62, 71, 72).

La fiebre persistente, a pesar de un tratamiento antibiótico adecuado, puede ser secundaria a una infección metastásica o bien sobreañadida, a embolias recurrentes, a flebitis, o bien puede tratarse de una fiebre medicamentosa, pero a menudo indica la presencia de complicaciones graves, como la formación de un abceso miocárdico.

7. DIAGNÓSTICO

El diagnóstico de EIA se establece atendiendo a los mismos criterios que los normalmente utilizados en el diagnóstico de la enfermedad en no adictos (73), pero precisando que probablemente, debe entenderse la adicción parenteral a drogas como un factor de riesgo equivalente al antecedente de una cardiopatía subyacente (17, 74). Así pues, el diagnóstico de EIA se fundamenta en la positividad repetida de los hemocultivos en pacientes febriles, sin evidencia de un foco séptico extracardíaco. El hallazgo de fenómenos embólicos, como la presencia de infiltrados pulmonares, refuerzan el diagnóstico y una ecocardiografía positiva puede confirmarlo.

a. Se recomienda practicar dos o preferiblemente tres grupos de hemocultivos en medios aerobios y anaerobios, en las primeras 24 horas (75, 76). Sin embargo, la extracción de las muestras sanguíneas puede efectuarse a intervalos mucho menores —cada diez minutos— si la gravedad del cuadro lo requiere (9). La importancia del volumen de la muestra no está bien determinada. No obstante, se cree que un volumen insuficiente de sangre puede ser responsable de un menor número de positividades de los hemocultivos y se recomienda tomar como mínimo una cantidad de 10 ó 15 mililitros en cada extracción (76).

b. Otras técnicas diagnósticas de laboratorio, como la detección indirecta por métodos serológicos de infecciones por cándidas, estafilococos o pseudomonas, están poco estandarizadas y su rendimiento es limitado, aunque pueden ser útiles en los casos con hemocultivos negativos y como control de la eficacia del tratamiento (12, 25, 77-79).

c. Algunos autores encuentran hasta en el 50% de las observaciones, la presencia de microorganismos en los polimorfonucleares de extensiones teñidas de sangre periférica (25). La velocidad de sedimentación globular y las alteraciones del hemograma, recuento leucocitario, de la cifra de plaquetas y otros parámetros bioquímicos son habituales pero inespecíficos (17, 25, 27). Suelen encontrarse alteraciones del sedimento urinario, como microhematuria, proteinuria, cilindros, piuria y bacteriuria, pero tales hallazgos pueden observarse en procesos distintos a la EIA (80). La piuria es quizá el hallazgo con mayor significación (74).

d. La ecocardiografía —monodimensional, bidimensional y transesofágica— es una exploración útil en el diagnóstico de EIA (81-88). Puede detectar vegetaciones si éstas son mayores de 2 milímetros (89). La sensibilidad oscila del 50 al 90% según la serie, es mayor con la transesofágica y bidimensional que con la monodimensional y depende de la experiencia del explorador (81, 82, 88, 90, 90a). La especificidad es superior al 90% (82), no existiendo prácticamente falsos positivos, si bien las vegetaciones deben distinguirse de mixomas auriculares, calcificaciones y de otros procesos (81). No es posible la distinción entre vegetaciones activas y antiguas (85). La ecocardiografía es muy eficaz para detectar complicaciones locales (81), como la afectación fun-

cional valvular severa o la formación de abcesos, por lo tanto puede ser útil en el control evolutivo, para establecer un pronóstico e incluso para insinuar la indicación del tratamiento quirúrgico (87, 91, 92). Se ha comprobado un mayor número de complicaciones cuando se objetivan vegetaciones mayores de 1 centímetro (90) y es bastante uniforme la opinión de indicar cirugía en los pacientes con grandes vegetaciones aórticas (93). En cualquier caso, es evidente que la ecocardiografía puede apoyar a los datos clínicos y microbiológicos en la indicación quirúrgica (17, 25, 82, 86, 94, 96). También es útil en la valoración post-quirúrgica de los pacientes.

e. Otros métodos más agresivos, como la cateterización cardíaca y la angiografía no están exentos de riesgo y no añaden datos importantes para efectuar el diagnóstico. Por lo tanto no es recomendable su práctica rutinaria. Se ha utilizado ocasionalmente para localizar la válvula infectada mediante cultivos cuantitativos proximales y distales al lugar sospechado (25), pero en general no aporta más que datos anatómicos y hemodinámicos, tan sólo de interés en ciertos casos que requieran una actuación quirúrgica (25, 97).

8. TRATAMIENTO

El tratamiento de la EIA suele ser médico, requiriéndose en pocos casos la actuación quirúrgica (8, 15, 16). Los antibióticos empleados deben ser bactericidas y ser administrados a dosis elevadas por vía parenteral. La pauta antibiótica deberá ajustarse al gérmen aislado en los hemocultivos y a sus caracteríticas (25). Para seleccionar los antibióticos adecuados y sus posibles asociaciones, puede ser útil determinar la concentración mínima inhibitoria y la concentración mínima bactericida mediante pruebas de dilución en tubo, además de las usuales de sensibilidad en disco. La duración del tratamiento suele oscilar entre 4 y 6 semanas y depende del agente causal, de la cavidad afectada y de la existencia de una valvulopatía subyacente o de una válvula protésica (97). El tratamiento médico se considera ineficaz cuando persiste la bacteriemia tras 7 ó 10 días de antibioticoterapia adecuada (94, 111).

En la Tabla II se esquematizan las pautas antibióticas recomendadas para el tratamiento de la E.I.A., según el agente causal aislado de los cultivos.

Tabla 2

Antibioticoterapia en la endocarditis infecciosa del adicto

Agente etiologico	Antibioticoterapia	Dosis	Vía	Duración	Observaciones
S. Aureus	Penicilina isoxazolica	2g/4h	EV	4-6 Semanas	En la afectación tricuspide la duración puede ser 3 sem.
	o				
	Cefalotina	2g/4h	EV	4-6 Semanas	Alergia a penicilinas.
	+				
	Gentamicina o	3-5 mg/Kg/día	EV(O IM)	1 Semana	La 1.ª semana
	rifampicina	300 mg/12 h	VO	4-6 Semanas	En casos avanzados, graves, resistentes o tolerantes a los antibióticos citados
	Vancomicina	500 mg/6h	EV	4-6 Semanas	Resistencia o alergia a penicilinas y cefalosporinas.
Estreptococos sensibles a penicilina (CMI < 0,1g/m1)	Penicilina G Na	2-4 MU/4h	EV	2-4 Semanas	Si hay contraindicación para la administración del
	+				
	gentamicina	3-5 mg/Hg/día	EV (–O IM)	2 semanas	aminoglucosido: 4 semanas.
	o				
	cefazolina	2 gr/6-8 h	EV	4 semanas	Alergia a penicilinas.
	o				
	vancomicina	500 mg/6h	EV	4 semanas	Alergia a penicilina y cefalosporinas
Enterococos y otros estreptococos más resistentes	Ampicilina o	2g/4h	EV	4-6 Semanas	*In vitro* es más efectiva que
	Penicilina o	4MU/4h	EV	6 semanas	penicilina frente enterococo.
	Vancomicina	500 mg/6h	EV	6 semanas	Alergia a penicilinas.
	+				
	Gentamicina	3-5 mg/Kg/día	EV (o IM)	4-6 semanas	Administrar en todos los casos.
Paeruginosa (&)	Ceftazidima o	2 gr/8h	EV	4-6 semanas	En afectación valcular izquierda.
	Imipenem	1 gr/6-8 h	EV	4-6 semanas	
	+				
	Gentamicina o	3-5 mg/Kg/día	EV (o IM)	4 semanas	
	Ciprofloxacina	750 mg/12 h	VO	15-20 semanas	En casos en que no es posible cirugía.
Enterobacterias (&)	Cefotaxima o	2 gr/4-6 h	EV	4-6 Semanas	Puede asociarse o no un
	Ceftriaxona o	2 gr/12 h	EV	4-6 Semanas	aminoglucosido.
	Ciprofloxacina	750 mg/12 h	VO	15-20 Semanas	
Candida SPP	Anfotericina B	0,5-0,6 mg/Kg/ día	EV	6-8 Semanas	Tratamiento quirúrgico tras 1 ó 2 semanas de TTO. médico.

(&) La elección del antimicrobiano depende de la sensibilidad *in vitro*. Referencias: 25,99-102, 105-109.

Puesto que en nuestro medio suele aislarse *S. aureus* meticilín-sensible, la pauta antibiótica empírica deberá incluir una penicilina isoxazólica, a la que puede asociarse un aminoglucósido (98-100). Tal asociación se ha recomendado para obtener un efecto sinérgico y poder cubrir otros gérmenes, como los bacilos gram negativos (28). Sin embargo, los estudios practicados no muestran diferencias significativas entre ambos regímenes, en morbilidad, mortalidad o tasas de recurrencia y sugieren que la asociación no es necesaria para obtener una mayor eficacia terapeútica (100,101). Por otra parte, la gran predominancia de *S. aureus* en la mayoría de las series y sobre todo en nuestro medio (7, 8, 15), apoya la utilización de cloxacilina prescindiendo de cualquier otra asociación, lo cual es particularmente cierto cuando la sospecha es de ECD.

En casos de alergia medicamentosa a las penicilinas o en áreas geográficas con un alto porcentaje de cepas meticilín-resistentes, es útil el empleo de vancomicina (28, 98), que elude las alergias cruzadas con las cefalosporinas. Las cefalosporinas de primera generación son otro grupo de antibióticos con una potencia antiestafilocócica demostrada y se han incluído como pauta alternativa a la cloxacilina, obteniéndose un amplio espectro antibacteriano al asociar un aminoglucósido (98, 101).

Se recomienda prolongar el tratamiento 4 ó 6 semanas, aunque algunos autores sugieren que pueden ser eficaces períodos de tratamiento muy inferiores (99) —de 2 a 4 semanas—, incluso utilizando la vía oral en las últimas semanas (102). También se ha ensayado con éxito la terapéutica de la EIA con ceforanide intramuscular durante 4 semanas (103). Estas consideraciones difieren ampliamente de las que podrían hacerse en la población no adicta, debido a que generalmente no existe patología subyacente y se trata de una afectación tricuspídea aislada, con excelente respuesta terapéutica. En algunos casos es necesaria la monitorización del tratamiento mediante la determinación del poder bactericida del suero, aunque no existe una correlación clínica completa (25, 97, 104).

La necesidad de aplicar tratamiento quirúrgico varía del 10 al 30%, según la serie consultada (86, 96, 112). Esta disparidad refleja la predominancia de *S. aureus* y la localización tricuspídea en el primer caso, y el mayor número de pseudomonas o de cándidas y la afectación de válvulas izquierdas en el segundo.

Las indicaciones de tratamiento quirúrgico en la EIA son las mismas que en no adictos (94, 97, 112, 113) y consisten fundamentalmente, en la presencia de ICC progresiva y refractaria al tratamiento médico, las embolias sistémicas graves repetidas y la sepsis persistente a pesar de una terapéutica antibiótica correcta. Constituye una indicación formal la EIA por hongos (19, 94, 114, 115) y suelen requerirse medidas quirúrgicas cuando el agente causal es una pseudomona o una serratia (17, 19, 116-118) y con menor frecuencia otros bacilos gram negativos. La infección polimicrobiana también precisa solución quirúrgica en más ocasiones, pero relacionándose con la participación de pseudomonas o cándidas (41). Otras posibles indicaciones son la extensión perivalvular o miocárdica del proceso, con formación de abcesos y alteraciones del sistema cardíaco de conducción (94, 119). Existe una gran polémica sobre recomendar cirugía tras objetivar grandes vegetaciones valvulares por ecocardiografía, excepto cuando se ubican en la válvula aórtica. Por

último, la EIA sobre válvula protésica precisará corrección quirúrgica en más casos. En general, la sepsis mantenida es la más frecuente indicación en la ECD y la ICC refractaria en la ECI.

El momento óptimo para aplicar las medidas quirúrgicas se desconoce. En la actualidad son menos temidas las complicaciones de la cirugía precoz, y por consiguiente, se considera que el estado hemodinámico del paciente es el que marca el momento quirúrgico. Se recomienda, si es posible, retrasar la intervención hasta haber efectuado de 5 a 7 días de antibioticoterapia eficaz (97).

La técnica quirúrgica generalmente recomendada en la endocarditis tricuspídea sin hipertensión pulmonar severa,es la valvulectomía sin substitución valvular (95, 120-122). Aunque tiene escasa repercusión hemodinámica y obvia el riesgo de infección protésica si persistiera la drogadicción activa, en ciertos casos deberá colocarse una prótesis tras un lapso indeterminado de tiempo, por lo que algunos especialistas prefieren el reemplazamiento inmediato de la válvula (96,123). También se recomienda el reemplazamiento valvular en los casos de EIA multivalvular que precisen substitución mitral, ya que existirá cierto grado de hipertensión pulmonar (124).

En la ECI se efectuará reemplazamiento protésico, discutiéndose la prótesis a utilizar. Las biológicas no obligan a efectuar un tratamiento anticoagulante oral, tienen menor susceptibilidad a la infección y cuando ésta se produce, son más fácilmente esterilizables con antibióticos. Sin embargo tienen una menor duración y al tratarse de pacientes jóvenes es muy probable la reintervención futura. Algunos autores proponen las prótesis no biológicas (117), pero parece razonable individualizar la decisión según las características de cada paciente.

La mortalidad perioperatoria es baja —del 6 al 16%—, incluso en substituciones multivalvulares (124), sin embargo puede alcanzar el 60% a largo plazo, sobre todo cuando la cirugía ha sido aplicada sobre el corazón izquierdo, donde el reemplazamiento valvular es obligado. Las complicaciones postoperatorias inmediatas, como la dehiscencia valvular o las reinfecciones, son también más frecuentes en la cirugía de la ECI (5, 105, 124).

9. PRONÓSTICO

La mortalidad de la EIA es muy variable según la serie y está mediada fundamentalmente por la afectación de cavidades izquierdas y la implicación de determinados gérmenes (97). Oscila del 0 al 40%, siendo tanto más baja cuando más casos de endocarditis tricuspídea se incluyan y de incluso el 60% cuando la afectada es la válvula aórtica (13-19, 29, 37, 118, 129). El pronóstico es muy malo cuando el agente responsable es una Cándida (125) y es favorable cuando se trata de *S. aureus*, dato diferencial sobre la población no adicta (2,126). De este modo, los parámetros que otorgan un peor pronóstico son: afectación de la válvula aórtica, afectación multivalvular, infección por cándidas e infección por serratias o pseudomonas. Tam-

bién tiene mal pronóstico la etiología polimicrobiana, si bien se relaciona con la presencia de los gérmenes anteriores. La mortalidad es mayor cuando la endocarditis es recurrente, fenómeno que alcanza el 40% en algunas series, cifra muy superior al 2 a 20% en no adictos (127, 128). No son raros terceros episodios de endocarditis y algunos centros hospitalarios valoran cuidadosamente la reintervención cuando la drogadicción activa es la causa de recurrencia (9). En la mayoría de ocasiones, la muerte se produce por ICC refractaria (4, 19, 37).

BIBLIOGRAFIA

1. Hussey HH, Keliher TF, Schaifer BF et al. Septicemia and bacterial endocarditis resulting from heroin addiction. JAMA 126:535-538, 1944.
2. Chambers HF, Korzenioswki OM, Sande MA. *Staphylococcus aureus* endocarditis: Clinical manifestations in addicts and nonad- dicts. Medicine 62:170-177, 1983.
3. Kaye D. Changing pattern of infective endocarditis. Am J Med 78 (suppl 6B):157-162, 1985.
4. Watanakunakorn C. Changing epidemiology and newer aspects of infective endocarditis. Adv Intern Med; 22:21-47.
5. Hiratzka LF, Nelson RJ, Oliver CB, Jengo JA. Operative ex- perience with infective endocarditis. J Thorac Cardiovasc Surg 77:355-361, 1979.
6. Verdaguer A, López JL, Cami J et al. Estudio de los procesos patológicos en 176 ingresos en heroinómanos en un hospital general. Med Clin 82:9-12, 1984.
7. Force L, Verdaguer A, García A, Barrufet P, Molina L, Drobnic L. Endocarditis infecciosa en adictos. Presentación de 21 casos. Rev Clin Esp 176:221-226, 1985.
8. Grupo de trabajo para el estudio de las infecciones en drogadictos. Estudio multicéntrico de las complicaciones infecciosas en adictos a drogas por vía parenteral en España: análisis de 4.653 casos (1977-85). Enf Infec Microbiol Clin 4:202- 206, 1986.
9. Sheagren JN. Endocarditis complicating parenteral drug abuse. En: Remington JS, Swartz MN (eds). Current clinical topics in infectious diseases. Vol 2. New York, McGraw-Hill 211- 233, 1981.
10. Simberkoff MS. Infections in parenteral narcotic and drug abusers. En: Griego MH (ed). Infections in the abnormal host. Yorke Medical Books 508-520, 1980.
11. Cjerubin CE. Infectious disease problems of narcotic addicts. Arch Intern Med 128:309-313, 1971.
12. Reisberg BE. Infective endocarditis in the narcotic addict. Prog Cardiovasc Dis 22:193-204, 1979.
13. Banks T, Fletcher R, Alí N. Infective endocarditis in heroin addicts. Am J Med 55:444-451, 1973.
14. Gatell JM, Miró JM, Mensa J et al. Endocarditis infecciosa en drogadictos. Presentación de 25 casos procedentes del área de Barcelona. Med Clin 80:293-299, 1983.
15. Rivera E, Martinez X, Tornos P et al. Endocarditis infecciosa en drogadictos: estudio de 71 casos. Med Clin 95:5-9, 1990.
16. Frimodt-Moller N, Espersen F, Rosdahl VT. Antibiotic treatment of *Staphylococcus aureus* endocarditis. A review of 119 cases. Acta Med Scand 222:175-182, 1987.
17. Levine DP, Crane LR, Zervos MJ. Bacteremia in narcotics addicts at the Detroit Medical Center. II: Infectious endocarditis: a prospective comparative study. Rev Infect Dis 8:374-396, 1986.
18. Pelletier LL, Petersdorf RG. Infective endocarditis: A review of 125 cases from the University of Washintong Hospitals, 1963-72. Medicine 56:287-313, 1977.
19. Hubbell G, Cheitlin MD, Rapaport E. Representation, management and follow-up evaluation of infective endocarditis in drug addicts. Am Heart J 102:85-94, 1981.
20. Miró JM, Puif de la Bellacasa J, Gatell JM et al. Estudio de la tasa de portadores cutáneomucosos de estafilococos en heroinómanos del área de Barcelona y de las características mmicrobiológicas de la heroína y del material de inyección. Med Clin 83:620-623, 1984.
21. Tuazon CU, Sheagren JN. Increased rate of carriage of *Staphylococcus aureus* among narcotic addiicts. J Infect Dis 129:725-727, 1974.
22. Orangio GR, PITLICK SD, DELLA LATTA P et al. Soft tissue infections in parenteral drugs abusers. Ann Surg 199:97- 100, 1984.

23. Tuazon CU, Sheagren JN. Staphylococcal endocarditis in parenteral drug abusers: Source of the organism. Ann Intern Med 82:788-790, 1975.
23a Leen CLS, Brettle RP. Fungal infections in drug users. J Antimicrobiol Chem 28 (suppl A):83-96, 1991.
24. Sullam PM, Drake TA, Sande MA. Pathogenesis of endocarditis. Am J Med 78 (suppl 6B):110-115, 1985.
25. Scheld WM, Sande MA. Endocarditis and intravascular infections. En Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds). Principles and practice of infections diseases 3 ed. New York, Churchill Livingstone 670-706, 1990.
26. Reyes MP, Palutke WA, Wylin RF, Lerner AM. Pseudomonas endocarditis in the Detroit Medical Center 1969-1972. Medicine 52:173-194, 1973.
27. Chambres HF, Morris DL, Tauber MG, Midin G. Cocaine use and the risk for endocarditis in intravenous drug users. Ann Intern Med 106:833-836, 1987.
28. Dobkin JF. Infections in parenteral drug abusers. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds). Principles and practice of infections diseases 3 ed. New York, Ghurchill Livingtone 2276-2280, 1990.
29. Menda KB, Gorbach SL. Favorable experience with bacterial endocarditis in heroin addicts. Ann Intern Med 1973; 78:25- 32. 30.-Sapira JS. The narcotic addict as a medical patient. Am J Med 45:555-588, 1968.
31. Guerrero A, Lazaro A, Ezpeleta C, Sanz J, Sánchez A. Endocarditis mixta por *Candida albicans* y *Staphylococcus aureus* en toxicómana. Enf Infec y Microbiol Clin 4:232-234, 1986.
32. Cohen PS, Maguire JH, Weinstein L. Infective endocarditis caused by gramnegative bacteria. A review of the literature 1945-1977. Progr Cardiovasc Dis 22:205-242, 1980.
33. Rapeport KB, Mbb CH, Girón JA, Rosner F. *Streptococcus mitis* endocarditis: Report of 17 cases. Arch Intern Med 146:2- 361-2363, 1986.
34. Olsson RA, Romansky MJ. Staphylococcal tricuspid endocarditis in heroin addicts. Ann Intern Med 57:755-762, 1962.
35. Tuazón CU, Cardella TA, Sheagren JN. Staphilococcal endocarditis in drug users. Arch intern Med 135:1555-1561, 1975.
36. Thompson RL. Staphylococcal infective endocarditis. Mayo Clin Proc 57:106-114, 1982.
37. Dreyer NP, Fields BN. Heroin-associated endocarditis. Ann Intern Med 78:699-702, 1973.
38. Friedlander G, Bouvet E, Witchitz S, Vanchon F. La endocarditis infecciosa en los drogados: 20 observaciones. Nouv Pres Med (ed esp) 1:27-30, 1982.
39. Sádaba F, Alayo A, Arzubiaga J et al. Endocarditis bacteriana en las drogodependencias que utilizan la vía parenteral. Epidemiología clínica e incidencia hospitalaria en el área de Bilbao. Rev Clin Esp 168:403-407, 1983.
40. El-Khatib MR, Wilson F, Lerner AM. Characteristics of bacterial endocarditis in heroin addicts in Detroit. Am J Med Sci 271:197-201, 1976.
41. Saravolatz LD, Burch KH, Quinn EL, Cocs F, Madhavan T, Fisher E. Polymicrobial infective endocarditis: An increasing clinical entitg. Am Heart J 95:163-168, 1978.
42. Pesanti EL, Smith IM. Endocarditis infecciosa con hemocultivos negativos. Am J Med (ed esp) 22-29, 1979.
43. Ellner JJ, Rosenthal MS, Lerner PI, Mchenry MC. Infective endocarditis caused by slow-growing, fastidious gram-negative bacteria. Medicine 58:145-158, 1979.
44. Utley JR, Mills J, Hutchinson JC, Edmunds LH Jr, Sanderson RG, Roe BB. Valve replacement for bacterial and fungal endocarditis. A comparative study. Circulation (suppl III) XLVII:42-47, 1973.
45. Reiner NE. Regional pathogens in endocarditis?. Ann Intern Med 1976; 84:613.46.-Mills J, Drew D. Serratia Marcescens endocarditis: A regional illness associated with intravenous drug abuse. Ann Intern Med 84:29-35, 1976.
47. Reyes MP, Brown WJ, Lerner AM. Treatment of patients with Pseudomonas endocarditis with high dose aminoglycoside and carbencilin therapy. Medicine 57:57-67, 1978.
48. Reiner NE, Gopalakrishna KV, Lerner PI. Enterococcal endocarditis in heroin addicts. JAMA 235:1861-1863, 1976.
49. Levine DP, Cushing RD, Jai J, Brown WJ. Community-acquired methicillin-resistant *Staphilococcus aureus* endocarditis in the Detroit Medical Carter. Ann Intern Med 97:330-338, 1982.
50. Ramírez-Ronda CH. Adherence of glucan-positive and glucan- negative streptococcal strains to normal and damaged heart valves. J Clin Invest 62:805-814, 1978.
51. Crane LR, Levine DP, Zervos MJ, Cummings G. Bacteremia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center. I: Microbiology, epidemiology, risk factors and empiric therapy. Rev Infec Dis 8:364-373, 1986.
52. Barg NL, Nish MA, Kauffman CA, Supena RB. Group a Streptococcal bacteremia in intravenous drug abusers. Am J Med 78:569-574, 1985.
53. Rajashekaraiak KR, Rice TW, Kallick CA. Recovery of *Pseudomonas aeruginosa* from syringes of drug addicts with endocarditis. J Infect Dis 144:482, 1981.
54. Calandra T, Francioli P, Glauser MP, Baudraz F, Ruffieux C, Grigorio D. Disseminated candidiasis with extensive folliculitis in abusers of brown iranian heroin. Eur J Clin Microbiol 4:340-342, 1985.
55. Podzamczer D, Fernández-Viladrich P, Ribera M, Arruga J, De Celis G, Gudiol F. Sistemic candidiasis in drug addicts. Eur J Clin Microbiol 4:509-512, 1985.

56. Shankland GS, Richardson MD. Source of infection in Candida endophtalmitis in drug addicts. Br Med J 292:1106-1107, 1986.
57. Shekar R, Rice TW, Zierdt CH, Kallick CA. Outbreak of endocarditis caused by *Pseudomonas aeruginosa* serotype O11 among pentazocine and tripelennamine abusers in Chicago. J Infect Dis 151:203-208, 1985.
58. Levin MH, Weinstein RA, Nathan C, Selander RK, Ochman H, Kabins SA. Association of infection caused by *Pseudomonas aeruginosa* serotype O11 with intravenous abuse of pentazocine mixed with tripelennamine. J Clin Microbiol 20:758-762, 1984.
59. Botsford KD, Weinstein RA, Nathan C, Kabins SA. Selective survival in pentazocine and tripelennamine of *Pseudomonas aeruginosa* serotype O11 from drug addicts. J Infect Dis 1985; 151:209-216.60.-Miró JM, Almela M, Gatell JM et al. Endocarditis infecciosa por *S. aureus* oxacilín-resistente en drogadictos del área de Barcelona. Primer Congrés Català de Medicina Interna. Comunicación n.° 68, Barcelona Mayo 1983.
61. Cherubin C. Fever in the drug user. En: Pechère JC et al (eds). Infections: recognition, understanding, treatment. Philadelphia, Lea and Febiger 163-169, 1984.
62. Cannon NJ, Cobbs CG. Infective endocarditis in drug addicts. En: Kaye (ed). Infective endocarditis. Baltimor University Park Press 111-127, 1976.
63. Ramsey RG, Gunnar RM, Tobin JR. Endocarditis in the drug addict. Am J Cardiol 25:608-618, 1970.
64. Roberts WC, Buchibider NA. Right side valvular infective endocarditis. A clinic pathologic study of twelve necropsies patients. Am J Med 53:7-19, 1972.
65. Levner PI. Complicaciones neurológicas de la endocarditis infecciosa. Med Clin North Am (ed esp) 69:411-425, 1985.
66. Gordon G, Kabins SA. Pyogenic sacroiliitis. Am J Med 69:50-56, 1980.
67. Churchill MA, Geraci JE, Hunder GG. Musculoskeletal manifestations of bacterial endocarditis. Ann Intern Med 87:754- 759, 1977.
68. Fry DE, Richardson JD, Flint LM. Occult splenic abscess: An unrecognized complication of heroin abuse. Surgery 84:650-654, 1978.
69. Sala JH, Serra A, Bassaganyas J, Rives A. Embolismo coronario y embolismo pulmonar: una rara complicación en drogadictos afectos de endocaditis. Med Clin 87:608, 1986.
70. Murray HW, Tuazon CU, Sheagran JN. Staphylococcal septicemia and disseminated intravascular coagulation. Arch Intern Med 137:844-847, 1977.
71. Mcleod R, Remington JS. Fungal endocarditis. En: Infective endocarditis. S.N.Rahimtoola (ed). New York, Grune-Stratton 211-290, 1978.
72. Vo NM, Rusell JC, Becker DR. Mycotic embolic of the peripheral vessels: analysis of 44 cases. Surgery 1981.
73. Von Reyn CF, Levy BS, Arbeit RD, Friedland G, Crumpacker CS. Infective endocarditis: an analysis based on strict case definitions. Ann Intern Med 94 (part 1):505-518, 1981.
74. Marantz PR, Linzer M, Feiner CJ, Feinstein SA, Kozin AM, Friedland GH. Inability to predict diagnosis in febrile intravenous drug abusers. Ann Intern Med 106:823-828, 1987.
75. Werner AS, Cobbs CG, Kaye D et al. Studies on the bacteremia of bacterial endocarditis. JAMA 202:199-203, 1967.
76. Washington JA. Blood cultures. Principles and techniques. Mayo Clin Proc 50:91-98, 1975.
77. Bayer AS. Staphylococcal bacteremia and endocarditis. Arch Intern Med 142:1169-1177, 1982.
78. Nogel JG, Tuazón CU, Cardella TA, Sheagren JN. Teichoic acid serlogic diagnosis of staphylococcal endocarditis. Use of gel diffusion and counter inmunoelectrophoretic methods. Ann Intern Med 82:13-17, 1975.
79. Crowder JG, White A. Teichoic acid antibodies in staphilococcal and no staphylococci endocarditis. Ann Intern Med 77:87-90, 1972.
80. Lee BK, Crossley K, Gerding DN. The association between *Staphylococcus aureus* bacteremia and bacteriuria. Am J Med 65:303-306, 1978.
81. Panidis IP, Kotler MN, Mintz GS, Segal BL, Ross JJ. Right heart endocarditis: Clinical and echocardiografic features. Am Heart J 107:759-764, 1984.
82. Dubois RW, Ginzton LE. Role of echocardiography in suspected infective endocarditis in intravenous drug abusers. Am J Card 58:649-650, 1986.
83. Andy JJ, Sheikh MU, Ali N et al. Echocardiografi observations in opiate addicts with active infective endocarditis. Am J Cardiol 40:17-23, 1977.
84. Chandraratna PAN, Aronow WS. Spectrum of echocardiografic findings in tricuspid valve endocarditis. Br Heart J 42:528-532, 1979.
85. Berger M, Delfín LA, Jelveh M, Goldberg E. Two-dimensional echocardiografic findings in right-sided infective endocarditis. Circulation 61:855-861, 1980.
86. Ginzton LE, Siegel RJ, Criley JM. Natural history of tricuspid valve endocarditis: a two-dimensional echocardiographic study. Am J Cardiol 49:1853-1859, 1982.
87. Wann LS, Dillon JC, Weyman AE, Feigenbaum H. Echocardiography in bacterial endocarditis. N Engl J Med 295:135-139, 1976.

88. Martin RP, Meltzer RS, Chia BL, Stinson EB, Rakowski H, Popp RL. Clinical utility of two-dimensional echocardiographyc in infective endocarditis. Am J Cardiol 46:379-385, 1980.
89. Dillon JC, Feingenbaum H, Konecke LL, Davis RH, Chang S. Echocardiographic manifestations of valvular vegetations. Am Heart J 1973; 86:698-704.
90. Robbins MJ, Soeiro R, Frishman NH, Strom JA. Rightside valvular endocarditis: Etiology, diagnosis, and an aproach to therapy. Am Heart J. 111:128-135, 1986.
90a Porkolab FL, Weinbaum DL, Lerberg DB, Phillips JC. The source of recurrent bacteriemia identified by trans-esophageal echocardiography. Ann Intern Med 112:628-629, 1990.
91. Davis RS, Strom JA, Frishman W et al. The demostration of vegetations by echocardiography in bacterial endocarditis: An indication for early surgical intervention. Am J Med 69:57-63, 1980.
92. Come PC, Isaacs RE, Riley MF. Diagnostic accuracy of M-mode echocardiography in active infective endocarditis an pronostis implications of ultrasound detectable vegetations. Am Heart J 103:839-847, 1982.
93. Wong D, Chandraratna AN, Wishnow RM, Dusitnanond V, Nimalasur- Iya A. Clinical implicatioons of large vegetations in infectious endocarditis. Arc Intern Med. 143:1874-1877, 1983.
94. Dinubile M. Surgery in active endocarditis. Ann Intern Med 96:650-659, 1982.
95. Dinubile M. Surgery for addiction-related tricuspid valve endocarditis: Cavead emptor. Am J Med 82:811-813, 1987.
96. Robbins MJ, Frater RWM, Soeiro R, Frishman WH, Strom JA. Influence of vegetation size on clinical outcome of rightside infective endocarditis. Am J Med 80:165-171, 1986.
97. Dismukes WE. Tratamiento de la endocarditis infecciosa. En: Rackley CE (ed). Cuidados Intesivos en Cardiología. Barcelona, Ed Doyma 187-205, 1983.
98. Karchmer AW. Staphylococcal endocarditis. Laboratory and clinical basis for antibiotic therapy. Am J Med 78 (suppl 6B):116-127, 1985.
99. Sande MA, Scheld WM. Combination antibiotic therapy of bacterial endocarditis. Ann Intern med 92:390-395, 1980.
100. Korzeniowski O, Sande MA, National collaborative endocarditis study group. Combination antimicrobial therapy for *Staphylococcus aureus* endocarditis in patients addicted to parenteral drugs and in nonaddicts. Ann Intern Med 97:496-503, 1982.
101. ABRAMS B, SKALAVER A, HOFFMAN T, GREENMAN R. Single or combination therapy of staphylococcal endocarditis in intravenous drug abusers. Ann Intern Med 90:789-791, 1979.
102. Parker RH, Fossieck BE. Intravenous followed by oral antimicrobial therapy for staphylococcal endocarditis. Ann Intern Med 93:832-834, 1980.
103. Greenman RL, Arcey SM, Gutterman DA, Zweig RN. Twice-daily intramuscular ceforanide therapy of *Staphylococcus aureus* endocarditis in parenteral drug abusers. Antimicrob Agents Chemother 25:16-19, 1983.
104. Jordan GW, Kawachi MM. Analysis of serum bactericidal activity in endocarditis, oteomyelitis, and other bacterial infections. Medicine 60:49-61, 1981.
105. Verger G. Infecciones del aparato circulatorio: endocarditis infecciosa, pericarditis y miocarditis. Infecciones del árbol vascular. En: Verger G. Enfermedades Infecciosas, Barcelona. Ediciones Doyma 502-520, 1989.
106. Bisno AL, Dismukes WE, Durack DT et al. Antimicrobial treatment of infective endocarditis due to viridans streptococci, enterococci and staphylococci. JAMA 261:1471-1477, 1989.
107. Payá CV, Wilson WR. Endocarditis infecciosa por gramnegativos. EnfInfec y Microbiol Clin 7 (supl 1): 8-11, 1989.
108. Gebster A, Gaya M. Quinolones in the treatment of serious infections. Rev Infect Dis 10 (supl 1): 225-240, 1988.
109. Daikos GL, Kathpalia S, Lolans VT, Jackson GG, Fosslien E. Long term oral ciprofloxacin: experiencie in the treatment of incurable infective endocarditis. Am J Med 84:786-790, 1988.
110. Jiménez-Lucho VE, Saravolatz LD, Medeiros AA, Pohlod D. Failure of therapy in Pseudomonas endocarditis: selection of resistant mutans. J Infect Dis 154:64-68, 1986.
111. Levitskg S, Mammana RB, Silverman NA, Weber F, Hiro S, Wright RN. Acute endocarditis in drug addicts: surgical treatment from gram-negative sepsis. Circulation (suppl 1):135- 138, 1982.
112. Graham DY, Reul GJ, Martin R, Morton J, Kennedy JH. Infective endocarditis in drug addicts. Experiencies with medical and surgical treatment. Circulation suppl 3:37-41, 1973.
113. Karchmer AW, Stinson TB. The role of surgery in infective endocarditis. En: Remington JS, Schwartz MN (eds). Current Clinical Topics in Infectious Diseases. New York, McGraw-Hill Books 124-157, 1980.
114. Turnier E, Kay JH, Bernstein S, Méndez AM, Zubiate P. Surgical treatment of Candida endocarditis. Chest 67:262-268, 1975.
115. Harris PD, Yeoh ChB, Breaul J, Meltzer J, Katz S. Fungal endocarditis secondary to drug addiction. J Thorac Cardiovasc Surg 63:980-985, 1972.
116. Reyes MP, Lerner AM. Current problems in the treatment of infective endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa*. Rev Infect Dis 5:314-321, 1983.

117. Myerowitz PD, Gardner P, Campbell C, Lamberti JJ, Replogle RL, Anagnostopoulus CE. Earlier operation for left-sided Pseudomonas endocarditis in drug addicts. J Thorac Cardiovasc Surg 77:577-581, 1979.
118. Lederman WM. Left-side endocarditis due to *Pseudomonas aeruginosa*. A report of 10 cases and review of the literatura. Medicine 65:180-189, 1986.
119. Dinubile MJ, Calderwood SB, Steinhaus DM, Karchmer AW. Cardiac conduction abnomalities complicating native valve active infective endocarditis. Am J Cardiol 58:1213-1217, 1986.
120. Sethia B, Williams BT. Tricuspid valve excision without replacement in a case of endocarditis secundary to drug abuse. Br Heart J 40:579-580, 1978.
121. Arbulu A, Asfaw I. Tricuspid valvulectomy without prosthetic replacement. J Thorac Cardiovasc Surg 82:684-691, 1981.
122. Barbour DJ, Roberts WC. Valve excision only versus valve excision plus replacement for active infective endocarditis involving the tricuspid valve. Am J Cardiol 57:475-478, 1986.
123. Stern JH, Sisto DA, Strom JA, Soeiro R, Jones SR, Frater RW. Immediate tricuspid valve replacement for endocarditis. J Thorac Cardiovasc Surg 91:163-167, 1986.
124. Silverman NA, Levitsky S, Mammana R. Acute endocarditis in drug addicts: Surgical treatment for multiple valve infection. JACC 4:680-684, 1984.
125. Rubinstein E, Noriega ER, Simberkoff MS, Holzman R, Rahal JJ. Fungal endocarditis: Analysis of 24 cases an review of literature. Medicine 54:331-344, 1975.
126. Sanabria TJ, Alpert JS, Goldberg R, Papa LA, Cheeseman SH. Increasing frequency of staphylococcal infective endocarditis. Experience at a University Hospital, 1981 through 1988. Arch Intern Med 150:1305-1309, 1990.
127. Welton DE, Young JB, Gentry WO et al. Recurrent infective endocarditis: analysis of predisposing factors and clinical features. Am J Med 66:932-938, 1979.
128. Baddour LM. Twelve year review of recurrent native-valve infective endocarditis: a disease of the modern era. Rev Infect Dis 10:1163-1170, 1988.
129. Torres Tortosa M et al. Endocarditis infecciosa en heroinómanos en la provincia de Cádiz. Un estudio multicéntrico sobre 150 episodios. Med Clin (Barc) 98:521-526, 1992.

20. CONDUCTA A SEGUIR ANTE EL ADICTO A DROGAS POR VÍA PARENTERAL CON FIEBRE

M.A. SAMBEAT, J. RIS, J. CADAFALCH.

1. CONSIDERACIONES DIAGNOSTICAS

Los episodios febriles constituyen un proceso común entre los adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) y son un motivo frecuente de consulta en la práctica médica ambulatoria y en los servicios de urgencias (1-5).

Los drogadictos presentan en muchas ocasiones episodios de hipertermia tras la inyección endovenosa de la droga. El cuadro clínico se caracteriza por la presentación de escalofrios intensos y artromialgias generalizadas que preceden al ascenso de la temperatura corporal que alcanza valores elevados pero durante un corto período de tiempo, autolimitándose a menos de 24 horas (4, 6). Estos episodios, que son habitualmente bien reconocidos por los ADVP por su presentación esporádica y por su relación con la inyección, se consideran generalmente como reacciones a pirógenos (7-9), adulterantes de la heroína, endotoxinas contaminantes u otras causas como bacteriemias transitorias o enfermedades banales intercurrentes. Su instauración reciente y la escasa expresividad clínica dificultan enormemente su diferenciación de enfermedades potencialmente graves. La preocupación del médico cuando se halla ante un ADVP con fiebre sin evidencia de un foco infeccioso que la justifique, ha de encaminarse a descartar prioritariamente las complicaciones infecciosas asociadas tradicionalmente a la drogadicción, especialmente la endocarditis infecciosa del adicto (EIA) (7, 10, 11) y las complicaciones infecciosas relacionadas con el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) (12-15).

En una serie de MARANTA y col. (7), la mayoría de EIA diagnosticadas habían consultado por fiebre sin sintomatología focal, cuyas características eran indistin-

guibles de las observadas por la inyección de pirógenos. A la exploración física tampoco presentaban datos semiológicos propios de la endocarditis infecciosa y los hallazgos analíticos no permitieron establecer diferencias entre ambas entidades. El escaso poder discriminante de la leucocitosis con neutrofilia para diferenciar ambos procesos ha sido tambien confirmada por otros autores (16, 8). Otras alteraciones biológicas como la microhematuria, piuria y bacteriuria son de observación frecuente en bacteriemias aisladas sin endocarditis (7, 17, 18). Unicamente si el cuadro clínico se manifiesta con la triada clásica de fiebre, soplo tricuspídeo e infiltrados pulmonares el diagnóstico de endocarditis del corazón derecho será muy probable.

La drogadicción parenteral constituye en nuestro medio el primer factor de riesgo para el desarrollo del SIDA. La prevalencia de la infección por el VIH en los ADVP se situa entre un 60 y 80 % (19-21). En este contexto si el paciente desconoce ser portador de anticuerpos VIH deberemos solicitar dicha determinación, ya que un episodio febril puede ser la primera manifestación de una infección oportunista (IO) (13). El enfoque será distinto cuando el paciente refiere ser seropositivo, en cuyo caso será imprescindible conocer los antecedentes relativos a IO previas, tratamientos recibidos y su duración, profilaxis primaria y secundaria así como su cumplimiento.

En nuestro medio, las infecciones más frecuentes en las fases precoces del SIDA que suelen debutar con fiebre incluso varias semanas antes de la aparición de los signos focales son, la tuberculosis extrapulmonar (22, 23), la neumonía por *Pneumocystis carinii* y en fases más tardías la toxoplasmosis cerebral. Con menor frecuencia, la fiebre será el síntoma cardinal de una criptococosis diseminada, sepsis por salmonela, infección diseminada por citomegalovirus o la única manifestación de la propia infección por el VIH (13, 15, 24-26).

En un drogadicto la existencia de candidiasis orofaríngea, leucoplaquia vellosa oral o herpes zoster multimetamérico serán indicativos de una severa inmunodepresión celular subyacente. Junto a estos predictores del trastorno de la inmunidad, no es infrecuente la presencia concomitante de síntomas constitucionales asociados como la fiebre, pérdida de peso superior al 10%, y debilidad extrema, u otros como la diarrea intermitente, que constituyen manifestaciones clínicas del denominado síndrome constitucional por el VIH o complejo relacionado con el SIDA (CRS) (14). El CRS entraña un grado de inmunodepresión más severo que la infección asintomática y es importante diferenciarlo del SIDA establecido por las connotaciones pronósticas y terapéuticas que este diagnóstico lleva implícitas.

2. CONDUCTA A SEGUIR ANTE UN ADVP CON FIEBRE DE MENOS DE 24 HORAS DE DURACIÓN

Ante un ADVP con fiebre de pocos horas de presentación es preciso realizar una historia clínica detallada y minuciosa en lo concerniente a tipo de droga, adulterantes, procedencia, material de inoculación, esterilidad, etc., seguido de una exploración física cuidadosa que permita descubrir las infecciones más frecuentes en los dro-

gadictos, especialmente las infecciones de la piel y del tejido celular subcutáneo (foliculitis, abscesos, flebitis, linfangitis), signos indicativos de infección del SNC (síndrome meníngeo, síntomas neurológicos focales, bradipsiquia) o específicos de otros órganos como el pulmón (neumonía, bronquitis), corazón (soplos cardíacos, signos de insuficiencia cardíaca), hígado (hepatoesplenomegalia, ictericia, estigmas de hepatopatia crónica), ganglios (adenomegalias), vasos (signos embolígenos periféricos) y fondo de ojo.

Los exámenes complementarios básicos a realizar serán el hemograma con recuento leucocitario, análisis de función hepática y renal, hemocultivo, sedimento de orina y radiografía de tórax. Si no objetivamos focalidad infecciosa procederemos a un nuevo control clínico transcurridas 24-72 horas, manteniendo al paciente hospitalizado o de forma ambulatoria según lo permita su estado clínico.

3. CONDUCTA A SEGUIR ANTE UN ADVP CON FIEBRE DE MÁS DE 24-72 HORAS DE DURACIÓN

Cuando la fiebre persiste o reaparece transcurridas más de 24-72 horas es improbable atribuirla a una reacción a pirógenos y la causa más frecuente será un proceso infeccioso.Si la anamnesis no aporta síntomas específicos ni la exploración física nuevos datos semiológicos o cambios significativos, aconsejamos hospitalizar al paciente para su observación, practicar tres hemocultivos seriados el primer dia de estancia e iniciar seguidamente cobertura antibiótica antiestafilocócica (27, 7) con cloxacilina endovenosa a dosis elevadas o una cefalosporina de primera generación, que puede ser asociada a un aminoglucósido (12, 28, 29). Si existe el antecedente de alergia a betalactámicos, o ante la sospecha de infección por cepas estafilocócicas meticilin-resistentes se aconseja utilizar la vancomicina (Apéndice I).

Durante la hospitalización del paciente se efectuarán revisiones clínicas diarias en búsqueda de nuevos signos que permitan definir la naturaleza del proceso, Ante la persistencia de la fiebre y ausencia de signos de focalidad infecciosa, puede ser útil el ecocardiograma (30, 31), que podrá confirmar la sospecha de endocarditis. Si la fiebre desaparece a las 24 horas del ingreso, se suspenderá el tratamiento antibiótico si ya se había iniciado y se mantendrá al paciente en observación durante unas horas, practicando un nuevo hemocultivo antes del alta, a pesar de la apirexia. Cuando los hemocultivos sean positivos se podrá establecer un tratamiento antibiótico racional en función del microorganismo aislado y el antibiograma.

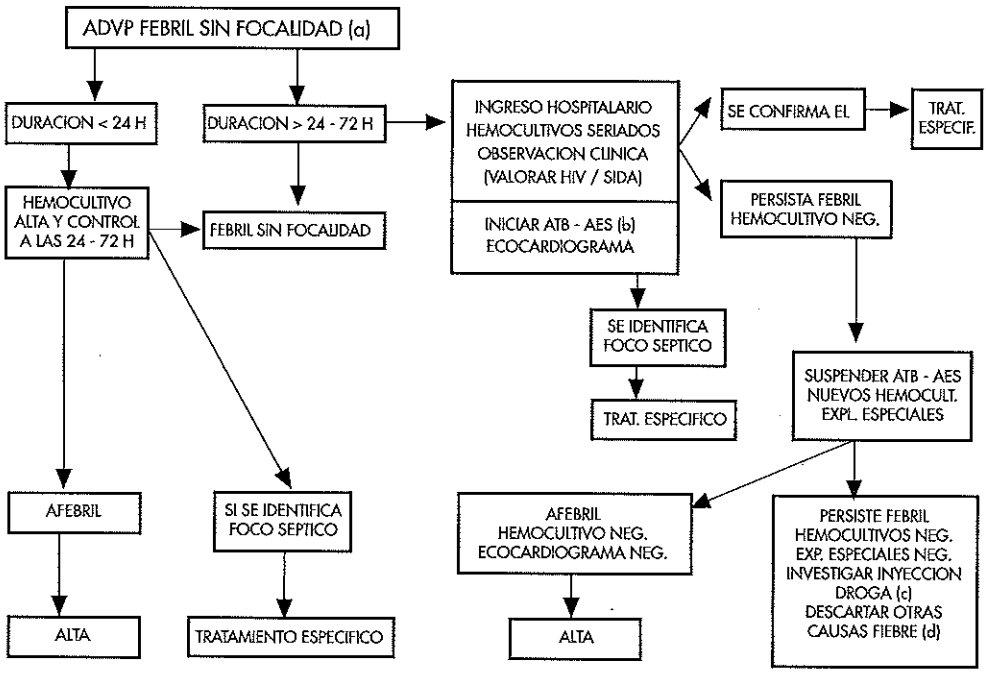
En ausencia de un diagnóstico definitivo y ante la persistencia de la fiebre con hemocultivos negativos es aconsejable suspender los antibióticos y seriar nuevos hemocultivos. Si además el paciente presenta alguno de los signos previamente mencionados asociados a infección por el VIH, es inexcusable proceder a descartar una IO, por lo que deberá recurrirse frecuentemente al empleo de una metodología diagnostica más sofisticada no siempre disponible en todos los centros, como la práctica de hemocultivos especiales (lisis-centrifugación, Bactec, cultivo virológico),

estudio microbiológico y citológico de las secreciones respiratorias obtenidas mediante lavado bronco-alveolar (LBA) o esputo inducido, estudio neurológico con la práctica de una tomografia axial computarizada (TAC) y exámen del liquido cefalorraquídeo. Otras exploraciones como la biopsia ósea, ganglionar o hepática para estudio histológico y microbiológico pueden proporcionar el diagnostico si su indicación ha sido correcta.

Un motivo de fiebre recurrente es la propia inyección de heroína, por ello es recomendable efectuar determinaciones periódicas de opiáceos en orina a todos los adictos hospitalizados. Asimismo, hay que tener presente la posibilidad de que se trate de la presentación atipica de una infección común en la población general o de una infección relacionada con los hábitos sociales y sexuales que predisponen a estos pacientes especialmente las enfermedades de transmisión sexual y hepatitis víricas (12).

Finalmente la hipertermia puede ser la manifestación de un grupo heterogéneo de enfermedades de etiología no infecciosa (11) como las vasculitis, la nefropatia por heroína y el síndrome musculoesquelético por heroína marrón, cuya observación es poco frecuente (6).

Apéndice I



a) Después de practicar exploración física, analítica básica, sedimento de orina, Rx tórax.
b) ATB-AES: Antibióticos antiestafilocócicos. Se iniciarán si persiste la fiebre, después de practicar tres hemocultivos.
c) Se recomienda control de opiáceos en orina periódicamente durante la hospitalización.
d) Infecciosas o no infecciosas: Ver texto.

BIBLIOGRAFIA

1. CHERUBIN CE. Fever in the drug user. En: Pechère JC et al (eds). Infections: recognition understanding, treatment. Philadelphia, Lea and Febiger 163-169, 1984.
2. CRANE LR, LEVINE DP, ZERVOS MJ, CUMMINGS G. Bacteriemia in narcotic addicts at the Detroit Medical Center I. Microbiology, epidemiology, risk factors, and empiric therapy. Rev Infect Dis 8:364-373, 1986.
3. WHITE AG. Medical disorders in drug addicts: 200 consecutive admissions. JAMA 233:1469-1471, 1973.
4. Grupo de Trabajo para el Estudio de las Infecciones en Drogadictos. Estudio multicéntrico de las complicaciones infecciosas en adictos a drogas por vía parenteral en España: Análisis de 4653 casos (1977-1985). Enf Infec Microbiol 4:202-206, 1986.
5. GARCÍA SAN MIGUEL J. Infecciones en el drogadicto. En: Verger Garau G.(ed). Enfermedades Infecciosas. Barcelona, Ediciones Doyma 627-631, 1989.
6. PASTOR RS, SILVERMAN SL, GOLDENBERG DL. A musculoeskeletal syndrome in intravenous heroin users. Association with brown heroin. Ann Intern Med 87:22-29, 1977.
7. Maranta PR, Linzer M, Freiner CJ, Feinstein SA, Kozin AM, Friedland GM. Inability to predict diagnosis in febrile intravenous drug abusers. Ann Intern Med 106:823-828, 1977.
8. BLANCK RR, REAM N. Acute pyrogenic reaction in illicit drug users. Arch Intern Med 142:1583-1584, 1982.
9. BRYSON PD. Drugs of abuse: overview. En: Comprensive review in toxicology. Maryland Aspen Publication 171-180, 1986.
10. SIMBERKOFF MS. Infections in parenteral narcotic and drug abusers. En: Griego MH (ed). Infection in the abnormal host Yorke Medical Books 508-520, 1980.
11. SHEAGREN JN. Endocarditis complicating parenteral drug abuse. En: Remington JS, Swartz MN (eds). Current Clinical topics in infectious diseases. Vol 2. New York, McGraw-Hill 211-233, 1981.
12. DOBKIN JF. Infections in parenteral drug abusers. En: Mandell GL, Douglas RG, Bennett JE (eds). Principles and practice of infectious diseases, 3a ed. New York, Churchill Livingstone 2276-2280, 1989.
13. Centers for Disease Control. AIDS Program. Revision of the CDC surveillance case definition for acquired immunodeficiency syndrome. MMWR 36(suppl):3S-15S, 1987.
14. Centers for Disease Control. AIDS Program. Classification system for human T-lymphotropic virus type III/lymphadenopathy- associated virus infections. MMWR 35:334-339, 1986.
15. FRIEDLAND GH, HARRIS C, BUTKUS-SMALL C. et al. Intravenous Drug Abusers and the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). Demographic, drug use and needlesharing patterns. Arch Intern Med 145:1413-1417, 1985.
16. LOURIA DB, HENSLE T.The major medical complications of heroin addiction. Ann Intern Med 1-2, 1976.
17. CHERUBIN CE. The medical sequelae of narcotic addiction. Ann Intern Med 67:23-33, 1967.
18. LEE BK, CROSSLEY K, GERDING DM. The association between *staphilococcus aureus* bacteremia and bacteriuria. Am J Med 65:303-306, 1978.
19. LATORRE X, GATELL JM, PUMAROLA T. Prevalencia de anticuerpos frente al HTLV-III/LAV en subpoblaciones con riesgo de padecer un síndrome de inmunodeficiencia adquirida. Med Clin (Bar) 86:113-114, 1986.
20. GONZÁLEZ JM, GUTIÉRREZ MT, POLO R, SUBIRATS M, MORENO V, BAQUERO M. Prevalencia de anticuerpos contra el HTLV-III en la población de riesgo de Madrid. Estudio clínico y frecuencia de marcadores virológicos. Rev Clin Esp 180:416-419, 1987.
21. Registro Nacional de SIDA. Actualización de resultados (31 de diciembre de 1989) según criterios de definición de caso CDC 1987/OMS1988. Boletín del Ministerio de Sanidad y Consumo. CNE (ISC-III) / PNS.
22. AUSINA V. Micobacterias e infección por virus de la inmunodeficiencia humana. Enf Infec Microbiol 5:257-260, 1987.
23. COSIN J, MARTIN-SCAPA C, MENARGUEZ J et al. SIDA y Tuberculosis. Enf Infec y Microbiol 5:74-80, 1987.
24. De VITA VT, BRODER S, FAUCI AS, KOVACS JA, CHABNER BA. Developmental Therapeutics and the acquired immunodeficiency syndrome.Ann Intern Med 106:568-581, 1987.
25. YOUNG LS. Treatable aspects of infection due to human immunodeficiency virus. Lancet 2:1503-1506, 1987.
26. GLATT AE, CHIRGWIN K, LANDESMAN SH. Treatment of infections associated with human immunodeficiency virus. N Engl J Med 22:1439-1448, 1988.
27. Infective valvulitis in drug addicts (editorial). Lancet 2:1180, 1983.
28. BANKS T, FLETCHER R, ALL N.Infective endocarditis in the heroin addicts. Am J Med 55:444-451, 1973.
29. FORCE L, VERDAGUER A, GARCÍA A, BARRUFET P, MOLINA L, DROBNIC L. Endocarditis infecciosa en adictos. Presentación de 21 casos. Rev Clin Esp 176:221-226, 1985.
30. BAYER AS, LAMB K, GINZTON L, NORMAN D, CHIU CY, WARD JI. *Staphylococcus aureus* bacteriemia. Clinical, serological, and echocardiographic findings in patients with and without endocarditis. Arch Intern Med 147:457-462, 1987.
31. DUBOIS RW, Ginzton LE. Role of echocardiography in suspected infective endocarditis in intravenous drug abusers. Am J Card 58:649-650, 1986

21. HEPATITIS EN ADICTOS A DROGAS

J. CADAFALCH ARPA, P. DOMINGO Y A. LOPEZ-NAVIDAD.

1. HEPATITIS VÍRICA AGUDA

Las primeras observaciones sobre la transmisión de la hepatitis vírica, por el uso de agujas contaminadas compartidas entre drogadictos, se deben a Steigman, que estableció la relación causal al descubrir un brote de hepatitis en 23 pacientes adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) (1). Esta asociación, fue ratificada muy pronto por otros autores en EEUU, observándose en los años siguientes un paralelismo entre el creciente consumo de drogas y el incremento de nuevos casos de hepatitis entre adolescentes y adultos jóvenes (2-6). En nuestro país, aunque con algunos años de retraso, se produjo un fenómeno similar a finales de la década de los setenta (7, 8).

La elevada frecuencia de hepatitis agudas y crónicas en ADVP se intentó explicar inicialmente por un potencial efecto hepatotóxico mediado por la propia sustancia o sus adulterantes. El desarrollo de técnicas serológicas ha permitido determinar con mayor exactitud el contacto pasado o reciente con agentes infecciosos susceptibles de producir hepatitis y conocer de forma más precisa la epidemiología y la historia natural de las distintas formas de infección y se ha establecido de forma incontrovertible la etiología vírica de la mayor parte de las hepatitis en pacientes adictos.

Entre la variada y multisistémica patología que presentan los ADVP, la afectación hepática es la complicación orgánica más frecuente y está ampliamente documentado que es la primera causa de ingreso hospitalario en drogadictos (9-15) aunque posiblemente en la actualidad este protagonismo está siendo reemplazado por la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH).

En drogadictos asintomáticos, una anamnesis cuidadosa suele revelar la existencia de episodios previos de ictericia en el 20-50% de los adictos y en un 10-20% de ellos, dichos episodios han tenido lugar de forma repetida (16, 20, 21). La distribución por sexos refleja la de la población adicta siendo la proporción varones/mujeres

de 3:1 en la mayoría de los estudios (11). Las manifestaciones clínicas de la hepatitis aguda vírica en drogadictos, no difieren significativamente de las que se observan en individuos sin historia de drogadicción. La proporción de casos anictéricos suele ser de 2:1 respecto a las formas ictéricas de la enfermedad (27). La infección adopta frecuentemente una forma subclínica y constituye a menudo un hallazgo casual en el curso de investigaciones seroepidemiológicas ligadas a programas de deshabituación (27, 28). Sin embargo, en ocasiones predominan las manifestaciones extrahepáticas presentándose como un síndrome artritis/dermatitis o dando lugar a un cuadro clínico indistinguible de una poliarteritis nodosa o de una glomerulonefritis (29, 30).

1.1. Aspectos Epidemiológicos

En los países occidentales donde el consumo de droga es endémico, se estima que la drogadicción es el mecanismo de adquisición más frecuente de hepatitis (31). La entrada del agente infeccioso es casi siempre por vía parenteral, a través de la inyección, con agujas y jeringuillas no estériles previamente utilizadas por compañeros de adicción. En estudios llevados a cabo durante tratamientos de deshabituación se ha comprobado que simplemente proporcionando a los adictos material esterilizado para su uso exclusivo se logra una reducción significativa de la incidencia de hepatitis (16).

El hallazgo de una proporción no desdeñable de adictos que consume la droga por vía no parenteral y que presentan alteraciones de las pruebas de función hepática en forma de citólisis y positividad de los marcadores de infección vírica permite suponer la existencia de vías no parenterales de transmisión (32). El estudio de los subtipos del HBsAg en drogadictos de diferentes áreas geográficas ha demostrado un predominio casi exclusivo del subtipo *ay*, a diferencia de lo que ocurre en donantes de sangre no adictos de las mismas áreas en quienes la proporción de ambos subtipos principales *ad* y *ay* es similar (10). Por otra parte, la prevalencia de portadores crónicos de HBsAg entre los drogadictos oscila entre el 5% y el 10% (Tabla I). Estos constituyen el reservorio para la propagación de la infección entre sus compañeros y esta elevada tasa de portadores permite apreciar la magnitud del riesgo de contraer la infección para áquellos con los que comparten su material de inyección (10). Todos estos datos sugieren que el adicto adquiere la infección de algún compañero de hábito y no de la población general que es portadora crónica.

Tabla 1

Autor	Año	País	A	B	C	D	E
Areas de baja endemicidad de hepatitis B							
Hunter	1971	Inglaterra	72	46	32	7	
Sutnick	1971	EUA	215			4,2	
Cossart	1972	Inglaterra	53			6	
Cherubin	1972	EUA	100	50	40		
Anderson	1973	Noruega	93	27	30	9	57
Clarke y Lewis	1973	EUA	62	21		5	
Robinson	1974	EUA	121			11	47
Seef	1975	EUA	347	31	50	7	59
Stimmel	1975	EUA	238	22	63	9,8	19,5
Saslow	1975	EUA	146			22	29
Mangla	1976	EUA	188			2,6	66
Boughton y Hawkes	1980	Australia	106	39	37	12	29
Arnold	1981	Alemania	121			10	47
Areas de endemicidad media de hepatitis B							
Ortona	1978	Italia	82			7,3	66
Floreani	1981	Italia	128	25	25	11	60
Lecour	1981	Portugal	50			10	80
Olmo	1983	España	32	68	62	9	
Bruguera	1983	España	31	38	61	6,4	61

*Obtenido de Bruguera (1).

A: Número de Casos
B: Historia de Hepatitis (%)
C: Transaminasas elevadas (%)
D: HBsAg Positivo (%)
E: Anti-HBs positivo (%)

En un orden cronológico, los drogadictos adquieren la infección precozmente después de iniciarse en el hábito como han demostrado los estudios seroepidemiológicos con marcadores del virus de la hepatitis B (VHB) en los que su positividad es independiente de la edad y del tiempo de adicción (10, 16).

Las secreciones orgánicas de portadores crónicos de HBsAg, tales como la saliva, la orina y el líquido seminal pueden ser también infecciosas. En ellas se ha demostrado la presencia de HBsAg y en muestras concentradas de saliva, orina y líquido seminal de varones HBsAg positivos se ha objetivado la presencia de DNA libre del virus de la hepatitis B mediante técnicas de hibridización molecular (33), lo cual demuestra de forma fehaciente la posibilidad de una transmisión no parenteral del VHB (34).

1.2. Agentes Etiológicos

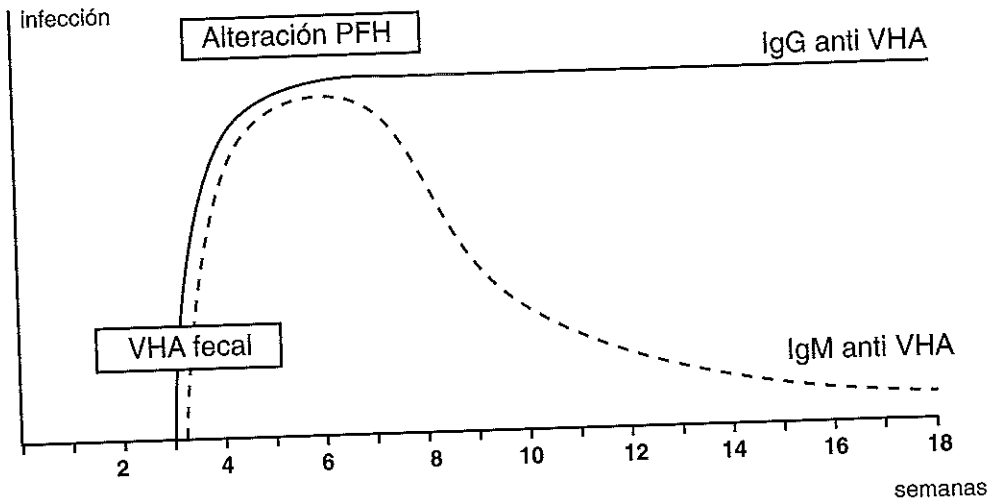
El agente etiológico que causa más frecuentemente hepatitis en los adictos a drogas es el virus de la hepatitis B (VHB) y con menor frecuencia el virus de la hepatitis D (VHD), el virus de la hepatitis C (VHC) y sólo muy raramente el virus de la hepatitis A (VHA).

1.2.1. Virus de la hepatitis A

La hepatitis por virus de la hepatitis A constituye una causa infrecuente de hepatitis aguda en los pacientes adictos a drogas. En diversos estudios de prevalencia sobre los marcadores de los virus hepatotrópicos en población adicta a drogas se ha demostrado una alta tasa de prevalencia de anticuerpos anti-VHA que oscila entre el 47% y el 92% según los autores (3, 4). No obstante, las evidencias serológicas de infección reciente por el VHA, determinadas por la positividad de anticuerpos anti-VHA de la clase IgM (Figura 1), se han hallado con una frecuencia mucho menor, siendo del orden del 0% al 3% y ciertamente contribuyen poco a explicar las frecuentes alteraciones de las pruebas de función hepática halladas en pacientes asintomáticos adictos a drogas (35). Además, tampoco se han podido demostrar diferencias significativas entre los drogadictos y la población general con respecto a la tasa de prevalencia de anticuerpos anti-VHA (3, 35).

Figura 1

Hepatitis aguada por virus de la hepatitis A (VHA)



Sin embargo, existen evidencias que reflejan un cambio en la seroprevalencia del VHA en nuestro país. La positividad de los anticuerpos anti-VHA entre la población joven parece estar disminuyendo a unas tasas semejantes a las de los países desarrollados. Este hecho, puede favorecer en el futuro la aparición de nuevos casos de hepatitis A entre los ADVP, al ser éstos más susceptibles, por tener unas condiciones higiénico-sanitarias más precarias (37).

1.2.2. Virus de la hepatitis B

Las manifestaciones clínicas no permiten distinguir en estos pacientes la hepatitis por virus B de otras hepatitis agudas víricas. Frecuentemente se presenta de forma anictérica. Sin embargo, en aquellos pacientes que presentan la forma ictérica, ésta suele ser más grave que las causadas por virus A (VHA) o virus C (VHC) (33). Clásicamente se estima que la hepatitis por el VHB suele tener un curso favorable y al igual que en sujetos no drogadictos, con la desaparición del HBsAg y la seroconversión a anti-HBs, el paciente queda protegido ante nuevos contactos con el VHB (28).

Sin embargo, un número de adictos que oscila entre el 5% y el 10% (Tabla I) no eliminan el HBsAg en los seis meses siguientes al episodio de hepatitis aguda y se convertirán en portadores crónicos, actuando como reservorio del VHB y fuente de contagio para aquellos con los que comparten su material de inyección. El desarrollo de un estado de portador parece ser más frecuente cuando el episodio de hepatitis es anictérico, cuando el paciente es un varón y también parece depender en parte de la respuesta inmunológica del paciente tanto a nivel celular como humoral.

Las múltiples alteraciones del sistema inmunitario que presentan los pacientes adictos a drogas son bien conocidas (38) y pueden propiciar una respuesta defectuosa que no interrumpe la replicación vírica y permite el desarrollo de un estado de portador crónico (32, 39, 40). Sin embargo, el estado de portador crónico no perdura necesariamente de forma indefinida sino que cada año aproximadamente un 1-2% de los portadores crónicos pierden espontaneamente el HBsAg (41).

De una forma genérica, se puede decir que la presencia en el suero del paciente de cualquier marcador serológico del virión significa que existe replicación viral activa y por tanto que el paciente es altamente infeccioso (33). La positividad del HBsAg indica infección por el VHB y se detecta transitoriamente desde el período prodrómico hasta la sexta semana en los casos de evolución favorable, su persistencia más allá de ésta, indicará evolución a la cronicidad o transformación del paciente en portador crónico (39).

En pacientes drogadictos la determinación aislada del HBsAg no permite filiar correctamente un episodio de hepatitis aguda puesto que puede tratarse de un portador crónico de HBsAg afecto de una hepatitis aguda causada por otro virus hepatotropo (33) (Apéndice I). El anti-HBs se positiviza en la fase de convalescencia de la hepatitis por VHB tras la negativización del HBsAg y su positividad indica infección pasada con una buena respuesta inmunológica y es sinónimo de curación (42) (Figura 2).

Figura 2

Hepatitis aguada por virus de la hepatitis B (VHB)

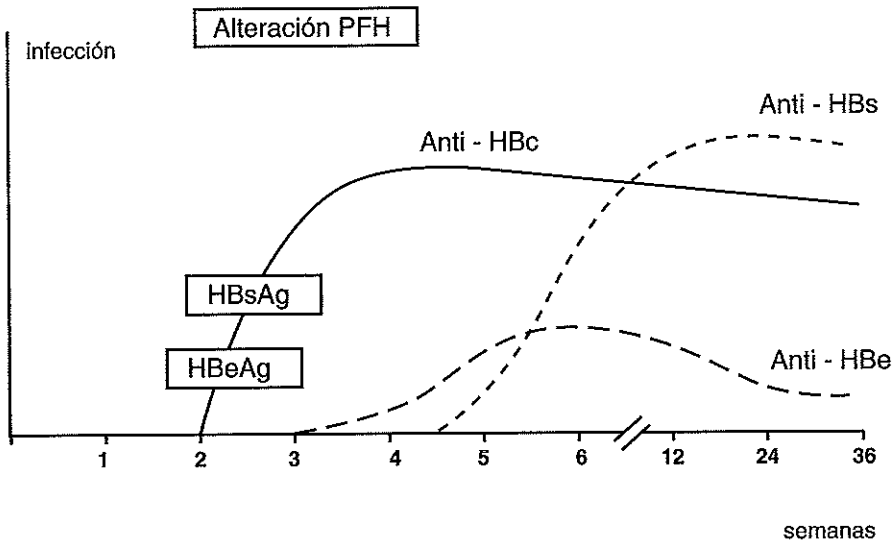


Tabla II

Interpretación de los marcadores serológicos del virus de la hepatitis B (VHB)

Infectividad de la sangre	HBsAg	HBeAg	DNA polimerasa	Anti-HBc (IgM)	Anti-HBc	Anti-HBe	Anti-HBs	Interpretación
+ + +	+	+	− O +	+ + +	+ +	−	−	Período de incubación o fase precoz de HVB
+ +	+	−	−	+ + O +	+ +	+ O −	−	Convalescencia Precoz
− (?)	—	—	—	—	+ +	+	+	Convalescencia tardía
−	−	−	−	−	+ + O +	−	+	Infección pasada
+ + +	+	+	+ O −	+	+ + +	−	−	Hepatitis crónica activa
+	+	−	−	+ O −	+ +	+ O −	−	Portador de HBsAg

Modificado de Deinhart, F. Predictive value of markers of Hepatitis Virua infection. J. Infect Dis 1980; 141:301.

El HBcAg no se detecta de forma rutinaria, pero sí su anticuerpo (anti-HBc) que es positivo en todos aquellos individuos con infección actual o pasada por VHB, puesto que la positividad combinada del anti-HBs y del anti-HBc, caracteriza a los sujetos inmunizados por una infección pasada; si sólo el anti-HBc es positivo, puede tratarse de una infección pasada muy reciente antes de la aparición del anti-HBs, de una infección pasada muy antigua en la que que el anti-HBs haya desaparecido o de una infección activa actual de bajo nivel (33, 43) (Tabla II).

La determinación de anti-HBc de la clase IgM, indicativo de hepatitis aguda por VHB, ayudará a esclarecer esta situación puesto que su presencia identifica al paciente con enfermedad aguda y altamente infeccioso (43). El anti-HBc (IgM) es positivo a títulos elevados en todos los casos de hepatitis aguda por VHB; por ello su negatividad descarta infección reciente por este virus y es especialmente útil para determinar si un episodio agudo de hepatitis es debido al VHB o a una sobreinfección por otro virus. La persistencia más allá de los seis meses de los anti-HBc de la clase IgM a títulos bajos, indica replicación viral activa en el contexto de una hepatitis crónica aunque su positividad en este caso, es sólo del 50% (42) (Apéndice I).

El HBeAg es positivo durante la fase aguda, de la hepatitis y se negativiza a partir de la tercera o cuarta semana (Figura 2) correlacionándose con la síntesis de componentes virales por lo que indica la existencia de infección activa. Su persistencia después de la fase aguda y su presencia en un portador crónico de HBsAg implica por lo tanto infección activa, alta infectividad y evolución a la cronicidad (33). El anti-HBe se positiviza cuando el HBeAg se negativiza en los sujetos con hepatitis de evolución favorable y también se observa en pacientes con hepatitis crónica HBsAg positivos con bajo nivel de contagiosidad. La DNA-polimerasa es también un marcador de repicación viral que se utiliza fundamentalmente para el control de tratamientos antivíricos. Aunque reservado a centros de investigación, el marcador más sensible de replicación viral es el DNA libre en suero del virus de la hepatitis B (DNA-VHB), detectado por técnicas de hibridización molecular (44, 45), y se ha empleado en el seguimiento de pacientes tanto con infección aguda como crónica. Este marcador aparece precozmente durante el período de incubación de la enfermedad para desaparecer a las pocas semanas de iniciados los síntomas. Su persistencia a la octava semana debe interpretarse como un signo temprano de evolución a la cronicidad (46).

1.2.3. Virus de la hepatitis delta

El virus de la hepatitis delta (VHD) es un virus RNA de muy pequeño tamaño con un genoma constituido por un RNA circular y proteinas antigénicas que constituyen el antígeno delta (HDAg). El VHD es un virus hepatotrópico defectivo, que requiere para su replicación y expresión de una simbiosis obligada con el VHB. El virión delta circulante, es pues una partícula híbrida de 36 nm constituida en su interior por una proteína antigénica, el HDAg y un genoma RNA, recubierto todo ello por el HBsAg del VHB (47).

El desarrollo de un sistema de radioinmunoanálisis y de enzimoinmunoanálisis (35, 36) para la detección de los anticuerpos anti-D, han permitido el análisis de preva-

lencia de la infección por VHD. La infección por VHD tiene una distribución mundial con una prevalencia variable y parece ser endémica en el sur de Italia (48, 50). Estudios independientes entre sí han demostrado una elevada incidencia de la infección en individuos crónicamente expuestos a infecciones víricas de transmisión parenteral y la positividad de los anticuerpos anti-D se ha detectado en el 31-61% de los adictos a drogas y en el 50% de los hemofílicos HBsAg positivos (51).

Los patrones epidemiológicos de la hepatitis por VHD reproducen fielmente los de la hepatitis por VHB y en áreas urbanas la infección por VHD, al igual que la infección por VHB sobrepasa sus límites étnicos y se extiende rápidamente entre las comunidades de drogadictos. En nuestro país, la frecuencia de infección por el VHD en drogadictos se ha estimado entre el 25% y 53% de pacientes adictos a drogas portadores de HBsAg y en el 9.5% de los que tenían anti-HBs positivo (36, 52).

Los portadores de HBsAg con infección delta constituyen la fuente de infección para la población normal y para los portadores crónicos de HBsAg (47). En individuos normales, el curso natural de la infección por VHD es autolimitado ya que la eliminación del HBsAg no permite que el VHD se exprese y siga infectando. Por ello la endemicidad del VHD se mantiene por transmisión de portadores de HBsAg sobreinfectados con el VHD a otros portadores de HBsAg. Actualmente los adictos a drogas constituyen el reservorio prácticamente exclusivo de la infección en nuestro medio.

La infección por el VHD, al depender necesariamente del VHB para su replicación puede adquirirse de dos formas, por inoculación simultánea de ambos virus o por sobreinfección de un portador HBsAg por el VHD (Apendice I). En el caso de una coinfección, el potencial patógeno del VHD es limitado, puesto que la replicación del VHB durante la hepatitis aguda subsiguiente es transitoria y el VHD no es capaz de sobrevivir en ausencia del VHB; ocasionalmente, la lesión hepática por la infección simultánea con ambos virus es extensa ocasionando una hepatitis aguda de mayor gravedad que la hepatitis B común (47, 48, 52).

Para la selección más apropiada de los test serológicos de infección por el VHD y su interpretación se requiere un conocimiento del contexto clínico del paciente y si la presunción diagnóstica es de infección aguda o crónica. Así pues, en los casos en los que se sospecha *coinfección* aguda delta deben analizarse los anticuerpos anti-D de clase IgM y anti-D totales en muestras repetidas confirmándose su positividad, unido a la presencia de IgM anti HBc. En las dos primeras semanas, podrá también detectarse por EIA el antígeno delta (AgD) en suero (Figura 3). La *sobreinfección* delta aguda es más fácilmente identificable al incidir en un paciente con infección crónica por el VHB, y por tanto, el IgM anti HBc debe estar ausente del suero, confirmándose unos títulos crecientes de anticuerpos anti-D de clase IgM y anti-D totales (Figura 4). Se ha sugerido que la persistencia a títulos elevados de anticuerpos anti-D de la clase IgM, indica una evolución de la infección por VHD hacia la cronicidad, mientras que su rápido aclaramiento confirma la resolución de la infección por VHD (58).

Figura 3

Coinfección hepatitis delta

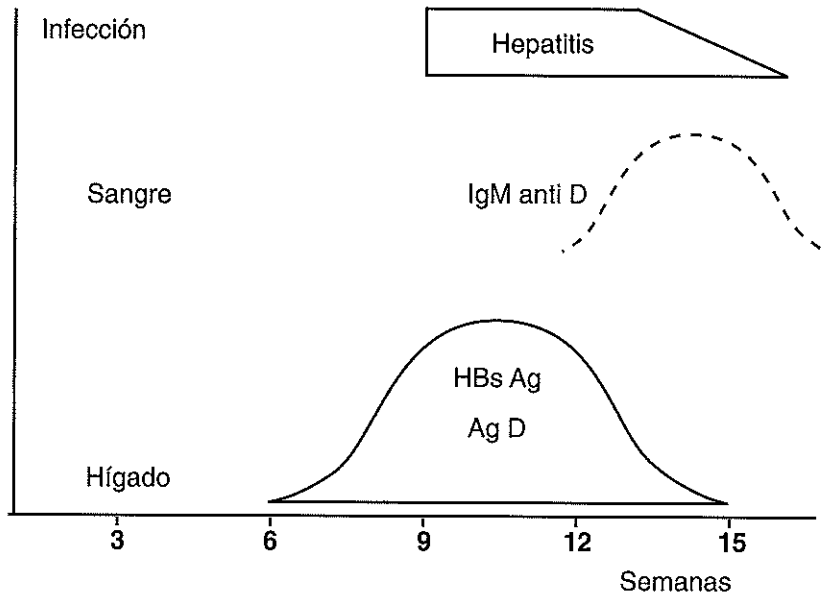
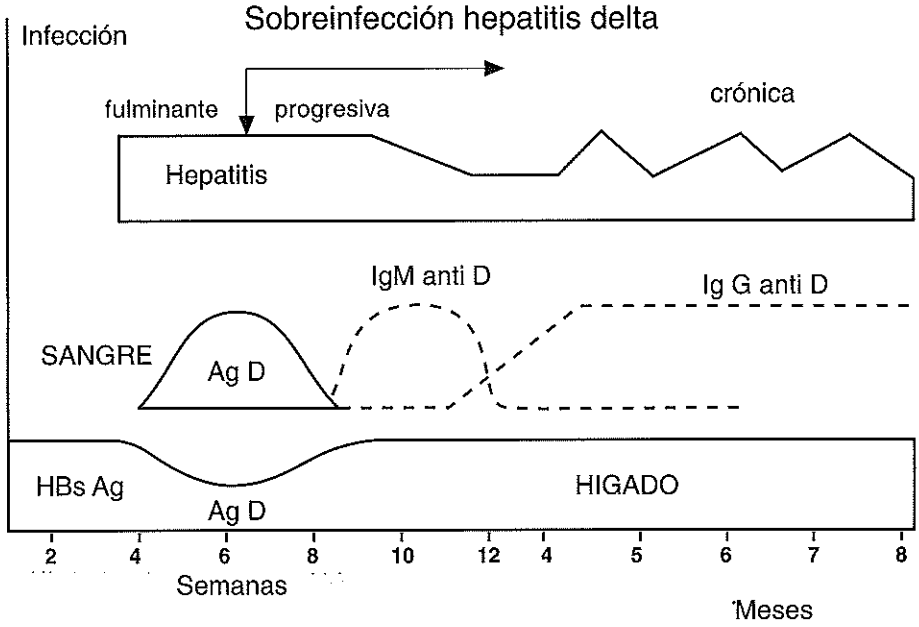


Figura 4

Sobreinfección hepatitis delta



La progresión de la infección a la cronicidad parece ocurrir únicamente tras la infección por el VHD de portadores de HBsAg que representan un terreno apropiado para el desarrollo del agente defectivo (59,60). La enfermedad hepática más frecuente en los portadores de HBsAg con infección delta es una hepatitis crónica activa, que se ha observado entre el 30% y el 100% de los pacientes (47).

Los estudios seroepidemiológicos practicados en pacientes con hepatitis fulminante han demostrado una elevada incidencia de marcadores del VHD (IgM anti-D) simultáneamente al HBsAg ó IgM anti-HBc y por ello se considera al VHD como un factor determinante, en la génesis de la hepatitis fulminante (53, 54). Ocasionalmente, en episodios de coinfección se observa una elevación bifásica de las cifras de transaminasas separadas por un intervalo de 3-4 semanas correspondientes a la expresión secuencial de ambos virus (43).

El resultado final de la infección delta es pues una hepatitis de mayor gravedad que la hepatitis B ordinaria, con mayor tendencia a evolucionar hacia una hepatitis fulminante o a cronificarse y progresar hacia la cirrosis hepática. El peor pronóstico observado en ADVP con infección por el VHD se ha correlacionado con una mayor prevalencia de Age y a la coexistencia del VHC.

1.2.4. Virus de la hepatitis C

La existencia de hepatitis agudas causadas por uno o más agentes distintos del VHA y VHB se confirmó al observar episodios de hepatitis postransfusionales que no positivizaban ninguno de los tests serológicos existentes (61). Al agente (o agentes) responsables de esta infección se designó como virus de la hepatitis no A no B (VHNANB) (62-64). Posteriormente, los estudios epidemiológicos evidenciaron la existencia de dos tipos distintos de hepatitis no A no B, uno transmitido por via entérica y que aparecía de forma epidémica y cuyo curso era semejante al de la hepatitis A y otro transmitido preferentemente por vía parenteral que evolucionaba con frecuencia a la cronicidad (65).

En 1988 M. HOUGHTON y colaboradores, identifican el agente causal al que denominan virus de la hepatitis C. Su posterior clonación permitió obtener una proteína recombinante con la que se elaboraron pruebas diagnósticas serológicas para la detección de anticuerpos específicos anti-VHC, por el método de enzimoinmunoanálisis (EIA) (66,67).

La sensibilidad y especificidad de esta prueba ha sido demostrada y ha permitido establecer que el VHC es la principal causa de hepatitis no A no B en el mundo. En estudios seroepidemiológicos realizados en diferentes paises, se ha confirmado su positividad en más del 85% de hepatitis postransfusionales no A no B, el 60% de pacientes con hepatitis crónica o cirrosis y antecedentes de transfusión sanguínea, el 70% de drogadictos y más de la mitad de hepatitis no A no B esporádicas (68, 69).

El tiempo requerido para la aparición de anticuerpos es muy variable, con un intervalo medio desde el inicio de la hepatitis hasta la seroconversión de 15 semanas (límites 4-32 semanas). Aunque en una tercera parte de los pacientes es precoz, en

la mayoría se produce tardíamente y ocasionalmente puede producirse al año de la infección (68). De ahí, su escasa utilidad para el diagnóstico de hepatitis C en la fase aguda y la necesidad de seriar muestras por lo menos durante 6 o 9 meses para obtener un diagnóstico retrospectivo. Las técnicas de EIA de primera generación son las más comúnmente utilizadas para el *screening* inicial de estos pacientes. La sensibilidad es muy elevada, sin embargo, la especifidad en el contexto de enfermedades autoinmunes o de hipergammaglobulinemia, es baja. Los EIA de segunda y tercera generación y el RIBA II, de reciente aparición, al detectar proteínas tanto estructurales como no estructurales del genoma viral, han permitido reducir considerablemente el número de falsos positivos, así como disminuir el período ventana desde el contagio hasta la detección serológica a unas pocas semanas. La detección del RNA viral por técnicas de PCR, constituye la única prueba confirmatoria pero su empleo rutinario está restringido a centros de referencia (68a, 69a).

La presentación clínica con icterícia, no supera un tercio de los casos, permaneciendo en el resto oligosintomático. Las cifras de transaminasas fluctúan, pudiendo normalizarse y sugerir la curación, para reactivarse a los pocos meses.

El interés patogénico radica fundamentalmente en que el 50% de los pacientes infectados por el VHC, evolucionan a hepatitis crónica y el 10% a cirrosis hepática, y también por su posible implicación en el desarrollo de carcinoma hepatocelular (70).

1.2.5. Otros virus

El rol etiológico o coadyuvante que desempeñan otros virus, con elevadas tasas de prevalencia en la población adicta a drogas, tales como el virus de Epstein-Barr o el citomegalovirus no está plenamente dilucidado. Es posible que estos virus sean simples pasajeros en un húesped sometido de forma ininterrumpida a infecciones víricas de transmisión parenteral y a agresiones contra su sistema inmunológico, pero es también indudable su potencial capacidad para causar hepatitis aguda en estos pacientes y probablemente alguno de los episodios de hepatitis que presentan los drogadictos sean causados por ellos (38).

Adicionalmente, estos virus tienen *«per se»* capacidad para inducir modificaciones significativas de la inmunidad celular del huesped fundamentalmente en forma de linfopenia y alteraciones de la *ratio* linfocitos colaboradores/linfocitos supresores. Estas alteraciones de la inmunidad celular tienen importancia en los adictos a drogas puesto que pueden condicionar la aparición de un estado de portador crónico de HBsAg cuando el individuo presenta una infección por VHB (38,39).

La primoinfección por VIH puede adoptar una forma de presentación prácticamente superponible a una hepatitis aguda (71), pero su observación es más frecuente en niños. Los pacientes infectados por el VIH, tienen un riesgo superior de convertirse en portadores del HBsAg, tras la infección por el VHB (72-74), hecho que se ha atribuido a las alteraciones de la inmunidad celular.

Recientemente se ha identificado y parcialmente caracterizado el VNANB de transmisión entérica, causante de hepatitis epidémica en países subdesarrollados, y se

le ha denominado virus de la hepatitis E (VHE) (75). Este virus no parece ser el mismo agente causal de las hepatitis esporádicas no A no B de los paises occidentales. Su prevalencia entre la población adicta está por determinar.

1.3. Profilaxis y tratamiento

El tratamiento de la hepatitis aguda, consiste únicamente en medidas sintomáticas y su curso clínico no es susceptible de ser modificado mediante la administración de gammaglobulina. En pacientes con hepatitis fulminante, se han utilizado diversas modalidades terapéuticas incluyendo la hemodiálisis, la plasmaféresis, la exsanguinotransfusión, la hemoperfusión y el tratamiento con corticoides a dosis altas, todos ellos con resultados desalentadores (40). Sin embargo, en la actualidad existen resultados preliminares del tratamiento con interferón (IFN) durante la fase aguda tanto de la hepatitis B como de la hepatitis C, que sugieren que quizás pueda modificarse el curso desfavorable de los pacientes con riesgo elevado de desarrollar una infección crónica (75, 75a).

La gammaglobulina anti-VHA constituye en los países de baja endemicidad una medida profiláctica efectiva para la prevención de la enfermedad en los contactos de pacientes con hepatitis aguda por VHA y para aquellos individuos expuestos a condiciones sanitarias deficientes, pacientes institucionalizados y personal militar; en ellos la administración debe llevarse a cabo a intervalos de 3 ó 4 meses (76). La vacuna con virus inactivado de la hepatitis A, aún no comercializada, en nuestro país se ha mostrado eficaz en ensayos clínicos recientes, con persistencia de anticuerpos hasta 8 meses después de su administración (77).

La inmunización pasiva con imunoglobulinas específicas (anti-HBs) contra la VHB confiere una cierta inmunidad y una protección limitada a los receptores. Se administra a dosis de 500 y 100 UI respectivamente para adultos y recien nacidos, teniendo una vida media calculada entre los 17.5 y 25 días. La eficacia de protección conferida por la gammaglobulina anti-VHB hiperinmune depende en gran medida del intervalo entre la exposición y su administración que debe realizarse dentro de las 24 horas posteriores al contacto (78).

La profilaxis con gammaglobulina anti-VHB está indicada en sujetos que han sufrido un pinchazo o un contacto de las mucosas con productos de un individuo HBsAg positivo, que hayan tenido, contacto sexual con un individuo HBsAg positivo y en recién nacidos de madres portadoras crónicas de HBsAg. Si el status del sujeto expuesto a la infección previamente a la administración de la gammaglobulina es conocido, situación por otro lado infrecuente, y se sabe que posee anticuerpos anti-HBs circulantes, la profilaxis es innecesaria (78).

En 1971 Krugman estableció por primera vez la posibilidad de elaborar una vacuna contra la hepatitis causada por VHB. En 1979, la vacuna fue preparada independientemente por Hilleman y col. y Maupas y col., y en Junio de 1982, comercializada a gran escala en la mayoría de países occidentales (29, 79, 80).

La primera vacuna disponible se obtuvo a partir de plasma de portadores de HBsAg (29), y mostró su eficacia tanto en voluntarios sanos como en poblaciones de alto riesgo, especialmente homosexuales masculinos, pacientes en programa de hemodiálisis, recién nacidos de madres portadoras de HBsAg, niños de áreas donde la infección es endémica y personal sanitario. La eficacia protectora superaba al 90% en la mayoría de los casos, se demostró la erradicación de la infección por VHB en los sujetos vacunados respondedores y la ausencia prácticamente total de efectos indeseables significativos (81, 82). No obstante, en pacientes en programas de hemodiálisis, ya se observó una tasa de anticuerpos menor que en otros colectivos y por tanto una menor eficacia protectora (en torno al 60%) frente a la infección por VHB, atribuible al déficit de inmunidad celular propio de estos pacientes (83).

El empleo hace ya más de cinco años de la vacuna contra la hepatitis B obtenida mediante técnicas de ingeniería genética por recombinación del DNA del VHB con levaduras, que pueden teóricamente producir cantidades ilimitadas de HBsAg (84-86), ha sustituído a la derivada del plasma al obviar potenciales riesgos y permitir una reducción del coste facilitando así la implementación de programas de vacunación a gran escala. La eficacia protectora de esta vacuna de segunda generación se acerca al 100% (87).

La vacunación contra la hepatitis B está indicada en todos aquellos individuos con riesgo de exposición a la enfermedad (29,79), Los grupos de más alto riesgo son los adictos a drogas, los varones homosexuales activos, los habitantes de áreas de alta endemicidad de hepatitis B, los pacientes en programa de hemodiálisis, los hemofílicos, los deficientes mentales internados en instituciones, los internados en instituciones penales y los contactos próximos de portadores de HBsAg (29). Sin embargo, la vacuna no ejerce ningún efecto protector sobre los pacientes que son portadores crónicos de HBsAg (79). Previamente a la vacunación debe procederse al *screening* sistemático de los individuos susceptibles de ser vacunados con la determinación de anti HBc; dicho *screening* está indicado sobre todo en los pacientes pertenecientes a estos grupos en alto riesgo de infección por VHB, mientras que en pacientes no pertenecientes a grupos en los que se estime que la prevalencia de marcadores de infección por VHB es menor del 8%, se admite la vacunación sin necesidad de estudio previo (29).

En la inmunización de un individuo adulto, las pautas de administración y posología, dependerán de la vacuna utilizada. En general se utilizan dos calendarios vacunales de eficacia semejante, con vacunación a los meses 0, 1 y 6 o bien, a los 0, 1 y 2 meses con dosis de recuerdo al año. Aunque esta segunda pauta parece conferir niveles de anti HBs protectores (superiores a 10 mIU/ml) durante un período superior a los 5 años, es aconsejable la determinación de anti HBs transcurrido este período o la administración de una dosis de recuerdo con ambos programas de vacunación (86-90).

La vacunación post-exposición está indicada en los recién nacidos de madres HBsAg positivo y en profesionales sanitarios que han presentado pinchazos accidentales contaminados con materiales orgánicos de pacientes HBsAg positivos. En ambos supuestos la estrategia recomendada consiste en la administración simultánea de la gammaglobulina anti-VHB y de la vacuna, ya que no se ha demostrado que la

gammaglobulina interfiera la inmunización activa y por otro lado proporciona protección inmediata frente a la infección por VHB (29,89). Se recomienda incrementar las dosis en pacientes inmunodeprimidos, especialmente en los infectados por el VIH, así como comprobar la respuesta, ya que su eficacia no está definitivamente probada (91-93).

Las vacunas de tercera generación, que aún no han sido comercializadas en nuestro país, no parecen ser más inmunogénicas que sus predecesoras, pero inducen la respuesta de anticuerpos más precozmente (93a).

2. HEPATITIS CRÓNICA

La hepatitis crónica (HC) se define como la persistencia de un proceso inflamatorio hepático con una duración superior a 6 meses, que puede acompañarse o no de alteraciones bioquímicas y de la función hepática y frecuentemente es asintomático.

La etiología de las hepatitis crónicas en adictos a drogas es fundamentalmente la misma que la de las hepatitis agudas que afectan a este grupo de población, asi pues los virus implicados en la cronicidad son el VHB, VHD y el VHC, con excepción de la hepatitis por VHA en la que no se ha demostrado evolución a la cronicidad.

El diagnóstico de una hepatitis crónica de origen vírico es siempre histológico. Existen diversos patrones con diferente significado pronóstico dependiendo de la agresividad de la lesión histológica y que de menor a mayor grado son: la hepatitis crónica lobular, la hepatitis crónica persistente (HCP) y la hepatitis crónica activa (HCA). Esta última puede ser moderada o severa (94). La cirrosis hepática establecida puede coexistir con hepatitis crónica en actividad. No siempre es fácil categorizar el tipo de hepatitis crónica, puesto que la lesión puede variar en severidad en distintas zonas de la muestra (error de muestreo). Para paliar en lo posible estos errores, es conveniente la obtención de biopsias de tamaño adecuado (95).

En los ADVP, otros factores adicionales pueden contribuir a la perpetuación o agravamiento de una hepatitis crónica preexistente por tener capacidad lesiva propia. Fundamentalmente son el alcohol y la propia droga y sus adulterantes.

El consumo de alcohol de los drogodependientes es generalmente superior a la media de la población general. Stimmel y col. (22) hallaron que un 85% de heroinómanos sometidos a un programa de deshabituación referían un consumo elevado de alcohol y entre ellos 10 de 12 pacientes a los que se practicó una biopsia hepática presentaban alteraciones atribuíbles al alcohol. Por otro lado, los pacientes portadores crónicos de HBsAg y con hepatitis crónica por el VHC, son más susceptibles al efecto hepatotóxico del alcohol incluso cuando éste es consumido en cantidades moderadas, dando lugar a alteraciones de la pruebas de función hepática y quizás actuando también como cocarcinógeno en el desarrollo de un carcinoma hepatocelular (96,97, 97a).

Los adulterantes de la droga, tales como el talco (silicato de magnesio) y el almidón pueden dar lugar a nivel hepático a reacciones de cuerpo extraño con la consiguiente formación de granulomas abortivos (pseudogranulomas) (98). No se ha dilucidado el papel que pueden jugar los opiáceos en la génesis de la lesión hepática (99).

Las infecciones por otros virus a los que están expuestos los drogadictos, como el virus de Epstein Barr (VEB), el citomegalovirus (CMV) y el VIH favorecen la disfunción inmunológica propia de estos pacientes. Como ya se ha mencionado, la infección por el VIH condiciona una mayor frecuencia de progresión hacia la cronicidad de una hepatitis vírica aguda (100), pero también puede producir la reactivación de una infección pasada por VHB o VHD, incluso en sujetos que previamente habían seroconvertido (101).

2.1. Agentes etiológicos

2.1.1. Hepatitis crónica por VHB

El VHB no es citopático *per se* (102) sino que la respuesta inmunológica que generan sus determinantes antigénicos es la que provoca la lesión hepática mediante la formación de anticuerpos y la activación linfocitaria del huésped (103). La replicación viral activa, es necesaria para el mantenimiento de la respuesta inmune y la perpetuación de la lesión hepática.

Existen dos fases en la infección crónica por el VHB; la fase de replicación y la de integración. En la fase de replicación viral activa, puede detectarse en el suero del paciente HBeAg y DNA-VHB, mientras que el HBcAg y posiblemente otros antígenos virales se expresan en la membrana del hepatocito (33). Durante el periodo de antigenemia *e*, el paciente es altamente infeccioso y existe una rápida progresión de la lesión hepática inflamatoria.

La integración viral aumenta con el tiempo de evolución de la hepatitis B, el genoma viral se integra en el genoma de los hepatocitos, de tal forma que los genes virales se transcriben junto con los del paciente y los hepatocitos secretan HBsAg pero no componentes del core viral (33). En el suero del paciente se detectará ahora anti-HBe que es un reflejo de la ausente o baja actividad replicativa del virus. Los genes virales así integrados constituyen la base molecular para la transformación maligna de los hepatocitos y la génesis del carcinoma hepatocelular (CHC).

El diagnóstico serológico de hepatitis crónica por VHB se establecerá en base a la presencia en suero de marcadores indicativos de replicación viral activa por un periodo mínimo de 6 meses. Dichos marcadores son el HBeAg, la DNA-polimerasa del VHB, el DNA libre del VHB (VHB-DNA), probablemente los anticuerpos anti-HBc de clase IgM y frecuentemente coexiste la presencia de HBsAg (33). Sin embargo, la positividad de alguno o algunos de estos marcadores no excluye la posibilidad de que exista una sobreinfección por otros virus como el VHD o VHC que contribuyan a perpetuar o agravar la hepatitis cronica por VHB.

En la infección crónica por el VHB la negativización del DNA-VHB, precede habitualmente a la seroconversión HBeAg a anti HBe (104). En este período de seroconversión existe una citolisis de los hepatocitos infectados y supone la transición entre la fase replicativa y la de integración asociándose a remisión de los fenómenos inflamatorios del hígado. En la historia natural de la infección crónica por el VHB, la seroconversión a anti HBe y desaparición de marcadores de replicación, ocurre espontáneamente en una proporción de 5 a 20% por año (105).

La respuesta inmune por parte del huésped, mediante la producción de anticuerpos frente al HBsAg, constituye el indicador serológico de la contención del proceso de replicación activa del VHB. En pacientes con infección crónica por VHB se estima, como se ha mencionado, que la seroconversión espontánea a anti-HBs es del orden de un 1% a un 2% anual (39). Sin embargo, se ha descrito la evolución a cirrosis y a carcinoma hepatocelular de hepatitis crónicas B tras la seroconversión a anti-HBe y a anti-HBs (106).

Recientemente se han descrito «variantes» del virus de la hepatitis B, entre ellas, la variante defectiva de la expresión del determinante antigénico «e», que podría responder a la presión inmunológica introducida con el uso de la vacuna y que tendría capacidad para infectar a individuos vacunados con éxito y la variante conocida como VHB tipo 2 que presentaría menor patogenicidad para el hombre (105a, 106a).

Existe una estrecha relación entre el grado de actividad replicativa del VHB y la severidad de la lesión hepática, correlacionándose frecuentemente con la expresividad clínica y la alteración de las pruebas de función hepática (33). Una vez establecida la existencia de una hepatitis crónica B, diagnosticada histológicamente y confirmada serológicamente, es imperativo el seguimiento estricto de estos pacientes por la posibilidad de evolución de la hepatitis de un grado histológico a otro de mayor agresividad y por consiguiente de peor pronóstico. Se estima que de un 20% a un 70% de los casos de HCA evolucionarán hacia formas de hepatopatía más grave en el curso de 2 a 7 años, con una mortalidad asociada entre el 25% y el 50% a los 5 años (107).

La complicación más temible de la infección crónica por VHB es el desarrollo de un carcinoma hepatocelular (CHC) principalmente en áreas endémicas de infección por el VHB, donde el porcentaje de portadores se correlaciona con el número de casos de CHC y constituye la causa de muerte más frecuente en pacientes que han sufrido una infección por VHB (108, 109). Se ha confirmado en estos pacientes que la secuencia del DNA del VHB se halla integrada en el genoma de cerca del 80% de las células tumorales (110, 111).

Finalmente, la seroconversión a anti-HBs en presencia de antigenemia HBsAg, constituye la base patogénica para la aparición de dos de las manifestaciones extrahepáticas más graves de la hepatitis crónica B; la panarteritis nodosa y la glomerulonefritis membranosa. La panarteritis nodosa se presenta en uno de cada 43 portadores crónicos de HBsAg y se han detectado inmunocomplejos HBsAg-antiHBs junto con depósitos de complemento a nivel de las paredes de los vasos afectos (112). De forma similar, en la glomerulonefritis membranosa, existen depósitos de inmu-

nocomplejos HBsAg-antiHBs y complemento, a nivel de membrana basal glomerular. En estos casos, puede no detectarse HBsAg circulante, a pesar de hallarse presente a nivel de los depósitos en los órganos diana (30).

2.1.2. Hepatitis crónica por VHD

La hepatitis crónica por VHD, sólo es factible en el contexto de un sujeto HBsAg positivo, ya que el VHD, como se ha comentado previamente, es un virus defectivo que requiere para su expresión del VHB. A diferencia del VHB, cuya potencialidad lesional está mediada por la respuesta inmune del huesped, el VHD se cree que ejerce un efecto citopático directo lo cual es congruente con el tipo de lesiones que induce en los hepatocitos y que consisten fundamentalmente en agregados celulares con la presencia de estructuras tubulares citoplasmáticas (113).

El hecho de que ambos virus tengan mecanismos de acción diferentes, permite explicar que tanto la coinfección por VHB y VHD como la sobreinfección por VHD de un individuo HBsAg positivo, condicionen la aparición de un mayor número de episodios de hepatitis fulminate y también que los patrones histológicos de la hepatitis crónica que tiene lugar por la acción sinérgica de ambos virus sea de una mayor severidad (53, 54).

El diagnóstico de certeza de un hepatitis crónica por VHD, se basará en la persistencia del antígeno delta a nivel hepático (HDAg), lo cual significa que existe replicación activa del virus (114). Los marcadores serológicos de infección por VHD que indican cronicidad, son la persistencia de anticuerpos anti-D a títulos altos de la clase IgM y la detección del RNA libre del VHD (RNA-VHD) (60). No suele detectarse antígeno sérico en contraste con lo que ocurre cuando la infección es reciente (51).

Sin embargo, con el empleo de técnicas de inmunoblot para la detección de HDAg en suero, se ha obtenido recientemente una buena correlación con la presencia de RNA-VHD en pacientes con hepatitis crónica D (115). En pacientes portadores crónicos de HBsAg, durante la infección por VHD suele predominar un estado inactivo del VHB que se caracteriza por la presencia de anti-HBe, ausencia de HBeAg y ausencia de HBcAg a nivel hepático (49, 51). En pacientes ADVP, la presencia del VHD, parece no inhibir la replicación del VHB como suele ser preceptivo (116, 117). El mayor grado de replicación viral del VHB en el transcurso de la sobreinfección delta en estos pacientes, y la propia replicación del VHD, se han correlacionado con la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (115, 118).

La sobreinfección por el VHD en pacientes portadores crónicos de HBsAg, como se ha comentado anteriormente, comporta un elevado riesgo de cronicidad que llega hasta el 90% de los casos y a nivel histológico es característica la severidad de los hallazgos, predominando la HCA (54, 60). Además las hepatitis crónicas por VHD, poseen una marcada tendencia evolutiva con aparición de cirrosis a partir de hepatitis crónicas teóricamente benignas, como la lobulillar y la persistente, por ello se considera que la detección del antígeno (AgD) a nivel hepático tiene un valor pronóstico superior al de la propia histología en estos pacientes (47).

2.1.3. Hepatitis crónica por VHC

La disponibilidad de métodos serológicos para la detección del VHC, ha permitido confirmar también que este virus es el causante de las formas crónicas de hepatitis no A no B en drogadictos (68, 69). Sin embargo, se desconoce la prevalencia de otros virus no A no B no C en este colectivo.

Las características de la historia natural de la hepatitis C, como se ha mencionado anteriormente, son la poca expresividad clínica, la elevada tendencia a la cronicidad, la existencia de lesión hepática severa con formas de hepatitis crónica activa en un elevado número de casos, la evolución a la cirrosis en una quinta parte de los enfermos y su posible papel en el desarrollo de carcinoma hepatocelular (68, 70, 119-124). No obstante, en los ADVP, la coexistencia de otros virus como el VHB, el VHD y el VIH, influyen tanto en la severidad histológica como en el curso clínico de la enfermedad hepática.

2.2. Tratamiento de las hepatitis crónicas

Medidas generales

El reposo en cama no se considera una medida útil en el tratamiento de las hepatitis crónicas víricas y debe instruirse al paciente para que lleve una vida normal procurando evitar el cansancio excesivo. Generalmente se recomienda evitar la ingesta de alcohol, sin embargo puede permitirse una ingesta moderada en algunas formas de poca agresividad. La dieta puede ser normal excepto cuando existan complicaciones de la hepatitis de base, como descompensación ascítica, en cuyo caso se recomendará reducir la ingesta de sodio o si el paciente presenta signos de encefalopatía hepática, en que deberá restringirse la ingesta protéica. La utilidad de determinados preparados polivitamínicos, así como la de los llamados fármacos «hepatoprotectores» no ha sido demostrada en el tratamiento de las hepatitis crónicas víricas. Asimismo, el paciente deberá ser informado de los riesgos de contagio de su enfermedad y de las posibles vías de transmisión de la misma (31).

Tratamiento farmacologico

Los objetivos teóricos del tratamiento farmacológico de las hepatitis crónicas víricas son la erradicación de la infección vírica, la disminución de la infectividad del paciente y la detención y regresión del proceso inflamatorio hepático. Así pues, la eficacia de cualquier fármaco utilizado para el tratamiento de la hepatitis crónica por el VHB se constatará por la seroconversión a anti-HBe, la desaparición de la actividad de la DNA-polimerasa y la desaparición del DNA libre del VHB y en la hepatitis crónica por el VHD, por la supresión de la detección sérica del RNA del VHD y del antígeno delta a nivel hepático. En la hepatitis crónica por el VHC, la valoración de cualquier tratamiento antivírico debe basarse en la monitorización de la pruebas de función hepática, ya que a pesar de disponer de un test específico

para determinar anti-VHC cuya positividad persiste a lo largo de la infección crónica, carecemos de marcadores más específicoss de replicación viral para su uso generalizado, imprescindible para evaluar la eficacia de los tratamientos antivirales (66-68). Finalmente, en todas ellas, la desaparición de los marcadores indicativos de replicación viral activa y en su defecto la disminución de la actividad biológica debe acompañarse concomitantemente de la mejoría o regresión de las lesiones histológicas y esta situación deberá mantenerse al menos durante un año después de finalizado el tratamiento (125, 126).

Sólo algunos fármacos han demostrado una eficacia aceptable hasta el momento actual y aún entre éstos, está por perfilarse la dosis más idónea, la duración del tratamiento y las posibles combinaciones terapeúticas entre ellos para optimizar los resultados. Dos fármacos antivíricos han demostrados una indudable eficacia: el interferón (IFN) y la vidarabina, mientras que entre los fármacos inmumoduladores, los corticoides en combinación con antivíricos pueden aumentar la eficacia de éstos. La asociación de dos fármacos antivíricos, como la de aciclovir con interferón, ha mejorado los resultados obtenidos con la utilización exclusiva de interferón.

2.2.1. Interferón

El fundamento para la aplicación terapéutica del interferón (IFN) fue la observación de que en el curso de las hepatitis víricas tanto en su forma aguda y fulminante como en la crónica, existían niveles circulantes bajos de IFN (127).

El IFN ampliamente utilizado en la actualidad en clínica médica es el r-2alfa-interferón o sea el alfa-IFN obtenido mediante técnicas de recombinación del DNA, que tiene como características fundamentales su pureza, su alta especificidad y su mayor eficacia comparado con otros tipos de IFN. El beta y el gamma IFN, tanto en su forma natural como los obtenidos mediante técnicas de recombinación del DNA, han demostrado actividad antivírica pero no han superado ni igualado los resultados obtenidos con la utilización del r-2-alfa-IFN; además la asociación entre ellos o con r-2alfa-IFN no ha logrado mejorar de forma significativa los resultados obtenidos tras monoterapia con r-2-alfa-IFN (128-130). Entre los factores predictivos de la respuesta de la hepatitis crónica por VHB al tratamiento con IFN se incluyen: el antecedente de ictericia durante la fase aguda, cifras de transaminasas elevadas, hepatitis más severa en la biopsia hepática (HCA), niveles elevados de DNA-VHB que reflejan una mayor replicación viral, y el hallazgo de niveles circulantes bajos de IFN, mientras que suele augurar un fracaso terapéutico, el hallazgo de una depresión de la inmunidad celular. Se ha observado que en aquellos pacientes que presentan una disminución de la *ratio* linfocitos colaboradores/supresores y en aquellos con serología positiva para el VIH no suele obtenerse respuesta al tratamiento con IFN (131-133).

El régimen terapéutico de r-2alfa-IFN habitualmente recomendado consiste en la administración de 5 a 10 MU/m^2 de superficie corporal tres veces a la semana durante tres meses. Dosis superiores no han demostrado una superior eficacia y en cambio se ha constatado un aumento de los efectos secundarios (134, 135). Los resultados obtenidos en el tratamiento de la hepatitis crónica por VHB con r-2-alfa-IFN son hasta

el momento presente prometedores, habiéndose conseguido tasas de supresión de DNA-VHB y HBeAg finalizado el tratamiento que oscilan entre el 60% y el 75% de los casos tratados (134, 136). Sin embargo la pérdida completa de DNA-VHB y la seroconversión a anti-HBe y normalización de las transaminasas ocurre sólo en el 35% de forma permanente (133). La modificación de las pautas actuales de IFN, con pautas intermitentes y más prolongadas en los no respondedores, está produciendo mejores resultados (137).

Durante el tratamiento con r-2-alfa-IFN es característico que se produzca una elevación de las cifras de AST unas 10 veces sobre el valor normal entre la octava y la duodécima semana de tratamiento, lo cual suele ser premonitorio de la seroconversión de HBeAg a anti-HBe (138).

La utilización de r-2-alfa-IFN con el mismo protocolo terapéutico en el tratamiento de la hepatitis crónica por VHD, no ha obtenido resultados comparables a los de la hepatitis crónica por el VHB, observándose un efecto rebote de los niveles de RNA-VHD al finalizar el tratamiento (139, 140). Resultados más recientes sugieren que la mejoría transitoria analítica, se acompañan de una disminución de la severidad histológica especialmente si el tratamiento es prolongado, superior al año, y las dosis de IFN elevadas, entre 6 y 9 MU 3 veces a la semana (140a, 141a). En la mayoría de estudios solo una pequeña proporción de enfermos obtiene la curación y las recaídas son muy frecuentes, sin embargo el tratamiento de reinducción o su mantenimiento de forma indefinida puede beneficiar a algunos pacientes (141a).

La eficacia del alfa IFN-2b en la hepatitis crónica producida por el VHC ha sido probada en diferentes estudios utilizando distintos regímenes terapéuticos. Con dosis entre 3 y 6 MU 3 veces a la semana por un período de 6 meses, se obtienen un 50-60% de respuestas que se acompañan de la normalización de las transaminasas y una mejoría de la actividad histológica. Mientras la mitad de los respondedores permanecerá con ALT normales, la otra mitad precisará el retratamiento por presentar la recaída después de un período variable de remisión biológica (141, 142, 142a, 143, 143a).

Los efectos secundarios del tratamiento más frecuentemente observados son fiebre con escalofríos, cefaleas, astenia y anorexia, artromialgias, alopecia y ocasionalmente leucopenia (131, 135). Todos ellos suelen ser reversibles tras la suspensión del tratamiento.

2.2.2. **Adenina arabinósido** (ARA-A, Vidarabina y su derivado 5'- monofosfatado ARA-AMP)

La adenina arabinósido es un nucleósido purínico (9-arabinofuranosiladenina) que inhibe la síntesis de DNA a través de su incorporación al DNA vírico o a través de la inhibición de la síntesis viral de la DNA-polimerasa (126). La falta de solubilidad acuosa de la vidarabina obliga a su uso exclusivamente endovenoso. Un derivado de la vidarabina, el 5'-monofosfato de adenina arabinósido (ARA-AMP), tiene una solubilidad acuosa 400 veces mayor que la del ARA-A y por ello puede utilizarse por vía intramuscular en el curso de tratamientos ambulatorios. El régimen habitualmente

recomendado de fosfato de vidarabina es la administración de 10 mg/kg de peso/día durante 4 semanas (125).

Los resultados obtenidos tras la administración de un ciclo de ARA-A o de su derivado monofosfatado en pacientes con HC tipo B han sido extremadamente variables y van desde la ineficacia del tratamiento tras dos años de seguimiento (144) hasta un 30% de respuestas favorables (145). La homosexualidad se considera un factor predicitivo de mala respuesta al tratamiento con ARA-A o ARA-AMP y ello es problamente secundario a la disfunción de la inmunidad celular que frecuentemente presentan estos pacientes (126). En casos de escasa respuesta al tratamiento con un ciclo de ARA-AMP se ha sugerido que dos ciclos secuenciales aplicando el mismo régimen terapéutico puede mejorar las tasas de remisión de la enfermedad (126, 146, 147). En un grupo seleccionado anti HD y anti VIH negativos, con dosis de 5 mg/Kg/día durante 7 semanas, se observó una respuesta favorable al tratamiento con seroconversión a anti-HBe en el 64% de los pacientes (148).

Los efectos adversos del ARA-A suelen ser compartidos por el ARA-AMP y entre los más destacables se hallan la fatiga, que es habitualmente constante, las nauseas, los vómitos y la anorexia. La aparición de hipotensión ortostática y el deterioro de la función renal son más infrecuentes pero más graves y pueden obligar a la discontinuación del tratamiento (136, 146). Sin embargo la complicación más característica durante el tratamiento con vidarabina o su derivado, es el síndrome neuromuscular doloroso que se presenta con una frecuencia de hasta el 70%-80% (146). Las manisfestaciones clínicas suelen desaparecer tras la suspensión del tratamiento.

2.2.3. Aciclovir

El aciclovir (acicloguanosina) es un agente antivírico cuya actividad depende de la fosforilación de su grupo monofosfato por una timidinquinasa codificada por el genoma viral. A pesar de que el VHB no posee timidinquinasa se ha observado que el tratamiento con aciclovir es capaz de producir una inhibición parcial del VHB. No obstante, no existen datos clínicos que avalen su eficacia cuando es utilizado de forma aislada para el tratamiento de las hepatitis crónicas B. Su efecto secundario más importante es la nefrotoxicidad que puede prevenirse mediante una adecuada hidratación del paciente.

2.2.4. Corticoides

Los corticoides tienen una importante acción antiinflamatoria e inmunosupresora, siendo ésta última dosis-dependiente. Su administración en el curso de una hepatitis vírica se traduce inicialmente en dos efectos, por un lado al inicio del tratamiento, se produce un descenso de las cifras de bilirrubina y de globulinas y posteriormente también una disminución de las cifras de trasaminasas (149, 150). Por otro lado dan lugar a un aumento de los marcadores de actividad replicativa del virus y a un retraso del aclaramiento del HBeAg (91, 119).

Se ha invocado el uso de corticoides a dosis elevadas durante un corto espacio de tiempo, para obtener un efecto inmunoestimulante tras su supresión brusca, y si bien, por sí mismos no son capaces de inducir la seroconversión a anti-HBe, si a este régimen le sigue el empleo de un fármaco antivírico, los resultados iniciales obtenidos son alentadores (146, 149, 151). El tratamiento exclusivo con corticoides estaría reservado a aquellos pacientes anti-HBe positivos con VHB-DNA negativo, que presenten sintomatología clínica secundaria a su hepatitis y una biopsia hepática demostrativa de HCA con o sin cirrosis (125).

2.2.5. Tratamientos combinados

La asociación de dos fármacos antivíricos y sobre todo la asociación secuencial de un farmaco antivírico tras pretratamiento con corticoides, han demostrado una eficacia superior al empleo aislado de diferentes antivíricos, tanto en términos de mejoría clínica, como en cuanto a supresión de la actividad replicativa viral y a regresión histológica de la hepatitis.

La combinación de prednisona con ARA-A o ARA-AMP pretende aunar el efecto antivírico del ARA-A o del ARA-AMP y se ha mostrado muy eficaz en dos estudios randomizados con regímenes terapéuticos análogos obteniendo tasas de seroconversión al año de finalizado el tratamiento que oscilan entre el 67% y el 73% (146, 149).

La combinación prednisona-r-2alfa-IFN también se ha mostrado altamente efectiva con una pauta de prednisona 40 mg/día durante 6 semanas seguido de r-2-alfa-IFN a dosis de 5 millones de unidades/día durante 90 días. En los sujetos heterosexuales, tras 8 meses de seguimiento, se obtenía la seroconversión a anti-HBe y la pérdida de la actividad VHB-DNA en un 80% de los pacientes, mientras que sólo se obtenía el mismo resultado en un 25% de pacientes homosexuales (146a).

El tratamiento combinado con IFN alfa e IFN gamma, ha obtenido también resultados satisfactorios, sin embargo, otras combinaciones como ARA-A y r-2-alfa-IFN y la de r-2-alfa-IFN y aciclovir no superan en eficacia a las anteriormente mencionadas y presentan potenciación de su toxicidad individual (122,123). Esta última ha sido eficaz en el tratamiento de la glomerulonefritis asociada a VHB.

2.3. Consideraciones generales en la indicación de un tratamiento antivírico

Los agentes más eficaces en el tratamiento de la hepatitis crónica de origen vírico, tal y como se ha expuesto anteriormente, son el r-2-alfa-IFN, la vidarabina, el fosfato de vidarabina y los corticoides. Su mecanismo de acción es o bien antivírico directo o a través de la estimulación de mecanismos enzimáticos que afectan a la síntesis de los componenetes del virus, o bien estimulado la inmunidad celular del huésped lo cual conduce a la lisis de las células infectadas. De ello se deduce que la eficacia

del tratamiento antivírico depende de que la lesión hepática esté mediada por la persistencia de la replicación vírica. Por ello, los pacientes con hepatitis crónica B y marcadores indicativos de actividad replicativa viral, tales como el HBeAg, la DNA-polimerasa y el VHB-DNA son los candidatos ideales para el tratamiento antivírico.

La presencia de antigenemia HBsAg no es un buen marcador de replicación viral puesto que su producción suele mantenerse durante el estadío de integración del virus en el genoma del hepatocito cuando la fase replicativa de la infección ha sido ya superada en cuyo caso la eficacia del tratamiento antivírico es más que improbable (125, 126). Sin embargo, es frecuente conseguir la seroconversión a anti-HBs en aquellos pacientes que son tratados en los dos primeros años de la infección crónica (126).

El tratamiento precoz de la hepatitis crónica vírica B, se halla plenamente justificado por el hecho de que el potencial oncogénico del VHB está estrechamente relacionado con la integración de su DNA en el genoma hepatocitario y por ello el objetivo es una actuación terapéutica inmediata, durante la fase replicativa, antes de que la integración tenga lugar.

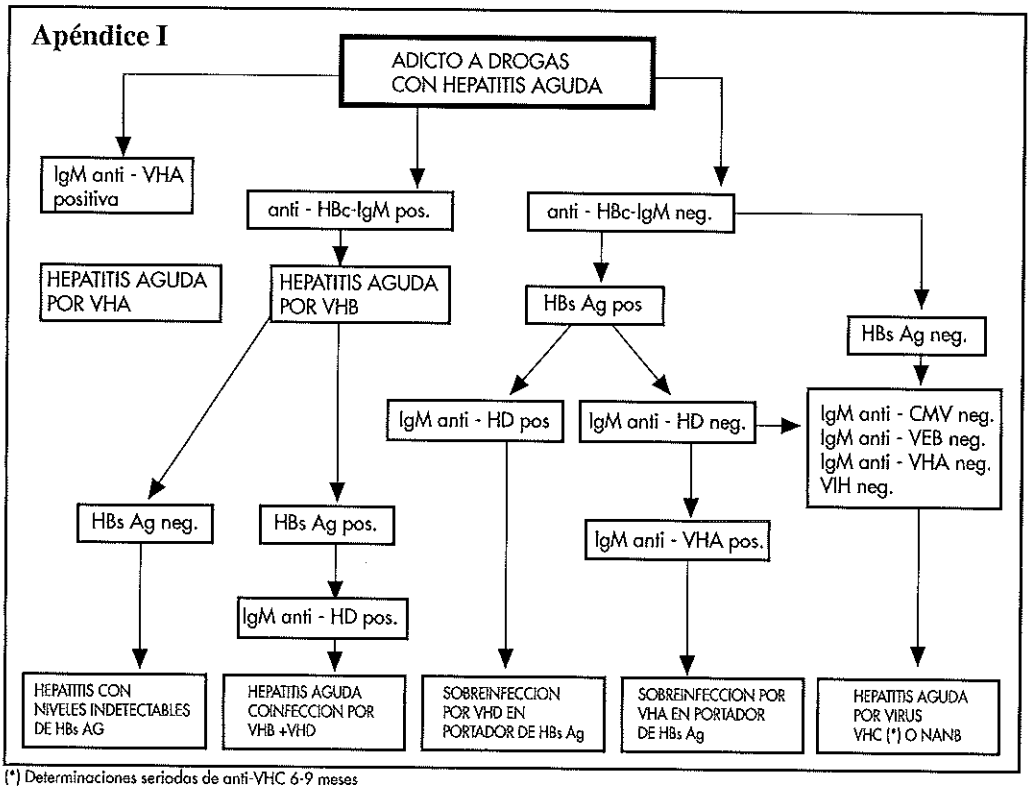
La existencia de un estado de inmunodepresión, como se ha mencionado, condiciona la evolución de la infección por el VHB a la cronicidad. El VHB en estas condiciones puede replicar sin una modulación significativa por parte del huésped, hecho que se manifiesta por una elevación de los marcadores de replicación viral que contrasta con la escasa alteración de los parámetros bioquímicos e histológicos. En los pacientes infectados por el VIH, el grado de inmunodepresión es variable y dependiente del estadio de la infección, de ahí la amplitud de espectro de la hepatitis crónica en estos enfermos (157, 158).

Los pacientes con SIDA, habitualmente tienen una mínima lesión hepatocelular a pesar de mantener niveles de DNA-VHB en suero e hígado elevados (157). El reconocimiento inmunológico y la respuesta inmune, son pues imprescindibles para obtener respuesta al tratamiento con IFN, su alteración explica la elevada tasa de no respondedores entre estos pacientes (152,157). Con todo, el status VIH no es un factor excluyente para la indicación del tratamiento de la hepatitis crónica, aunque es recomendable el ensayo terapéutico en el contexto de estudios controlados.

El VHC, en contraste con el VHB, se presume que es un virus citopático. Sin embargo, el efecto rebote de las transaminasas que se observa después del tratamiento, la elevada progresión a la cronicidad y el curso más acelerado en pacientes inmunodeprimidos, hacen sospechar que los factores inmunológicos también juegan un papel en la patogenia de la hepatitis por el VHC (159,160). Las implicaciones terapéuticas de estos hechos se desconocen.

Finalmente, debe considerarse que la infección asintomática por el VIH no es una contraindicación absoluta para el trasplante hepático (TH). Las indicaciones de TH serán fundamentalmente el fallo hepático fulminante y la hepatopatía decompensada con escasa esperanza de vida (161). Tanto el TH como el tratamiento inmunosupresor con ciclosporina A, no parecen influir en la evolución de la enfermedad VIH (162).

Apéndice I



(*) Determinaciones seriadas de anti-VHC 6-9 meses

BIBLIOGRAFIA

1. Steigman F, Hyman S, Goldbloom R. Infectious hepatitis (homologous serum type) in drug addicts. Gastroenterology 15: 642-646, 1950.
2. Apple-Baum E, Kahlstein M. Artificial transmision on viral hepatitis among intravenous diacetylmorphyn addicts. JAMA 147:222-224, 1951.
3. Alter AA, Michael MJR. Serum hepatitis in a group of addicts. New Engl. J. Med. 67:1-22, 1967.
4. White AG. Medical disorders in drug addicts. 200 consecutive admissions. JAMA 223: 1469-1471, 1973.
5. Iwarson S, Lundin P, Holmgren J, Hermodsson S. Multiple attacks of hepatitis in drug addicts: biochemical, immunochemical, and morphologic characteristics. J Infect Dis 127: 544-550, 1973.
6. Wenzel RP, Adams JF, Smith EP. Patterns of illicit drug use in viral hepatitis patients. Milit Med 138: 345-350, 1973.
7. Aquino MA, Carreño V, Porres JC, Hernández-Gulo C. Alteraciones hepáticas en los drogadictos. Gastroenterol Hepatol 4: 356-359, 1981.
8. Zulaica D. Castellano L, Munagorri A, et al. Problemas médicos en heroinómanos. An Med Intern (Madrid) 3: 71-77, 1984.
9. Grupo de Trabajo para el Estudio de Infecciones en Drogadictos. Estudio multicéntrico de las complicaciones infecciosas en adictos a drogas por vía parental en España: análisis de 4653 casos (1977-1985). Enferm Infec Microbiol Clin 4:202-206, 1986.
10. Boughton CR, Hawkes RA. Viral hepatitis and the drug cult: a brief socioepidemiological study in Sydney. Aust N Z J Med 10: 157-161, 1980.
11. Milicua JM, Faro MV, Bueno R, De la Serna I, Chinichilla A, Moreira V. Estudio prospectivo de hepatopatía en 50 heroinómanos. Med Clin (Barce) 82:5-8, 1984.
12. Louria DB, Hensle T, Rose J. The major medical complications of heroin addiction. Ann Intern Med 67: 1-22, 1967.
13. Sapira JD. The narcotic addict as a medical patient. Am J Med 45:555-588, 1968.
14. Cherubin CHE. The medical sequelae of narcotic addiction. Ann Intern Med 67:23-33, 1967.
15. Dupont RL. profile of a heroin-addiction epidemic. N Engl J Med 285: 320-324, 1971.
16. Hunter J, Carrella M, Williams R, Taylor PE, Zuckerman AJ. The Australia (hepatitis-associated) antigen among heroin addicts attending a London addiction clinic. J Hyg Camb 69: 565-570, 1971.
17. Jackon Tartakow I. Narcotic-induced hepatitis. Am J Med 50: 313-316, 1971.
18. Grady GF, Bennett AJE, Culhane P, Forrest JN, Iber FL, and the Boston Inter-Hospital Liver Group. Eight years of surveillance of patients hospitalized with hepatitis: interpretation of data in light of epidemic parenteral drug abuse and avalability of testing for hepatitis associated antigen J. Infect Dis 126: 87-91, 1972.
19. Sutnick AI, Cerda JJ, Toskes PP, London WT, Blumberg BS. Australia antigen and viral hepatitis in drug abusers. JAMA 127: 939-941, 1971.
20. Stimmel B, Vernace S, Schaffner F. Hepatitis B surface antigen and antibody. A prospective study in asymptomatic drug abusers. JAMA 234: 1135-1138, 1975.
21. Cherubin CHE, Hargrove RL, Prince AM. The serum hepatitis related antigen (SH) in illicit drug users. Am J Epidemiol 91: 510-517, 1970.
22. Stimmel B, Vernace S, Tobías H, Hepatic dysfunction in heroin addicts. The role of alcohol JAMA 222: 811-812, 1972.
23. Bruguera M, Sánchez Tapias JM, Caballaria J, Rodes J. Hepatitis vírica aguda. Características epidemiológicas de la hepatitis A, B y no A, no B. Gastroenteral Hepatol 5: 237-242, 1982.
24. Carrasco Esnal J, Sádaba Garay F, Miguel de la Villa F, Santamaría Jáuregui J, Alayo Arrugaeta A, Bustamante Murga V. Hepatitis víricas. Papel de la drogodependencia en su epidemiología y clínica. estudio de su incidencia en el área de Bilbao. Med Clin (Barc) 80: 308-311, 1983.
25. Verdaguer A, López-Colomes JL, Cami J, San L, Rodríguez H, De Tores S, Drobnic L. Estudio de los procesos patológicos en 176 ingresos de heroinómanos en un hospital general. Med Clin (Barc) 82: 9-12, 1984.
26. Santamaría JÁUREGUI JM, Sádaba Garay CF, Martinez Odriozola P, Amiama Ruiz J, Cisterna Cáncer R. Prevalencia de infección por virus de la hepatitis B (VHB) en drogadictos asintomáticos. Med Clin (Barc) 82: 13-15, 1984.
27. Seef LB, Zimmerman EC, Wright EC, et al. Hepatic disease in asymptomatic narcotic abusers. A Veterans Administration Collaborative Study. Am J Med Sci 270: 41-47, 1975.
28. Bruguera M, Caballaria J, Sánchez Tapias JM, et al. Infección por el virus de la hepatitis B en drogadictos asintomáticos. Enf Infec Microbiol Clin 1: 12-15, 1983.
29. Goke DJ. Immunization against hepatitis B. Adv Intern Med 29: 1-23, 1984.
30. Brzosko WJ, Krawczynski K, Nazarewitz T, Morzycka M, Nowoslawki A. Glomerulonephritis associated with hepatitis-B surface antigen immune complexes in children. Lancet ii: 478-482, 1974.
31. Bruguera M. Hepatitis en drogadictos. Med Clin (Barc) 21-24, 1983.

32. Cooper AD, Niejadlik D. Liver disease in nonparenteral drug abusers. JAMA 233: 964-966, 1975.
33. Sherlock S. The natural history of hepatitis. Postgrad Med J 63 (Suppl 2): 7-11, 1987.
34. Blanck RR, Ream N, Conrad M. Hepatitis B antigen and and antibody in heroin users. Am J Gastroenterol 71: 164-167, 1979.
35. Rizzetto M, Shih JWK, Gocke DJ, Purcell RH, verme G, Gerin JL. Incidence and significance of antibodies to delta antigen in hepatitis B virus infection. Lancet ii: 986-990, 1979.
36. Bruguera M, Sánchez Tapias JM, Barrera JM, Costa J, Ballesta A, Mas Rodes J. Infección por el virus de la hepatitis B y por el agente delta en drogadictos. (En Prensa).
37. Esteban R. Comunicación personal. III Congrès català de Medicina Interna. Barcelona, 1990.
38. Domingo P, Sola J, Bonastre M. Alteraciones inmunológicas en adictos a la heroina. Jano 648-M: 9-22, 1965.
39. Anderson MG, Murray-Lyon IM. Natural history of the HBsAg carrier. Gut 26: 848-860, 1985.
40. Kiernan TW, Ramgopal M. Viral hepatitis: progress and problems. Med Clin North Am 63: 611-619, 1979.
41. Alward WLM, Mc.Mahon BJ, Hall DB, et al. The long-term serological course of assymptomatic hepatitis B virus carriers and the development of primary hepatocellular carcinoma. J. Infect. Dis. 151:604-609, 1985.
42. Guardia J, Esteban R. Marcadores serológicos del virus de la hepatitis B. Med Clin (Barc) 84: 612-613, 1985.
43. Esteban R, Guardia J, Buti M, Esteban JI, Rodrigo MJ, Jardi R, Hernández JM, Bacardi R. Anticuerpo IgM frente al antígeno del core de la hepatitis B anti-HBc-IgM. Su significado diagnóstico. Med Clin (Barc) volumen 437-439, 1984.
44. Sherlock S, Thomas HC. Hepatitis B virus infection: the impact of molecular biology. Hepatology 3: 455-456, 1983.
45. Genesca J, Esteban R. Determinación del DNA del virus de la hepatitis B. ¿Un nuevo marcador?. Med Clin (Barc) 86: 12-14, 1986.
46. Costa J, Bruguera M. Detección del DNA del virus de la hepatitis B. Su aplicación en el diagnóstico etiológico de las hepatopatias crónicas. Med. Clin. 92:696-698, 1989.
47. Rizzetto M. Infección y hepatitis por el agente delta. Gastroenterol Hepatol 7: 76-82, 1984.
48. Buti M, Esteban R. Mayoria de edad del virus de la hepatitis delta. Gastroenterol Hepatol 10: 55-57, 1987.
49. Rizzetto M, Purcell RH, Gerin JL. Epidemiology of HBV-associated delta agent: geographical distribution of anti-delta and prevalence in polytransfused HBsAg carriers. Lancet i: 1215-1218, 1980.
50. Rizzetto M. Epidemiology and clinical features of delta hepatitis. Abstracts of the 1987 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disese No 91. London, 1987.
51. Raimondo G, Smedile A, Gallo L, Balbo A, Ponzetto A, Rizetto M. Multicentre study of prevalence of HBV-associated delta infection and liver disease in drug-addicts. Lancet i: 249-253, 1982.
52. Buti M, Esteban R, Rodrigo JM, Rodrigo L, Jardi R, Guardia J. Infección por el agente delta en drogadictos. Med Clin (Barc) 84: 727-729, 1985.
53. Smedile A, Farci P, Verme G, et al. Influence of delta infection on severity of hepatitis B. Lancet ii: 945-947, 1982.
54. Hadler SC, De Monzón M, Ponzetto A, et. Delta virus infection and severe hepatitis. An epidemic in the Yucpa indians of Venezuela. Ann Intern Med 100: 339-344, 1984.
55. Buti M, Esteban R, Jardi R, et al. Serological diagnosis of acute delta hepatitis. J. Med. Virol. 18:80-85, 1986.
56. Hoofnagle JH. Type D (delta) hepatitis. JAMA, 261:1321-1325, 1989.
57. Editorials. Hepatology 10; 6:1014-1016, 1989.
58. Aragona M, Macagno S, Caredda F, et al. Respuesta serológica al virus delta en la hepatitis D. Lancet (ed.esp.) 11: 13-15, 1987.
59. Smedile A, Dentico P, Zanetti A, et al. Infection with delta agent in chronic HBsAg carriers. Gastroenterology 81: 992-997, 1981.
60. Arico S, Aragona M, Rizzetto M, et al. Clinical significance of antibody to the hepatitis delta virus in symptomless HBsAg carreiers. Lancet ii: 356-358, 1985.
61. Mosley JW. Redeker AG, Feinstone SM, Purcell RH. Multiple hepatitis viruses in multiple attacks of acute viral hepatitis. N Engl J Med 296: 75-78, 1977.
62. Feinstone SM, Kapikian AZ, Purcel RH, et al. Transfusion-associated not due to viral hepatitis type A or B. New Eng. J. Med. 292:767-770, 1975.
63. Muller R. Non-A, non-B hepatitis: current status. Hepato-gastroenterol 29: 97-100, 1982.
64. Dienstag JL. Non-A, non-B hepatitis. I. Recognition, epidemiology and clinical features. Gastroenterology 85: 439-462, 1983.
65. Bradley DW, Maynard JE. Etiology and natural history of post-transfusion and enterically-transmitted non-A, non-B hepatitis. Sem Liver Dis. 6:56, 1986.
66. Kuo G, Choo QL, Alter HJ, et al. An assay for circulating antibodies to a major etiologic virus of human non-A no-B hepatitis. Science 244:362-364, 1989.

67. Choo QL, Kuo G, Weiner AJ, et al. Isolation of a cDNA clone derived from a blood borne non-A, non-B viral hepatitis genome. Science, 244:359, 1989.
68. Alter HJ, Purcell RH, Shih JW, et al. Detection of antibody to hepatitis C virus in prospectively followed transfusion recipients with acute and chronic non-A non-B hepatitis. N. Engl.J. Med, 321; 22:1494-1500, 1989.
68a Van der Poel CL, Cuypers HIM, Reesink HW et al. Confirmation of hepatitis C virus by new four-antigen recombinant immunovlor assay. Lancet 1991; 337:317-319.
69. Esteban JI, Esteban R, Viladomiu R, et al. Hepatitis C virus antibodies among risk groups in Spain. Lancet, i: 294-296, 1989.
69a Takamatsu K, Koyanagui Y, Okita K, Yakamoto N. Hepatitis C virus RNA in saliva. Lancet 1990; 336:1515.
70. Alter HJ. Chronic consequences of non-A non-B hepatitis. In: Seeff LB, Lewis JH, eds. Current perspectives in hepatology. New York: Plenum Medical, 83-97, 1989.
71. Girard PM, Matheron S, Rey MA, et. Acute hepatitis during human inmunodeficiency virus (HIV) primary infection. Abstracts of he 1987 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. No 29 London, 1987.
72. Monno L, Angarano G, Santanatonio T, et al. Unfavourable outcome of acute B hepatitis in anti-HIV positive drug addicts. Abstracts of the 1987 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. No 31. London, 1987.
73. Hadler S, Judson F, Echenburg D, et al. Effect of prior human immunodeficicency virus infection on the outcome of hepatitis B virus infection. Abstracts of 1987 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. No 245. London, 1987.
74. Steven CE, Taylor PE, Rodriguez S, Rubinstein P. Hepatitis B virus and human immunodeficiency virus: possible interactions. Abstracts of the 1987 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. No 247. London, 1987.
75. Tassoupoulos NC. Comunicación personal. III Symposium Internacional sobre hepatitis víricas. Barcelona, 1990.
75a Esteban R. Is there a role for IFN in acute disease? Comunicación personal. Viral Hepatitis Management Cannes Mayo 1992.
76. Grady GF. Passive immunization against viral hepatitis - status and prospects. Am J Med Sci 270: 369-374, 1975.
77. André FE. Comunicación personal. III Symposium Internacional sobre hepatitis víricas. Barcelona, 1990.
78. De Groote JJ. Therapeutic measures after hepatitis B virus infection: postexposure prohylaxis. Postgrad. Med. J., 63 (suppl.2):33-39, 1987.
79. Bruguera M. ¿Cómo y a quién vacunar contra la hepatitis B en españa?. Med Clin (Barc) 82: 546-548, 1984.
80. Jonsson B. Cost-benefit analysis of hepatitis B vaccination. Postgrad Med J. 63 (Suppl 2): 27-32, 1987.
81. Szmuness W, Stevens CE, Zang EA, Harley EJ, Kellner A.A controlled trial of the efficacy of the hepatitis B vaccine (Heptavax B): a final report. Hepatology 1: 377-385, 1981.
82. Maupas P, Chiron JP, Barin F. et al. Efficacy of hepatitis B vaccine in prevention of early HBsAg carrier state in children. Controlled trial in an endemic area (Senegal). Lancet i 289-292, 1981.
83. Szmuness W, Stevens CE. Hepatitis B vaccine in medical staff of haemodialysis units: efficacy of ad vaccine against ay hepatitis B virus infection. J Infection 7: 9-13, 1983.
84. Hauser P, Voet Simoen E, Thosmas HC, Petre J, De Wilde M, Stephenne J. Immunological properties of recombinant HBsAg produced in yeast. Postgrad Med J. 63 (Suppl 2): 83-91, 1987.
85. Schellekens H, De Reus A, Peertermans JH, Van Eerd Pacm. The protection of chimpanzees against hepatitis B viral infection using a recombinant yeast-derived hepatitis B surface antigen. Postgrad Med J. 63: (Suppl 2): 93-96, 1987.
86. Andre FE, Safary A. Summary of clinical findings on Engerix-B, a genetically engineered yeast-derived hepatitis B vaccine. Postgrad Med J. 63 (Suppl 2): 169-178, 1987.
87. Cronier J, Jungers P, Courouce AM, et al. Randomised placebo-controlled trial of hepatitis B surface antigen vaccine in French haemodialysis units. II Haemodialysis patients. Lancet, i:797-800, 1981.
88. Scheterman NN, Geseman KM, Kreuzfelder E, et al. Effects of a recombinant yeast-derived hepatitis B vaccine in healthy adults. Postgrad. Med. T. 63 (Suppl.2): 115-119, 1987.
89. Beasley RP, Hwang LY, Lee GCY, et al. Prevention of perinatally transmitted hepatitis B virus infections with hepatitis B immune globulin and hepatitis B vaccine. Lancet ii: 1099-1102, 1982.
90. Bruguera M. La hepatitis B en el personal sanitario. Med. Clin. 86:676-780, 1986.
91. Francis DP, Hadler SC, Thompson SE, et al. The prevention of hepatitis B with vaccine. Report of the Centers for Disease Control multi-center efficacy trial among homosexual men. Ann Intern Med 97: 362-366, 1982.
92. Carne CA, Weller IVD, Waite J, et al. Impaired responsiveness of homosexual men with HIV antibodies to plasma derived hepatitis B vaccine. Br Med J 294: 866-868, 1987.
93. Hadler SC, Francis DP, Maynad JE, et al. Long term immunogenicity and efficacy of hepatitis B vaccine in homosexual men. N. Engl. J. Med. 315:209-214, 1986.

93a Budkowska A, Dubreuil P, Poynard T, Marcellin P, Loriot MA, Maillard P and Pillot J. Anti-pres responses and viral clearence in chronic HBV infection. Hepatology 1992; 15:26-31.
94. International group. Acute and chronic hepatitis revisited. Lancet, ii: 94, 1977.
95. Scheuer PJ, Texeira MR, Weller IVD, et al. Pathology of acute hepatitis A, B and non-A, non-B. J. Pathol. 134:323, 1981.
96. Villa E, Rubbiana L, Barchi T, et al. Susceptibility of chronic symptomless HBsAg carriers in ethanol induced hepatic damage. Lancet 11: 1243-1244, 1982.
97. Ohnishi K, Ida, Iwama S, et al. The effect of chronic habitual alcohol intake on the development of liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. Cancer 49: 672-677, 1982.
97a Bruix J, Barrera JM, Calvet X, et al. Prevalence of antibodies to Hepatitis C virud infection in Spanish patient with hepatacellular carcinoma and hepatic cirrhosis. Lancet 1989, ii:1004-1006.
98. Min KW, Gyorkey F, Cain D. Talc granulomata in liver disease in narcotic addicts. Arch Pathol 98: 331-335, 1974.
99. Gómez Lechón MJ, Ponsoda X, Jover R, et al. Hepatotoxicity of the opioids morphine, heroin, meperidine and methadone to cultured human hepatocytes. Molecular toxicology, 1:453-463, 1987.
100. Goudeau A, Dubois F, Bartin F, Choutet P, Jusseaume Ph, Royer JM. Simultaneous emergence of HIV and HDV in a french intravenous drug abusers population-Prospective study 1982-1986. Abstracts of the 1987 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease No 97. London, 1987.
101. Finlay H, Shattock AG, Hillary IB. Reactivation of hepatitis D, with chonic delta antigenaemia, induced by human-immunodeficiency virus. Abstracts of the 1987 International Symposium on viral Hepatitis and Liver Disese. No 119. London, 1987.
102. Macnab GM, Alexander JJ, Lecatsas G, et al. Hepatitis B surface antigen produced by a human hepatoma cell line. Br J Cancer 34:509, 1976.
103. Edgington TS, Chisari FV. Immunological aspects of hepatitis B infection. Am J Med Sci 270: 213-217, 1975.
104. Costa J, Más A, Sánchez Tapias et al. Consecuencias bioquímicas y serológicas del cese de la replicación vírica de la hepatitis crónica B. Gastroenterol Hepatol 10:233, 1987.
105. Hoofnagle JH, Dusheiko GM, Seef LB, et al. Seroconversion from hepatitis B «e» antigen to antibody in chronic type B hepatitis. Ann Int Med, 94:744-748, 1981.
105a Crawford DM. Hepatitis B virus «escape» mutants. A rare event which causes vaccination faihre. British Medical Journal, 1990; 301; 1058-59.
106. Realdi G, Alberti A, Rugge M, et al. Seroconversion from hepatitis B «e» antigen antiHBe in chronic hepatitis B virus infection. Gastroenterology 79: 195-199, 1980.
106a Echevarría JM, León P, Domingo CJ, et al. Characterization of HBV2-like infections in Spain. Journal of Medical Virology, 1991; 33; 240-247.
107. Alexander G, Williams R. Antiviral treament of chronic infection with hepatitis B virus. Br Med J 1: 915-917, 1986.
108. Omata M, Ashcaval M, Liew CT, et al. Hepatocellular carcinoma in the USA. Aetiologic considerations, localizations of hepatitis B antigens. Gastroenterology 76: 279-287, 1979.
109. Beasley RP. Hepatitis B virus as the aetiologic agent in hepatocellular carcinoma-epidemiological considerations. Hepatology 2: 21-26, 1982.
110. Sugano H. Detection of hepatitis B virus DNA in hepatocellular carcinoma in Japan. Hepatology 4: 90-95, 1984.
111. Zuckerman AJ, Harrison TJ. Hepatitis B virus chronic liver disease and hepatocellular carcinoma. Postgrad Med J 1987; 63 (Suppl 2): 13-19, 1987.
112. Redeker AG. Viral hepatitis. Clinical aspects. Am J Med Sci 270: 9-20, 1975.
113. Gerin GL, Ponzetto A, London VT, et al. Serial passage of delta agent in chimpanzees. Fed Proc 41: 445, 1982.
114. Rizzetto M, Verme G, Recchia S, et al. Chronic HBsAg hepatitis with intrahepatic expression of delta antigen. Ann. Intern. Med. 98:437-441, 1983.
115. Buti M, Esteban R, Jardi R, et al. Chronic delta hepatitis detection of hepatitis delta virus antigen in serum by immunoblot and correlation with other markers of delta viral replication. Hepatology, 10; 6:907-910, 1989.
116. Stoecklin E, Gudat F, Krey D, et al. Delta antigen in hepatitis B: immunology of frozen and paraffin embeded liver biopsies and relation to HBV infection. Hepatology 1: 238-242, 1981.
117. Hanson BG, Moestrup T, Widell A, Felt N. infection with delta agent in Sweden: introduction of a new hepatitis agent. J Infect Dis 1982; 146: 472-478, 1982.
118. Buti M, Malagelada A, Jardi R, et al. Alteraciones inmunitarias en la infección delta: relación con la presencia de anticuerpos anti VIH. XV Congreso de la Asociación Española para estudio de las enfermedades del hígado. Madrid, 1990.
119. Berman, Alter HL, Ishak KG, et al. The chronic sequelae of non-A, non-B hepatitis. Ann Intern Med 91: 1-6, 1979.
120. Knodell RG, Conrad ME, Ishak KG. Development of chronic liver disease after acute non-A, non-B post-transfusion hepatitis: role of gammaglobulin prophylaxis in its prevention. Gastroenterology 72: 902-909, 1977.

121. ALTER JH. Overview of hepatitis C virus disease and its detection. III Symposium Internacional sobre Hepatitis Viricas. Barcelona, 1990.
122. RAKELA J, REDEKER AG. Chronic liver disease after acute non-A, non-B viral hepatitis. Gastroenterology 77: 1200-1202, 1979.
123. MUCHMORE E, POPPER H, LINKE HK. Non-A, non-B hepatitis related hepatocellular carcinoma in a chimpanzee. Abstracts of the 1987 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. No 139. London, 1987.
124. BARTOLOMÉ J, CASTILLO I, PORRES JC, et al. Detección del RNA del virus C en suero de pacientes con hepatitis crónica. XV Congreso de la Asociación Española para el estudio de las enfermedades del hígado. Madrid, 1990.
125. SHERLOCK S, THOMAS HC. Treatment of chronic hepatitis due to hepatitis B virus. Lancet ii: 1343-1346, 1985.
126. THOMAS HC, SCULLY LJ. Antiviral therapy in hepatitis B infection. Br Med Bull 41: 374-380, 1985.
127. SEEF LB, KOFF RS. Therapy for chronic hepatitis. Adv Intern Med 1984; 29: 109-145, 1984.
128. DI BISCEGLIE AM, RUSTGI VK, KASSIANIDES C, et al. Inhibition of hepatitis B virus replication by recombinant human gamma interferon. Abstracts of the 1987 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease No343. London, 1987.
129. GÓMEZ C, LAVANDA F, PORRES JC. Combined recombinant alpha and gamma interferon treatment of choric hepatitis B virus infection. Abction. Abstracts of the 1987 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. N 345. London, 1987.
130. CASELMANN WH, EISENBURG J. Hofschneider H, Koshy R. Antiviral therapy of chronic active hepatitis B with interferon beta and gamma: a controlled trial. Abstracts of the 1987 International Symposium on Viral hepatitis and Liver Disease. No 346. London, 1987.
131. DOOLEY JS, DAVIS GL, PETERS M, WAGGPMER JG, GOODMAN Z, HOOFNGLE JH. Pilot study of recombinant human alfa-interferon for chronic type B hepatitis. Gastroenterology 90: 150-157, 1986.
132. HESS G, GERLICH W, WEEBER C. Treatment of chonic type B hepatitis with recombinant leukocyte alpha A interferon: results of a phase II trials. Abstracts of the 1987 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. No 335. London, 1987.
133. BROOK MJ, KARAYIANNIS P, THOMAS HC. Which patients with chronic hepatitis B virus infection will respond to alfa-interferon therapy?. Hepatology 10; 5:761-3, 1989.
134. PÉREZ V, TANNO H, FAY O, BARCLAY CA. Treatment of chronic hepatitis B (CHB) with r-IFN-alpha-A. Abstracts of the 1987 International Symposium on Viral hepatitis and Liver Disease. No 332. London, 1987.
135. OMATA IM, IMAZEKI F, YOKOSUKA, ITO Y, UCHIUMI K, MORI J, OKUDA K. Recombinant leukocyte A interferon treatment in patients with chronic hepatitis B virus infection. Gastroenterology 88: 870-880, 1985.
136. PORRES JC, CARREÑO V, MORA J, et al. Changes of viral markers and liver histology in patients treated with recombinat interferon. J Hepatol 1 (Suppl 2): 312-314, 1985.
137. SCHALM SW, JANSSEN HLA, HEIJTINK RA, et al. Treatment of chronic hepatitis type B. III Symposium Internacional sobre hepatitis víricas. Barcelona, 1990.
138. ALEXANDER GJM, BRAHM J, FAGAN EA. Clearance of HBsAg with interferon therapy in chronic hepatitis B virus infection. Abstracts the 1987 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. N 329 London, 1987.
139. ROSSINA F, SARACCP G, BONA P. Treatment of chronic delta hepatitis with alpha 2 recombinant interferon. Abstracts of the 1987 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. No 336. London, 1987.
140. RIZZETTO M, ROSINA F, SARACCO G, et al. Treatment of chronic delta hepatitis with alfa 2 recombinant interferon. Journal of hepatology, (suppl.2):229-233, 1986.
140a FARCI P, MANDASA A, LAIME et al. Treatment of chronic delta hepatitis with high and low doses of interferon alpha-2a. A randomized controlled trial. Hepatology 1990; 12:869.
141. RIZZETTO M, et al. Recombinant IFN alfa 2b for chronic delta hepatitis: an italian multicentre trial. In proceeding. IV International Symposium on viral Hepatitis. Madrid, 1989.
141a RIZZETTO M, HOOFNAGLE IH. Introduction to «Management of chronic viral hepatitis; focus on Intron A. Journal of Hepatology 1990; 11:91-92.
142. HOOFMAGLE JH, MULLEN KD, JONES DB, et al. Treatment of chronic non-A, non-B hepatitis with recombinat human alpha interferon. N Engl J Med 315: 1575-1578, 1986.
142a DAVIS GL, BALART LA, SCHIFFER et al. Treatment of chronic hepatitis C with recombinant interferon alfa. A muticenter randomized, controlled trial. N Enge J Med 1989; 321:1501-1506.
143. KORETZ RL, STONE O, MOUSA M, et al. Non-A, non-B hepatitis a decade later. Gastroenterology ; 88:1251-4, 1985.
143a MARCELLIN P, BOYER N, GIOSTRA E et al. Recombinant human α-IFN in patients with chronic non-A, non-B hepatitis; a multicenter randomized controlled trial from France Hepatology 1991; 13:393«-397.
144. HOOFNAGLE JH, HANSON RG, MINUK GY, et al. Randomized controlled trial of adenine arabinoside monophosphate for chronic type B hepatitis. Gastroenterology 86: 150-157, 1984.
145. WELLER IVD, LOK ASF, MINDEL A, et al. Randomized controlled trial of adenine arabinoside 5 monophosphate (ARA-AMP) in chronic hepatitis B virus infection. Gut 26: 745-751, 1985.

146. Perrillo RP, Regenstein FG, Bodicky CJ, Campbell CR, Sanders GE, Sunwoo YC. Comparative efficacy of adenine arabinoside 5' monophosphate and prednisone withdrawal followed by adenine arabinoside 5' monophosphate in the treatment of chronic active hepatitis type B. Gastroenterology 88: 780-786, 1985.
146a Perrillo RP, Schiff ER, Davis DL et al. A randomized, control trial of IFN-alfa-2b alone and after prednisone with drawal for the treatment of chronic hepatitis B. N Engl J Med 1990; 323:295-301.
147. Ouzan Degos F, Marcellin P. Vidarabin treatment of chronic active hepatitis associated with hepatitis B virus replication: a multicenter randomized controlled study. Abstracts of the 1987 International Symposium on Viral Hepatitis and Liver Disease. No 356 London, 1987.
148. Buti M, Esteban R, Jardi R, et al. Eficacia del ARA-AMP en el tratamiento de la hepatitis crónica B con replicación viral. XV Congreso de la Asociación Española para el estudio de las enfermedades del hígado. Madrid, 1990.
149. Yokosuka O, Omata M, Imazeki F. et al. Combination of short-term prednisolone and adenine arabinoside in the treatment of chronic hepatitis B. A controlled study. Gastroenterology 89: 246-251, 1985.
150. Lam KC, Lai CL, Ng Rp Trepo C, Wu PC. Deletereous effects of prednisolone in HBsAg-positive chronic active hepatitis. N Engl J Med 304: 380-386, 1981.
151. Czaja AJ, Beaver SJ, Shiels MT. Sustained remission after corticosteroid therapy of severe hepatitis B surface antigen-negative chronic active hepatitis. Gastroenterology 92:215-9, 1987.
152. Perrillo RP, Regenstein FG, Peters M. A Randomized, controlled trial of prednisone withdrawal followed by recombinant alpha interferon (riFNa) in the treatment of chronic hepatitis B. Abstracts of the 1987 International Symposium on Viral Hepatitis nd Liver Disease. No 338 London, 1987.
153. Scullard GH, Pollard RB, Smith JL, et al. Antiviral treatment of chronic hepatitis B virus infection. Changes in viral markers with interferon combined with adenine arabinoside. J Infect Dis 143: 772-778, 1981.
154. Schalm SW, Heytink RA, Van Buuren HR, De Man RA. Acyclovir enhances the antiviral effect of interferon in choronic hepatitis B. Lancet ii: 358-360, 1985.
155. Gómez C, La Banda FC, Porres JC, et al. Combined recombinant alpha and gamma interferon treatment of chronic hepatitis B virus infection. In viral hepatitis and liver disease, 872-874, Alan R. Liss Inc., 1988.
156. De Man RA, Schalm SV, Van Der Heijden et al. Improvement of hepatitis B associated Glomerulonephritis after antiviral combination therapy. J. Hepatol. 8:367-372, 1989.
157. Perrillo RP, Campbell CR, Sanders GE, et al. Spontaneous clearance and reactivation of hepatitis B virus infection among male homosexuales with chronic type B hepatitis. Ann Intern Med 100: 43-46, 1984.
158. Rutsgi VK, Hoofnagle JH, Gerin JL, et al. Hepatitis B virus infection in AIDS. Ann. Int. Med. 101:795-7, 1984.
159. Laquaglia MP, Tolkoff-Rubin NE, Dienstag JL, et al. Impact of hepatitis on renal transplantation. Transplantation 32:504-7, 1981.
160. Martín P, Di Bisceglie AM, Kassianides C, et al. Non-A non-B hepatitis leads to rapidly progressive liver disease in patients with AIDS (Abs.). Gastroenterology, 96; A627, 1989.
161. Van Thiel DH, Makowika L, Starzl TE, et al. Liver transplantation: where it's been and where it's going. Gastroenterology clinics of North America. Liver transplantation. March 1-18, 1988.
162. Saimot AG, Bouscarat F, Samuel D, et al. Natural history of HIV infection in liver transplant patients (abstr. FB 539). Sixth International Conference on AIDS. San Francisco 1990.

22. LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y EL SIDA EN DROGODEPENDIENTES

J. CADAFALCH, M. BONASTRE, G. VERGER.

1. EPIDEMIOLOGIA

En el año 1981 se describió en los Estados Unidos una nueva enfermedad que se caracterizaba por el desarrollo de una profunda inmunosupresión en individuos que pertenecían al colectivo homosexual o eran toxicómanos por vía parenteral, previamente sanos y que presentaban un curso rápidamente evolutivo, complicado por infecciones oportunistas, como la pneumonía por *Pneumocystis* carinii, la candidiasis oral y esofágica, la infección herpética cutánea crónica (1, 2, 3) o el sarcoma de KAPOSI (4). Los afectados morían al cabo de pocos meses sin observarse en ningún momento ninguna mejora de los parámetros inmunitarios.

También se describieron casos en pacientes con hemofilia y personas procedentes de Haití, el 6% de estos enfermos haitianos no pertenecían a ninguno de los grupos citados denominados de riesgo (5) aunque algunos habían mantenido relaciones heterosexuales con ellos o habían recibido transfusiones de sangre (6, 7). Finalmente, también se detectó la aparición del denominado Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) en niños que habían recibido sangre o productos sanguíneos de individuos que pertenecían a grupos de riesgo o bien eran hijos de ellos, especialmente toxicómanos (8, 9), recogiéndose este último antecedente en el 75% de los niños con SIDA (10).

Las únicas vías de contagio demostradas son las relaciones sexuales con una persona infectada, tanto de tipo homosexual masculino como heterosexual, la exposición parenteral o de mucosas a la sangre y sus derivados o fluidos orgánicos de una persona infectada y la transmisión vertical. Probablemente, hasta ahora el

colectivo clave en la difusión de la enfermedad han sido los toxicómanos, porque están implicados en todas las vías de transmisión (parenteral, sexual y vertical).

Hasta Julio de 1992 se habían declarado 501.272 casos de SIDA en el mundo, de los cuales aproximadamente 218.301 correspondian a los Estados Unidos (11). En Europa se habían detectado hasta la citada fecha 66.545 casos, y en España 11.555 correspondiendo 3.832 a Cataluña (12). (Tabla I). Es oportuno destacar que si bien esta estadística es fiable en los países desarrollados, en los del Tercer Mundo, en especial en los países africanos, representan únicamente una pequeña parte de los casos reales.

Tabla 1

Distribución de los pacientes afectos de SIDA en Europa y España según el grupo de riesgo.

Grupo de transmisión	32 Países europeos 31-XII-91		España 31-XII-91	
	N	%	N	%
ADVP	21.783	33	7.446	64
HOMO/BISEXUAL	27.762	42	1.826	16
HOMO/BISEXUAL ADVP	1.168	2	310	3
HETEROSEXUALES	5.812	9	614	5
HEMOFILICOS/PROBL. COAGUL.	1.675	3	334	3
RECEPTORES TRANSFUSIÓN	2.465	4	128	1
HIJOS DE MADRES DE RIESGO	1.146	2	276	2
OTROS/DESCONOC.	4.168	6	621	5
TOTAL	65.979	100	11.555	100

La distribución de casos de SIDA dependiendo de los grupos de riesgo varía según la zona geográfica que estudiemos. Así, a mediados del año 1992 en los Estados Unidos y en el conjunto de Europa predominan los homosexuales con un 55-60% de los casos frente a un 20-25% de toxicómanos (11), mientras que en España y en Italia la situación epidemiológica es inversa con el 60% aproximadamente de los casos debidos a drogadicción. Incluso en nuestro país se observan variaciones importantes en diversas comunidades. Así en Barcelona los ADVP representan algo mas del doble de casos que los homosexuales, en Madrid cuatro veces mas y en el País Vasco la casi totalidad de enfermos afectos de SIDA son drogadictos (12).

En el grupo de los adictos a drogas por vía parenteral (ADVP) el factor relacionado con la infección por VIH reside en el hábito de compartir jeringuillas usadas. En España el porcentaje de seropositivos entre la población de ADVP alcanza al 56-70% según las regiones (13). Los ADVP pueden transmitir la infección a sus parejas y a los individuos de la población general a través fundamentalmente de contactos sexuales. En España, la tasa de seroprevalencia en prostitutas es variable y está asímismo muy relacionada con la adicción a las drogas de este colectivo (14). Por el contrario, en algunos países africanos, donde la principal via de transmisión es el contacto heterosexual, la seropositividad en prostitutas puede llegar al 80% (15).

Este hecho explica que la proporción entre hombres y mujeres afectos de SIDA guarde una relación de 10 a 1 en Europa y en Africa sea próxima a 1 y que sean en este continente tan frecuentes los casos de SIDA infantil.

El personal sanitario a cargo de pacientes con infección por VIH tiene un riesgo de infección muy bajo. Se estima que la tasa de seroconversión después de exposiciones accidentales a pinchazos es, inferior al 0,5% (16, 17) y muy inferior al riesgo estimado de transmisión del virus de la hepatitis B. Se habían descrito entre diversos países hasta finales de 1988, 25 casos de infección por VIH entre el personal sanitario sin factores de riesgo extra profesionales. El modo principal de transmisión lo constituyen los pinchazos accidentales con agujas contaminadas, las lesiones con objetos cortantes y muy contaminados, y la exposición percutánea o de mucosas a gran cantidad de sangre infectada. No hay riesgo de contagio por contactos personales ni por exposición de la piel intacta a líquidos orgánicos.

En conjunto y resumiendo, actualmente se han de considerar de especial riesgo para adquirir una infección por VIH en nuestro país las siguientes circunstancias: a) la drogadicción por via parenteral en la que se comparten jeringuillas entre diversas personas. b) el ser pareja sexual de un infectado. c) la promiscuidad no solamente en las relaciones homosexuales masculinas sino también las heterosexuales. d) Ser hijo de una infectada (24-50% de los hijos de las madres infectadas sufren la infección) (18-21). En cambio el contagio a través de una transfusión, transplante o recepción de productos derivados de la sangre es actualmente escaso debido al *'screening'* al que sistemáticamente se somete a los donantes. El peligro entre los sanitarios es muy pequeño pero real, practicamente imposible de eliminar y casi siempre secundario a pinchazos con sangre procedente de pacientes infectados.

2. ETIOLOGIA

La sospecha de que un agente transmisible podría ser la causa del SIDA se fundamentó en la observación de que la enfermedad estaba circunscrita a determinadas áreas geográficas y afectaba a grupos de población en que el intercambio de fluidos corporales entre sus miembros era frecuente.

El aislamiento del agente etiológico del SIDA lo consiguió el grupo del Instituto Pasteur en el año 1983, al caracterizar un nuevo retrovirus del grupo de los virus linfótropos humanos, distinto de los previamente conocidos HTLV-I y HTLV-II (22) y que posteriormente se llamó Virus Asociado a Linfadenopatía (LAV).

Otros investigadores aislaron virus similares que denominaron virus linfotropo de células T humano, tipo III (HTLV-III) (23), y virus relacionado con el SIDA (ARV) (24). Posteriormente se vió que todos correspondían al mismo virus, aunque había variabilidad genética entre ellos. Durante tiempo, el virus se denominó LAV/HTLV-III/ARV y finalmente se unificó la nomenclatura adoptando el nombre genérico de Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV-1 o VIH-1) (25). Además se ha descrito un nuevo

retrovirus humano, que se denomina VIH-2, en enfermos con SIDA o complejos afines procedentes de Africa Occidental (26).

El VIH es un virus RNA de la familia *Retroviridae* que tiene el enzima transcriptasa inversa capaz de transformar el ARN vírico en ADN complementario y de integrarlo en el genoma de la célula infectada (27-29). Morfológicamente el virus completo consta de una capa exterior formada por una proteina denominada gp-120 y la glicoproteina transmembrana gp-41; y de un core formado por el ARN y diversas proteinas denominadas p-24, p-17 y p-15. Las estructuras de la capa exterior son las más variables e inmunógenas del virus. El material genético del virus se compone de tres genes principales: *env, gag y pol* que codifican respectivamente la capa exterior, las proteínas del core y la transcriptasa inversa. Las principales características del virus VIH son:

— Su especial tropismo para los linfocitos cooperadores o T4.

— La producción de un marcado efecto citopático sobre estas células, que conducen a una disminución de su número o a una alteración de su funcionalismo.

— El tropismo por estructuras nerviosas.

— La amplia variabilidad genómica entre las distintas cepas, derivado de un alto índice de mutaciones que constituye el principal obstáculo para la elaboración de una vacuna eficaz.

— La posesión de un gen propio que estimula la transcripción selectiva del genoma vírico.

El VIH puede encontrarse en todos los fluidos corporales y en algunos tejidos. Se ha conseguido aislar a partir de linfocitos T y B, monocitos, promielocitos, suero, plasma, lágrimas, orina, leche humana, saliva, semen, secreciones vaginales, tejido cerebral, médula ósea y líquido cefalorraquídeo.

Además del VIH tipo 1 o VIH-1 desde 1986 se conoce el VIH tipo 2 o VIH-2 (denominado previamente LAV-2 y HTLV-IV), que afecta especialmente a la población originaria o con relación con la de Africa Occidental (26, 30). En España se han descrito algunos casos. Se trata de un retrovirus antigénicamente relacionado sobre todo con el SIV (*Simian Immunodefiency Virus*) difiriendo del VIH en el 60% de la secuencia nucleótida y en la mayor longitud de los segmentos terminales (LTR). Su epidemiología es similar a la del VIH-1 y en Africa la vía heterosexual es la principal fuente de contagio.

La clínica es similar a la producida por el VIH-1 pero en muchas ocasiones da lugar a una infección asintomática, este hecho puede explicarse probablemente por la menor virulencia de algunas cepas del virus o a un período de latencia más prolongado.

El diagnóstico serológico específico de infección por VIH-2, alguna vez coincidiendo con la del VIH-1 puede ser difícil puesto que los individuos infectados con VIH-1 pueden presentar reactividad cruzada con los antígenos del VIH-2 en especial con los antígenos del core y más rara vez con las de la envoltura (31) por lo que

debe exigirse positividad con antígenos específicos de cada virus efectuados de paralelo y con más garantías todavía, la detección ambos retrovirus o componentes de los mismos (31, 32).

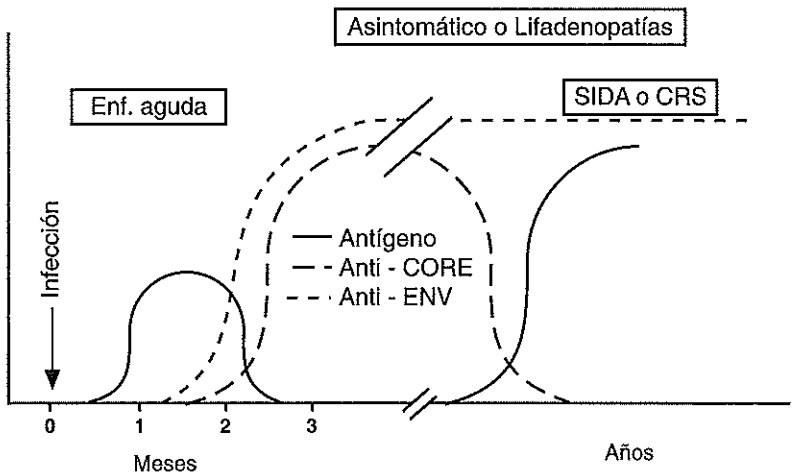
3. DIAGNOSTICO

En este apartado hemos de distinguir el diagnóstico de la infección por VIH y el diagnóstico del SIDA o de la infección plenamente desarrollada. El diagnóstico de la infección por el VIH se confirma mediante pruebas de laboratorio, éstas pueden ser directas o sea que se basan en la demostración del virus o sus componentes, e indirectas, que se basan en la detección de anticuerpos. Las primeras pueden ser por cultivo de virus o por detección de elementos virales. El cultivo del virus no se realiza en los laboratorios clínicos corrientes por su complejidad, peligro, lentitud y bajo rendimiento (33-35).

El mayor interés práctico entre las pruebas directas se fundamenta en la detección del antígeno p-24 libre detectado por enzimoinmunoanalásis aunque no puede usarse como una prueba de *screening* ya que si bien el porcentaje de positividades es apreciable en la fase aguda de la enfermedad (aunque menor que el cultivo (36)) es usualmente negativo durante las fases asintomáticas de la enfermedad (35); cuando la enfermedad progresa aumenta el antígeno p-24 mientras desciende el correspondiente anticuerpo (37) (Figura 1). La detección del antígeno p-24, aparte de su uso en investigación clínica y terapeútica está indicado para el diagnóstico de la enfermedad en los recién nacidos (38) y su hallazgo en el L.C.R. representa un dato importante de la afección del S.N.C. por el VIH (39).

Figura 1

Marcadores serológicos de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)



El estudio de la hibridación molecular usando sondas de DNA marcadas, puede tener una aplicación práctica importante en un futuro próximo (35,40). Las pruebas PCR (*polymerase chain reaction*) basadas en la hibridación frente al DNA viral amplificado y que permitiría el diagnóstico de la infección en fases latentes (41) ya han tenido una gran repercusión: según algunos trabajos (42) el período para la seroconversión puede ser en algunos casos mucho más prolongado del admitido hasta ahora e incluso el número de infectados puede ser mayor del reconocido por la serología (43). De todas formas no todas las opiniones van en esta misma dirección (44, 45), y problablemente es pronto para hacer un juicio definitivo sobre el valor de esta prueba.

El diagnóstico indirecto se basa en las pruebas serológicas capaces de detectar los anticuerpos específicos inducidos por el VIH. El periodo de seroconversión desde el contagio, medido por los anticuerpos (35) es de 3 a 6 semanas, excepcionalmente 3 meses o más prolongado (42,44) (Figura 1).

Los métodos actuales usados entre nosotros tienen una gran sensibilidad (> 99%) y una alta especificidad (95-99%), pero como con cualquier prueba diagnóstica su valor predictivo positivo depende de la prevalencia de la infección en la población estudiada (46). A continuación describimos las pruebas de laboratorio más usadas entre nosotros aunque existen otras importantes (35).

— Las pruebas basadas en el enzimoinmunoanálisis (E.I.A.) pueden ser de primera, segunda y tercera generación según el antígeno sea un lisado de cultivo celular o antígenos obtenidos separadamente por ingeniería genética o péptidos sintéticos. Las pruebas de EIA. de 2.ª y 3.ª generación muestran una especificidad y sensibilidad extraordinariamente altas (47). Es la prueba de screening más usada en nuestro país. Como screening puede usarse también una prueba de aglutinación de latex que contiene los antígenos gp-120 y gp-41. Es de fácil ejecución y presenta una buena correlación con el Western-blot y en los países africanos da lugar a menos falsas positividades que el E.I.A. de primera generación, pero presenta para ellos el inconveniente de necesitar refrigeración (48).

— La prueba por inmunofluorescencia indirecta (IFI) aplicada al diagnóstico de infección por V.I.H. obtiene buenos resultados y puede usarse como prueba confirmativa, pero en su lectura intervienen factores subjetivos y de experiencia (35).

— La radioinmunoprecipitación (RIPA) como prueba de confirmación presenta algunas ventajas teóricas pero solo los laboratorios que dispongan de cultivo celular para el V.I.H. y radioisótopos pueden usarlo por lo que su uso se ve muy limitado en la práctica (35).

— La prueba de Western-blot (W-B) en la que se separan electroforéticamente los distintos antígenos del VIH es la prueba de confirmación más usada entre nosotros (35,49). Actualmente se considera el W-B positivo si existen una banda reactiva a una o más de las proteínas correspondiente a cada uno de los genes virales *env, pol y gap*, se considera la prueba negativa si no existe ninguna

banda reactiva, e indeterminada si presenta una o más bandas reactivas o distintas a las citadas previamente (50). Se calcula que se presenta un falso positivo por cada 20.000 determinaciones, los anticuerpos al sistema HLA de la clase I y II son los principales responsables de las falsas positividades. Las falsas negatividades, a parte de las correspondientes al periodo previo a la seroconversión o muy tardíamente en la enfermedad avanzada debido respectivamente a la aparición tardía y pérdida de los anticuerpos p 24, son muy raras.

Se calcula que, efectuado junto a una reacción de E.I.A. la proporción de falsos positivos es un 1 por 25.000 muestras testadas (41). Operativamente si una prueba de *screening* (entre nosotros en general una E.I.A.) resulta positiva en dos muestras sucesivas, se practica una prueba de confirmación (entre nosotros el W-B), si ésta también resulta positiva el test se da como indicativo seguro de infección por el VIH-1. Si el W-B da un resultado indeterminado se repite otra vez y a los 3 y 6, meses junto con un nuevo E.I.A.: mientras el E.I.A. y el W-B no presenten un resultado claramente positivo no podemos considerar que la persona está infectada.

El diagnóstico de SIDA se basa en la presencia de enfermedades oportunistas o sea las que sólo se expresan si existe una evidente alteración de la inmunidad en ausencia de otras causas de inmunosupresión diferentes de la infección VIH (51). La definición de esta enfermedad ha sido revisada en muchas ocasiones, la última en 1987, la cual ha ampliado notablemente la definición de «caso», al incluir a los pacientes con encefalopatia y caquexia por VIH (estos últimos considerados antes dentro del diagnóstico de *AIDS Related Complex* o complejo relacionado con el SIDA), ciertas infecciones no contempladas previamente y los pacientes con diagnóstico solo presuntivo (52) (Tabla 2). La nueva definición atribuye gran importancia a la evidencia de serología positiva al VIH.

Tabla 2

Definición de SIDA

Se considera caso de SIDA el paciente que presenta una enfermedad de las enumeradas a continuación y dependiendo de la evidencia del laboratorio sobre la infección por VIH.

A. Pacientes sin evidencia de infección por VIH
(Pruebas de laboratorio no efectuadas o dudosas)

a. Causas de inmunodeficiencia que excluyen el diagnóstico de SIDA en pacientes sin evidencia de laboratorio de infección por VIH).

- — Tratamientos prolongados con corticoides sistémicos o inmunosupresores, en los últimos tres meses, antes del inicio de la enfermedad.
- — Cualquiera de las siguientes enfermedades aparecida enlos últimos tres meses antes del inicio de la enfermedad: linfoma de Hodgkin y no-Hodgkin, leucemia linfocítica, mieloma múltiple, linfadenopatia angioinmunoblástica y otros tumores linforeticulares o de origen histiocítico.
- — Inmunodeficiencias congénitas, o adquiridas no típicas de SIDA, como la hipogammaglobulemia.

b. Enfermedades definitorias de SIDA con diagnóstico confirmado por cultivo, histología, citología o endoscopia.

— Candiasis esofágica, traqueal, bronquial o pulmonar.
— Criptococosis extrapulmonar.
— Criptosporidiasis con diarrea superior a un mes.
— Citomegalovirus que afecte a cualquier órgano excepto hígado, bazo o ganglios limfáticos, en pacientes de más de un mes de edad.
— Herpes simple mucocutáneo crónico o infección herpética bronquial, pulmonar o esofágica, en pacientes de más de un mes de edad.
— Sarcoma de Kaposi en pacientes de menos de 60 años.
— Linfoma cerebral primario en pacientes de menos de 60 años.
— Pneumonía intersticial linfoide en pacientes de menos de 13 años.
— Enfermedad diseminada por *Mycobacterium avium complex* o *M.kansasii* (en una localización diferente de la pulmonar, cutánea, o en ganglios cervicales o hiliares).
— Pneumonía por *Pneumocystis carinii.*
— Leucoencefalopatía multifocal progresiva.
— Toxoplasmosis cerebral en pacientes de más de un mes de edad.

B. Pacientes con pruebas de laboratorio positivas al VIH

Se consideran definitorias de SIDA todas las enfermedades contenidas en el apartado IAb, aunque existan causas de inmunosupresión definidas en IAa. Además son considerados casos de SIDA los pacientes que presentan las siguientes enfermedades:

a. Enfermedades definitorias que requieren diagnóstico confirmado por medios apropiados.

— Infecciones bacterianas múltiples o recurrentes en pacientes de menos de 13 años de edad.
— Coccidiomicosis diseminada (En una localización diferente a la pulmonar o en ganglios cervicales o hiliares).
— Encefalopatía por VIH («Demencia relacionada con el SIDA»).
— Histoplasmosis diseminada (En una localización diferente a la pulmonar o en ganglios linfáticos cervicales o hilares).
— Isosporiasis con diarrea de más de un mes.
— Sarcoma de Kaposi a cualquier edad.
— Linfomas no Hodgkin de estirpe B de tipo histológico de células pequeñas no agrietadas o sarcoma inmunoblástico.
— Enfermedad diseminada causada por cualquier micobacteria, excepto, *M. tuberculosis* (en una localización diferente a la pulmonar, cutánea o en ganglios cervicales e hiliares).
— Enfermedad extrapulmonar por *M. tuberculosis.*
— Sepsis por *Salmonella* no tífica recurrente.
— Emaciación debida al VIH.

b. Enfermedades definitorias incluso en ausencia de diagnóstico confirmado.

— Candiasis esofágica.
— Retinis por CMV con pérdida de visión.

— Pneumonía intersticial linfoide o hiperplasia pulmonar linfoide en pacientes de menos de 13 años de edad.
— Enfermedad diseminada por micobacterias (bacilos ácido-alcohol resistentes no pulmonar, cutánea o en ganglios cervicales e hiliares).
— Pneumonía por *Pneumocystis carinii*.
— Toxoplasmosis cerebral en pacientes de más de un mes de edad.

C. Pacientes con pruebas de laboratorio negativas para VIH

Se descarta el diagnóstico de SIDA excepto si el paciente presenta:

— Pneumonía por *Pneumocystis carinii* con diagnóstico confirmado o
— Cualquiera de las enfermedades de la sección IB con diagnóstico confirmado, conjuntamente con un recuento de linfocitos T4 inferior a 400/mm^3.

Además, en todos los casos se han de descartar todas las causas de inmunosupresión incluidas en la sección IA.

Probablemente dada la fiabilidad de las pruebas de laboratorio actuales, así como la posibilidad de saber con bastante seguridad el estado inmunitario del paciente y de diagnosticar las enfermedades acompañantes, lo más importante será en un futuro próximo saber si un paciente está o no infectado por el VIH, el grado de afectación de su inmunidad y el diagnóstico de las enfermedades concomitantes. Con estos parámetros podremos catalogar y hacer el pronóstico en enfermos que según las directrices actuales no es fácil: así un enfermo VIH positivo con T4 C 200 mm3 tiene mal pronóstico aunque no puede ser considerado como caso de SIDA siguiendo los criterios actuales.

4. ALTERACIONES INMUNITARIAS EN LA INFECCIÓN POR EL VIH

La aparición de infecciones y tumores no habituales en los pacientes con infección por el VIH se debe a la profunda inmunodepresión que presentan, especialmente en fases avanzadas de la enfermedad. Aunque el marcador más fidedigno de inmunodepresión y el efecto más importante del VIH es la disminución del número de linfocitos T4, se observan anormalidades funcionales en todos los componentes de la respuesta inmune (29, 53).

En los últimos años se ha puesto de manifiesto el papel fundamental del antígeno de membrana CD4 de los linfocitos T cooperadores, en la patogenia de la enfermedad. El antígeno CD4 forma complejos con la proteína de la capa externa gp-120 del VIH, lo que permite la entrada del virus dentro del linfocito y la fusión de linfocitos que presentan CD4, con la formación subsecuente de células multinucleadas de vida media disminuída (54).

En algunos pacientes con infección por VIH se han detectado anticuerpos con capacidad de neutralizar *in vitro* la expresión del VIH en las células infectadas. Se ha descrito la presencia de citotoxicidad específica contra los linfocitos T4 infectados y aunque en etapas tempranas esta toxicidad específica podría ser un mecanismo de defensa frente a la infección, posteriormente su efecto se añade a la actividad citopática del mismo virus favoreciendo la severa deplección de linfocitos T4 que se observa en estadios avanzados.

Otros fenómenos autoinmunes descritos son la presencia de factores séricos en los pacientes infectados, que inhiben las células progenitoras de la hematopoyesis, anticoagulantes circulantes tipo lupus, en especial en presencia de infección pulmonar por *Pneumocystis carinii*, trombopenia megacariocítica por anticuerpos antiplaquetarios, presencia de bandas proteicas oligoclonales y anticuerpos anticardiolipina.

También se ha descrito la aparición de un síndrome de Reiter en pacientes con SIDA o complejo relacionado, aunque la relación podría ser casual en poblaciones expuestas a gérmenes artritogénicos por transmisión sexual (55-57).

5. CLÍNICA DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

La infección por el VIH es la responsable de una gran variedad de manifestaciones clínicas que pueden iniciarse durante la infección aguda en los casos en que ésta es sintomática. Habitualmente, después de un período prolongado durante años en el que tal vez, sólo la existencia de adenopatías generalizadas persistentes atestigua la presencia de la enfermedad, se inician los síntomas constitucionales que caracterizan el denominado «complejo relacionado con el SIDA o CRS» en el que ya suelen existir alteraciones inmunitarias manifiestas, infecciones recurrentes y deterioro progresivo. Se reserva el término SIDA para designar las manifestaciones más severas de la enfermedad, especialmente infecciones oportunistas y tumores que son reflejo de la inmunodeficiencia severa subyacente. No siempre podrán constatarse las distintas fases de la evolución de la infección por el VIH, y no es infrecuente que la primera evidencia de la enfermedad sea la presentación del SIDA.

El *Centers for Disease Control* (CDC) ha establecido una clasificación clínica dividida en cuatro grupos y diferentes subgrupos (Tabla 3) (58). En ella, un paciente, una vez clasificado en un grupo, no puede retroceder a un grupo inferior aunque su evolución clínica sea aparentemente favorable, sin embargo puede pertenecer a la vez a más de un subgrupo. La clasificación de Walter Reed, actualmente menos utilizada, se diseñó para el control evolutivo de poblaciones numerosas de infectados e incluye marcadores inmunológicos lo que permite clasificar a los pacientes en base a pocos parámetros, como la presencia de adenopatías, la cifra de linfocitos T4, las pruebas de hipersensibilidad retardada, la presencia de candidiasis oral y la aparición de infecciones oportunistas y su mayor ventaja es que en ella se correlacionan parámetros clínicos y de laboratorio (59).

Tabla 3

Clasificación del CDC de la infección por VIH-1 en los adultos (MMWR 1986; 35:334-339)

Grupo I	Infección aguda (Hay que demostrar seroconversión)
Grupo II	Infección asintomática
Grupo III	Adenopatías generalizadas persistentes
Grupo IV	
Subgrupo A	Enfermedad constitucional Fiebre de más 1 mes junto con Pérdida peso > 10% ó diarreas de más de 1 mes
Subgrupo B	Transtornos neurológicos Demencia o mielopatía o neuropatía periférica
Subgrupo C Categoría C-1 Categoría C-2	Enfermedades infecciosas asociadas con el VIH-1 Incluye las especificadas en la definición de SIDA del CDC Incluye: Leucoplaquia oral vellosa, muguet, herpes zoster multidermatómico, bacteriemia recurrente por salmonela, nocardiosis y tuberculosis pulmonar.
Subgrupo D	Neoplasias asociadas al VIH-1 Sarcoma de Kaposi, linfomas no Hodgkin o primarios del sistema nervioso central.
Subgrupo E	Otras enfermedades Debe incluir a los pacientes con clínica relacionada con el VIH-1 y no incluidos en los subgrupos anteriores.

El mejor conocimiento de la historia natural de la enfermedad, y los controles sistemáticos a los que son sometidos los pacientes asintomáticos, ha permitido establecer grupos de enfermos en los que la detección de un deterioro inmunológico subclínico, ha propiciado la intervención terapéutica precoz y posiblemente modificado favorablemente el curso de la enfermedad.

5.1. Infección aguda por el VIH

En la mayoría de los pacientes, la infección aguda por VIH y la aparición de anticuerpos cursa sin síntomas, sin embargo hay pacientes que tras un período de incubación entre 3 y 6 semanas después del contagio presentan un cuadro similar a la mononucleosis caracterizado por fiebre, rash, odinofagia, adenopatías, artromialgias, síntomas gastrointestinales, cefalea, fotofobia, meningitis aséptica y, en

ocasiones, aparece una encefalopatía aguda (60,61). La seroconversión puede asociarse también tardiamente a síntomas neurológicos incluyendo una neuropatía aguda o un síndrome de Guillain-Barré de aparición hasta 5 meses después de la infección (62). Por tanto, debe considerarse la posibilidad de una infección aguda por el VIH, especialmente ante un paciente que pertenece a un grupo de riesgo y presenta un síndrome mononucleósico o síntomas neurológicos.

Analíticamente aparece linfopenia inicial seguida de linfocitosis y presencia de células linfocitarias atípicas, trombopenia, inversión del cociente entre linfocitos T4 y T8 a expensas de un aumento de los T8, y aumento de las transaminasas. El cuadro habitualmente desaparece en 2 ó 3 semanas, entrando el paciente en el estadío de infectado asintomático, sin embargo la recuperación puede ser larga en pacientes con clínica neurológica predominante.

Entre la primera y segunda semana a partir del inicio de este cuadro clínico pueden detectarse anticuerpos frente a la proteína gp 160 por RIPA y frente a las proteínas del core vírico p-17 y p-24 por Western Blot. Los test ELISA confirmatorios se positivizan entre la segunda y tercera semana y los test ELISA de *screening* entre la tercera y la sexta semana. El aislamiento del virus es la prueba más precoz y suele ser positiva alrededor del octavo día del inicio de los síntomas (63).

5.2. Infección asintomática por el VIH y linfadenopatia generalizada persistente (LGP)

En la actualidad, existe la tendencia a considerar estos dos grupos de pacientes, II y III del CDC (58), como asintomáticos, ya que las tasas de progresión de la enfermedad son muy similares, independientemente de si presentan adenopatías o no (64).

Tras la seroconversión la mayoría de individuos infectados, presentan un período prolongado de latencia en el que se detectan títulos elevados de anticuerpos frente al VIH y ausencia de antígeno vírico extracelular. Habitualmente se detecta aumento de la cifra de linfocitos T8 con mantenimiento del número de T4. Es importante indicar al paciente que en esta etapa de la enfermedad puede contagiar igual que en las demás. El pronóstico de los pacientes infectados asintomáticos es incierto, ya que se ha observado evolución a estadios más avanzados tras períodos de latencia de años. Se desconoce el papel que juega la coinfección por otros virus y la exposición a estímulos antigénicos repetidos, como factores potencialmente capaces de activar al virus. Los estudios realizados en homosexuales demuestran que entre un 30 y 60% de los pacientes asintomáticos con seropositividad de larga evolución (de 29 a 61 meses) desarrollan enfermedad relacionada con el VIH (65,66). También se ha observado que la disminución de los linfocitos T4 está directamente relacionada con la duración de la seropositividad (66). El número absoluto de linfocitos disminuye progresivamente con la evolución de la enfermedad paralelamente a la disminución de linfocitos T4, por lo que se ha sugerido que su determinación periódica también puede ser de utilidad en el seguimiento y menos costosa (67, 68).

La LGP se define como la presencia de adenopatías superiores a 1 cm. de diámetro, en dos o más localizaciones extrainguinales no contiguas, durante más de tres meses y en ausencia de otras enfermedades o fármacos capaces de inducir linfadenopatías (69) en pacientes con infección por VIH. La mayoría de las series se refieren a pacientes homosexuales. Sin embargo, su presencia es muy elevada, aún en individuos asintomáticos (70%) comparado con un grupo no infectado por el VIH (2%) (70). En toxicómanos es más difícil su valoración, dado que en ellos coexisten múltiples factores potencialmente asociados a la presencia de adenopatias (71).

Son más significativas en este contexto las adenopatias laterocervicales y supraclaviculares que las axilares. Las localizaciones más habituales son las cadenas cervicales y axilares y con menos frecuencia las occipitales, supraclaviculares, hiliares y retroperitoneales, mostrando una afectación simétrica. Habitualmente las adenopatías son indoloras, pero en el contexto de otras infecciones intercurrentes, transitoriamente pueden aumentar de tamaño y ser sintomáticas. Alrededor de un 20% de estos pacientes presenta esplenomegalia. En estudios de seguimiento se ha observado, una progresión a SIDA a los 60 meses del 36% en homosexuales con LGP (72).

Actualmente no se recomienda la biopsia ganglionar sistemática en estos pacientes cuando las linfadenopatías son bilaterales sin signos clínicos de malignidad, de tamaño estable y no presentan otros síntomas acompañantes. La biopsia se efectuará en caso de sospecha de tuberculosis, Sarcoma de Kaposi, linfoma, o para descartar una infección oportunista en un paciente sintomático y cuando existan adenopatías unilaterales, de gran tamaño y ante signos de sospecha de malignidad. La anatomía patológica en el síndrome de LPG se caracteriza por el hallazgo de una hiperplasia folicular reactiva, con prominencia de los centros germinales corticales y medulares. En algunos casos se observa un patrón ganglionar involutivo caracterizado por la depleción de linfocitos y centros germinales, hialinización de los folículos y proliferación vascular interfolicular (atrofia folicular) que se asocia a peor pronóstico y precede a la aparición de infecciónes oportunistas (69, 73).

El estudio de las subclases de linfocitos en los ganglios muestra una reducción de linfocitos T4 y un incremento de linfocitos T8. La *ratio* T4/T8 es superior en los ganglios que en sangre periférica, sin embargo es inferior a la observada en ganglios normales (74). Una evidencia adicional del carácter reactivo de estas adenopatias, lo sugiere la escasa presencia de partículas del VIH configuradas por técnicas de hibridización molecular, en los ganglios de estos pacientes (75).

La hiperplasia linfoide no se limita a los ganglios linfáticos sino que puede afectar otros órganos; así se ha observado la presencia de infiltrados linfoides en la médula ósea, hígado, riñon, glándulas salivales (con clínica de síndrome seco), sistema nervioso central y pulmón. En este último órgano puede observarse un cuadro similar a la neumonía intersticial linfoide tanto en pacientes pediátricos como adultos, que se manifiesta por infiltrados micronodulares difusos de predominio basal, junto con disnea, hipoxemia y disminución de la capacidad de difusión. El diagnóstico se basa en la biopsia pulmonar que revela infiltración de los septos alveolares, bronquiolos y capilares con linfocitos pequeños, células plasmáticas y eosinófilos (76). Se ha

sugerido que esta entidad es debida a la presencia del VIH en el tejido pulmonar y a la respuesta humoral generada por el huésped (77). El tratamiento recomendado es la corticoterapia.

5.3. Complejo relacionado con el SIDA (CRS)

Es frecuente observar que algunos pacientes afectos de SIDA experimentan, previamente al desarrollo del síndrome completo, un período clínico caracterizado por la presencia de severa alteración del estado general y síntomas inespecíficos que no pueden atribuirse a infecciones o tumores. Este estadío ha recibido diferentes denominaciones como pre-SIDA, SIDA menos grave («lesser AIDS»), y complejo relacionado con el SIDA (CRS). Esta terminología ha producido cierta confusión en la literatura, pues distintos autores han utilizado estos términos para significar distintos procesos. Hoy en día han caído en desuso, utilizándose únicamente el denominado, complejo relacionado con el SIDA (CRS). El CRS se define ante la presencia de dos signos o síntomas clínicos y de dos alteraciones inmunitarias analíticas (Tabla 4) (78).

Tabla 4

Definición del complejo relacionado con el sida (CRS)

Paciente que presenta dos o más signos o síntomas y dos o más valores anormales de laboratorio entre los siguientes:

a. Signos y síntomas clínicos. (De duración superior a tres meses, no atribuibles a otras causas).

— Síndrome de linfadenopatias persistentes generalizadas.
— Pérdida de peso superior al 10% del habitual.
— Fiebre > a 38 grados intermitente o continua.
— Diarrea persistente.
— Malestar, astenia y fatiga.
— Sudoración nocturna intensa.

b. Pruebas de laboratorio.

— Disminución de los linfocitos cooperadores (T4).
— Anemia o leucopenia o trombocitopenia o linfopenia.
— Hipergammaglobulinemia.
— Disminución de la respuesta linfoproliferativa frente a mitógenos.
— Anergia cutánea a múltiples antígenos.
— Aumento de los niveles inmunocomplejos circulantes.

En la clasificación del CDC, los pacientes con CRS están agrupados en diferentes subgrupos pertenecientes al grupo IV; los que presentan fiebre, pérdida de peso y otros síntomas constitucionales (subgrupo A), los que presentan infecciones secundarias, como la candidiasis oral, el herpes zoster o tuberculosis pulmonar (subgrupo

C-2) y los que refieren síntomas clínicos atribuibles a la propia enfermedad por el VIH pero distintos de los ya descritos (subgrupo E). Existen evidencias serológicas que sugieren que la aparición de síntomas constitucionales se corresponde con replicación viral activa (79). (Ver tabla 3).

Algunos pacientes presentan diarrea crónica severa sin que pueda demostrarse la presencia de enteropatógenos. La biopsia de intestino delgado muestra atrofia de las vellosidades, hiperplasia de las criptas e infiltrados de células mononucleares. Ocasionalmente se detectan cuerpos intrahistiocitarios ácido resistentes similares a los descritos en la enfermedad de Whipple y se ha sugerido que podrían corresponder a micobacterias (80). También se ha incriminado al propio VIH como causante de un síndrome de malabsorción al haberse encontrado en el epitelio intestinal (81).

En los ADVP, la valoración de los síntomas constitucionales es a menudo difícil, ya que tanto el consumo activo de drogas, como los períodos de abstinencia intermitentes pueden reproducir una sintomatología análoga al CRS. Por tanto, en este colectivo es de mayor utilidad el seguimiento a través de parámetros objetivos como los marcadores biológicos de la enfermedad.

5.4. Infecciones secundarias

5.4.1. Infecciones por protozoos

a. Pneumocystis carinii

La neumonía por *Pneumocystis carinii* (NPC) es la infección oportunista más frecuente en pacientes con infección por el VIH. Clínicamente se caracteriza por la aparición de fiebre, tos no productiva, y disnea de varias semanas o meses de evolución (1, 2, 82). Los escalofríos, el dolor torácico y la expectoración purulenta son infrecuentes. Está por dilucidar, aunque es probable, que la infección sea debida a una reactivación de una infección pasada latente (83). En algunos casos la pneumocystosis puede ser diseminada aunque en la mayoría de pacientes se limita al pulmón. La gasometría arterial suele mostrar hipoxemia y aumento del gradiente alveoloarterial de oxígeno, especialmente durante el ejercicio (84).

La radiología de torax habitualmente muestra afectación bilateral con infiltrados intersticio-alveolares (82) que pueden evolucionar a grandes zonas de condensación. También se ha descrito casos con afectación nodular única, con cavitación y con la presencia de neumotórax (85). La presencia de derrame pleural debe hacer considerar otros diagnósticos. En un 10% de los pacientes la radiografía de tórax es normal y probablemente se trata de los casos diagnosticados precozmente. El hallazgo de patrones radiológicos inusuales o de distribución atípica se observa en la actualidad con mayor frecuencia debido probablemente a los tratamientos antirretrovirales o al uso de tratamientos profilácticos por vía inhalatoria.

El diagnóstico se basa en la demostración del parásito en las secreciones o el tejido pulmonar mediante tinciones especiales como la metenamina de nitrato de

plata. Actualmente la mayoría de autores coinciden en que la fibrobroncoscopia con lavado bronquioalveolar (LBA) es la técnica que da mejores resultados con una sensibilidad del 95% (86), que puede llegar al 100% si se combina con biopsia pulmonar transbronquial. El examen de esputo con tinción de Giemsa tiene una sensibilidad del 50% y podría ser útil en los pacientes que rechazan la endoscopia. Recientemente, la rentabilidad del examen del esputo inducido se ha incrementado con el uso de anticuerpos monoclonales y tinción por inmunofluorescencia (87).

La gammagrafía pulmonar con Galio es otra prueba útil en estos pacientes y es un método sensible aunque no específico de NPC. La biopsia pulmonar a cielo abierto debe reservarse a los pacientes con ventilación mecánica en los que el LBA y la biopsia transbronquial han resultado negativos. Actualmente se acepta el tratamiento empírico ante la sospecha de NPC como prueba diagnóstica en ausencia de confirmación bacteriológica, este criterio sólo será recomendable en pacientes con función respiratoria estable (88) (Apéndice I). Se ha sugerido que la elevación de lactato deshidrogenasa sérica (89) podría ser un buen marcador de actividad ya que se ha observado su normalización al resolverse la NPC.

El tratamiento de la NPC debe iniciarse precozmente y simultáneamente a las pruebas diagnósticas. Los resultados no se verán enmascarados puesto que el parásito persiste en el pulmón hasta varias semanas después de iniciado el tratamiento. El fármaco de elección es el trimetroprim (TMP) 20 mg/Kg/día junto con sulfametoxazol (SMX) 100 mg/Kg/día, indistintamente por vía oral o endovenosa (90). Si hay buena respuesta clínica a los 6-7 días de iniciado el tratamiento, debe proseguirse como mínimo durante 3 semanas a las mismas dosis (Apéndice III).

Frecuentemente se observan reacciones adversas con este régimen terapéutico en los pacientes con SIDA (91) consistentes en, fiebre, rash cutáneo, neutropenia, trombocitopenia y elevación de las transaminasas, que aparecen en el curso de la segunda semana de tratamiento y parecen tener una relación directa con la dosis del fármaco. El fármaco alternativo en los casos de alergia o falta de respuesta al TMP-SMX es el isotianato de pentamidina (PTM) a dosis de 4 mg/Kg/día en perfusión endovenosa lenta o la pentamidina metasulfato a dosis de 2.3. mg/Kg/día también vía endovenosa lenta. Tampoco esta exenta de efectos adversos y puede producir hipotensión, fiebre, rash, neutropenia, insuficiencia renal, hipoglucemia o hiperglicemia, alteración de las pruebas hepáticas y abcesos estériles si se utiliza la vía intramuscular.

La PTM inhalada a dosis de 600 mg/día durante tres semanas tambén es eficaz aunque con un mayor número de recurrencias. Otras alternativas son, la dapsona a dosis de 100 mg/día con resultados contradictorios de distintos estudios (92,93), pero con escasas reacciones adversas, la dapsona asociada a TMP es de igual eficacia al TMP-SMX (92), el trimetrexate con leucovorin (94) y clindamicina con primaquina (95) se utilizan en pacientes que no respondieron al tratamiento convencional.

El primer episodio de NPC presenta una mortalidad global del 23%, que aumenta al 41% en caso de recidiva (88). El pronóstico a treinta dias es extremadamente desfavorable en los pacientes con NPC que requieren ventilación mecánica presentando una mortalidad del 87% (96). Los factores relacionados con un pronóstico desfavorable son la presencia de extensa afectación radiológica, presión arterial de

O_2 al ingreso inferior a 50 mm. de Hg., relación polimorfonucleares/linfocitos en el LBA superior a 0.5, la infección pulmonar simultánea por otros oportunistas, la linfopenia, la hipoalbuminemia, la persistencia a niveles elevados de LDH y el cambio de tratamiento por falta de respuesta al TMP-SMX (82,89,90). El empleo de corticosteroides en pacientes con NPC e insuficiencia respiratoria esta sometido a debate (97), pero un reciente estudio multicéntrico ha demostrado mejoría de los parámetros ventilatorios y la disminución de la mortalidad de los pacientes que recibieron tratamiento precoz con prednisona a dosis de 40 mg/día (98).

Finalizado el tratamiento, los pacientes deberán seguir tratamiento indefinidamente (profilaxis secundaria). Las pautas más utilizadas son, el TMP 160 mg, SMX 800 mg dos veces al día suplementado con ácido fólinico (99) (éste régimen a dias alternos parece igualmente eficaz), y la PTM en aerosol a dosis de 150 mg cada dos semanas o 300 mg una vez al mes. La profilaxis primaria está indicada en pacientes con recuentos de linfocitos T4 mantenidos por debajo de 200/mm 3 , siguiendo las mismas pautas terapéuticas.

b. Toxoplasma gondii

La Toxoplasmosis es la infección oportunista que con mayor frecuencia afecta al SNC en pacientes con SIDA (100). En el huésped inmunocompetente, la enfermedad adquirida permanece quiescente, sin embargo, en los pacientes inmunodeprimidos existe el riesgo de reactivación y diseminación de la infección crónica latente. En los pacientes infectados por el VIH, la depleción de linfocitos T4 y la disfunción de los macrófagos parecen jugar un papel fundamental en el desarrollo de la encefalitis por *Toxoplasma gondii* (101). Basados en la observación retrospectiva se estima que una tercera parte de los pacientes seropositivos desarrollarán la enfermedad en el curso de su evolución y si tenemos en cuenta que las evidencias serológicas de infección por toxoplasma en los países mediterraneos supera el 70%, se puede adivinar el incremento en la declaración de nuevos casos en un futuro próximo (102).

Clínicamente puede presentarse con fiebre, hemiparesia u otra anormalidad focal, convulsiones, cefalea y disminución del nivel de conciencia o de forma oligosintomática y curso solapado. Atendiendo a la información de estudios necrópsicos, la afectación extraneurológica, con infiltrados pulmonares, alteraciones cardíacas, hepáticas o pancreáticas, se observa ocasionalmente (103). La tomografía axial computarizada (TAC) sigue siendo el principal auxiliar en el diagnóstico y suele mostrar lesiones focales, únicas o múltiples, que habitualmente captan contraste difusamente o con refuerzo periférico en «anillo» y suelen localizarse en la sustancia blanca, unión cortico-subcortical y ganglios basales y presentan edema circurdante (104).

Dada la elevada frecuencia de toxoplasmosis en los pacientes con SIDA, cualquier lesión cerebral que capte contraste de forma periférica en el TAC debe considerarse una toxoplasmosis mientras no se demuestre lo contrario. Otras patologías que afectan al SNC de estos pacientes pueden producir el mismo patrón radiológico (Apéndice II). En pacientes que no presentan síntomas focales, la resonancia magnética revela a menudo lesiones no detectadas por la TAC aunque tampoco son patognomónicas. Los hallazgos bioquímicos y citológicos en el líquido cefalorraquideo (LCR) son inespecíficos.

La serología del toxoplasma, aunque tiene valor para predecir los pacientes con riesgo de desarrollar toxoplasmosis, tiene escasa utilidad para el diagnóstico en un paciente con una lesión tipo masa cerebral, ya que la mayoría presentan títulos bajos de anticuerpos IgG y ausencia de anticuerpos IgM (105). Su negatividad, sin embargo, hace dudar del diagnóstico. El diagnóstico de certeza exige la práctica de biopsia cerebral, aunque se acepta el tratamiento empírico anti-toxoplasma en pacientes con lesiones focales en la TAC en base a que la toxoplasmosis es la causa más frecuente en dichas lesiones en pacientes con infección por el VIH (100).

El tratamiento recomendado es la asociación de pirimetamina (100-200 mg iniciales seguidos 25-75 mg/día) y sulfadiacina (4 gr/día) junto a suplementos de ácido folínico (15-30 mg/día) (Apendice III). La frecuencia con que aparecen efectos adversos, obliga a tratamientos alternativos, como la clindamicina asociada a pirimetamina, cuya eficacia no está totalmente probada. El empleo de corticoides en pacientes que presentan hipertensión endocraneal está indicado, pero es aconsejable que su administración sea lo más breve posible. Si a los 10 días de iniciado el tratamiento no se observa una mejoría clínica deberán plantearse otros diagnósticos y eventualmente decidir la práctica de una biopsia cerebral. El seguimiento mediante TAC, deberá realizarse a las 4 o 6 semanas en los casos de evolución favorable. La duración del tratamiento no debe ser inferior a las 4 semanas y es aconsejable prolongarlo hasta la sexta semana. Una vez completado el tratamiento inicial, debido al elevado índice de recidivas, debe mantenerse tratamiento indefinidamente (106). Las pautas más utilizadas en la profilaxis secundaria son la pirimetamina (25 mg/día) y sulfadiacina (2-4 gr/día) o bien la pirimetamina asociada a clindamicina (300 mg/6 horas), dos días semanales con ambos regímenes (107). No está definitivamente probada la utilidad de la profilaxis primaria de pacientes con serología positiva (107a). (Apéndice III).

c. Cryptosporidium

Es un protozoo que en pacientes inmunodeprimidos puede producir un cuadro de diarrea crónica. La diarrea es habitualmente acuosa y puede acompañarse de dolor abdominal, anorexia y vómitos. La severidad de los síntomas es muy variable y *Cryptosporidium* puede ser identificado en pacientes asintomáticos (108), aunque es más frecuente su presentación con diarrea crónica asociada a síntomas de desnutrición y parámetros de malabsorción intestinal. Ocasionalmente, los pacientes presentan un cuadro de diarrea coleriforme con severos trastornos hidroelectrolíticos que pueden poner en peligro su vida.

El diagnóstico se basa en la demostración de los ooquistes del parásito en heces frescas mediante técnicas de concentración y tinciones ácido resistentes. La biopsia ileal muestra atrofia parcial de las vellosidades, ensanchamiento de las criptas, infiltrado de células mononucleares y presencia del protozoo. Se le ha incriminado también en cuadros de obstrucción biliar y colecistitis, así como en la patogenia de la colangitis esclerosante junto al CMV (110,111).

Se han ensayado multitud de tratamientos, pero las respuestas son escasas y la infección suele mantenerse. La supervivencia a partir del diagnóstico de la crypto-

poridiosis en los pacientes inmunodeprimidos por VIH oscila entre los seis y doce meses (112). Además del tratamiento de soporte nutricional e hidroelectrolítico, la espiramicina a dosis de 3-4 gramos al día, ha sido parcialmente eficaz, y en los casos con diarrea severa refractaria al tratamiento se ha utilizado en el tratamiento sintomático un análogo de la somatostatina (SMS) inyectada por vía subcutánea (109). La esfinterotomía endoscópica ha resuelto algunos casos de colangitis asociada a estenosis papilar.

d. Isospora belli

Es otro protozoo causante de diarrea crónica en pacientes con SIDA. Un trabajo reciente indica que podría ser frecuente en nuestro país (113), sin embargo, en estudios ulteriores no se ha confirmado. El diagnóstico se basa en la microscopia de las hèces o de la biopsia intestinal. Tiene mejor pronóstico que la cryptosporiadiasis y suele responder al tratamiento con TMP-SMX.

5.4.2. Infecciones por hongos

a. Candida albicans

En algunas series de pacientes con SIDA especialmente en toxicómanos o pacientes procedentes de áreas subdesarrolladas la candidiasis esofágica (CE) causada por *Candida albicans* es la infección oportunista más frecuente apareciendo en el 83% de los casos (114). En homosexuales de raza blanca, sin embargo la CE representa tan sólo el 10% de las infecciones oportunistas (115). La candidiasis orofaríngea aunque frecuentemente coexiste con CE, si se presenta aislada no constituye un criterio de SIDA. Con la búsqueda sistemática por la endoscopia de CE ha confirmado su presencia en diferentes estadios de la infección por el VIH desde la seroconversión hasta el SIDA propiamente establecido (116, 117). La CE puede ser asintomática o cursar con disfágia y pirosis.

El diagnóstico se basa en el aspecto de la mucosa, con placas blancas sobre fondo eritematoso, visualizada por endoscopia o en la microscopía de la biopsia. El cultivo aislado carece de valor diagnóstico. Actualmente se acepta que el paciente con infección por VIH que presente candidiasis oral y además aqueje síntomas esofágicos, debe ser tratado empíricamente con antifúngicos sistémicos, sin necesidad de efectuar endoscopia (118). Esta se reserva para los pacientes que no responden al tratamiento en los cuales debe descartarse una esofagitis por virus herpes simple o citomegalovirus. La CE suele responder muy bien al tratamiento con ketaconazol, 400 gr/día durante 10 o 14 días, aunque frecuentemente se producen recidivas. La profilaxis secundaria con fluconazol 50 mg/día, no está definitivamente aceptada.

b. Cryptococcus neoformans

Es otro hongo causante de enfermedad diseminada en pacientes inmunodeprimidos. La meningitis criptocócica es el síndrome más frecuente aunque puede afectar también al cerebro, piel, pulmón, hígado, bazo, ganglios linfáticos y médula ósea.

Junto al propio VIH y la toxoplasmosis es la causa más común de enfermedad difusa del SNC. Clínicamente suele presentarse de forma indolente e inespecífica con cefalea, pérdida de apetito, fiebre intermitente de predominio diurno y menos frecuentemente con síntomas focales, convulsiones o rigidez de nuca (120). Las manifestaciones clínicas extraneurales superan el 50% de los casos (121). El diagnóstico acostumbra a demorarse considerablemente y se realiza por la identificación del germen al examen de la tinción de tinta china y cultivo, o bien por la determinación de antígeno criptocócico en suero y líquido cefalorraquídeo (LCR), que posee una sensibilidad superior al 90% (122). La bioquímica y la citología del LCR no ayudan al diagnóstico. La TAC puede evidenciar afectación difusa con patrón de atrofia cortical, dilatación de las cisternas basales y ventrículos, y ensanchamiento de los surcos corticales (85). El tratamiento recomendado es la anfotericina B (0,4-0,8 mg/Kg/día) hasta una dosis total de 1 gr/día. Se debe valorar la respuesta por la negativización del cultivo (122). El Fluconazol 100-200 mg/día, se ha utilizado como tratamiento de mantenimiento y posiblemente, dada su eficacia, comodidad de administración y su poca toxicidad, probablemente muy pronto sustituirá a la Anfotericina B en el tratamiento primario (122a, 123). El Itraconazol, de reciente comercialización en nuestro país, también constituye una alternativa terapéutica eficaz (123a). La profilaxis secundaria se mantendrá indefinidamente con anfotericina B 100 mg endovenosos un día a la semana o fluconazol 200 mg/día vía oral.

La **aspergilosis diseminada** fue excluída de la lista de las infecciones indicativas de déficit de inmunidad celular en 1984 (124) en base a que sólo se había detectado en 3 pacientes de los primeros 1762 casos de SIDA comunicados en USA. La **histoplasmosis** y la **coccidiodiomicosis diseminadas** sólo se han descrito en áreas endémicas. Se tratan con Anfotericina B parenteral y el pronóstico es generalmente desfavorable.

5.4.3. Infecciones por virus

a. Cytomegalovirus (CMV)

Cytomegalovirus con frecuencia es causante de enfermedad diseminada en pacientes con SIDA. Un estudio necrópsico de una serie de pacientes con SIDA demostró que el 69% presentaban inclusiones citomegálicas en sus tejidos y en la mayoría el diagnóstico fue post-mortem (73). Se ha descrito afectación pulmonar, adrenal, esofágica, entérica, biliar, ocular, hepática, renal, tiroidal y del SNC por CMV (73, 125, 126). La coriorretinitis por CMV, debe buscarse sistemáticamente en los pacientes con SIDA que refieren disminución de la agudeza visual. El fondo de ojo revela característicamente exudados algodonosos y hemorrágicos que se inician el la periferia y pueden afectar subsecuentemente a la mácula y producir ceguera (127). El diagnóstico de neumonitis por CMV, aunque puede sugerirse por su hallazgo en el LBA, su coexistencia con otros patógenos, especialmente *Pneumocystis carinii* y la respuesta favorable con el tratamiento exclusivo de PC, hacen dudar de su rol patogénico en la enfermedad pulmonar. La colitis y esofagitis por CMV requieren diagnóstico histológico para su confirmación. La presencia de CMV en el cultivo de las

secreciones orgánicas debe ser interpretado con cautela ya que muchos pacientes, especialmente los homosexuales, presentan infección por CMV, evidenciado por la presencia de anticuerpos anti-CMV y por la excreción temporal o permanente de CMV en orina o semen, sin presentar enfermedad (128). El diagnóstico debe apoyarse en la demostración anatomopatológica de los típicos cuerpos de inclusión intranucleares e intracitoplasmáticos junto con una respuesta inflamatoria.

En el tratamiento de la infección diseminada y la coriorretinitis se ha generalizado el empleo de Ganciclovir (DHPG) a dosis de 5 mg/kg/12h. Los principales inconvenientes que se derivan de su uso son la administración endovenosa, la necesidad de ajustar las dosis a la función renal y la toxicidad hematológica (129, 130). En algunos casos de coriorretinitis con neutropenia en los que el empleo sistémico de ganciclovir no era aconsejable, se han obtenido buenos resultados con la inyección intravítrea del fármaco (131).

El Foscarnet (fosfonoformato) que ejerce un efecto sinérgico *in vitro* con la Zidovudina sobre el VIH, es también eficaz en el tratamiento de la coriorretinitis por CMV. Al no ser mielotóxico, está indicado especialmente en los pacientes que presentan citopenias y también en los casos de CMV resistentes al Ganciclovir. Se administra exclusivamente por vía intravenosa y las dosis recomendadas son de 60 mg/Kg/8 h. en el tratamiento de inducción durante 14 días y 90 mg/Kg/día como tratamiento de mantenimiento. La tolerancia es inferior al Ganciclovir pero su eficacia es semejante. Recientemente se ha sugerido una mayor supervivencia de los pacientes tratados con Foscarnet respecto a los que recibieron Ganciclovir que no puede explicarse por diferencias en el tratamiento antirretroviral recibido (131a). Este hecho, de ser confirmado por otros autores justificaría su empleo como fármaco de primera elección en la retinitis por CMV.

b. Herpes simple tipo 1 (VHS)

Puede producir en pacientes con SIDA la clásica erupción vesicular orolabial y generalizarse a lengua, faringe y mucosa oral con formación de ulceras coalescentes, fiebre faringitis y linfadenopatía. La frecuencia de recurrencias es elevada.

c. Herpes simple tipo 2

Es causante de ulceras perianales crónicas en pacientes con SIDA, principalmente en homosexuales. El diagnóstico clínico se basa en el cultivo y la inmunofluorescencia del exudado de las úlceras. Frecuentemente se asocia a proctitis y colitis por el mismo virus. La infección puede diseminarse con la subsiguiente afectación pulmonar, esofágica y neural (3, 125, 132).

El tratamiento con Aciclovir sistémico a dosis de 15 mg/kg/día durante 10 días, es eficaz, pero son frecuentes las recidivas. El Foscarnet está indicado ante la aparición de herpes virus resistentes.

d. Virus Varicella-Zoster

En pacientes inmunodeprimidos puede adoptar formas diseminadas tanto cutaneas como viscerales. La respuesta al Aciclovir es más variable y precisa dosis más elevadas que el VHS.

e. Leucoencefalopatia Multifocal Progresiva

Está causada por el virus *Papova JC.* Clínicamente se manifiesta por disminución progresiva de las funciones superiores, letargia, disminución de agudeza visual, y disfunción de nervios periféricos o centrales, el electroencefalograma muestra enlentecimiento focal y la TAC muestra lesiones irregulares de baja densidad que no captan contraste, sin efecto masa y que se sitúan en la sustancia blanca o en la unión entre sustancia blanca y gris. El diagnóstico de certeza exige la práctica de una biopsia cerebral. No hay tratamiento efectivo para esta enfermedad y el curso suele ser progresivo (133), aunque también se han documentado remisiones espontáneas (134) y respuestas parciales a Vidarabina.

5.4.4. Infección por bacterias oportunistas

a. Mycobacterium avium-intracellulare (MAI)

MAI produce infección diseminada grave en pacientes infectados por el VIH (135). En una serie necrópsica de pacientes con SIDA, la incidencia en infección por MAI fue del 50%, y en la mayoría la afectación era plurivisceral (136). Clínicamente se manifiesta con un cuadro inespecífico de fiebre alta y pérdida de peso indistinguible de otras infecciones oportunistas. Puede cursar con síntomas respiratorios, gastrointestinales especialmente diarrea y linfadenopatías. Frecuentemente los enfermos presentan otras infecciones concomitantes en el momento del diagnóstico. La radiología de torax puede mostrar patrones diversos de predominio intersticial o ser normal. El diagnóstico se basa en los estudios microbiológicos, y la combinación de hemocultivos seriados por el método de lisis-centrifugación, junto con el cultivo del aspirado de médula ósea permite confirmar el diagnóstico en prácticamente el 100% de los casos (137). El cultivo de las heces también se correlaciona con la positividad de los hemocultivos. El tratamiento con un régimen antimicobacteriano múltiple que incluya clofazimina y ansamicina combinado con isoniazida, etambutol y ciprofloxacina o amikacina parece tener resultados beneficiosos pero transitorios. La esperanza de vida de los pacientes con SIDA e infección diseminada por MAI suele ser tan sólo de unos meses independientemente del tratamiento recibido.

b. Mycobacterium kansasii

También se ha descrito como causante de infección diseminada en pacientes con SIDA. Cursa con clínica respiratoria, digestiva y síntomas generales y puede aislarse a partir de secreciones respiratorias o de la biopsia duodenal. Pueden tener un curso más prolongado que la infección por MAI, y la respuesta a la terapéutica antimicobacteriana es variable (139).

5.4.5. La tuberculosis y otras enfermedades infecciosas en pacientes con infección por el VIH

a. Mycobacterium tuberculosis

La tuberculosis (TBC), que en EEUU mostraba una tasa progresiva de disminución desde los años 70, iniciada la epidemia de SIDA, experimentó un incremento progresivo, especialmente en las áreas de alta prevalencia de infección por el VIH (140). Los estudios epidemiológicos pusieron de manifiesto que la mayoría de casos de tuberculosis asociados a SIDA o CRS se debían a una reactivación de una infección latente (141). En nuestro país, en un estudio realizado en Barcelona, los ADVP con SIDA presentaban una prevalencia de TBC del 33%. Estudios posteriores han confirmado que la enfermedad suele preceder el diagnóstico de SIDA en meses o años en el 50% de los enfermos. En los pacientes con una inmunidad relativamente intacta la presentación clínica es generalmente la de una reactivación tuberculosa típica, pero en los inmunodeprimidos son muy frecuentes las formas extrapulmonares (habitualmente ganglionares) y diseminadas que suelen manifestarse exclusivamente por fiebre elevada y pérdida de peso (141, 142).

Estos enfermos presentan ocasionalmente bacteriemias por M. tuberculosis. La radiología pulmonar puede ser normal o mostrar adenopatías hiliares con o sin infiltrados pulmonares. Estos preferentemente afectan a los lóbulos inferiores, mientras que los infiltrados apicales, la cavitación y los derrames pleurales, que son las formas de presentación habituales en los inmunocompetentes, son la excepción en estos pacientes (143). En el sistema nervioso central la TBC puede manifestarse como meningitis, abcesos y tuberculomas. Muchos pacientes son anérgicos por lo cual el diagnóstico debe basarse en los cultivos de secreciones pulmonares, biopsia ganglionar, hepática, pleural, pericárdica, médula ósea, estudio del LCR o las heces.

El examen de esputo en busca de micobacterias en los pacientes seropositivos sintomáticos debe practicarse sistemáticamente. La respuesta al tratamiento tuberculastático es favorable independientemente del grado de inmunosupresión. El régimen terapéutico mas utilizado incluye Isoniazida (INH), Rifampicina (RMP), Etambutol (EMB) y Pirazinamida (PZM) durante los dos primeros meses y posteriormente INH y RMP durante 7 meses o al menos hasta 6 meses después de la negativización de los cultivos. En infecciones del SNC y diseminadas se recomienda el tratamiento inicial con cuatro fármacos y prolongación hasta los 12 o 18 meses con INH y RMP.

En la evaluación inicial de todos los pacientes con infección por el VIH debe efectuarse una prueba de reactividad cutánea frente a tuberculina y una RX de tórax. En los pacientes de cualquier edad con prueba cutánea positiva, no tratados previamente y sin evidencia de infección activa se recomienda la quimioprofilaxis durante un año con INH (144).

b. Candidiasis orofaringea (CO)

Muchas veces constituye la manifestación inicial de la infección por VIH y su aparición indica un cierto grado de inmunodepresión. Más de 50% de los pacientes con CO evolucionan a SIDA (145). Al exámen de la cavidad oral se manifiesta como

exudados blanquecinos con margen eritematoso. El diagnóstico se confirma con la microscopica (146). El tratamiento recomendado es la Nistatina por vía oral que posiblemente deba mantenerse de por vida de forma intermitente dada la facilidad con que recidiva esta infección. En los casos graves o en los que no responden a la Nistatina se efectuará una tanda de tratamiento con Ketoconazol, Fluconazol o Itraconazol (146a) oral.

c. Herpes Zoster

La infección localizada por herpes zoster es frecuente especialmente en homosexuales. Aparece precozmente en el curso de la infección por VIH y por lo tanto no tiene valor como predictor de evolución a SIDA. Son frecuentes los episodios recurrentes de localización cutánea (147).

d. Leucoplaquia oral (LO)

Es una lesión, de observación frecuente entre los pacientes homosexuales, y es altamente predictiva de evolución a SIDA. Clínicamente se manifiesta por áreas blanquecinas infiltradas en el borde lateral de la lengua con una superfície vellosa. Habitualmente es unilateral. El estudio microscópico revela una queratinización excesiva sin respuesta inflamatoria y en las lesiones se han identificado *papiloma virus* y virus de Epstein-Barr (146). Las lesiones son persistentes sin regresión espontánea.

e. Salmonelosis

La salmonelosis en los pacientes infectados por VIH se comporta de forma agresiva con afectación diseminada y bacteriemias frecuentes (148). La especie que se aisla con más frecuencia según algunos autores es *Salmonella typhimurium* que es uniformemente sensible a los antibióticos habituales. Las quinolonas (ciprofloxacina) son una alternativa eficaz al tratamiento clásico con amoxicilina o TMP-SMX. La recidiva es muy frecuente por lo cual el tratamiento debe mantenerse indefinidamente.

f. Infección por *Nocardia sp* y otros actinomycetales

Se ha descrito en pacientes seropositivos, habitualmente drogadictos, aunque su incidencia probablemente es muy baja. Puede dar afectación pulmonar, pericárdica y de SNC. El tratamiento recomendado es TMP-SMX por vía endovenosa durante cuatro semanas, o sulfadiacina 4 gr/día oral (149).

g. Bacteriemias

Los pacientes con SIDA presentan bacteriemias siendo la causada por MAI la más frecuente entre los homosexuales de Estados Unidos (150). En los otros grupos, las sepsis por salmonela, criptococo, estafilococo coagulasa positivo, listeria y neu-

mococo son los más comunes. Entre las infecciones nosocomiales destacan las producidas por el estafilococo coagulasa negativo, candida, y bacilos gram negativos, habitualmente procedentes de catéteres vasculares infectados.

h. Neumonias bacterianas

La neumonía bacteriana tiene una alta prevalencia en ADVP y deberemos sospecharla ante una clínica respiratoria de instauración aguda, con fiebre alta, expectoración purulenta, infiltrado unilateral y bacteriemia. Habitualmente estos episodios están causados por *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae* y *Branhamella catarrhalis* y responden correctamente a los antibióticos beta-lactámicos (151).

i. Sífilis

La sífilis merece una atención especial en estos pacientes, pues observaciones recientes apuntan hacia una modificación de su historia natural y respuesta al tratamiento (152). Se han descrito casos de progresión rápida de la enfermedad desde la sífilis primaria a la terciaria. La interpretación de las pruebas no treponémicas, dado el elevado número de falsos positivos que se observa en estos enfermos, es difícil. La positividad de las pruebas reagínicas y la alteración simultánea del L.C.R., a veces imputable exclusivamente a la propia infección por el VIH, puede llevarnos a sobrediagnósticar neurolúes. Es una actitud recomendable ante la persistencia de un test reagínico positivo en un paciente tratado correctamente de un episodio de sífilis primaria, la práctica de una punción lumbar, y si el L.C.R. muestra alteraciones, aún en ausencia de síntomas o signos neurológicos, indicar tratamiento con penicilina endovenosa, 12-24 millones unidades/día durante 10-14 días (153).

5.5. Neoplasias

5.5.1. Sarcoma de KAPOSI (SK)

Es la neoplasia más frecuente en pacientes con infección por el VIH. Afecta predominantemente a homosexuales (154) y es extraordinariamente infrecuente en ADVP. Es una neoplasia multicéntrica cuyo curso suele ser agresivo e impredecible. Mientras algunas lesiones pueden permanecer estables durante meses, bruscamente la enfermedad puede activarse y progresar rápidamente. Clínicamente se manifiesta por lesiones cutáneas maculares y papulares en disposición lineal, que pueden confluir y no palidecen a la vitropresión (4, 154). La afectación cutánea define los estadios I y II de la enfermedad, que corresponden a enfermedad cutánea (menos de 10 lesiones o limitada a una zona anatómica) y diseminada (más de 10 lesiones o más de una zona anatómica) respectivamente. En el 50% de los casos hay afectación ganglionar. La invasión linfática de extremidades es causa de linfedema. La afectación gastrointestinal, habitualmente asintomática, aparece en más de la mitad de

los casos y puede tener cualquier localización desde la boca hasta el orificio anal, manifestándose como masas eritematosas o violáceas submucosas. El SK también puede afectar el pulmón en forma de infiltrados intersticiales o nodulares, derrame pleural e insuficiencia respiratoria (155). El estadio III de la enfermedad corresponde a la afectación nodal y/o gastrointestinal y el estadio IV a la afectación concomitante cutánea y visceral. Los subtipos A y B hacen referencia a la ausencia o presencia de síntomas sistémicos asociados. El diagnóstico de sospecha debe confirmarse con la biopsia cutánea. En pulmón, la única técnica diagnóstica efectiva es la biopsia pulmonar a cielo abierto. En el tracto gastrointestinal la radiología es poco útil, basándose el diagnóstico en el aspecto de la mucosa a la endoscopia.

Los pacientes con SK aislado pueden presentar cierto grado de inmunocompetencia y su esperanza de vida es del 50% a los 22 meses (154). Por el contrario, los pacientes con SK que presentan una infección oportunista tienen muy mal pronóstico. El mejor predictor de la supervivencia de estos pacientes es la cifra absoluta de linfocitos T4. Una cifra inferior a 100 comporta una supervivencia al año del 30% (156). En los pacientes con SK estadio I puede optarse por la abstención terapéutica o la utilización de inmunomoduladores como el alfa-interferón (IFN) que suele presentar un índice de respuestas del 30-40% (120). En casos de afectación visceral se recomienda la quimioterapia combinada alterando dosis semanales endovenosas de vinblastina (0,1 mg/Kg) con vincristina (2 mg). La paliación de las lesiones cutáneas dolorosas, extensas o el linfedema puede intentarse con radioterapia local (158). Recientemente se ha recomendado el empleo simultáneo de azidotimidina (AZT) a dosis 300-600 mg/día y alfa IFN 0,5-15 MU/día, obteniéndose un efecto sinérgico sobre la enfermedad con unos efectos adversos aceptables (159). La enfermedad diseminada es tributaria de poliquimioterapia (159a).

5.5.2. El linfoma cerebral primario

Causa enfermedad neurológica en el 5% de los pacientes con SIDA (160). Los pacientes presentan un cuadro clínico inespecífico de fiebre, cefalea, letargia, y síntomas neurológicos focales (161). La TAC cerebral muestra lesiones únicas o múltiples hipodensas que captan contraste en patrón periférico o nodular y deben diferenciarse de la toxoplasmosis cerebral (104) (Ver apéndice II). Los hallazgos en el LCR son inespecíficos y la citología es habitualmente negativa (160,161). El diagnóstico requiere la práctica de una biopsia cerebral. El linfoma cerebral primario es un tumor de origen multicéntrico como revelan las autopsias de estos pacientes y se origina en linfocitos de estirpe B. Habitualmente los pacientes presentan un curso rápidamente evolutivo y fallecen en varios meses por infecciones oportunistas. La irradiación craneal total es una medida paliativa.

5.5.3. Linfomas no-HODGKIN

Son otras neoplasias consideradas definitorias de SIDA, y en su patogenia se ha implicado al virus Epstein-Barr. Los tipos histológicos que más frecuentemente se observan son los de alta malignidad de célula pequeña no hendida (tipo BURKITT) y

el linfoma inmunoblástico de células grandes (162,163). Se caracterizan por la frecuente afectación extranodal y su presentación en estadios III y IV con síntomas generales. En ocasiones el linfoma puede coexistir con otras neoplasias, especialmente SK (163). El tratamiento se basa en una quimioterapia agresiva con etopósido y bleomicina o metotrexato asociados al régimen CHOP, junto con la profilaxis de la afectación meníngea en los casos de alto riesgo. La supervivencia a dos años en los pacientes con tipo histológico de alto grado de malignidad es inferior al 15% (162). En los pacientes más inmunodeprimidos se ha mostrado más eficaz el empleo de quimioterapia a dosis más reducidas unido a AZT (164).

5.5.4. Se han descrito casos de **enfermedad de HODGKIN** en homosexuales y en toxicómanos con infección por VIH (165) y probablemente corresponda a la asociación casual de dos patologías que aparecen ambas con más frecuencia en la segunda y tercera décadas de la vida. Sin embargo la enfermedad de Hodgkin se presenta en estos pacientes en estadíos clínicos III y IV con síntomas generales y el tipo histológico predominante, es la celularidad mixta. La evolución de estos pacientes tras la remisión obtenida con tratamiento convencional (MOPP o MOPP-ABVD), se acompaña de recidiva precoz y supervivencia inferior al año (166).

5.5.5. Tumores sólidos

En pacientes seropositivos la aparición de tumores sólidos es esporádica y no permite establecer una relación causal con la infección por VIH. Así, se han descrito adenocarcinomas de colon, habitualmente en pacientes de edad (164) y carcinoma basocelular metastásico.

5.6. Enfermedad neurológica

Entre las manifestaciones neurológicas que presentan los pacientes con infección por el VIH hay que distinguir, las que aparecen en el contexto de la infección aguda, que suelen coincidir con la seroconversión, las infecciones oportunistas y tumores que afectan al SNC en fases avanzadas de la enfermedad, ambas descritas previamente y las alteraciones neurológicas atribuidas al VIH *per se*.

El VIH infecta al SNC en etapas tempranas de la enfermedad. Este período se caracteriza serológicamente por la detección en LCR de antígeno viral, seguido de la síntesis intratecal de anticuerpos anti-VIH y desaparición del antígeno (167). En estudios necrópsicos de pacientes con SIDA se ha aislado el VIH del tejido cerebral (168). La lesión neuronal, podría ser secundaria a la respuesta inflamatoria que provocan los macrófagos infectados por el VIH (169). La propia infección de células de microglia y posiblemente otras células nerviosas, como los astrocitos también estarían implicados en el proceso (170).

5.6.1. Demencia relacionada con el SIDA

Aunque los pacientes asintomáticos pueden presentar pequeñas alteraciones de los test neuropsicológicos, el cuadro denominado, «demencia relacionada con el SIDA» y que se manifiesta por disfunición cognitiva, motora y de conducta, suele aparecer después de la presentación de infecciones oportunistas, que caracterizan la enfermedad avanzada (171), y sólo ocasionalmente se presenta en pacientes asintomáticos (172). La demencia relacionada con el SIDA, clínicamente se caracteriza por inatención, pérdida de memoria, bradipsiquia, apatía, ataxia y debilidad en extremidades inferiores de curso progresivo y en fases avanzadas se manifiesta por una disfunción cognitiva global, severo retardo psicomotor abocando a un estado aquinético, con mioclonias, convulsiones y coma. La TAC frecuentemente demuestra atrofia cortical y dilatación ventricular secundaria. Los hallazgos en el LCR consisten en aumento de proteínas y pleocitosis de células redondas, pudiéndose detectar bandas oligoclonales de IgG (171). Anatomapatológicamente se caracteriza por rarefacción multifocal de la sustancia blanca y estructuras subcorticales y presencia de infiltrados perivasculares de linfocitos, macrófagos y células multinucleadas (173). Aunque el pronóstico de esta entidad es muy desfavorable y la mayoría de los pacientes fallecen con severa demencia, se ha confirmado la eficacia de la AZT en la detención del proceso de deterioro en algunos casos (174,175).

5.6.2. La presencia de una **mielopatía vacuolar** también es un hallazgo necrópsico frecuente y su patogenia se ha atribuído también al VIH. Habitualmente acompaña al cuadro de demencia aunque puede presentarse aislada. La clínica se manifiesta por espasticidad, mono, para o cuadriparesia, arreflexia, reflejo cutáneo plantar en extensión, parestesias, y alteración de la sensibilidad propioceptiva de instauración lentamente progresiva, con exacerbaciones y remisiones parciales. La histología demuestra vacuolización de la sustancia blanca espinal, afectando las columnas laterales y posteriores de los segmentos espinales torácicos medio y bajo (176). Esta entidad debe diferenciarse de las mielopatías agudas o subagudas causadas por otros virus como el CMV o el VHS (172) y de la paraparesia espástica producida por el HTLV-1 (178).

5.6.3. Se ha descrito la presencia de **neuropatía periférica desmielinizante** en pacientes seropositivos que presentan debilidad proximal y distal, arreflexia y síntomas sensitivos leves. La biopsia de nervio muestra desmielinización con pérdida axonal secundaria. Habitualmente tiene buen pronóstico con mejorías espontáneas frecuentes, o en relación a la corticoterapia o plasmaféresis (178). En pacientes terminales se ha descrito la aparición de una neuropatía predominantemente sensitiva distal y simétrica caracterizada por severas disestesias. El tratamiento consiste en el control sintomático del dolor. El VIH también se ha implicado en casos de síndrome de Guillain-Barré observados en fases tempranas de la infección (171), y en la neuropatía autonómica.

5.7. Otros trastornos asociados a la infección por VIH

5.7.1. Las alteraciones hematológicas son habituales en el curso de la infección por el VIH, y es muy frecuente la aparición de **anemia** , **leucopenia** , **linfopenia** , **trombopenia** y en algunos casos **pancitopenia** (180). La etiología suele ser multifactorial, sin embargo la observación de que el suero de pacientes seropositivos tiene efectos inhibidores *in vitro* sobre las células progenitoras de la hematopoyesis (55) y el hallazgo en la médula ósea (MO) de estos pacientes de agregados de linfocitos atípicos, histiocitos y mielofibrosis (181), hace sospechar que algunas de las alteraciones hematológicas observadas se deban al efecto directo del virus VIH o a la respuesta inmunitaria que éste provoca. En los pacientes con SIDA la infiltración de la MO por micobacterias y hongos, contribuye a la magnificación de éstas anomalías. El estudio de la MO con cultivo de la biopsia, será necesario ante la sospecha de enfermedad granulomatosa o linfoma.

La anemia es especialmente frecuente en los pacientes con SIDA establecido (180) pero también se observa en fases precoces de la enfermedad. En su etiología juegan un papel los factores ya mencionados y otros tan diversos como los nutricionales, inmunológicos y los toxicomedicamentosos.

La granulocitopenia sin relación con fármacos se atribuye a granulopoyesis ineficaz o a la presencia de anticuerpos antineutrófilos (182).

La trombocitopenia, es un hallazgo frecuente en pacientes asintomáticos, y no está relacionada con progresión de la enfermedad a SIDA (183). Su etiología es compleja e intervienen fenómenos autoinmunes como la formación de inmunocomplejos capaces de unirse a las plaquetas con IgG y complemento y la formación de anticuerpos anti-idiotipo. La MO muestra abundantes megacariocitos (182-184). A diferencia de la PTI clásica, la respuesta a la corticoterapia en estos pacientes es de breve duración. Un pequeño porcentaje de ellos presenta remisión espontánea de su trombocitopenia. La esplenectomía obtiene buenos resultados, pero se ha sugerido que puede exacerbar la enfermedad (185). Con el tratamiento con AZT, la elevación de la cifra de plaquetas en los pacientes que responden es más sostenida. Las perfusiones a dosis elevadas de gammaglobulina por vía endovenosa producen una respuesta rápida pero, debido a que el efecto es transitorio y su coste muy elevado, suele reservarse para su utilización en las situaciones de emergencia. Algunos trastornos de la coagulación, como la presencia de anticoagulante lúpico, se observa con cierta frecuencia en estos pacientes, pero sus repercusiones clínicas son de escasa relevancia.

5.7.2. La afectación ocular más frecuente en el SIDA es la aparición de **exudados blancos algodonosos retinianos**. Es una entidad que aparece en más del 50% de los pacientes con SIDA (187), y se considera un factor de mal pronóstico al haberse observado menor supervivencia en los pacientes con SIDA que presenta esta alteración retiniana. Se especula que la lesión microvascular está mediada por el depósito de inmunocomplejos, aunque es más plausible que se trate en muchos casos de una coriorretinitis por CMV.

5.7.3. La patología cutánea más frecuentemente detectada en estos pacientes es la **dermatitis seborreica** que aparece en casi el 50% de los casos de SIDA y afecta predominantemente *scalp*, cara, axilas, tórax y genitales. También se ha descrito un forma severa de foliculitis con predilección por axilas, cuello, área perianal y espalda, y se ha sugerido que ambas entidades pueden ser marcadores tempranos de evolutividad hacia el SIDA (146).

5.7.4. La **glomeruloesclerosis focal y segmentaria** de curso rápidamente evolutivo observada en pacientes con SIDA, habitualmente varones de raza negra, se ha correlacionado con el consumo de heroína endovenosa y con el propio VIH (188). Otros factores, como las infecciones, sepsis, deshidratación y la nefrotoxicidad medicamentosa contribuyen de forma decisiva a aumentar las complicaciones renales en estos pacientes (189).

5.7.5. La **afectación cardíaca** en el curso del SIDA suele ser un evento terminal, y se manifiesta como un miocardiopatía dilatada con insuficiencia cardíaca biventricular y trastornos del ritmo cardíaco (190). La respuesta al tratamiento tónico depletivo suele ser transitoria y la supervivencia es de pocos meses. El déficit nutricional de selenio, se ha confirmado en pacientes pediátricos con miocardiopatía, pero no en adultos (191).

5.7.6. La **insuficiencia suprarrenal** es la entidad endocrinológica mejor caracterizada en pacientes con SIDA y suele observarse en el contexto de infecciones oportunistas por micobacterias o CMV (126). Sin embargo, se han descrito en relación a la infección por el VIH, anomalías estructurales o funcionales en la práctica totalidad de glándulas endocrinas (192).

6. MARCADORES DE PROGRESIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

El análisis de modelos matemáticos de progresión de la enfermedad y el mejor conocimiento de la historia natural de la infección por el VIH, han permitido precisar que un elevado número de pacientes infectados, evolucionará desde el estadio asintomático al complejo relacionado con el SIDA o al SIDA transcurridos 7 o 10 años de contraída la infección (192-194). El interés en definir subgrupos de pacientes asintomáticos, susceptibles de experimentar una progresión rápida de la enfermedad y desarrollar el SIDA, radica fundamentalmente en la posibilidad de ser sometidos precozmente a tratamientos profilácticos de las infecciones oportunistas más comunes, tratamientos antirretrovirales, y eventualmente mejorar su pronóstico.

6.1. Marcadores clínicos

Los marcadores clínicos de progresión a SIDA, se han descrito anteriormente y son la *candidiasis oral*, la *leucoplasia vellosa* y el *herpes zoster multimérico* (195). Todos estas entidades están englobadas en el grupo IV C-2 del CDC (58). Otros marcadores propuestos y cuya capacidad predictiva es más inconstante, son la *dermatitis seborreica* y los *exudados algodonosos retinianos*. La *TBC pulmonar*, en nuestro medio, especialmente en drogadictos, suele preceder a la aparición del SIDA.

6.2. Marcadores biologicos

Los marcadores biológicos son por definición los únicos marcadores disponibles durante el período asintomático. Los **marcadores serológicos** más precoces como predictores de progresión, son la disminución de los anticuerpos contra las proteínas del core anti p-24 y anti p-17 detectadas hasta dos años antes del desarrollo de CRS o SIDA (196). El antígeno p-24 en suero, se detecta en un número inferior de pacientes y es un indicador de peor pronóstico a corto plazo (197). Existe una buena correlación entre la disminución de la anti p-24 y la aparición del antígeno p-24, aunque en sujetos asintomáticos es más frecuente la primera. La disminución de anticuerpos neutralizantes (196), anticuerpos anti gp-120 (198) y anticuerpos antitranscriptasa inversa también se han relacionado con progresión de la enfermedad. Los **marcadores inmunológicos** están constituidos fundamentalmente por la depleción de linfocitos T4 (1,194,198), la elevación de linfocitos T8 y la inversión del cociente T4/T8 (200, 201). En pacientes con recuentos de linfocitos T4 inferiores a 200 x 10^6 /l, la probabilidad de evolución a SIDA a los 3 años es del 87%. El valor de otros marcadores inmunológicos como los niveles de IgA, el aumento de la concentración sérica de alfa interferón, la presencia de anticuerpos antilinfocitos, ha sido probado pero tienen poca utilidad clínica. Los **marcadores bioquímicos** son fundamentalmente la «β2-microglobulina» y la «neopterina». La β2-microglobulina es una proteína de bajo peso molecular que se halla en la mayor parte de las células, incluídos linfocitos y macrófagos. La estimulación linfocitaria incrementa sus niveles plasmáticos. Aunque no es específica de la infección por el VIH, la confirmación de niveles altos en el contexto de esta infección, se observa tanto en la fase aguda como en la evolución a SIDA (193, 200, 202). También se halla elevada en el LCR de enfermos con afectación neurológica severa, sin embargo, su utilidad como predictor del desarrollo del complejo demencia-SIDA no está aclarado. La neopterina esta producida por los macrófagos estimulados y sus niveles elevados se correlacionan con progresión de la enfermedad pero en los ADVP este marcador es de escasa utilidad, pues también presentan niveles elevados en ausencia de infección por el VIH (203, 204).

7. PREVENCIÓN DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

Las vías implicadas en la transmisión de la infección por VIH son:

— Las relaciones sexuales con una persona infectada, independientemente del sexo de la pareja.

— La entrada al organismo de líquidos infectados, habitualmente hemoderivados o la pequeña cantidad de sangre contenida en jeringuillas usadas.

— La transmisión perinatal.

Estas vías de transmisión requieren que la sangre, semen o las secreciones vaginales de una persona infectada se pongan en contacto con las mucosas, especialmente uretra, vagina y recto o con heridas cutáneas, o bien penetren directamente en el organismo a través de inyecciones, transfusiones, transplantes de órganos o pinchazos accidentales. El virus no se transmite por contagio feca-oral, respiratorio, por contacto con la piel indemne, o a través de vectores animales y por tanto la convivencia con un individuo infectado no constituye un factor de riesgo para adquirir la infección (205-207).

No se conoce la cantidad de inóculo vírico mínimo que se requiere para contraer la enfermedad, que en muchas ocasiones no se produce hasta después de más de una exposición, aunque un contacto único puede ser suficiente (205).

El virus se inactiva entre otros antisépticos por el etanol al 70%, hipoclorito sódico al 2%, glutaraldehido al 2%, algunas asociaciones de aldehidos y agua oxigenada al 3%, todos estos antisépticos deben actuar sobre un material limpio y durante 30 minutos para garantizar la acción virucida. El virus es termosensible y la exposición a 56 grados durante 30 minutos lo inactiva. El material contaminado se esteriliza con óxido de etileno o autoclave. El agente es resistente a las radiaciones ionizantes y a los rayos ultravioletas (208-210). Para la descontaminación extrahospitalaria, la lejía doméstica en disoluciones entre 1:10 y 2:100 es un agente eficaz y barato (211).

7.1. La **prevención del SIDA** requiere como paso inicial la información adecuada sobre la enfermedad a todos los grupos implicados, especialmente personal sanitario, organismos públicos, personas infectadas o riesgo de infección y población en general, como también el acceso a los centros de cribaje serológico de las personas con factores de riesgo que lo deseen.

7.1.1. En el grupo de los **toxicómanos activos**, como la infección se adquiere muy precozmente, la prevención es poco eficaz, tendrá que encaminarse prioritariamente a la información y prevención primaria en las escuelas y centros de formación, con el fin de reducir el número de personas que se expongan a la drogadicción y secundariamente al virus. Para las personas que no consigan la deshabituación, el principal mecanismo de prevención consiste en utilizar siempre jeringuillas estériles y no compartirlas, independientemente de si el individuo está infectado o no.

7.1.2. En cuanto a la **transmisión sexual** , la práctica más segura es la relación monógama entre dos individuos no infectados y que no utilicen drogas por via parenteral (212-215). La promiscuidad es, por sí misma, un factor determinante de adquisición de la infección. Se han de evitar las prácticas con más riesgo, como el coito anal receptivo, los traumatismos ano-rectales y utilizar siempre preservativos. En el

caso de parejas con un solo miembro infectado, la práctica más segura es la masturbación mútua y si se practica cualquier tipo de penetración se ha de utilizar preservativo. El preservativo reduce el peligro de infección pero es esencial su utilización correcta. (Apéndice IV).

7.2. El riesgo actual de infección a partir de hemoderivados es practicamente nulo, siempre y cuando se verifiquen las circunstancias siguientes:

— Donaciones voluntarias no retribuidas.

— Autoexclusión de los individuos de riesgo.

— Exclusión de los individuos simtomáticos.

— Selección serológica de todas las donaciones y destrucción de las que resulten positivas.

— Inactivación por calor de aquellos hemoderivados que no se alteran con la temperatura.

— Verificación serológica de donantes de órganos previa al transporte.

7.3. El riesgo de **infección perinatal** por el virus VIH no se conoce perfectamente. Los porcentajes van del 23 al 50% según las series (18,19,20) y es imprevisible en cada gestación. El contagio puede efectuarse por via transplacentaria, en el momento del parto o más dudosamente por lactancia materna. Posiblemente la primera es la principal. Actualmente se ha de recomendar evitar la gestación a todas las pacientes infectadas o con pareja infectada (205,206). Las mujeres pertenecientes a grupos de riesgo han de posponer el embarazo mientras no se conozca su estado serológico y es conveniente practicar las pruebas serológicas a todas las gestantes toxicómanas, prostitutas, mujeres con enfermedades de transmisión sexual y parejas de hombres infectados. Se ha de comentar la posibilidad de acogerse a los recursos legales de interrupción del embarazo en los casos de madre gestante infectada. Se recomienda lactancia artificial y revisiones periódicas a todos los hijos de padres infectados y sería prudente practicar la prueba serológica a los hijos, fruto de gestacione previas, nacidos a partir de 1980.

7.4. El peligro de **contaminación** por el VIH es para el **personal sanitario** muy bajo pero real (16, 17). El señalizar en el hospital los productos y las personas contagiosas conlleva más inconvenientes que ventajas además de una falsa sensación de seguridad. Es más adecuado aplicar las medidas de forma universal a todos los pacientes y sus productos, en los centros sanitarios (17).

Si un sanitario, u otra persona, sufre una exposición ocasional al VIH puede realizarse una profilaxis post-exposición con zidovudina. No se puede establecer todavía ni la eficiacia ni la inocuidad de este proceder pero el sanitario puede optar a ella

después de explicarle su posible eficacia, ventajas e inconvenientes. Se aconseja la administración de zidovudina a dosis de 200 mg cada cuatro horas durante seis semanas. Todo sanitario con posibilidad de haberse contaminado, haga o no profilaxis con zidovudina (AZT) debe someterse a un seguimiento serológico durante seis meses al menos para documentar la posible seroconversión. Durante este tiempo debe guardar las precauciones necesarias para no contaminar en especial por vía genital a otras personas (216).

En el apéndice IV están expuestas las recomendaciones para las personas infectadas por el VIH y en el apéndice V las recomendaciones al personal sanitario para evitar la infección por el VIH. Actualmente no existe todavía un método de inmunización activa contra el virus VIH aplicable a la población de riesgo.

8. TRATAMIENTO DE LA INFECCIÓN POR EL VIH

8.1. AZT (zidovudina)

La 3'-azido-2',3',dideoxitimidina (AZT) es un análogo de los nucleósidos cuya capacidad de inhibición de la replicación del VIH en el laboratorio, se observó en 1985 (217). Su ensayo posterior con éxito en pacientes voluntarios (218), permitió establecer las bases para los primeros estudios controlados realizados en Estados Unidos, que ya pusieron de manifiesto un aumento de la supervivencia de los pacientes con SIDA tratados con esta droga (219, 220). Muy pronto se confirmó que en los pacientes en fase avanzada de la enfermedad, esta mejoría inicial era limitada en el tiempo y transcurridos de 6 a 12 meses de iniciado el tratamiento presentaban nuevamente deterioro progresivo, tanto de los parámetros clínicos como biológicos.

El AZT, al igual que sus análogos, es un potente inhibidor de la transcriptasa inversa, mecanismo por el cual impide la replicación viral (221,222). Para ejercer su actividad, dicha sustancia debe ser fosforilada dentro de la célula por la timidinkinasa, y este proceso de fosforilación es un determinante de su actividad *in vitro*. Dicho proceso es realizado con gran eficiencia por las células diana de la infección por el VIH, el linfocito T4, sin embargo no se ha comprobado que actúe con el mismo rendimiento en otras células, como los monocitos y macrófagos, también susceptibles de ser infectados por el VIH.

La principal toxicidad de la AZT es la hematológica (220). Los efectos tóxicos sobre la médula ósea son más manifiestas sobre la serie roja, y la incidencia de anemia, que a menudo precisa tranfusiones sanguíneas, es alrededor del 10% (223). Es más frecuente en pacientes en fases avanzadas del SIDA y cuando se administra a dosis elevadas (224), aunque otros factores pueden influir en la aparición de toxicidad hematológica pues la incidencia es superior en homosexuales que en ADVP. La administración de eritropoyetina humana recombinante se ha mostrado eficaz al revertir la anemia causada por AZT en algunos pacientes (224a). La leucopenia y trombocitopenia atribuibles a la AZT son menos frecuentes.

Algunas reacciones adversas aparecen en las primeras semanas de tratamiento, como la cefalea, nauseas, vómitos, mialgias, diarrea, rash y fiebre, suelen ceder a pesar de mantener el tratamiento (224). Otros efectos adversos son la miopatía proximal (225), la hepatotoxicidad (226) y los cambios de coloración ungueal (227).

La indicación de tratamiento con Zidovudina se restringió inicialmente a los pacientes con SIDA establecido ampliándose posteriormente a los casos de encefalopatía por el VIH, plaquetopenia y complejo relacionado con el SIDA (CRS). Tras la confirmación de la eficacia de la Zidovudina en pacientes asintomáticos con recuentos de linfocitos inferiores a 500 por mm3 (228, 228a), se ha comprobado recientemente que la instauración precoz del tratamiento, no sólo determina un elentecimiento de la progresión al SIDA de los pacientes asintomáticos, sino que también mejora su supervivencia (229a).

Las dosis que se establecieron al principio eran de 200 mg/4 horas. En la actualidad se aceptan dosis inferiores y su administración más flexible. En los pacientes de más de 60 Kg se recomiendan dosis de 200-250 mg/8 horas, si el peso es inferior a 60 Kg se utilizan dosis de 250 mg/12 horas. Ante la aparición de toxicidad hematológica, con cifras de hemoglobina (Hb) inferiores a 8 gr/día es aconsejable disminuir la dosis inicial a 300 mg y transfusión para mantener una Hb superior a 10 gr/día. Si se precisa más de una transfusión mensual para mantener una Hb superior a 10, valorar disminuir la dosis o interrumpir el tratamiento. Se aconseja coadyuvar el tratamiento con vitamina B12 1000 mg/15 días i.m y ácido folínico 15 mg a dias alternos si se utiliza simultáneamente con fármacos antifólicos (229,230). La leucopenia con cifras de neutrofilos inferiores a 1000 por mm^3, obliga a seguimiento estricto o disminución de la dosis. Si la cifra es inferior a 500 neutrofilos por mm^3 se aconseja interrumpir temporalmente el tratamiento.

Los ADVP, especialmente proclives a la automedicación deben ser alertados de las interacciones medicamentosas por fármacos de glucuronidación hepática como los AINES, paracetamol y sulfonamidas, que interfieren con el metabolismo de la AZT. La autoadministración de opiáceos parece potenciar los niveles de AZT, aunque este hecho no se ha correlacionado con un aumento de la toxicidad o de progresión de la enfermedad (231). La drogadicción activa no parece acompañarse necesariamente de incumplimiento terapéutico (232).

8.2. DDI (Didanosina)

El DDI es un inhibidor de la transcriptasa inversa cuyo mecanismo de acción es similar al de la AZT. Su vida media intracelular es de 12 horas y penetra la barrera hematoencefálica. Carece de mielotoxicidad y sus efectos adversos más destacables son la pancreatitis aguda y la neuropatía periférica. En nuestro país es un fármaco de uso restringido y su empleo se limita a los pacientes con intolerancia a la Zidovudina o ante su ineficacia documentada por la aparición de infecciones oportunistas, o deterioro clínico e inmunológico progresivos durante el tratamiento. Las dosis recomendadas de DDI son de 100 a 300 mg cada 12 horas. Aunque se ha demostrado

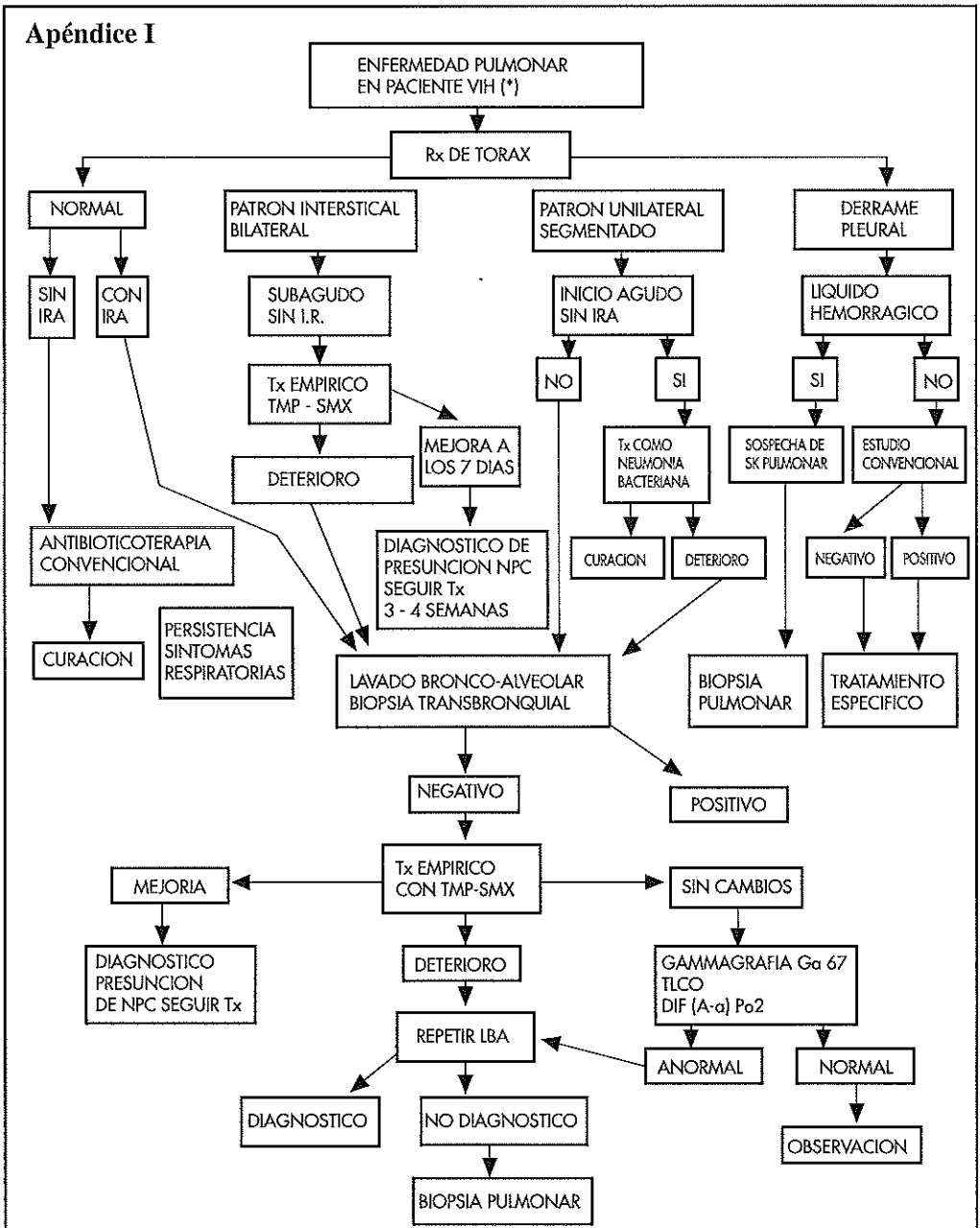
su actividad contra cepas de VIH resistentes a Zidovudina *in vitro* (240) y la mejoría de los parámetros clínicos y biológicos de los pacientes tratados, no ha podido comprobarse un aumento de la supervivencia de estos pacientes (241).

8.3. Perspectivas de futuro

En la actualidad, existen drogas, todas ellas en fase de experimentación, capaces de actuar en las distintas fases del ciclo viral durante la infección. Entre ellas destacan: CD 4 recombinante (bloquea el acceso viral a la célula diana) (233), péptido T (bloquea el receptor celular) (234), Dideoxicitidina-ddC - (inhibe la transcriptasa inversa) (235), Ampligen (inhibe la transactivación y translación) (236) y el alfa IFN (interfiere con el ensamblaje y liberación de partículas virales) (237). Otras sustancias como la Isoprenosina y el Imutiol que actuarían exclusivamente como inmonomoduladores, también han mostrado cierta eficacia y podrían coadyuvar los tratamientos antirretrovirales.

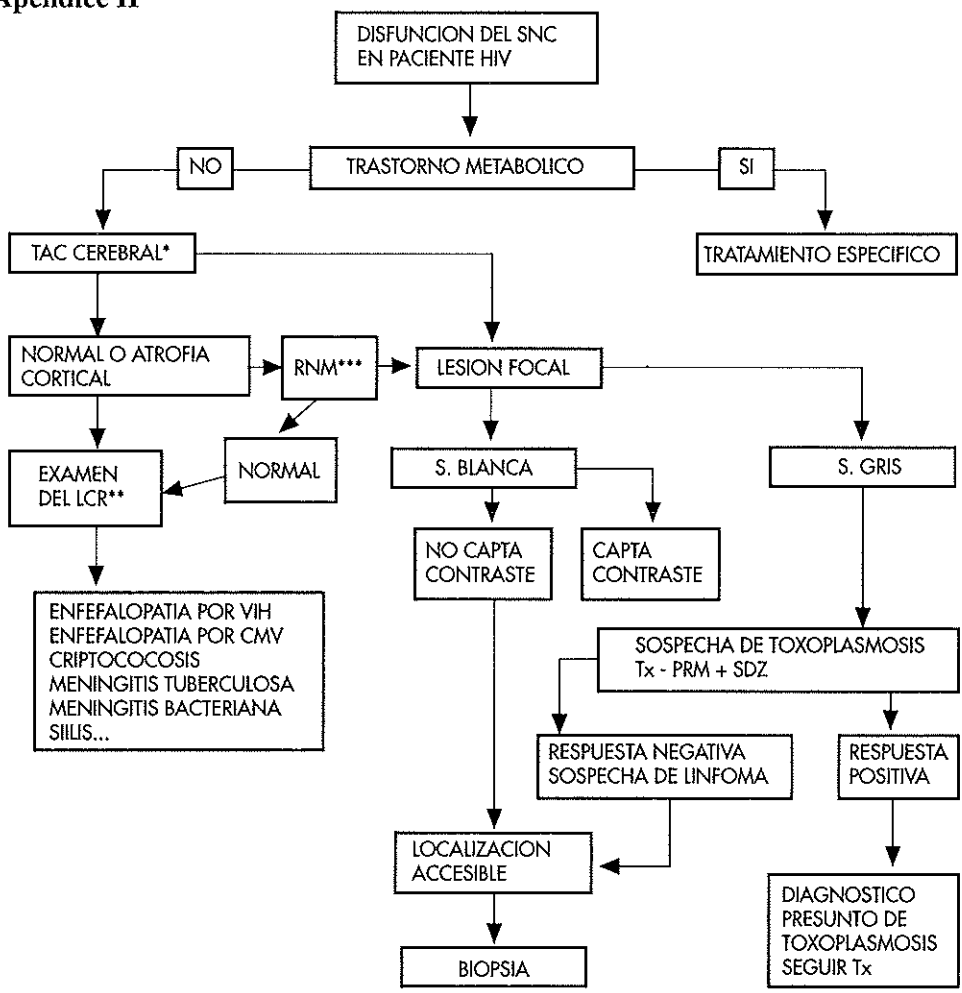
El mejor conocimiento de la patogenia del VIH y de su ciclo de replicación y la disponibilidad de un gran número de compuestos que han demostrado su actividad *in vitro* contra el VIH, facilitarán en un futuro próximo, el diseño de estrategias terapéuticas combinadas antiretrovirales que actuen sobre el virus en distintas fases de la infección. Parece lógico suponer, que el efecto sinérgico inhibitorio sobre el VIH, de estos tratamientos, redundará en favor de una mayor eficacia y limitación de sus efectos tóxicos al ser utilizados a dosis más reducidas. Los resultados preliminares del tratamiento con Zidovudina alternando con otros inhibidores de la transcriptasa inversa como la Didanosina (DDI) o la Dideoxicitidina (ddC), sugieren que la aparición de cepas resistentes de VIH, puede demorarse (238). Finalmente, la reciente confirmación de la eficacia del tratamiento combinado de Zidovudina y Dideoxicitidina en pacientes con enfermedad avanzada (239), suscitan la necesidad perentoria de investigar nuevos regímenes terapéuticos combinados entre antivirales de actividad sinérgica contra el virus y con mecanismo de acción y toxicidad distintos. Los tratamientos combinados constituyen hoy en día la estrategia terapéutica más esperanzadora para prolongar la vida de estos pacientes.

Apéndice I



(*) con Gram, cultivo, parásitos y BK negativos en esputo
IRA: Insuficiencia respiratoria aguda
NPC: Pneumonia por *Pneumocistis carinii*
IR: Insuficiencia respiratoria
LBA: Lavado broncoalveolar
Tx: Tratamiento

Apéndice II



* Tomografía computerizada con inyección de contraste

** El examen del LCR ha de incluir citología, bioquímica, tinciones i cultivos específicos para bacterios, hongos, microbacterios i virus, serología luética, antígeno de criptococo, modificado de Sinder.

*** RNM: Resonancia Nuclear Magnética

Tratamiento y profilaxis de las IO en pacientes con SIDA.

	Tratamiento	Profilaxis	
		Primaria	Secundaria
Pneumocystis carinii	Cotrimoxazol TMP 20 mg/Kg/día V.O 3 SMX 100 mg/Kg/día V.O o Isotianato de PTM 4 mg/Kg/día e.v D 21 días	Cotrimoxazol TMP 160 mg/12 h 3v/sem SMX 800 mg/12 h 3v/sem o PTM Aerosol 300 mg/mes	Cotrimoxazol TMP 160 mg/12 h 3v/sem SMX 800 mg/12 h 3v/sem PTM Aerosol 300 mg/mes Indefinidamente
Toxoplasma gondii	Sulfadiacina 4-6 gr/día v.o + Pirimetamina 100-200 mg iniciales y seguir 50-100 mg/día v.o. + Ac. folínico 10-15 mg/d. 6-8 semanas	TMP SMX (?)	Sulfadiacina 2-4 gr/día + Pirimetamina 25 mg/día + Ac. folínico Indefinidamente
Cryptococcus neoformans	Anfoteriona B 0,4-0,8 mg/Kg/día hasta 1,5-2 gr dosis total (Aprox. 6 semanas) o 100-200 mg/día Fluconazol 200-400 mg/día D. 6 semanas	Fluconazol (?)	Anfotericina B 100 mg e.v 1 dosis semanal o Fluconazol 200 mg/día Indefinidamente
M. tuberculosis	INH 300 mg/día RMP 600 mg/día EMB 25 mg/Kg/día PZM 25 mg/Kg/día Duración 2 meses y seguir: INH 300 mg/día RMP 600 mg/día D. 7-10 meses	INH 300 mg/día Duración 1 año	(?)
MAI	Clofacimina 100 mg/día Ansamicina 150 300 mg/día EMB 25 mg/Kg/día INH 300 mg/día + 1 o más de los siguientes: Amicacina 5 mg/Kg/día Ciprofloxacina 750mg/12h	Rifabutina (?)	Tx Indefinido (?)

Cándida Sp	Ketoconazol 200-400 mg/día Duración 7-10 días o Fluconazol 50 mg/día v.o.	TT intermitente o NO	Ketoconazol TT intermitente o Fluconazol TT intermitente
	(considerar TT tópicos con Nistatina y Miconazol en C. orofaríngea)		
Citomegalovirus	Ganciclovir 5 mg/kg / 12 h. ev 14 días o Foscarnet 180 mg/kg/día perfusión ev 3 ó 4 semanas	NO	Ganciclovir 5 mg/kg / d. ev 5 días/semana D. indefinidamente
Herpes Simple	Aciclovir 15 mg/kg/ d. ev (casos graves) o 200-400 mg v.o. 5 veces/días D. 7-10 días (casos leves)	NO	Aciclovir 200 mg/6-8 h./v.o. (si recidivas) TT intermitente
Zoster	Aciclovir 30 mg/kg/día (casos graves) o Aciclovir 600-800 mgr v.o. 5 veces/día D 5-7 días	NO	Aciclovir 200 mg/6-8 h./v.o. (si recidivas)
Salmonella Sp	Ampicilina 12 gr/d. e.v. o 1 gr/6h. v.o. (según gravedad) o TMP 320-640 + SMX 1600-3200 vías ev o oral (según gravedad) o ciprofloxacina 200 mg/12 h. ev 750 mg/12 h. v.o. 2 semanas	NO	Amoxicilina 1,5 gr/d v.o. o TMP 160 mg/d v.o. SMX 800 mg/d v.o. o Ciprofloxacina 500 mg/d D 6-10 semanas
Cryptosporidium	Espiramicina (?) 3-4 gr/d v.o. D. Indefinida (?)	NO	Tx Indefinido (?)
T. pallidum	Penicilina G. Na 2-4 Mu/4h e.v. D 10 días (neurolues) Penicilina Benzatina 2,4mm i.m. (Lues precoz) Controles evolución serológica	NO	NO

Recomendaciones a las personas infectadas por el virus VIH

a. Necesidad de informar a su(s) pareja(s), previas y actuales, para que tomen medidas de precaución y efectúen la prueba serológica. Igualmente se tendrán que evaluar los hijos de las personas infectadas.

b. Abandonar la drogadicción o en su defecto utilizar siempre jeringuillas estériles y no intercambiarlas.

c. Utilizar siempre preservativos y evitar las prácticas sexuales con más riesgo, como el coito anal receptivo.

d. Abstenerse de dar plasma, sangre, semen u otros órganos.

e. Evitar la gestación si uno o los dos progenitores están infectados.

f. Utilización personal y exclusiva de los instrumentos que pueden contaminarse con sangre (navajas de afeitar, tijeras, cepillos de dientes, manicura).

g. Necesidad de informar de su seropositividad al personal sanitario que cuida de él.

h. Las superfícies que se contaminen con sangre se han de limpiar con lejía doméstica diluida.

i. Se recomiendan controles médicos periódicos cada 6 meses, porque se desconoce el pronóstico de la infección a nivel individual.

j. El individuo seropositivo asintomático puede transmitir la enfermedad igual que los sintomáticos.

k. Las medidas de prevención se han de mantener durante toda la vida.

l. No se ha demostrado que exista transmisión horizontal del virus.

Recomendaciones al personal sanitario para evitar la infección por VIH.

a. Aplicar las precauciones para evitar el contagio a todos los líquidos y productos de todos los enfermos atendidos en los centros sanitarios (medidas universales).

b. Utilizar guantes siempre que pueda existir contacto con sangre o secreciones orgánicas, mucosas o piel no intacta de cualquier paciente o también cuando se manipulen objetos o superficies contaminadas con líquidos orgánicos.

c. Tambien se utilizarán guantes si la piel del sanitario tiene lesiones o cuando por motivos diversos sea posible el contacto con material intensamente contaminado. El uso de guantes para las extracciones de sangre y otras tareas depende del hábito, urgencia, material disponible, etc...

d. Se lavarán las manos después del contacto con los pacientes siempre, que se manchen con cualquier líquido orgánico y después de sacarse los guantes.

e. Se situarán equipos de reanimación en zonas donde sean fácilmente asequibles para evitar la práctica de la respiración boca a boca.

f. Se evitará la exposición accidental por pinchazos. Se utilizarán siempre jeringuillas de un solo uso. No se ha de manipular la aguja. Se dispondrá de un recipiente rígido para depositar las jeringuillas y agujas utilizadas.

g. Los recipientes que contengan líquidos orgánicos y material contaminante tienen que ser rotuladas como muestras contaminadas por agentes de transmisión parenteral que se eliminarán mediante incineración.

h. Se limpiarán todas las superficies contaminadas con lejía o desinfectantes de uso intrahospitalario.

i. Los aparatos de endoscopia han de lavarse meticulosamente, someterse a una desinfección de alto grado y después enjuagarse y secarse. También pueden esterilizarse con óxido de etileno.

j. Si los enfermos de SIDA tienen otras enfermedades contagiosas se tomarán además de las citadas las medidas convenientes para evitar su transmisión al personal sanitario.

BIBLIOGRAFIA

1. GOTTLIEB MS, SCHROFF R, SCHANKER HM, et al. *Pneumocystis carinii* pneumonia and mucosal candidiasis in previously healthy homosexual men. N. Engl. J. Med., 305:1425-31, 1981.
2. MASUR H, MICHELIS MA, GREENE JB, et al. An Outbreak of community-Acquired *Pneumocystis carinii* pneumonia. N. Engl. J. Med., 305:1431-8, 1981.
3. SIEGAL FP, LÓPEZ C, HAMMER G, et al. Severe Acquired Immunodeficiency in male homosexuales, manifested by chronic perianal ulcerative *Herpes simplex* lesions. N. Engl. J. Med., 305:1439-44, 1981.
4. FRIEDMAN-KIEN AE, LAUBENSTEIN LJ, RUBINSTEIN P, et al. Disseminated Kaposi's Sarcoma in homosexual men. Ann. Intern. Med., 96:693-700, 1982.
5. SELIK RM, HAVERKOS HM, CURRAN JM. Acquired Immune Deficiency Synbdrome (AIDS) Trends in the United States, 1978-82. Am. J. Med., 76:493-500, 1984.
6. CHAMBERLAND ME, CASTRO KG, HAVERKOS HW, et al. Acquired Immunodeficiency Syndrome in the United States. An analysis of cases outside high-incidence groups. Ann. Intern. Med., 101:617-23, 1984.
7. CURRAN JM, LAWRENCE DN, JAFFE H, et al. Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) associated with Transfusions. N. Engl. J. Med., 310:69-75, 1984.
8. OLESKE J, MINNEFOR A, COOPER R, et al. Immune Deficiency Syndrome in Children. JAMA, 249:2345-9, 1983.
9. RUBINSTEIN A, SICKLICK M, GUPTA A, et al. Acquired Immunodeficiency with Reversed T4/T8 ratios in infants born to promiscuous and drug-addicted mothers. JAMA, 249:2350-6, 1983.
10. Centers for Disease Control. Update: Acquired Immunodeficiency Syndrome-United States MMWR 35:17-21, 1986.
11. World Health Organization. Adquired Inmunodefiency Syndrome (AIDS). Date at 31 December 1991. Wkly Epidem Rec Geneva; 65:165, 1992.
12. Programa Nacional de SIDA. Actualización 31/12/1991.
13. MIRÓ JM. Infecciones en los adictos a drogas por vía parenteral en relación con la adicción activa y con el VIH-1/SIDA. En: Gatell JM, Clotet B, Podzamzer D, Miró JM. Guía Práctica del SIDA. Clínica, Diagnóstico y Tratamiento. Ed. Ancora. Barcelona 1990.
14. PINEDA JA, LEAL M, GARCÍA DE PESQUERA F, SÁNCHEZ-QUIJANO A, RIVERA F, LISSEN E. Prevalencia de anti LAV/HTLV-III en prostitutas de Sevilla. Med Clin (Barc). 86:498-500, 1986.
15. VAN DE PERRE P, CLUMECK N, CARAEL M. et al. Female prostitutes: a risk group for infection with Human T-Cell Lymphotropic Virus Type III. Lancet 2:524-527, 1985.
16. MCCRAY E, and the Cooperative Needlestick Surveillance Group. Occupational risk of the Acquired Immunodefiency Syndrome among Health Care Workers. N Engl Med 314:1127-1132, 1986.
17. Centres for Diseases Control Guidelines for prevention of transmision of human immunodefiency virus and hepatitis B virus to health-care and public safety workers. MMWR 38;1-35, 1989.
18. BLANCHE S, RONCIOUX C, GUIHARD ML et al. A prospectuve study of infants born to women seropositive for human inmunodefiency virus type 1. New Engl. J. Med, 320: 1643-1648, 1989.
19. The European collaborative study mother to-child transmission of HIV infection. Lance 2:1038-1043, 1988.
20. Italian Multicentre Study. Epidemiology, clinical features, and prognostic factors of paediatric HIV infection. Lancet 2:1043-1046, 1988.
21. FALLOON J, EDDY J, WIENER L, PIZZO PA. Human immunodefiency virus infection in children. J Pediat. 114: 1-30, 1989.
22. BARRE-SINOUSSI F, CHERMAN JC, REY F, et al. Isolation of a T-Lymphyotropic retrovirus from a patient at risk for Acquired Immune Deficieny Syndrome (AIDS). Science, 220:868-71, 1983.
23. GALLO RC, SALAHUNDDIN SZ, POPOVIC M, et al. Frequent detection and isolation of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and at risk for AIDS. Science 224:550-3, 1984.
24. LEVY JA, HOFFMAN AD, KRAMER SM, LAUDIS JA, SHIMABUKURO JM, OSHIRO LS. Isolation of lymphocytopathic retroviruses from San Francisco patients with AIDS. Science, 225:840-2, 1984.
25. International Committee on the Taxonomy of Viruses. What to call the AIDS virus?. Nature, 321:10, 1986.
26. CLAVEL F, MANSINHO K, CHAMARET S, et al. Human Immunodeficiency virus Type 2. Infection associated with AIDS in West Africa. N. Engl. J. Med. 316:1180-5, 1987.
27. ESSEX M, ALLAN J, KAKI P, et al. Antigens of Human T-Lymphotropic Virus Type III/Lymphadenapathy-Associated Virus. Ann. Intern. Med., 103:700-3, 1985.
28. GALLO RC, WONG-STAAL FA. Human T Lymphotropic Retrovirus (HTLV-III) as the cause of the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Ann. Intern. Med., 103:679-89, 1985.
29. GALLO RC, MONTAGNIER L, HASELTINE WA, WONG-STAAL F, ESSEX M, KANKI PJ, et al. Lo que la ciencia sabe sobre el SIDA. Investigación y Ciencia, 147:1-180, 1988.
30. SORIANO V, TOR J, RIBERA A, MONGE R. El virus de la inmunodeficiencia humana tipo II (VIH-2). Rev Clin Esp. 186:394-399, 1990.

31. Shulz TF, Oberhuber W, Schmidt B et al. Serological discrimintion between HIV-1 and HIV-2. Lancet 2:162-163, 1988.
32. Calderon E, Corzo JE, Pineda JA, Leal M, Soriano V, Tor J, RIBERA JA. ¿Coinfección por el VIH-1 y el VIH-2 o reacción cruzada?. Medicina Clínica 94:437-438, 1990.
33. Barre-Sinoussi F, Cherman JC, Rey F et al. Isolation of a T-lymphotropic retrovirus from a patient at risk for acquired immune deficiency syndrome (AIDS). Science 22: 868-871, 1983.
34. Popovic M, Sarngadharan MG, Read E, et al. Detection, isolation and continuous production of cytopathic retroviruses (HTLV-III) from patients with AIDS and pre-AIDS. Science 224:497-500, 1984.
35. Jackson JB, Balfour HH Jr. Practical diagnostic testing for human immunodeficiency virus. Clin Microbiol Rev 1:124-138, 1988.
36. Gaines H, Albert J, et al. HIV antigenaemia and virus isolation from plasma during primary HIV infection. Lancet 1:1317-1318, 1987.
37. Lange JMA, Paul DA et al. Persistent HIV antigenaemia decline of HIV core antibodies associated with transition to AIDS. Br M J 293:1459-1462, 1986.
38. Borkowsky W, Paul D, et al. Human-immunodeficiency- virus infections in infants negative for anti-HIV by enzyme-linked immunoassay. Lancet 1168-1171, 1987.
39. Protegies P, Epstein LG, Tjong S, Hung A, De Gans J, Goudmits J. Human immunodeficiency virus type I antigen in cerebroespinal fluid. Correlation with clinical neurologic status. Arch Neurol, 46: 261-264, 1989.
40. Richman DD, McCutchan JA, Spector SA. Detecting human immunodeficiency virus RNA in peripheral blood mononuclear cells by nucleic acid hybridization. J Infect Dis 156:823-827, 1987.
41. Loche M, Mach B. Identification of HIV-infected seronegative individuals by a direct diagnostic test based on hybridization to amplified viral DNA. Lancet 2:418-421, 1988.
42. Imagawa DT, Lee MH, Wolinsky SM et al. Human inmunodefiency virus type 1 infection in homosexual men who remain seronegative for prolonged periods. N Engl J Med 320:1458-1462, 1989.
43. Soriano V, hewlett I, Tor J, Clotet B, Epstein J, Foz M. Silent HIV infection in heterosexual partners of seropositive drug abusers in Spain. Lancet 1:860, 1990.
44. Hirsburgh CR, Chin-Jih OU, HOLMBERG SD, et al.Human inmunodeficiency virus type 1 infection in homosexual men who remain seronegative for prolonged periods. N Engl J Med 321: 1678-1680, 1989.
45. Lefrere JJ, Mariotti M, Courouce AM, Rouger P, Salmon C, Vittecoq D. Polymerase chain reaction testing of HIV-1 seronegative at risk individuals. Lancet 1:1401, 1990.
46. Sivak SL, Wormser GP. Predictive value of a screening test for antibodies to HTLV-III. Am J Clin Pathol 85:700-703, 1986.
47. Burke DS, Brandt BL, Redfield RR et al. Diagnosis of Human Immunodeficiency Virus Infection by Immunoassay using a molecularly cloned and expressed virus envelope polypeptide. Ann Intern Med 106:671-676, 1987.
48. Riggin CH, Beltz GA, et al. Detection of antibodies to human immunodeficiency virus by latex agglutination with recombinant antigen. J Clin Microbiol 25:1772-1773, 1987.
49. Griffith BP, Ferguson D, Landry ML. Detection of antibodies to human immunodeficiency virus: Principles, use and interpretation. VA Practitioner 5:50-61, 1988.
50. Phair JP, Wolinsky S. Diagnosis of infection with the human immunodefiency virus. J Infect Dis 159:320-323, 1989.
51. Centers for Disease Control. Revision of the CDC Surveillance Case Definition for Acquired Immunodeficiency Syndrome. MMWR 36: Supp 1: 1s-15s, 1987.
52. Centers for Disease Control. Revision of the definition of Acquired Immunodeficiency Syndrome for National Reporting. United States. Ann Intern Med 103:402-403, 1985.
53. Wen DL, Lane HC, Fauci AS. Inmunopathogenesis of the adquired immunodeficiency sindrome. Ann Intern Med 103: 704-709, 1985.
54. Ho DD, Pomerantz RJ, Kaplan JC. Pathogenesis of infection with human inmunodefiency virus. N Engl J Med, 321: 278-286, 1987.
55. Donahue RE, Johnoson MM, Zon LI, Clark SC, Groopman JE. Suppression of in vitro haemotopoiesis following Human Immunodeficiency Virus Infection. Nature, 326:200-3, 1987.
56. Cohen AJ, Philips TM, Kessler CM. Circulating coagulation inhibitors in the Acquired Imunodeficiency Syndrome. Ann. Intern. Med., 104:175-80, 1986.
57. Winchester R, Bernstein DH, Fischer HD, Enlow R, Solomon G. The coocurrence of Reiter's Syndrome and Acquired Immunodeficiency. Ann. Intern. Med. 106:19-26, 1987.
58. Centers for Disease Control. AIDS Program. Classification System for Human T-Lymphotropic Virus Type II/ Lymphadenopathy- Associated Virus Infections. MMWR, 35:334-9, 1986.
59. Redfield RR, Wright DC, Tramont EC. The Walter Reed staging classification of HTLV-III/LAV infection. N. Engl. J. Med., 314:131-2, 1986.
60. Cooper DA, Gold J, Maclean P, et al. Acute AIDS Retrovirus Infection. Lancet, i:537-40, 1985.
61. Carne CA, Smith A, Elkington SG, et al. Acute encephalopaty coincident with seroconversion for anti-HTLV-III. Lancet 2:1206, 1985.

62. Piette AM, Tusseam F, Vignon D, et al. Acute neuropathy coincident with seroconversion for anti-LAV/HTLV III. Lancet 1:852, 1986.
63. Gaines H, Von Sydow M, Sonnerborg A, et al. Antibody response in primary human immunodeficiency virus infection. Lancet i:1249-53, 1987.
64. Osmond D, Chanson RE, Moss AR, et al. Lymphadenopathy in assymptomatic patients seropositive for HIV. N. Engl. J. Med., 317:246, 1987.
65. Jaffe HW, Darrow WW, Echenberg DF, et al. The Acquired Immunodeficiency Syndrome in a cohort of homosexual men. A six-year follow-up study. Ann Intern. Med., 103:210-4, 1985.
66. Melbye M, Biggar RJ, Ebbesen P, et al. Long-term seropositivity for Human T-Lymphotropic Virus Type III in Homosexual men without the Acquired Immunodeficiency Syndrome: Development of immunologic and clinical abnormalities. Ann. Intern. Med., 104:496-500, 1986.
67. Clotet B, Grifol M, Tor J, Junca J, Cano J, Foz M. Helper/Inducer T cells and disease progression in patients with antibodies to HIV. Ann. Inter. Med., 106:634-635, 1987.
68. Clotet B, Grifol M, Romeu J, Tor J, Muga R, Foz M. Usefulness of T4/T8 follow-up in patients with antibodies to HIV. European conference on clinical aspects of HIV infection. Brussels. Belgium. December 10-11. (Abstract n o 21), 1987.
69. Metroka CE, Cunningham-Rumdles S, Pollack MS, et al. Generalized Lymphadenopathy in Homosexual Men. Ann Intern Med., 99:585-91, 1983.
70. Lang W, Anderson RE, Terilins H et al. Clinical, immunological and serologic findings in at risk for acquired immunodeficiency syndrome. JAMA, 217:326, 1987.
71. Domingo J, Chin NW. Lymphadenopathy in a heterogeneous population at risk for the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). A morphologic study. Am. J. Clin. Pathol., 80:649-54, 1983.
72. Abrams DI, Kirn DH, Feigal DW, Volberding PA. Lymphadenopathy: Update of a 60 month prospective study. In III International Conference on AIDS. Washington. 1-5 June, p.118, 1987.
73. Welch K, Finkbeiner W, Alpers CE, et al. Autopsy findings in the Acquired Immune Deficiency Syndrome. JAMA, 252:1152-9, 1984.
74. Modlin RL, Meyer PR, Hofman FM et al. T-lymphocyte subjects in lymph nodes from homosexual men. JAMA, 250:1302, 1983.
75. Biberfeld P, Choyt KJ, Marselle LM, et al. MTLV-III expression in infected lymph nodes and relevance to the pathogenesis of Lymphadenopathy. Amm. J. Pathol., 123:436, 1986.
76. Solal-Celigyp, Couderc LJ, Herman D, et al. Lymphoid Interstitial Pneumonitis in Acquired Immunodeficiency Syndrome-Related Complex. Am Rev. Respir. Dis., 131:956-60, 1985.
77. Resnick L, Pitchenick AE, Fisher E, Croney R. Detection of HTLV-III/LAV - Specific IgG and Antigen in bronchoalveolar lavage fluid from two patients withLYmphocytic Interstitial Pneumonitis Associated with AIDS-Related Complex. Am. J. Med. 82:553-6, 1987.
78. Departament de Sanitat i Seguritat Social. Generalitat de Catalunya. Recomanacions per al control de la Sindrome d'Immunodeficiencia Adquirida. Butlletí Epidemiològic de Catalunya, VI:1-8, 1986.
79. Allain JP, Lahrian Y, Paul DA, et al. Long term evaluation of HIV antigen and antibodies to P24 and GP41 in patients with hemophilia. N. Engl. J. Med., 317:1114, 1987.
80. Gillin JS, Shike M, Alcock N, et al. malabsorption and mucosal abnormalities of the small intestine in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Ann. Intern Med., 102:619-22, 1985.
81. Nelson JA, Willey CA, Reynolds C, et al. Human immunodeficiency virus detected in bowel epithelium from patients with gastrointestinal symptoms. Lancet, i:259-262, 1988.
82. Kovacs JA, Hiemenz JW, Macher AM, et al. *Pneumocystis carinii* Pneumonia: a comparison between patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome and patients with other immunodeficiencies. Ann. Inter. Med., 100:663-71, 1984.
83. Meuwissen JHE, Tamber I, Leeuweberg AD et al. Parasitologic and serologic observation of infection with Pneumocysts in humans. J. Infect. Dis. 136; 43, 1977.
84. Stoven DE, White DA, Romano PA, et al. Spectrum of pulmonary of pulmonary disease associated with AIDS. Am J Med 78; 429, 1985.
85. Eng RHK, Bishburg E, Smith SM. Evidence for destruction of lung tissues during *Pneumocystis carinii* infection. Arch Intern Med 147: 746-9, 1987.
86. Murray JF, Felton CP, Garay SM, et al. Pulmonary complicationsof the Acquired Immunodeficiency Syndrome. NHLBI Workshop. N. Engl J Med 310: 1682-8, 1984.
87. Kovacs JE, Ivg VL, Masur H, et al. Diagnosis of *Pneumocystics carinii* Pneumoniae: Improved detection in spectrum with use of monoclonal antobodies. N Engl J Med 318; 589, 1988.
88. Pozniak AL, Tung KT, Swinburn CR, Tovey S, Semple SJG, Johnson NM. Clinical and Bronchoscopic diagnosis opf suspected pneumonia related to AIDS. Br Med J 293:797-9, 1986.
89. Silverman BA, Rubinstin A. Serum lactate dehydrogenase levels in adults and children with the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) and AIDS-related complex: Possible indicator of B cell lymphoproliferation and disease activity. Am J MEd 78: 728-36, 1985.
90. Haverkos HW. PCP Therapy Project Group. Assessment of Therapy for *Pneumocystics carinii* Pneumonia. Am J Med 76: 501-8, 1984.
91. Gordin FM, Simon GL, Wofsy CB, Mills J. Adverse reactions to Trhimethoprim-Sulfamethoxazole in patients with the: Acquired Immunodeficiency Syndorme. Ann Intern Med 100: 495-9, 1984.

92. Medina I, Leoung G, Wills J et al. Drug Therapy for *Pneumocistycs Carinii* Pneumoniae in AIDS. Third Intenational Conference xx AIDS, p. 208, 1987.
93. Wills J, Leoung G, Medina I, et al. Treatment of *Pneumocystis carinii* penumoniae in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Antithromb Agents Chemother 32; 1057, 1988.
94. Feinberg J, Katy D, McDermott C, et al. Trimetrexate (TMX) salvage therapy of PCP in AIDS patients without any therapeutic options. Fifth Conference on AIDS. Montreal. Canada, p 201, 1989.
95. Toma E, Fournier S, Poisson M, et al. Clindamycia-primaquin for PCP in AIDS. Fifth Conference on AIDS, Montreal, Canada, p 201.
96. Wachter RM, Luce JM, Volderding P, Hopewell PC. Intensive Care of Patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Outcome and changing patterns of utilization. Am Rev. Respir Dis 134: 891-896, 1986.
97. Macfadden DK, Edelson JD, Hyland RH, Rodríguez CH. Inouye T, Rebuck AS. Corticosteroids as adjuntive therapy in treatment of *Pneumocystis carinii* Pneumonia in patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Lancet i: 1477-9, 1987.
98. Bozzette SA, Sattler F, Chin J et al. Corticosteroids in PCP: 12 well outcome of a controlled randomized trial. Sixt Conference of AIDS, San Francisco p 100, 1990.
99. Fischl MA, Dickinson GM, La Voie L, Safety and efficacy of sulfatomethoxazole and Trimetroprim chemoprophylaxis for *Pneumocystis carinii* pneumoniae in AIDS, JAMA 259: 1185-1189, 1988.
100. Wong B, Gold JWM, Brown AE, et al. Central-Nervous-System Toxoplasmosis in Homosexual men and parenteral drug abusers. Ann Intern Med 100: 36-42, 1984.
101. Fanci AS: The human Immunodeficiency virus: Infectivity and mehcanisms of pathogenesis. Science 239: 617-622, 1989.
102. Remington JS, Desmonts G: Toxoplasmosis, In Remington JS, Klein JD (eds): Infections Diseases of the Fetus and Newborn Infant. Philadephia, WB Saunders Co. 1990.
103. Marche C, Mayorla R, Trophoane D, et al. Pathological study of extraneurological Toxoplasmosis in AIDS. IV International Conference on AIDS (Abst. 7074) Stockholm, June, 1988.
104. Elkin CM, León E, Grenell SL, Leeds NE. Intracranial lesions in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Radiological (Computed Tomographic) Features. JAMA 253; 393-6, 1985.
105. Luft BJ, Conley F, Remington JS, et al. Outbreak of Central-Nervous-System Toxoplasmosis in Western Europe and North America. Lancet i: 781-4, 1983.
106. Levy RM, Pons VG, Rosemblum ML. Central Nervous System mass lesions in the AIDS. J. Neuroburg. 61: 9-16, 1984.
107. Pedrol E, González-Clemente JM, Gatell JM et al. CNS Toxoplasmosis in ADIS patients: efficacy of intermittent maintenance therapy. V International Conference of AIDS. Montreal, (ABST. MB037), 1989.
107a Leport C, Bastuji-Garin S, PerroneC et al. An open study of the pyrimethamine-clindamycin combination in AIDS patients with brain toxoplasmosis. Journal of Infections Diseases 160:557-8, 1989.
108. Loave R, Johnson WD. *Cryptosporidium* and *Isospera belli* infectious. J. Infect Dis 157: 225-229, 1988.
109. Mallolas J, Miró JM, Gatell JM et al. Efficacy and tolerance of SMS 201-995 (a somatostatin analogue) in HIV infected patients with diarrhea, In Proceedings. Sixth International Conference on AIDS. San Francisco, p 213, 1990.
110. Pitlik SD, Fainstein V, Garza D, et al. Human cryptosposidosis: Spectrum of disease. Arch Intern Med 143: 2269-2275, 1983.
111. Scheneiderman DJ, Cello JP, Laing FC. Papillary stenosis and sclerosis cholangitis in ADIS. Ann Intern Med 106: 546-549, 1989.
112. Soave R, Danner RL, Honing CL. et al. Cryptosporidiosis in Homosexual Men. Ann Intern Med 100: 504-11, 1984.
113. Ros E, Fueyo J, Llach J, Moreno A, Latorre X. *Isospora belli* infection in patients with AIDS in Catalunya, Spain. N Engl J Med 317: 246-7, 1987.
114. Pape JW, Liautaud B, Thomas F, et al. Characteristics of the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) in Haiti. N. Engl J Med 309: 945-50, 1983.
115. Lerner CW, Tapper ML. Opportunistic Infection Complicating Acquired Immune Deficiency Syndrome. Medicine 63: 155-64, 1984.
116. Clotet B, Grifol M, Parra O, Boix J, Junca J, Tor J, Foz M. Asymptomatic esophageal candidiasis in the acquired immunodeficiency syndrome-related complex. Ann Intern Med 105: 145, 1986.
117. Pedersen C, Gerstoft J, Lindhart B, Sindrup J. *Candida* Esophagitis associated with acute human immunodeficiency virus infection. J. Infect Dis 156: 529-530, 1987.
118. Tavitian A, Raufman JP, Rosenthal LE. Oral candidiasis as a marker for esophageal candidiasis in the acquired immunodeficiency syndrome. Ann Intern Med, 104:54-5. 1986.
119. Levy RM, Janssen RS, Bush TJ et al. Neuroepidemiology of acquired immunodeficiency syndrome. J. AIDS 1:31-40, 1988.
120. Kovacs JA, Kovacs AA, Polis M et al. Cryptococcosis in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Ann Intern Med 103: 533-8, 1985.
121. Chuck SL, Sande MA. Infectious with *Cryptococcus neformans* in AIDS. N Engl J Med, 321: 794-799, 1989.

122. ENG RHK, BISHBURG E, SMITH SM. Cryptococcal afections in patients with AIDS. Am J Med 81: 19-23, 1986.
122a SAAG MS, PONDERLY WG, CLOUD GA et al., comparison of Amphotericin B with Fluconazole in the treatment of acute AIDS associated Cryptococcal meningitis. N Engl J Med: 326;83-89, 1992.
123. ARNDT CAS, WALSH TJ, LESTER MC, et al. Fluconazole penetration into cerebrospial fluid. Implications for treating fungal infections of the CNS. J Infect Dis. 157: 178-180, 1988.
123a DENNING DW, TUCKER RM, HANSON LH, et al. Intraconazole in opportunistic mycoses: Cryptococcosis and aspergillosis. J Am Acad Dermatol 23:603-607, 1990.
124. SCHAFFNER A. Acquired Immune Deficiency Syndrome: Is disseminated Aspergillosis predictive of underlying cellular immune deficiency?. J. Infect. Dis., 149:828, 1984.
125. MASUR H, LANE HC. The Acquired Immunodeficiency Syndrome. In Current Clinical Topics in Infectious Disease 1:1-39, 1985.
126. GREENE LW, COLE W, GREENE JB, et al. Adrenal Insufficiency as a Complication of the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Ann Intern Med Ann Intern Med., 101:497-8, 1984.
127. TEIDE S, ORELLANE J. Retinal lesions in *cytomegalovirus* infection. Ann. Intern. Med., 104:132, 1986.
128. MINTZ L, DREW L, MINER RC, BRAFF EH. *Cytomegalovirus* infection in homosexual men. Ann. Intern. Med., 99:326-9, 1983.
129. BACH MC, BAGWELL SP, KNAPP NP, et al. DHPG for cytomegalovirus infection in patients with AIDS. Ann. Intern. Med., 103:381-382, 1985.
130. Collaborative DHPG Treatment Study Group. Treatment of serious *Cytomegalovirus* Infections with 9-(1,3 dihydroxy-2- propoxymethyl) guanine in patients with AIDS and other immunodeficiencies. N. Engl. J. Med., 314:801-5, 1986.
131. CAUTRILL HL, HENRY K, MELROE H, et al. Treatment of *cytomegalovirus* retinitis with intravitreal gancilovir. Ophtalmology 96:367-374, 1989.
131a STUDIES OF OCULAR COMPLICATIONS OF AIDS RESEARCH GROUP. N Engl J Med, 326:213-220, 1992.
132. GODELL SE, QUINN TC, MKRTICHIAN E, et al. *Herpes simplex* proctitis in homosexual men: Clinical, sigmoidoscopic and histopathologic features. N. Eng. J. Med., 308:868-871, 1983.
133. BLUMM LW, CHAMBERS RA, SCHWARTZMAN RJ, STRELETZ LJ. Progressive Multifocal leukoencephalophaty in Acquired Immune Deficiency Syndrome. Arch. Neurol., 42:137-9, 1985.
134. BERGER JR, MUCKE L. Prolonged survival and partial recovery in AIDS-associated PML. neurology, 38:1060-1065, 1988.
135. GRENE JB, SIDHY GS, LEWIN S, et al. *Mycobacterium avium-intracelulare*: A cause of disseminated life-theatening infection in homosexuals and drug abusers. Ann. Intern. Med. 97:539-46, 1982.
136. ARRMSTRONG D, GOLD JWM, DRYJANSKI J, et al. Treatment of Infections in patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Ann. Intern. Med., 103:738-43, 1985.
137. HAWKINS CC, GOLD JWM, WHIMBEY E, et al. *Mycobacterium avium Complex* Infections in patients with de Acquired Immunodeficiency Syndrome. Ann. Intern. Med., 105:184-8, 1986.
137a CHIN J, NUSSBAUM J, BOZZETTE S, et al. Treatment of Disseminated *Mycobacterium avium Complex* Infection in AIDS with Amikacin, Ethambuton, Rifamgin an Cyprofloxacin. Ann Intern Med 113;358-361, 1990.
138. AGINS BD, BERMAN DS, SPICEHANDLER D, et al. Effect of combined therapy with ansamycin, clofazimine, ethambutol, and isoniazid for MAI in patients with AIDS. J. Infect. Dis., 159; 784-787, 1989.
139. SHERER R, SABLE R, SONNENBERG M, et al. Disseminated Infection with *Mycobacterium kansasii* in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Ann. Intern. Med., 105:710-2, 1986.
140. Centers for Disease Control. Tuberculosis-United States, 1985- and the possible impact of Human T-Lymphotropic Virus Type III/Lymphadenopathy-Associated Virus infection. MMWR, 35:74-6, 1986.
141. PITCHENICK AE, COLE C, RUSSELL BW, FISCHL MA, SPIRA TJ, SNIDER DE. Tuberculosis, Atypical Mycobacteriosis and the Acquired Immunodeficiency Syndrome among haitian and non-haitian patients in South Florida. Ann. Intern. Med., 101:641-5, 1984.
142. SUNDERAM G, McDONALD RJ, MANIATIS T, OLESKE J, KAPILA R, REINCHMAN LB. Tuberculosis as a manifestation of the Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS). JAMA, 256:362-6, 1986.
143. PITCHENIK AE, RUBINSON HA. The radiographic appearance of Tuberculosis in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome (AIDS) and Pre-AIDS. Am. Rev. Respir. Dis., 131:393-6, 1985.
144. Centers for Disease Control. Diagnosis and Management of Mycobacterial Infection and Disease in persons with Human T-Lymphotropic Virus Type III/Lymphadenopathy-Associated Virus infection. MMWR 35:448-52, 1986.
145. KLEIN RS, HARRIS CA, SMALL CB, MOLL B, LESSER M, FRIEDLAND GH. Oral Candidiasis in high risk patients as the initial manifestation of the Acquired Immunodeficiency Syndrome. N. Engl. J. Med., 311:354-8, 1984.
146. WARNER LC, FISHER BK. Cutaneous manifestations of the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Int. J. Dermatol., 25:337-50, 1986.
146a BLATCHFORD NE, WANTAGE BS. Treatment of oral candidiasis with itraconazole: A review J. Am Acad Dermatol 32:565-567, 1990.
147. POLK BF, FOX R, BROOKMEYER R, et al. Predictors of the Acquired Immunojdeficiency Syndrome developing in a cohort of seropositive homosexual men. N. Engl. J. Med., 316:61-6, 1987.

148. Glaser JB, Morton-Kute L, Berger SR, et al. Recurrent *Salmonella typhimurium* bacteremia associated with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Ann. Intern Med, 102:189-93, 1985.
149. Holtz HA, Lavery DP, Kapila R. Actinomycetales Infection in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Ann. Intern. Med., 102:203-5, 1985.
150. Whimbey E, Gold JWM, Polsky B, et al. Bacteriemia and fungemia in patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome. Ann. Intern. Med., 104:511-4, 1986.
151. Polsky B, Gold JWM, Whimbey E, et al. Bacterial pneumonia in patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Ann. Intern. Med., 104:38-41, 1986.
152. Johns DR, Tierney M, Felsenstein D. Alteration in the natural history of neurosyphilis by concurrent infection with the human imunodeficiency virus. N. Engl. J. Med., 316:1569-72, 1987.
153. Centers for Disease Control: Recommendations for diagnosing and treating syphilis in HIV-infected patients. MMWR, 37:601, 1988.
154. Safai, Johnson KG, Myskowki PL, et al. The natural history of Kaposi's Sarcoma in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Ann. Intern. Med., 103:744-50, 1985.
155. Ognibene FP, Steis RG, Macher AM, et al. Kaposi's Sarcoma causing pulmonary infiltrates and respiratory failure in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Ann. Intern. Med., 102:471-5, 1985.
156. Taylor J, Afasiabi R, Fahey et al. Prognostically significat classification of immune changes in AIDS with Kaposi's sarcoma. Blood 67:666-71, 1986.
157. Groopman JE, Gottlieb MS, Goodman J, et al. Recombinant Alpha-2 Interferon therapy for Kaposi's Sarcoma associated with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Ann. Intern. Med. 671-6, 1984.
158. Kaplan LD, Wofsy CB, Volberding PA. Treatment of Patients with Acquired Immunodeficiency Syndrome and Associated Manifestations. JAMA, 257:1367-74, 1987.
159. Kovacs JA, Deyton L, Davey R, et al. Combined zidovudine and interferon-alfa therapy in patients with kaposi's sarcoma and AIDS. Ann. Intern. Med., 111:280-286, 1989.
159a Gill PS, Krailo M, Slater L, et al.: Randomized trial of ABV (adriamycin, bleomycine and vinblastine) us A (adriamycin) in advanced kaposi sarcoma (KS) (Abstract). Am Soc clin. Oncol, New Orleans: p. 11, 1988.
160. Levy RM, Bredesen DE, Rosenblum ML. Neurological manifestations of the acquired immunodeficiency syndrome (AIDS): experience at UCSF and review of the literature. J. Neurosurg., 62:475-95, 1985.
161. So YT, Beckstead JH, Davis RL. Primary Central Nervous System Lymphoma in Acquired Immune Deficiency Syndrome: A clinical and Pathological study. Ann. Neurol., 20:566-72, 1986.
162. Ziegler JL, Beckstead JA, Volberding PA, et al. Non-Hodgkin's Lymphoma in 90 homosexual men. Relation to Generalized Lyphadenophaty and the Acquired Immunodeficiency Syndrome. N. Engl. J. Med., 311:565-70, 1988.
163. Kaplan MH, Susin M, Pahwa SG, et al. Neoplastic Complications of HTLV-III Infection. Lymphomas and solid tumors. Am. J. Med., 82:389-96, 1987.
164. Levine A, Wernz J, Kaplan L, et al. Low dose chemotherapy with CNS prophilaxis and AZT maintenance for AIDS-related Lymphoma American Society of Hematology (Abs. 897). Dec. 239 a., 1989.
165. Schocppel SL, Hoppe RT, Dorfman RF, et al. Hodgkin disease in homosexual men with generalized lymphadenopathy. Ann. Intern. Med., 102:68-70, 1985.
166. Kaplan LD, Abrams DL, Volberdine PA. Clinical course and epidemiology of Hodgkin's disease in homosexual Men. International conference on AIDS (Abst. M.U.B) Washington, 1987.
167. Goudmist J, De Wolf F, Paul DA, et al. Expression of Human Immunodeficiency Virus antigen (HIV-Ag) in serum and cerebrospinal fluid during acute and chronic infection. Lancet 177-80, 1986.
168. Ho DD, Rota TR, Scholley RT, et al. Isolation of HTLV-III from cerebrospinal fluid and neural tissues of patients with neurologic syndromes related to the Acquired Immunodeficiency Syndrome. N. Engl. J. Med., 313:1493-7, 1985.
169. Ho DD, Pomerantz RJ, Kaplan JC, et al: Pathogenesis of infection with HIV. N. Engl. J. Med., 321:278-286, 1987.
170. Gartwer S, Markovits P, Markovits DM, et al. virus isolation tissue from a patient with AIDS. JAMA, 256:2365, 1986.
171. Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS Dementia Complex: I. Clinical features. Ann. Neurol., 19:517-24, 1986.
172. Navia BA, Price RN. The AIDS dementia complex as the presenting or sole manifestation of HIV infection. Arch. Neurol., 44:65, 1987.
173. Navia BA, Cho ES, Petito CK, Price RW. The AIDS Demetia Complex: II. Neuropathology. Ann. Neurol., 19:525-35, 1986.
174. Yarchoan R, Berg G, Brouwers P, et al. Response of Human Immunodeficiency-Virus-Associated neurological disease to 3'-Azido-3'deoxythimidine. Lancet i:132-5, 1987.
175. Shmitt FA, Bigleg JW, McKinn's R, et al. Neuropsychological outcome of AZT in the treatment of AIDS and AIDS related complex. N. Engl. J. Med., 319:1573-1578, 1988.
176. Petito CK, Navia BA, Cho ES, Jordan BD, George DC, Price RW. Vacuolar myelopathy pathologically resembling subacute combined degeneration in patients with the Acquired Immunodeficiency Syndrome. N. Engl. J. Med., 312:874-9, 1985.

177. TACKER T, DIX RD, KATZEEW C, et al. *Cytomegalovirus* and *herpes simplex* virus ascending myelitits in a patient with AIDS. Ann. Neurol., 18:74-79, 1985.
178. ROSEMBLAUM MR, BREW BJ, ARONOW HA, et al. Clinical-pathological features of HTLV-1 associated myelopathy in AIDS (Abstr). V International Conference on AIDS. Montreal, 1989.
179. LIPKIN WI, PARRY G, KIPROV D, ABRAMS D. Inflammatory neuropathy in homosexual men with lymphadenopathy. Neurology 35:1479-83, 1985.
180. ZON L, GROOPMAN J. Hematologic manifestations of the HIV. Semin. Hematol., 25:208-218, 1988.
181. SPIVAK JL, BENDER BS, QUINN TC. Hematologic abnormalities in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. Am. J. Med., 77:224-8, 1984.
182. SCADDEN DT, ZON L, GROOPMAN JE. Pathophysiology and management of HIV-associated hematologic disorders. Blood, 74:1455-1463, 1989.
183. HOLZMAN RS, WLSH CM, KARPATKIN S. Risk for the Acquired Immunodeficiency Syndrome among thrombocytopenic and Nonthrombocytopenic homosexual men seropositive for the Human Immunodeficiency Virus. Ann. Intern. Med., 106:383-6, 1987.
184. MORRIS L, DISTENFELD A, AMOROSI E, KARPATKIN S. Autoimmune thormbocytopenic purpura in homosexual men. Ann. Intern. Med., 96(part.1): 714-7, 1982.
185. BARBUI T, CARTEMAZZO S, MINETTI B, et al. Does splenectomy enhance the risk of AIDS in patients with HIV infection and chronic thrombocytopenia?. Lancet 2, 342, 1987.
186. POTTAGE JC, BENSON CA, SPEAR JB, et al. Treatment of HIV Related Thrombocytopenia with zidovudine. JAMA, 260:3045, 1988.
187. ROSENBERG PR, ULISS AE, FRIEDLAND GH, HARRIS CA, SMALL CB, KLEIN RS. Acquired Immunodeficiency Syndrome. Ophthalmic manifestations in ambulatory patients. Ophthalmology, 90:874-8, 1983.
188. RAO TKS, FRIEDMAN EA, NICASTRI AD. The types of renal disease in the Acquired Immunodeficiency Syndrome. N. Engl. J. Med., 316:1062-68, 1987.
189. HUMPHREYS M, SCHOENFELD P. Renal complications in patients with AIDS. (Editorial). Am. J. Nephrol., 7:1-7, 1987.
190. COHEN IS, ANDERSON DW, VIRMANI R, et al. Congestive Cardiomyopathy Syndrome. N. Engl. Med., 315:628-30, 1986.
191. KAVAHAUGH MCHUGH A, ROWE S, BENJAMIN Y, et al. Selenium deficiency and cardiomyopathy in malmourished pediatric AIDS patients. (Abstr. TBP-256). V International Conference on AIDS. Montreal., 1989.
192. KAPLAN JE, SPIRA TJ, FISHBEIN DB, PINSKY PF, SCHONBERGER LB. Lymphadenopathy Syndrome in homosexual men. JAMA, 257:335-7, 1987.
193. MURRAY HW, GODBOLD JH, JURICA KB, ROBERTS RB. Progression to AIDS in patients with lymphadenopathy or AIDS related complex: reappraisal of risk and predictive factors. Am. J. Med., 86:533-538, 1989.
194. BACHETTI P, MOSS AR. Incubation period of AIDS in San Francisco. Nature, 338:251-253, 1989.
195. MELBYE M, GROSSMAN RJ, GOEDERT JJ, et al. Risk of AIDS after Herpes zoster. Lancet, i, 728-731, 1987.
196. WEBER JN, CLAPHAM PR, WEISS RA, et al. Human Immunodeficiency virus infection in two cohorts of homosexual men: neutralising sera and association of anti-*gag* antibody with prognosis. Lancet, i:119-22, 1987.
197. DE WOLF F, LANGE JMA, HOUWEING JTM, et al. Numbers of CD4 + cells and the levels of care antigens of and antibodies to the human. J. Infect. Dis., 158:615-622, 1988.
198. MCDOUGLAS JS, KENNEDY MS, NICHOLSON JKA, et al. Antibody response to human immunodeficiency virus in homosexual men. J. Clin. Invest. 80: 316-324, 1987.
199. LAURENCE J, SAUNDERS A, KULKOSKY J. Characterization and clinical association of antibody inhibitory to HIV reverse transcriptase activity. Science, 235: 1501-1504, 1987.
200. MOSS AR, BACHETTI P, OSMOND D, et al. Seropositivity and the developement of AIDS on AIDS-related condition: Three year follow-up of the San Francisco General Hospital cohort. Br. Med. J. 296: 745-750, 1988.
201. TAYLOR JMG, FAKEY JL, DETALS R, GIOGI JV. CD4 percentaje CD4 number, and CD4: CD8 ratio in HIV infection, which to choose acid hoor to choose. J. Acquired Immune Deficiency Syndrome 2: 114-124, 1989.
202. BULKES R, SHERRAD AE, STEWART ML, et al. Serum beta-2 microglobulin levels in homosexual men with AIDS and with persistent generalized lymphadenopathy. Cancer, 57: 2190-2192, 1986.
203. SÖNNERBORG AB, VON STEDINGK LV, HANSSON LO, STRANNEJARD OO. Glerated neoprotein and β2-microglobulin levels in blood and cerebrospinal liquid occur early in HIV-1 infection. AIDS 3: 277-283, 1989.
204. HEERING P, PRINING M. Neopterin and β2-microglobulin as markers for AIDS. Lancet i:281, 1987.
205. FRANCIS DP, CHIN J. The prevention of Acquired Immunodeficiency Syndrome in the United States. JAMA, 257: 1357-66, 1987.
206. Dirección General de Salud Pública. Informes sobre el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida: Medidas Preventivas SIDA. Boletín Epidemiológico Semanal Marzo 1988-Marzo 1989.
207. FRIEDLAND GH, SALTZMAN BR, ROGERS MF, Lack of transmission of HTLV-III/LAV. Infection to household contacts of patients with AIDS-related complex with oral candidiasis. N. Engl J Med 314 344-9, 1986.

208. Conte JE. Jr. Infection with Human Immunodeficiency Virus in the Hospital. Epidemiology, Infection Control and Biosafety Considerations. Ann Intern Med. 105: 730-6, 1986.
209. Centers for Disease Control. Recommendations for preventing transmission of infection with Human T-Lymphotropic Virus Type III/Lymphadenopathy-Associated Virus during invasive procedures. MMWR 35: 540-9, 1986.
210. Centers for Disease Control. Recommendations for providing dialysis Treatment to patients infected with Human T-Lymphotropic Virus Type III/Lymphadenipathy-Associated Virus. MMWR, 35: 376-83, 1986.
211. Centers for Disease Control. Recommendations for preventing TRansmission of Infection with Human T-Lymphotropic Virus Type III/Lymphadenopathy-Associated Virus in the Workplace. MMWR 34: 681-95, 1985.
212. Goedert JJ. What is Safe Sex?. Suggested Standards Linked to testing for Human Immunodeficiency Virus. N. Engl. Med. 316: 1339-42, 1987.
213. Curran JW. The Epidemiology and Prevention of the Acquired Immnodeficiency Syndrome. Ann Intern Med 103: 657-62, 1985.
214. Centers for Disease Control. Additional recommendations to reduce sexual and drug abuse-related transmission of Human T-Lymphotropic Virus Type III/ Lymphoadenopathy-Associated Virus. MMWR 35: 152-5, 1986.
215. Centers for Disease Control. Human T-Lymphotropic Virus Type III/ Limphadenopathy-Associated Virus: Agent Summary Statement. MMWR 35: 540-9, 1986.
216. Centers for Disease Control. Public Health Statement of Management of Occupatinal Exposure to Human Immunodeficiency Virus Including Considerations Regarding Zidovudine Postexposure Use. MMWR 39: No RR-1 1-14, 1990.
217. Mitsuya H, Weinhold KJ, Firman PA, et al. 3'-azido-3'deoxythymidine (BNA509u): An antiviral agent that inhibiting the infectivity and cytopathic effect of human T-lymphotropic virus Type III in vitro PROC NATL ACAD SCI USA, 82; 7096, 1985.
218. Yarchoan R, Klecher RW, Weinhold RJ, et al. Administration of AZT to patients with AIDS or AIDS-related complex. Lancet, 1: 575, 1986.
219. Fischl MA, Richman DD, Grieco MH, et al. The efficacy of AZT in the treatment of patients with AIDS and AIDS-related complex. N. Engl J Med 317: 185, 1987.
220. Richman DD, Fischl MA, Grieco MH et al. The Toxicity of AZT in the treatment of patients with AIDS and AIDS related complex. N. Engl. J. Med. 317: 185, 1987.
221. Mitsuya H, Broder S. Strategies for antiviral therapy in AIDS. Nature, 325; 773, 1987.
222. Perno CF, Yarchoan R, Tosato G, et al. Activity of dideoxynocleotides against HTLV-III/LAV in vitro in different human cells. III Intern Conference on AIDS, Washington DC, P. 165, 1987.
223. Walker RE, Parker RL, Kovavs JA, et al. Anemia and erythropoyetin in patiens with AIDS and Kaposi's Sarcoma treated wuth zidovidine. Ann. Intern MEd. 108: 372-376, 1988.
224. Richman DD, Fischl MA, Grieco MH, et al.: The toxicity of AZT in the treatment of patients with AIDS and ARC. N Engl J MEd 317; 192-197, 1987.
224a Fischl M, Galpin JE, Levine JD, et al. Recombinant Human Erythropoietin for patients with AIDS treated with zidovudine. N Engl J Med 322;1488-93, 1990.
225. Helbert M et al. Zidovudine associated amyopathy. Lancet, ii, 689-690, 1988.
226. Dubinlo and Braffman MN. Zidovudine induced hepatotoxicity Ann Intern Med 110; 85-6, 1989.
227. Dupon M et al. N Mail pigmentation assocaited with zidovudine scand. J. Infect Dis; 21, 237-8, 1989.
228. Volberding PA et al. Zidovudine in asymptomatic human immunodeficiency virus infection. N Engl J Med, 322: 941-949, 1990.
228a Fisomil MA, Richman DD, Hansen N, et al. The safety and efficacy of zidovudine in the treatment of subjects with mildey symptomatia HIV infection: a double-blind placebo controlled trial-Ann Intern Med 122:727-37, 1990.
229. Harsiman G, Rutin P, Hozne M et al. Vitamin B12 metabolized in patients with acquired immunodeficiency Syndrome. Arch. Intern Med. 149: 2039-2041, 1989.
229a Grahom NMH, Scott L, Zeger, Park LP, et al. The effects on survival of early treatment of human Immuno deficiency virus infection. N Engl J Med 326;1037-1042, 1992.
230. Remacha A, Riera A, Cadafalch J, et al. Acquired immune deficiency Syndrome and vitamin B12. Eur. J. Haematol. 42 (5): 506, 1989.
231. Mac Callan LR, Flegg PG, et al. Assesment of *syndrome* AIDS therapy and concurrent opiate abuse. Abstract SB-440. Sixth International Conference on AIDS. San Francisco, 1990.
232. Del Bono V, Mazzarello G, et al. Zidovudine treatment in HIV infected IVU's compliance with compitern treatment and efficacy. Abstract SB-450 Sixth International Conference on AIDS. San Francisco, 1990.
233. Davey R, Davey V, Polis M, et al. A Pahse i trial of recombinant human CD4-Immunoglobulin (CD4-IgG) in HIV-1 infection. Abstract SB-481, Sixth International Conference on AIDS. San Francisco, 1990.
234. Wetterberg L, Alexind B, Saaf J et al: Peptide T in treatment of AIDS, Lancet 1: 159, 1987.
235. Bozzette S, Skowron G, Arrezo J, et al. ACTG 50: alternating and intermittent ddc and AZT in the treatment of persons with advanced HIV infection. ABST SB425. Sixth International Conference on AIDS. San Francisco, 1990.

236. Carter WA, Strayer DR, Broadly I, et al. Clinical immunological, and virological effects of ampligen, a mismatched double-strandard RNA, in patients with of ADIS-related compley. Lancet, 1; 1286-1987.
237. Ho DD, Hartshorn KL, Rota TR et al. Recombinanat human interferon alfa-A suppress HTLV-III replication in vitro. Lancet 1: 602, 1985.
238. Skowron G, Merigan TC. Alternating and intermittent regimens of zidovudine and dideoxycytidine in the treatment of patients with AIDS and ARC. Am J Med 88; Juppe 53:205-235, 1990.
239. Meng TC, Fisch MA, Boota AM, et al. Combination therapy with zidovudine and Dideoxycytidine in patients with advanced HIV infection. Ann Intern Med 116;13-20, 1992.
240. Larder BA, Darby G, Richman DD. HIV with reduced sensitivity to zidovudine isolated during prolonged therapy. Science 243;1731-4, 1989.
241. Yarchoan R, Mitsuya H, Thomas RV, et al. «In vivo» activity against HIV and favorable profile of DDI. Science 245;412-5, 1989.

23. TRASTORNOS NEUROPSICOLÓGICOS ASOCIADOS AL ABUSO DE SUBSTANCIAS PSICOACTIVAS Y A LA INFECCIÓN POR VIH

E. HERNÁNDEZ, E. FURIÓ.

1. INTRODUCCIÓN

El consumo habitual de sustancias psicoactivas puede dar lugar a enfermedades clínicamente definidas como trastornos orgánicos mentales, con manifestaciones orgánicas y neuropsiquiátricas. El diagnóstico de trastorno orgánico mental inducido por sustancias se hace cuando un paciente muestra signos o síntomas orgánicos y psicológicos causados por el efecto directo de alguna sustancia sobre el SNC (1). Dentro de esta clasificación diagnóstica se incluyen cuadros de intoxicación de sustancias, abstinencia después de un consumo prolongado y trastornos neurológicos o psiquiátricos de más larga evolución (P. ej. la demencia asociada a alcoholismo).

Junto a estas enfermedades del SNC, el uso habitual de sustancias psicoactivas, especialmente si tienen un efecto depresor sobre el SNC, puede causar una disminución de algunas funciones intelectuales, a veces difícilmente detectables mediante técnicas neurológicas de laboratorio y cuya evaluación se realiza mediante tests psicométricos o de rendimiento neuropsicológico.

Aunque no exista evidencia de que los opiáceos por sí mismos sean causa de déficit neuropsicológico o lesión cerebral, el habitual patrón de politoxicomanía de los pacientes adictos a opiáceos convierte esta población en un grupo de riesgo de afectación neuropsicológica por uso de sustancias. En este capítulo revisaremos, por tanto, los déficits neuropsicológicos asociados a las distintas sustancias psicoactivas, incidiendo especialmente en los estudios realizados con pacientes adictos a opiáceos.

Por otra parte, la reciente identificación de manifestaciones neuropsiquiátricas de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), supone en esta población otro factor de riesgo de déficit neuropsicológico, dada la alta incidencia de pacientes infectados por el virus entre los adictos a opiáceos (2). Los déficits neuropsicológicos asociados al VIH y al SIDA se relacionan con infecciones oportunistas y neoplasmas en el SNC, así como con una enfermedad primaria del SNC asociada al SIDA, cuyo agente causal directo parece ser el VIH-1, conocida como Complejo Demencia-SIDA (CDS).

Aunque el CDS suele presentarse en las últimas fases de la enfermedad por VIH, algunos estudios han detectado déficit neuropsicológico en pacientes seropositivos asintomáticos. Por ello, revisaremos los trabajos realizados hasta el momento que estudian las manifestaciones neuropsicológicas del VIH y del SIDA, muchos de los cuales incluyen muestras de población adicta a opiáceos.

2. DÉFICITS NEUROPSICOLÓGICOS SECUNDARIOS AL ABUSO DE SUSTANCIAS PSICOACTIVAS

El patrón de afectación observado a partir de la evaluación neuropsicológica secundario al abuso de sustancias psicoactivas es difuso, abarcando déficits de atención, concentración, memoria, planificación de tareas, agilidad perceptivo-motora, síntesis visoespacial y razonamiento abstracto. A continuación revisaremos los distintos estudios neuropsicológicos relacionados con el abuso de alcohol y otras drogas, incluyendo en el apartado de opiáceos el fenómeno de la politoxicomanía.

2.1. Alcohol

El síndrome de Korsakoff y la demencia alcohólica son los trastornos neurológicos relacionados con el alcoholismo crónico, más ampliamente estudiados. Sin embargo, en las últimas décadas, numerosos estudios han puesto de manifiesto que, aun en ausencia de demencia, los alcohólicos crónicos y bebedores excesivos pueden mostrar deterioro en diferentes funciones neuropsicológicas (3). Asimismo, muchos de los estudios anatomoclínicos y los realizados mediante pruebas radiológicas, como la tomografía axial computerizada (TAC), revelan alteraciones estructurales a nivel cortical en el cerebro de los alcohólicos (4).

En cuanto a las características de los déficits hallados, los distintos estudios coinciden en que se trata de un patrón de deterioro cerebral difuso, siendo el lóbulo frontal y el hemisferio derecho las áreas más afectadas (5).

El patrón más característico de déficit neuropsicológico secundario a alcoholismo crónico es aquel en que el razonamiento verbal y la capacidad de aprendizaje se encuentran relativamente preservados, frente a una afectación en las áreas de ra-

zonamiento visoespacial, memoria visual y resolución de problemas abstractos no verbales (6).

Así, en exploraciones realizadas con la escala de inteligencia de Wechsler (WAIS), los CI globales y los CI verbales de los alcohólicos son comparables a los de grupos controles de características demográficas similares. Sin embargo, los alcohólicos muestran signos de deterioro cognitivo en el componente manipulativo, siendo los subtests más sensiblemente afectados Cubos de Kohs, Historietas, Rompecabezas y Clave de números. Estudios que emplean la batería Halstead-Reitan como instrumento de exploración, detectan rendimientos deficitarios en los tests de Categorías, Trazo B y **Tactual Performance** en sujetos alcohólicos (7).

En cuanto a la evolución de los déficits, estos tienden a mostrar una mejoría después de un período de abstinencia (3, 7). Existe, sin embargo, una gran variación en la reversibilidad de los déficits con la abstinencia, básicamente en función de la edad y de la duración y severidad del consumo. Los estudios coinciden en que los alcohólicos mayores de cuarenta años, con historia de consumo superior a los diez años, no recuperan los niveles normales de rendimiento en tareas perceptivomotoras, incluso si se mantienen abstinentes.

Existen otras variables que pueden influir en la recuperación de los déficits, como los efectos del deterioro natural de las funciones cognitivas que se produce con la edad, y la existencia de factores genéticos, constitucionales y de desarrollo que pueden llevar a una predisposición de ciertos déficits, independientemente del abuso de alcohol. También es importante tener en cuenta factores de riesgo asociados con el síndrome de abstinencia y el estilo de vida del alcoholico (malnutrición, traumatismos craneales, etc.), que también pueden ocasionar trastornos neurológicos (6).

La mayoría de estudios neuropsicológicos se han centrado en el alcoholismo crónico, analizando así los efectos de la duración del consumo. Sin embargo, en estudios realizados con «bebedores sociales», se ha podido analizar la importancia de la ingesta de importantes cantidades de alcohol de forma esporádica. Desde esta perspectiva, PARKER y NOBLE (8), explorando el rendimiento neuropsicológico de bebedores sociales de nivel sociocultural alto, concluyeron que ni el tiempo total de consumo ni su frecuencia, estaban relacionados con el rendimiento cognitivo, pero sí había una asociación significativa entre la cantidad de alcohol consumida en cada ingesta y el deterioro neuropsicológico. Los aspectos más afectados fueron los procesos de abstracción y de formación de conceptos, aunque las capacidades básicas de aprendizaje y memoria no mostraban un deterioro apreciable (4, 6).

2.2. Los derivados del «cannabis»

Los estudios neuropsicológicos realizados con población consumidora de cantidades importantes de derivados cannábicos muestran una gran disparidad de resultados, aunque en conjunto no describen trastornos cerebrales orgánicos asociados al consumo de estas sustancias. Al contrario, algunos autores han observado efectos

paradójicos. Así, CARLIN y TRUPIN (9), comparando un grupo de consumidores diarios de marihuana con un grupo control, registraron rendimientos superiores en algunos tests neuropsicológicos de funciones visomotoras en el grupo de consumidores.

SCHAEFFER y col. (10) estudiaron a 10 sujetos norteamericanos que habían formado una comunidad religiosa en una isla del Caribe y que consumían derivados del **cannabis** diariamente, como parte de sus prácticas rituales religiosas. La evaluación neuropsicológica incluía tests de inteligencia (WAIS y RAVEN) y de memoria (Benton). Los resultados no reflejaron signos de deterioro neuropsicológico.

Sin embargo, CAMPBELL y col. (11), a través de una técnica de neumoencefalografía, detectaron signos de atrofia cerebral en un grupo de diez sujetos consumidores de cantidades importantes de hachis, al compararlo con un grupo control.

MENDHIRATTA y col. (12) compararon el rendimiento en pruebas perceptivas y psicomotoras de un grupo de 50 consumidores hindúes con un grupo control de no consumidores. El grupo de consumidores presentaba tiempos de reacción más lentos, una pobre concentración y trastornos perceptivomotores. Además, se encontró una relación significativa entre la frecuencia del consumo y el rendimiento en los tests: cuanto mayor era el consumo, peor era el rendimiento en éstos.

2.3. Alucinógenos

Diferentes estudios sugieren que el consumo habitual de sustancias alucinógenas puede conllevar déficits en funciones cognitivas superiores, principalmente en el razonamiento abstracto, (13, 14).

Las consecuencias neuropsicológicas del consumo de alucinógenos son sutiles, sin serias implicaciones en el funcionamiento intelectual global. Además, parece que no todas las sustancias alucinógenas producen deterioro neuropsicológico (15,6).

2.4. Estimulantes

La difusión del consumo de **crack** en los últimos años, así como de las nuevas anfetaminas alucinógenas («extasis»), ha puesto de manifiesto la capacidad de estas sustancias para desarrollar procesos de necrosis cortical irreversible (16).

La literatura anterior al consumo de estas sustancias, si bien no atribuye efectos tan devastadores a los estimulantes, sí refiere complicaciones vasculares cerebrales en consumidores de altas dosis de anfetaminas, que pueden dar lugar a un cuadro de encefalopatía (3).

Podría ser que el deterioro relacionado con el consumo de anfetaminas ocurra no de forma lenta y progresiva, sino como resultado de accidentes cerebrales producidos por la ingesta aguda de altas dosis de estas sustancias (15).

2.5. Inhalantes

Como efectos neurotóxicos de los disolventes consumidos por vía inhalatoria se han descrito cuadros de encefalopatía severa, disfunciones cerebelosas y neuropatías periféricas (3,4).

BERRY y col. (17), describieron alteraciones neuropsicológicas significativas en la batería Halstead-Reitan en un grupo de inhladores de colas, tras compararlo con un grupo control (15).

2.6. Hipnóticos y sedantes

La implicación de los fármacos hipnóticos y sedantes en el desarrollo de deterioro neuropsicológico se ampliara más adelante cuando revisemos las investigaciones realizadas con población heroinómana, dado el frecuente consumo de estas sustancias por parte de estos sujetos.

BERGMAN y col. (18), realizaron un estudio con un grupo de 55 pacientes que presentaban una historia de consumo de hipnóticos y sedantes de 5 a 10 años de evolución. Una vez superada la sintomatología de abstinencia, los sujetos fueron explorados mediante un test de inteligencia general, un test de memoria (**Memory for designs**) y el test del Trazo. Al compararlo con un grupo control de características sociodemográficas similares, se observó que el grupo de consumidores obtenía rendimientos significtivamente inferiores en los tests, presentando signos de deterioro.

2.7. Opiáceos. Politoxicomanía

La mayor parte de adictos a opiáceos llegan al consumo de esta sustancia a partir del llamado «fenómeno de escalada», que lleva a estos sujetos a iniciar un abuso de drogas legales en la adolescencia, para pasar luego al consumo de drogas ilegales, buscando experimentar progresivamente diversos y más potentes efectos. Así, dentro de la politoxicomanía podemos encontrar diferentes patrones de consumo, desde el uso esporádico a partir de un patrón experimental o recreacional de varias sustancias hasta el patrón de adicción a los opiáceos.

La adicción a opiáceos supone, pues, en la mayor parte de casos, que los actuales heroinómanos han consumido, antes de llegar a su adicción una importante cantidad de otras drogas. Del mismo modo, una vez establecida su adicción estos sujetos pueden continuar consumiendo otras drogas con mayor o menor frecuencia e intensidad, como, entre otras, cocaína (**speed-ball**), **cannabis** y alcohol. Es frecuente también el consumo de fármacos hipnóticos y sedantes, ante la no disponibilidad de heroína y como automedicación para combatir la sintomatología de abstinencia.

En un estudio realizado por VALBUENA y col.(19), en el que se explora el deterioro neuropsicológico en una muestra de heroinómanos, se halló al analizar el patrón de consumo de los sujetos, que la mayor parte de ellos habían consumido simultáneamente varias drogas a lo largo de los años, destacando el uso de **cannabis**, anfetaminas, LSD, heroína y alcohol. El 25% de los sujetos solía tomar dos drogas simultáneamente, otro 25% consumía de cuatro a siete drogas diferentes, y el 50% restante consumía habitualmente tres drogas diferentes. Los autores concluyen que «esta realidad epidemiológica lleva a plantear el hecho de que la politoxicomanía pueda ser la causante de un posible deterioro neuropsicológico, aunque a veces sea difícil atribuir ese deterioro a un grupo farmacológico determinado» (19).

Por otra parte, y debido al propio fenómeno de la politoxicomanía, son escasos los trabajos que estudian el deterioro neuropsicológico con pacientes consumidores únicamente de opiáceos.

ADAMS y col. (20), estudiaron una muestra de 30 hombres y 21 mujeres, politoxicómanos, en el momento de su admisión en un centro de tratamiento. La muestra estudiada consumía todo tipo de drogas excepto opiáceos, y la mayoría se referían a los sedantes e hipnoticos como drogas de elección. La exploración neuropsicológica, realizada mediante una versión modificada de la batería Halstead-Reitan, reveló alteraciones en 13 de los 16 subtests administrados. Se comparó la muestra con un grupo de pacientes neurológicos, de características sociodemográficas similares, observándose un rendimiento similar entre ambos grupos, caracterizado por déficits en pensamiento conceptual, rendimiento motor y visomotor, y percepción verbal auditiva. Sin embargo, al realizarse una nueva exploración transcurrido un mes se observó una recuperación de los déficits en los pacientes politoxicómanos. Los autores atribuyeron los bajos rendimientos neuropsicológicos de la primera exploración a un efecto de la intoxicación aguda de drogas.

KORIN (21), comparó un grupo de 17 sujetos que consumían varias drogas excepto heroína, con un grupo de 27 sujetos adictos a opiáceos. En este estudio, los adictos a opiáceos presentaron trastornos perceptivos en el test de Bender.

BRUHN y MAAGE (22), estudiaron cuatro grupos de presos daneses, divididos según el número de drogas diferentes que consumían. Así, había un primer grupo control de no consumidores de drogas, un grupo de consumidores de **cannabis** y alucinógenos, un tercer grupo que consumía alucinógenos y anfetaminas, y por último, un grupo consumidor de **cannabis**, alucinógenos, anfetaminas y heroína. Los autores no observaron diferencias significativas entre los resultados obtenidos por los cuatro grupos en una batería de tests cognitivos, sin encontrar efectos significativos de estas drogas en las funciones cognitivas exploradas.

HILL y col.(23), utilizando una extensa batería de tests neuropsicológicos y Tomografía Axial Computerizada (TAC), compararon a un grupo de alcohólicos, un grupo de heroinómanos y un grupo control. Los resultados de los tests neuropsicológicos mostraron déficits cognitivos, tanto en el grupo de alcoholicos como en el de heroinómanos, respecto al grupo control. El grupo de heroinómanos obtenía peores rendimientos que los alcohólicos en algunos de los tests (Matrices Progresivas de Raven, Categorias, **Tapping, Tactual Performance, Shipley-Hartford**, y el test de vocabulario de Peabody). Se encontró una relación significativa entre el deterioro neuropsicoló-

gico y los años de evolución del consumo, tanto en el grupo de alcohólicos como en el de heroinómanos. El TAC detectó dilatación de los ventrículos y surcos en los alcohólicos, y ventrículos algo más pequeños y surcos más estrechos que el grupo control en los heroinómanos. Los autores postularon que las alteraciones observadas en el grupo de heroinómanos podían ser el resultado de un fenómeno alérgico asociado a una inflamación del tejido cerebral (15).

GRANT y col. (24), llevaron a cabo un estudio comparativo entre un grupo de politoxicómanos y un grupo de alcohólicos, previamente desintoxicados, empleando la batería Halstead-Reitan. Se controlaron variables como historia toxicológica y otros factores médicos de riesgo de afectación neurológica. Los resultados indicaron que un 20% de los alcohólicos presentaba deterioro neuropsicológico, frente a un 50% en el grupo de politoxicómanos. Los politoxicómanos obtenían rendimientos significativamente inferiores en el test de Categorías y test del Trazo B, con un peor rendimiento general del grupo de politoxicómanos en el resto de los tests.

PEARSON y RICHTER (25), analizando 96 cerebros, en necropsia, de pacientes heroinómanos, observaron una pérdida neuronal que sugiere la existencia de un proceso progresivo y lento, no atribuible a los factores de intoxicación o sobredosis que produjeron el fallecimiento (19).

FIELDS y FULLERTON (26), estudiaron el rendimiento en la batería Halstead-Reitan de un grupo de heroinómanos, otro de pacientes neurológicos y un grupo control, comparables en cuanto a edad, sexo y nivel de escolarización. El rendimiento del grupo control y de los heroinómanos fue casi idéntico y significativamente superior al del grupo de pacientes neurológicos.

GRANT y col. (27), compararon el rendimiento en la batería Hlstead-Reitan de un grupo de 22 pacientes politoxicómanos desintoxicados y un grupo de 19 pacientes orgánicos sin afectación neurológica, similares en edad, sexo y nivel de escolarización. Aproximadamente la mitad de los pacientes politoxicómanos mostraron deterioro neuropsicológico según el juicio de dos clínicos a doble ciego. El deterioro no pudo relacionarse con ningún patrón específico de consumo de drogas.

GRANT y JUDD (28) exploraron 66 politoxicómanos mediante EEG y la batería neuropsicológica Halstead-Reitan. El 43% de los sujetos presentaban alteraciones en el EEG y un 45% deterioro neuropsicológico, existiendo un grado de concordancia del 75% entre ambos parametros. El deterioro neuropsicológico no estaba relacionado con la edad o el nivel educativo, pero sí con el abuso de cuatro o más drogas simultáneamente, especialmente con el consumo de alcohol y sedantes. En una nueva evaluación cinco meses después, realizada aproximadamente con la mitad de los sujetos se observó una reducción del nivel de deterioro (27% de deterioro neuropsicológico y 25% de alteraciones en el EEG), siendo aún superior al detectado en el grupo control.

Una de las investigaciones más completas realizada hasta el momento fue la de GRANT y col. (29), empleando una amplia batería de tests, que incluia la bateria neuropsicológica Halsted-Reitan, la escala de inteligencia de Weschler y el test de personalidad MMPI. Estos autores compararon un grupo de 151 pacientes politoxicómanos, otro grupo de 66 pacientes psiquiátricos y un grupo control formado por

59 asistentes hospitalarios. Todos los grupos eran similares en cuanto a sexo, edad y nivel educativo. Se registraron variables como el consumo de drogas durante los últimos diez años, factores médicos de riesgo de afectación neurológica, y medicación. Los pacientes toxicómanos fueron explorados tras la desintoxicación. Los resultados reflejaron déficit neuropsicológico significativo en un 37% de los sujetos politoxicómanos, un 26% del grupo psiquiatrico y un 8% del grupo control. No se encontró relación alguna entre el deterioro neuropsicológico y los efectos de la intoxicación aguda y de la abstinencia, otros factores médicos de riesgos y la presencia de psicopatología.

En cambio, analizando los patrones de consumo de drogas, se observó una relación entre el deterioro y el consumo de fármacos depresores del SNC (hipnóticos y sedantes), el de opiáceos, o el consumo elevado de neurolépticos. En el grupo de politoxicómanos se observaron déficits en inteligencia verbal y en tareas perceptivomotoras. En una evaluación realizada tres meses después con parte de los sujetos explorados inicialmente, el 34% de los politoxicómanos, el 27% de los enfermos psiquiátricos y el 4% de los sujetos controles presentaban un deterioro similar al observado en la primera evaluación. A partir de estos resultados, los autores concluyeron que el abuso importante de sustancias depresoras del SNC (hipnóticos y sedantes) y de opiáceos estaba relacionado con el déficit neuropsicológico observado en el grupo de politoxicómanos, y que factores como la edad, el nivel de estudios y la intoxicación aguda, si bien contribuyen, no pueden explicar totalmente esta relación.

ROUNSAVILLE y col. (30), utilizando la batería Halstead-Reitan e instrumentos de evaluación psicopatológica, compararon un grupo de 72 adictos a opiáceos, con un grupo de 60 pacientes epilépticos de características sociodemográficas similares. El grupo de heroinómanos seguía diferentes tratamientos, y en el momento de la exploración, 15 sujetos estaban consumiendo heroína, 37 iniciaban mantenimiento con metadona y 20 habían sido recientemente desintoxicados. No se observaron diferencias significativas entre los grupos de heroinómanos y epilépticos en cuanto a deterioro neuropsicológico. El 83% de los epilépticos presentaba deterioro (33% medio, 53% severo), así como el 79% de heroinómanos (26%medio, 53% severo). Los pacientes epilépticos obtenían peores resultados que los heroinómanos en tareas que requerían fluidez verbal.

El deterioro observado en el grupo de adictos estaba relacionado con un bajo nivel de escolarización, con antecedentes de trastornos de hiperactividad en la infancia, y con el abuso importante de alcohol y cocaína. No se observó relación del deterioro con la intoxicación aguda en el momento de la exploración, la duración o severidad del abuso de otras drogas (excepto alcohol y cocaína), factores médicos relacionados con el SNC, ni con la presencia de sintomatología psiquiátrica, trastornos de la personalidad o antecedentes legales.

Posteriormente, se completó este estudio incluyendo un grupo control formado por 29 sujetos de cracterísticas sociodemográficas similares. Contrariamente a la hipótesis formulada en el primer estudio, no se observó diferencias significativas en el rendimiento de los pacientes epilépticos y heroinómanos al ser comparados con el grupo control.

Después de seis meses, se llevó a cabo una segunda evaluación con 59 sujetos de los 72 heroinómanos que formaban el grupo inicial, observándose una mejoría en las medidas de fluidez verbal, aprendizaje asociativo, y CI manipulativo. Esta mejoría no podía atribuirse a los efectos de la desintoxicación, puesto que dos terceras partes de la muestra estaban consumiendo heroína en el momento de la reevaluación. Tampoco se observaron diferencias significativas entre el rendimiento neuropsicológico de los sujetos abstinentes al compararlos con los sujetos intoxicados. Los autores atribuyeron estos resultados a una mejoría general del estado clínico.

En cuanto a los trabajos realizados en nuestro país, destacaremos los siguientes:

ORTIZ y de ANTONIO (31), estudiaron el rendimiento intelectual en el WAIS de 96 heroinómanos. El 60% de la muestra obtenía un nivel intelectual dentro de la normalidad. Los subtests con peores rendimientos fueron los de Información, Clave de números, Historietas y Rompecabezas. Los autores descartaron la existencia de un deterioro significativo en esta muestra.

VALBUENA y col., (19), obtuvieron resultados semejantes a los de ORTIZ y de ANTONIO (31) al administrar el WAIS a 55 pacientes politoxicómanos desintoxicados. De los 55 sujetos, 9 presentaban un deterioro dudoso, y únicamente se podía hablar de deterioro patológico en un caso. Los subtests que presentaban peores rendimientos fueron los de Clave de números y Comprensión.

BLANCO y RODRÍGUEZ (32) administraron el WAIS a un grupo de 42 heroinómanos ingresados en un centro hospitalario y a un grupo control de 40 sujetos. Utilizando el índice de deterioro neuropsicológico de Krauss, se observó una diferencia significativa entre ambos grupos. Los subtests en los que los heroinómanos registraron peores rendimientos fueron los de Clave de Números y Rompecabezas.

GUERRA y col. (33), compararon a un grupo de heroinómanos con un grupo control, empleando una batería compuesta por los siguientes tests: Matrices Progresivas de Raven, el Toulouse-Pieron, el factor de fluídez verbal de PMA, un test de memoria auditiva inmediata y un test de memoria de evocación. Asimismo se administraron una serie de escalas de evaluación psicopatológica.

La primera evaluación se realizó de dos a tres semanas antes del ingreso de los pacientes para su desintoxicación en un centro hospitalario, de modo que algunos pacientes se encontraban bajo los efectos de los opiáceos y otros bajo los efectos de su abstinencia. En una primera evaluación el grupo de toxicómanos obtuvo puntuaciones inferiores en todos los tests, mostrando un pobre rendimiento en atención, fluidez verbal y memoria. No se observaron diferencias significativas entre el deterioro neuropsicológico y los efectos de la ingesta reciente de opiáceos en el momento de la evaluación, así como tampoco respecto a los sujetos que durante la última semana habían consumido cantidades superiores a 500 mg/día. Sólo se observaron diferencias significativas respecto a dos variables: sexo y nivel de escolarización. Así, los hombres obtuvieron puntuaciones superiores a las de las mujeres y los sujetos con un nivel superior de estudios también mostraron un rendimiento mejor. En una segunda evaluación realizada entre siete y catorce días después del ingreso, se observó una notable mejoría en el rendimiento de los heroinómanos, siendo comparable al del

grupo control. No se observaron diferencias en cuanto al rendimiento neuropsicológico entre las diferentes modalidades de tratamiento farmacológico de desintoxicación utilizadas (Metadona y Clonidina). Tampoco se observó relación entre el deterioro y la presencia de psicopatología. A partir de los resultados obtenidos los autores concluyen que el cambio observado en los pacientes heroinómanos parecía ser debido a los efectos de la desintoxicación, sin descartar la posible influencia del factor aprendizaje en la mejoría del rendimiento de estos, ya que no se efectuó una segunda evaluación en el grupo control.

3. VARIABLES FUNDAMENTALES EN EL ESTUDIO NEUROPSICOLÓGICO DE LA ADICCIÓN

En los estudios neuropsicológicos que acabamos de revisar, se observan marcadas discrepancias en los resultados, que pueden deberse, en gran parte, a diferencias metodológicas en cuanto a:

3.1. La heterogeneidad de las muestras estudiadas

En la selección de grupos los encontramos de pacientes orgánicos, neurológicos, presos, y grupos control que en algunas ocasiones difieren en cuanto a características demográficas de los grupos experimentales, como es el caso del estudio de GRANT y col. (29), que utiliza un grupo control con un funcionamiento laboral y cultural posiblemente superior al del grupo experimental (34).

3.2. El patron de politoxicomanía

El patrón de politoxicomanía de muchos grupos experimentales hace precisa la determinación de la historia toxicológica en lo que respecta a los diferentes tipos de drogas consumidas, frecuencia, e intensidad del consumo. Por ejemplo, en el estudio de GRANT y col. (29), se observa una importante relación entre el deterioro neuropsicológico y el consumo de hipnóticos y sedantes. En cambio, la muestra explorada por ROUNSAVILLE y col. (30), presenta un bajo consumo de estas sustancias.

La recogida de la historia toxicológica suele ser difícil y a veces poco fiable, ya que se elabora a partir de un autoinforme del sujeto. Además, la adulteración de las sustancias adquiridas ilegalmente supone el desconocimiento de la concentración real del producto. El patrón de consumo de un sujeto es difícilmente cuantificable,

categorías de consumidor «experimental», «moderado» e «importante» son arbitrarias, y lo que para un investigador puede ser «moderado», para otro puede ser «experimental» (15).

2.1. El estado de intoxicación de los sujetos

Los trabajos, exploran a sujetos en estados de intoxicación aguda, en tratamiento farmacológico de la sintomatología de abstinencia o abtinentes desde diversos períodos de tiempo.

Asimismo, en el caso de llevarse a cabo una segunda evaluación, el tiempo que transcurre entre esta y la exploración inicial varía según los estudios revisados.

Si bien los estudios que analizan la implicación de los efectos de la intoxicación en el rendimiento neuropsicológico, ofrecen resultados contradictorios, existen pruebas de que la ejecución de los tests bajo los efectos de una ingesta de droga reciente, explica en parte el bajo rendimiento de los sujetos. Del mismo modo, los estudios coinciden en que la superación de la sintomatología de abstinencia favorece el rendimiento neuropsicológico aunque se siguen observando déficits después de períodos de abstinencia de 6 meses.

En este sentido, los estudios de ADAMS y col. (20), GRANT y col. (29), y GRANT y JUDD (28), describen la implicación de la ingesta reciente de drogas en el rendimiento neuropsicológico.

En cambio ROUNSAVILLE y col. (34), aunque observan un aumento en el rendimiento de los heroinómanos en una reevaluación después de 6 meses, opinan que dicho incremento no puede atribuirse a la desintoxicación, puesto que dos terceras partes de la muestra no estaban abstinentes en el momento de la evaluación.

3.4. El método de exploración neuropsicológica utilizado

Por lo que respecta a las pruebas neuropsicológicas utilizadas por los diferentes estudios, la Halstead-Reitan es la batería más frecuentemente empleada, aunque se pueden observar diferencias en el método de inferencia del deterioro. El análisis cualitativo de la Halstead-Reitan nos ofrece mayor información acerca del grado y características del deterioro, puesto que un análisis cuantitativo tomando las puntuaciones medias de los sujetos en cada test puede ser distorsionado si un miembro del grupo obtiene un rendimiento superior al resto (29). Del mismo modo no es adecuado inferir la estimación del deterioro a partir del CI en el WAIS, puesto que se ha observado deterioro neuropsicológico a pesar de la preservación del nivel de inteligencia general (7).

3.5. Sintomatología psiquiátrica concomitante

Además de estas diferencias metodológicas, existen otras variables relacionadas con el rendimiento neuropsicológico y que pueden suponer factores de riesgo asociados. Entre ellos destacan los factores psicopatológicos previos y secundarios al consumo de tóxicos, además de variables sociodemográficas como la edad y el nivel educativo, y factores orgánicos con riesgo de afectación neuropsicológica.

Algunos de los estudios revisados han analizado la influencia de la psicopatología en el rendimiento neuropsicológico. GRANT y col. (29) exploraron los trastornos psiquicos en un grupo de politoxicómanos a través del MMPI. Un 84% de los sujetos presentaban perfiles indicativos de trastornos de la personalidad o rasgos neuróticos, un 13% de trastornos afectivos y un 3% de esquizofrenias. De todos estos trastornos psicopatológicos observados, tan solo la esquizofrenia y trastornos psicóticos estaban relacionados con un peor rendimiento neuropsicológico. El grupo de politoxicómanos presentaba un deterioro más generalizado de las funciones superiores que el grupo psiquiátrico con el que fue comparado. En cambio, en los estudios realizados por ROUNSAVILLE y col. (34) y GUERRA y col. (33) no se observa relación entre la presencia de alteraciones psíquicas y el rendimiento neuropsicológico.

3.6. Edad

La edad es otro de los factores que deben tenerse en cuenta en el análisis del daño neurológico ocasionado por el consumo de drogas. Según un estudio de GRANT y col. (35) la edad opera en dos sentidos: por una parte, a mayor edad, mayor consumo de diferentes tipos de drogas y mayor duración del consumo, y por otro lado, el «envejecimiento» del cerebro, con la edad, produce una mayor vulnerabilidad a los efectos neurotóxicos de las drogas. En los estudios realizados por GRANT y col. (29, 24) apuntan la posibilidad de que el alcohol y otras drogas, si bien no son capaces de inducir un déficit neuropsicológico en personas jóvenes, ejercen, en cambio, un efecto facilitador en el desarrollo del déficit en los consumidores de opiáceos, sedantes e hipnóticos.

3.7. Deterioro previo

En el estudio sobre la implicación del consumo de drogas en el desarrollo de deterioro neuropsicológico, algunos autores plantean la hipótesis de la existencia de un deterioro anterior al inicio del consumo, que podría llevar a los sujetos a utilizar las drogas para combatir el estrés que les ocasionan los déficits cognitivos (36). Muchos autores apuntan la posibilidad de que existan déficits cognitivos previos al

consumo de drogas, si bien no atribuyen a dichos déficits una relación causal con el inicio de la conducta adictiva.

Así, en el estudio realizado por BLANCO y RODRÍGUEZ (32), al analizar los subtests del WAIS en los que los toxicómanos muestras peores rendimientos, describen como características más destacables a nivel cognitivo: pensamiento concreto, insuficiente maduración cognitiva y afectiva, juicio conceptual pobre, capacidad mnésica poco desarrollada, pautas de pensamiento que no siguen las leyes lógicas de causa-efecto y tiempos de reacción altos. Estos autores señalan la dificultad de «determinar si todas estas características son generadas por la adicción o si por el contrario se trata de unas pautas de personalidad previas que se han evidenciado, en mayor o menor grado, como consecuencia del consumo» (32).

Otros autores apuntan la posibilidad de que determinados antecedentes de deterioro cognitivo previo al consumo de drogas, hagan a estos individuos más vulnerables a los efectos neurotóxicos de las drogas. Una forma de estimar este posible deterioro premórbido es la identificación de factores orgánicos y de desarrollo, que comporten riesgo de afectación neurológica.

En este sentido, ROUNSAVILLE y col. (30), encontraron una correlación significativa entre el deterioro neuropsicológico y la presencia de trastorno de hiperactividad en la infancia. Por el contrario GRANT y col. (29), no encuentran una relación significativa entre estos antecedentes y el deterioro neuropsicológico.

CARLIN (15), propone la distinción de dos grupos de sujetos en relación al deterioro observado en politoxicómanos. Según este autor, habría un grupo de politoxicómanos que presentaría deterioro neuropsicológico a causa del consumo masivo de drogas, especialmente alcohol, opiáceos, hipnóticos y sedantes. En cambio, existiría otro grupo en el que algunos antecedentes patológicos les llevaría a presentar déficits neuropsicológicos, independientemente del consumo de drogas, o bien aumentaría su vulnerabilidad a los efectos neurotóxicos de las drogas, a pesar de haber tenido bajos niveles de exposición a las mismas.

3.8. Antecedentes patológicos y nivel de escolarización

Varios estudios coinciden en observar una relación significativa entre un bajo rendimiento neuropsicológico y un bajo nivel de escolarización (29, 30, 33).

En un estudio que analiza la relación entre antecedentes médicos de riesgo neuropsicológico, nivel de escolarización y abuso de drogas, MIDER y LEWIS (37) exploraron una muestra de 52 adolescentes que referían consumo de varias drogas, especialmente alcohol, derivados del **cannabis**, anfetaminas y barbitúricos. Se les administró el WAIS y algunos subtests de la batería Halstead-Reitan para la determinación de su rendimiento neurocognitivo y se recogió información acerca de la historia perinatal y de desarrollo (complicaciones en el embarazo y parto, retraso en el desarrollo motor y del lenguaje, episodios febriles, traumatismo craneal con pérdida de conciencia, etc.) Esta exploración reveló una elevada frecuencia de an-

tecedentes personales que pueden causar un posible daño cerebral. Si bien en la muestra estudiada no hubo evidencia de trastorno neurológico, se detectaron déficits de aprendizaje que parecían aumentar la incidencia de deterioro neuropsicológico, ya que los sujetos con déficits de aprendizaje que referían consumo regular de drogas, presentaron más frecuentemente un deterioro neuropsicológico y de carácter más severo. Las drogas que mostraron mayor relación con este deterioro fueron: la PCP, los barbitúricos y los inhalantes. El déficit neuropsicológico observado incluía alteraciones en atención, concentración, percepción tactil, destreza visomotora, velocidad motora y precisión.

La hipótesis sugerida por los autores requiere los siguientes supuestos:

a. Que ciertas condiciones perinatales, en el nacimiento y en la infancia temprana, afectan al desarrollo del funcionamiento del SNC y crean un alto riesgo de incidencia de déficits de aprendizaje.

b. Que el déficit de aprendizaje, por sí mismo, implica un funcionamiento neuropsicológico deteriorado o atípico.

c. Que los niños con déficits de aprendizaje se convierten en sujetos de alto riesgo de presentar, más adelante, conductas antisociales en las que la politoxicomanía es un componente significativo.

d. Que el consumo regular de drogas iniciado en la adolescencia exarcerba cualquier antecedente de déficit neuropsicológico y se traduce en un posterior deterioro.

Del mismo modo, GRANT y col. (35) apuntan el nivel educativo como una variable relevante en el rendimiento neuropsicológico, sugiriendo que bajos niveles educativos pueden estar asociados a sutiles trastornos neurocognitivos, los cuales a su vez, pueden aumentar la vulnerabilidad cerebral a los efectos de las drogas.

La adicción conlleva una serie de acontecimientos y un «estilo de vida» que exponen al individuo a situaciones de riesgo para la aparición de alteraciones neurológicas, independientemente de los efectos neurotóxicos de las drogas. Entre otros: los alcoholicos y toxicómanos sufren frecuentemente accidentes que les causan traumatismos craneales con pérdida de conciencia; el uso de jeringuillas no esterilizadas puede conllevar fenómenos vasculares de alergia e infecciones cerebrales; los consumidores de opiáceos e hipnóticos pueden sufrir accidentes de sobredosificación que les llevan a estados de hipoxia (35, 3, 4, 38).

4. DÉFICIT NEUROPSICOLÓGICO ASOCIADO AL VIH Y AL SIDA

Entre las manifestaciones neuropsiquiátricas asociadas a la infección por VIH y al SIDA, se han descrito varios trastornos mentales orgánicos de diferente naturaleza. Por otra parte, en estados de inmunosupresión avanzada secundaria al VIH, aparecen

una serie de infecciones oportunistas y tumores del SNC, que pueden originar clínica neurológica y neuropsiquiátrica. Por otra parte, SNIDER y col. (39) aportan pruebas de una enfermedad primaria del SNC asociada al SIDA, no secundaria a infecciones y tumores del SNC, y cuyo agente causal directo parece ser el VIH-1.

PRICE y otros autores (40, 41, 42) describen las características clínicas de dicha entidad, denominada Complejo Demencia-SIDA (CDS), que puede aparecer en las fases más avanzadas de la enfermedad por VIH. Se trata de una encefalopatía, con características similares a las de una demencia de tipo subcortical. Las manifestaciones tempranas consisten en enlentecimiento psicomotor, deterioro de concentración y memoria, y dificultades de coordinación motora. El CDS tiende a progresar rápidamente hacia una demencia severa en un tiempo entre 6 y 12 meses a partir de las primeras manifestaciones; de todos modos la evolución puede ser mucho más lenta. En etapas avanzadas aparecen alterciones en la imagen cerebral, sobre todo de la sustancia blanca de las estructuras subcorticales, así como atrofia cortical difusa y dilatación ventricular en el TAC (43).

Los déficits neuropsicológicos representan una de las manifestaciones más precoces del CDS, suponiendo un índice de detección precoz, así como de pronóstico predictivo del deterioro clínico del CDS. Sin embargo, algunos autores han identificado déficits neuropsicológicos en ausencia de diagnóstico de CDS o de SIDA, e incluso en pacientes seropositivos asintomáticos (44, 45, 46, 47).

Varios trabajos han estudiado el deterioro neuropsicológico y la afectación neurológica en diferentes estadíos de la infección por el VIH. JOFFE y col. (48) compararon los rendimientos en tests neuropsicológicos entre pacientes control VIH negativos (n=10) y pacientes diagnosticados de SIDA sin evidencia de afectación neurológica (n=13). El grupo de pacientes con SIDA obtenía peores rendimientos en algunos subtests de inteligencia del WAIS, un test de categorías y el test del Trazo (B). No se evidenció deterioro en aprendizaje, memoria, atención y tareas visoconstructivas.

En un trabajo realizado por GRANT y col. (44) con pacientes en diferentes estadíos de la enfermedad por VIH, la proporción de déficits en tests neuropsicológicos fue la siguiente: el 87% en pacientes con SIDA, el 54% en pacientes diagnosticados de Complejo Asociado a SIDA o CAS (concepto superponible al CDS), el 44% en pacientes seropositivos asintomáticos y el 9% en sujetos control. Las alteraciones en la técnica de imagen por resonancia magnética (RM), se observaron en el 69% de sujetos con SIDA y en el 50% de sujetos con CAS.

LEVY y col. (49), estudiaron el rendimiento en memoria verbal en un grupo de pacientes diagnosticados de SIDA, CAS o SIDA complicada con sarcoma de Kaposi. Todos ls sujetos mostraron déficits, no existiendo diferencias significativas entre los diversos diagnósticos.

RUBINOW y col. (50) evaluaron rendimiento intelectual y neuropsicológico en sujetos diagnosticados de SIDA, sujetos seropositivos y un pequeño grupo control. Los sujetos con SIDA mostraron déficits en nivel intelectual global y en tests de rendimiento secuencial y procesamiento de información. Los rendimientos de los sujetos seroposiditivos eran comparables a los del grupo control.

TROSS y col. (51) no encontraron diferencias entre un grupo de sujetos seropositivos asintomáticos y un grupo control en una batería de tests neuropsicológicos. Al comparar estos grupos con otro grupo de sujetos con diagnóstico de SIDA, aparecieron diferencias en varios de los tests administrados, siendo este último grupo el que mostró peores rendimientos.

VAN GORP y col. (52), compararon el rendimiento neuropsicológico entre grupos de diferentes diagnósticos. Los pacientes con SIDA rendían significativamente peor que los sujetos control seronegativos. El grupo diagnosticado de CAS obtenía resultados intermedios entre los otros dos grupos, pero las diferencias entre el grupo de CAS y el control no alcanzaban el nivel de significación estadística.

JANSSEN y col. (53) compararon el rendimiento en exploraciones neurológicas y neuropsicológicas entre grupos de sujetos seronegativos, seropositivos asintomáticos, con diagnóstico de CAS y sujetos seropositivos diagnosticados de síndrome de linfoadenopatía (SLA). Sólo se evidenciaron alteraciones neurológicas y neuropsicológicas en el grupo de pacientes diagnosticados de CAS.

Como vemos, si bien la implicación del SNC en estadíos avanzados de la infección por VIH, como el SIDA y el CAS parece actualmente bastante clara, no es así en los estadíos más precoces, antes de la aparición de inmunosupresión importante y otros síntomas médicos. Algunos estudios observan presencia de deterioro neuropsicológico moderado o leve en estadíos precoces (54, 44), mientras que otros no encuentran diferencias entre grupos seropositivos y seronegativos (55, 56, 51, 57, 58).

En cuanto a la metodología de exploración neuropsicológica, los instrumentos de **screening** de deterioro cognitivo, como **Mini-Mental State** (MMS), no parecen ser útiles para la detección de déficits asociados al VIH y al SIDA (59). Es necesaria la exploración mediante baterías de tests más extensas, que exploren funciones como el nivel intelectual global, la memoria, la fluídez verbal, el rendimiento psicomotor y el procesamiento de información, áreas en las que se han observado mayores alteraciones. Entre los diferentes tests utilizados, destaca el alto nivel de sensibilidad del Test del Trazo en la detección de deterioro asociado al VIH (60,61)

5. NECESIDAD DE LA EXPLORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN LOS PACIENTES ADICTOS A OPIÁCEOS

La incidencia de trastornos neuropsicológicos asociada al uso de sustancias, infección por VIH, SIDA, y otros factores asociados a las adicciones, hace aconsejable la evaluación de dichos trastornos en poblaciones de adictos a opiáceos y a otras drogas. Dicha evaluación, no sólo puede resultar útil en el diagnóstico y determinación de deterioro cognitivo en los trastornos mentales orgánicos asociados al uso de sustancias y al SIDA, sino que aporta información acerca del estado cognitivo de los pacientes y, por tanto, del grado de aprovechamiento de las técnicas psicoterapéuticas usadas en el tratamiento de la adicción.

En este sentido, son ilustrativos los ejemplos de MILLER cuando propone que: «la capacidad de un paciente para integrar «insights» dentro de patrones de conducta desadaptados en el pasado, será difícil si los déficits de memoria están interfiriendo en la recogida de información o entorpecen la consolidación de objetivos terapéuticos de sesión en sesión. Si existe deterioro en las capacidades de atención y concentración puede ser que un paciente nos parezca poco cooperativo o resistente, sobre todo si existen problemas de memoria o dificultades en el lenguaje, que puedan interferir en la comprensión verbal del material de trabajo.

Por lo demás, resulta aún más paradójico el paciente que parece poseer excelentes habilidades de lenguaje y razonamiento, pero que presenta un déficit en la capacidad de aplicación de estos recursos cognitivos a la comprensión y control de su propia conducta» (6).

6. CARACTERÍSTICAS DE LA EXPLORACIÓN NEUROPSICOLÓGICA EN PACIENTES ADICTOS A OPIÁCEOS

La evaluación neuropsicológica en pacientes adictos a opiáceos debe incluir inicialmente pruebas que evaluen el nivel intelectual global, así como una selección de pruebas sensibles al déficit neuropsicológico asociado al abuso de sustancias, valorando las diferentes funciones cognitivas que puedan verse alteradas por el mismo.

Es importante también recoger información acerca de otros factores relacionados con deterioro neuropsicológico, incluyendo:

a. Historia médica de desarrollo y de escolarización previa al inicio del consumo de drogas.
b. Historia médica de posibles alteraciones del SNC asociadas al consumo de tóxicos y al estilo de vida del paciente toxicómano: episodios de sobredosis, accidentes con traumatismo cráneal, malnutrición, etc.
c. Historia toxicológica del paciente.

Por último, es importante considerar el estado de intoxicación del sujeto, realizando la exploración neuropsicológica una vez que el sujeto haya superado el síndrome de abstinencia, cuyo efecto puede interferir en el rendimiento neuropsicológico. Asimismo, es aconsejable que el seguimiento de los aspectos neuropsicológicos se realice transcurrido un periodo mínimo de seis meses, con el fin de controlar la reversibilidad de los trastornos.

BIBLIOGRAFIA

1. Asociación Americana de Psiquiatría. Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales. (DSM-III-R). Masson,S.A., Barcelona,1988.
2. BRIDGE P, MIRSKY AF, GOODWIN FK. Psychological, Neuropsychiatric, and Substance Abuse Aspects of AIDS. Advances in Biochemical Psychofarmacology, 44. Raven Press, New York, 1988.

3. STRUB RL, BLACK FW. Organic Brain Syndromes: An Introduction to Neurobehavioral Disorders. Philadelphia, F.A. Davis Company, 1981.
4. LEZAK MD. Neuropsychological Assessment. New York, Oxford University Press, 1983.
5. CUTTING J. Specific Psychological deficits in alcoholism. British Journal of Psyquiatry, 133: 119-122, 1978.
6. MILLER L. Neuropsychological Assessment of Substance Abusers: review and Recomendations. Journal of Substance Abuse Treatment 2: 5-17, 1985.
7. MCCRADY BS, SMITH DE. Implications of Cognitive Impairment for the Treatment of Alcoholism. Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 10:145-149, 1986.
8. PARKER ES, NOBLE EP. Alcohol comsuption and cognitive functioning in social drinkers. Journal of Studies on Alcohol 38:1224-1232, 1977.
9. CARLIN AS, TRUPIN EW. The effect of long-term chronic marijuana use on neuropsychological functioning. International Journal of Addictions, 12:617-624, 1977.
10. SCHAEFFER J, ANDRYSIACK T & UNGERLEIDER JT. Cognition and long-term use of Ganja. Science, 213-465, 1981.
11. CAMPBELL A. EVANS M & THOMSON J. Cerebral atrophy in young cannabis smokers. Lancet, 1:219, 1971.
12. MENDHIRATTA SS, WIG NM & VERMA SK. Some psychological correlates of long-term heavy cannabis users. Brit. Jour. Psychiat., 132:482-486, 1978.
13. MCGLOTHLIN WH, ARNOLD DO & FREEDMAN DX. Organicity measures following repeated LSD ingestions. Archives of General Psychiatry, 21:704-709, 1969.
14. ACORD LD, BARKER DD. Hallucinogenic drugs and cerebral deficit. Journal of Nervous and Mental Disease. 156:281-283, 1973.
15. CARLIN AS. Neuropsychological consequences of drug abuse, En: I. Grant, K.H. Adams. (eds.) Neuropsychological Assessment of Neuropsyquiatric Disorders. New York, Oxford University Press, 478-498, 1986.
16. VOLKOW ND, MULLANI N, GOULD KL, ADLER S & KRAJEWSKY K. Cerebral Blood Flow in Chronic Cocaine Users: A study with Positron Emission Tomography. British Journal of Psychiatry 152:641-648, 1988.
17. BERRY GJ, HEATON RK & KIRBY MW. Neuropsychological deficits of chronic inhalant abusers, En: B. Rumac & A.Temple (eds.). Management of the poisoned patient. Princeton, Science Press, 9-31, 1977.
18. BERGMAN H, BORG S & HOLM L. Neuropsychological impairment and exclusive abuse of sedatives or hipnotics. Am. J. Psychiat. 137: 215-217, 1980.
19. VALBUENA A, HERNÁNDEZ DEL RÍO MJ & GARCÍA OLMOS AM. Las toxicomanías como factor de deterioro neuropsicologico.Psiquis, 10:23-29, 1985.
20. ADAMS K, RENNICK P & SCHOOFF K. Neuropsychological measurement of drug effects: Polydrug research. J. Psychedel. Drugs, 7:151-160, 1975.
21. KORIN H. Comparision of psychometric measures in psychiatric patients using heroin and others drugs. Journal of Abnormal Psychology, 83:208-212, 1974.
22. BRUHN P. MAAGE N. Intellectual and Neuropsychological functions in young men with heavy and long-term patterns of drug abuse. Am. j. Psyquiatry, 132: 397-401, 1975.
23. HILL SY, REYES RB, MIKHAEL M & AYRE F. A comparision of alcoholics and heroin abusers: Computerized transaxial tomography and neuropsychological functioning. Currents in Alcoholism, 5; 187-205, 1979.
24. GRANT I, REED R, ADAMS K & CARLIN A. Neuropsychological Function in Young Alcoholics and Polydrugs Abusers. Journal of Clinical Neuropsychology, 1: 39-47, 1979.
25. PEARSON J, RICHTER RW. Addiction to opiates: neurologics aspects. Intoxications of the Nervous System -Hand Book of Clinical Neurology, Vinkem & Bruyn, 37, North Holland Pub. co., 1979.
26. FIELDS FRJ, FULLERTON JR. The influence of heroin addiction on neuropsychological functioning. En: News letter for Reserarch in Mental Health and Behavioral Science, Washington D.C, Departament of Medicine and Surgery, Veterans Administration. 16:20-25, 1974.
27. GRANT I, MOHNS LL & MILLER M. A neuropsychological study of polydrug users. Archives of General psychiatry, 33:973-978, 1976.
28. GRANT I, JUDD LL. Neuropsychological and EEG disturbances in polydrug users. American Journal of Psyquiatry, 133:1039-1042, 1976.
29. GRANT I, ADAMS KM, CARLIN AS, RENNICK PM, JUDD LL & SCHOOFF K. The Collaborative Neuropsychological Study of Polidrug User. Archives of General Psychiatry, 35: 1063-1074, 1978a.
30. ROUNSAVILLE BJ, NOVELLY RA, KLEBER HD JONES C. Neuropsychological impairment in opiate addicts: Risk factors. En: R.B. Millman, P. Cushman & J.H. Lowison (eds.) Research developments in drug and alcohol use, Annals of the New York Academy of Sciences, New York, New York Academy of Sciences. 362:79-90, 1981.
31. ORTIZ T, DE ANTONIO MJ. Problematica Neuropsicologica del heroinómano. Psiquis, 274: 51-58, 1983.
32. BLANCO PICABÍA A, RODRÍGUEZ GONZÁLEZ JM. Aportaciones actuales del WAIS al estudio de los sujetos heroinómanos. Anales de Psiquiatría, 1,6:243-250, 1985.
33. GUERRA D, SOLE A, CAMI J & TOBEÑA A. Neuropsychological performance in opiate addicts after rapid detoxification. Drug and Alcohol Dependence, 20: 261-270, 1987.
34. ROUNSAVILLE BJ, JONES C, NOVELLY RA & KLEBER H. Neuropsychological functioning in opiate addicts. Journal of Nervous and Mental Disease, 170: 209-216, 1982.

35. Grant I, Adams KH, Carlin AS, Rennick PM, Judd LL, Schooff K & Reed R. Organic impairment in polydrug user: risk factors. American Journal of Psychiatry, 135:178-184, 1978b.
36. Grant I, Reed R. & Adams KM. Natural History of Alcohol and Drug-Related Brain Disorder: Implications for Neuropsychological Research. Journal of Clinical Neuropsycology, 2: 321-331, 1980.
37. Midder PA, Lewis JE. Neuropychological Assessment of Polydrug Abuse. En Drug Dependente Patients: Treatment and Research. R.J. Craig, S.L. Baker (eds.). Springfield, Charles C. Thomas. 221-234, 1982.
38. Clark GL, Vinters HV. Dementia and ataxia in a patient with AIDS (Clinicopathologic Conference). Western Journal of Medicine, 146:68-72, 1987.
39. Snider WD, Simpson DM, Nielson S. Neurological complications of Adquired Inmune Deficiency Syndrome: Analysis of 50 patients. Annals of Neurology, 14: 403-417, 1983.
40. Navia BA, Jordan BD, Price RW. The AIDS Dementia Complex: I. Clinical Features. Annals of Neurology, 9:517-524, 1986.
41. Price RW, Brew B, Sidtis J, Rosenblum M, Scheck AC, Cleary P. The brain in AIDS: Central nervous system HIV-I infection and AIDS dementia complex. Science, 239: 586-592, 1988.
42. Price RW, Sidtis J, Rosenblum M. The AIDS dementia complex: Some current questions. Annals of Neurology, 23 (Suppl.) S27-S33, 1988.
43. Coates TJ, Stall R, Mandel JS, Boccellari A, Sorensen JL, Morales EF, Morin SF, Wiley JA, McKusik L. AIDS: Psychosocial Research Agenda. Ann. of Behavioral medecine, 9:21-28, 1987.
44. Grant I, Atkinson H. Hesselinnk JR, Kennedy CJ , Richman DD, Spector SA, McCutchan JA. Evidence for early Central Nervous System involvement in the acquired inmunodeficiency syndrome (AIDS) and other Human Inmunodeficiency Virus (HiV) infections. Ann. of International Medecine, 107: 828-836, 1987.
45. Janssen RS, Saykin AJ, Cannon L. Neurological and neuropsychological manifestations of HIV-I infection: association with AIDS-related complex but not asymptomatic HIV-I. Ann. Neurol., 26: 592-600, 1989
46. Oms B, Arasanz C, Martí M, Minoves T, Salinas R, Olivella J. Manifestacions neurologiques en pacients amb serologia HIV+. Ann Med. (Barc.), 74:32,1988.
47. Alexius B, Wetterberg L, Saaf J. Examination of HIV-I infected patients with neuropsychological tests. Abstracts of the V International Conference on AIDS. Montreal, 1988.
48. Joffe RT, Rubinow DR, Squillace K. Neuropsyquiatric aspects of AIDS. Psychopharmalogical Bulletin, 22: 684-688, 1986.
49. Levy JK, Fernández F, Holms VF,Gagen M, Pirozzolo FJ. Verbal memory disturbance associated with HiV infection. Journal of Clinical an Experimental Neuropsychology. 9:45, 1987.
50. Rubinow DR, Berrettini CH, Brouwers P, Lane HC. Neuropsychiatric consequences of AIDS. Annals of Neurology, 23(Suppl.):S24-S26, 1988.
51. Tross S, Price RW, Navia B, Thaler HT, Gold J, Hirsch DA, Sidtis JJ. Neropsychological characterization of the AIDS dementia complex: A preliminary report. AIDS, 2:81-88, 1988.
52. Van Gorp WG, Miller EN, Satz P, Visscher B. Neuropsychological performance in HIV-I immunocompromised patiens: A preliminary report. Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology, 11:763-773, 1989.
53. Jansen RS, Sykin AJ, Kaplan JE, Spira TJ, Pinsky PF, Sprehn GC, Hoffman JC, Mayer WB, Schonberg LB. Neuroogical Symptoms and Neuropsychological Abnomalities in Lymphadenopaty Syndrome. Annals of Neurology, 23 (SUPPL.), 17-18, 1988.
54. Collier AC, Coombs R, Longstreth W, Claypoole K, White D, Marivella K, Bahls F, Murphy V, Gerlach R, Handsfield H. Neurologic and neuropsychologicl manifestations of early HIV infection. Paper presented at the Fourth Annual International AIDS Conference, Stockholm, Sweden, June 1988.
55. Selnes OA, Miller EN, Becker JT, Cohen BA, McArthur JC, Visscher B, Gordon B, Satz P, Ginzburg HM, Polk BF. Normal neuropshychological performance in healthy HIV-I infected homosexual men: The Multicenter AIDS Cohort Study (MACS). Paper presented at the Fourth International Conference on AIDS. Stockholm, Sweden, June 1988.
56. O'Dowd MA, McKegney FP, Selwyn PA, Drucker E, Feiner C, Friedland GH. Comparision of neuropsychologic function in HIV seropositive and seronegative intravenous drog abusers in a methadone maintenance program. Paper presented at the Fourth International Conference on AIDS. Stockholm, Sweden, June 1988.
57. Goethe K, Mitchell J, Marshall D, Leger D. Neuropsychological functioning in HIV patients. Paper presented at the Fourth International Conference on AIDS. Stockholm, Sweden, June 1988.
58. Catalan J, Klimes I, Bond A, Garrod A, Day A, Rizza C. Psychosocial and neuropsychiatric assessment of hemophiliacs with HIV infection: Controlled investigation. Paper presented at thr Fourth Annual International AIDS Conference, Stockholm, Sweden, June 1988.
59. McArthur JC. Neurologic Manifestations of AIDS. Medecine, 66: 407-437, 1987.
60. Fernández F, Adams F, Levy JK, Holmes VF, Neidhart M, Mansell PWA. Cognitive impairment due to AIDS- related complex and its response to psychoestimulants. Psychomatics, 29: 38-46, 1988.
61. Schaerf FW, Schlaepfer T, Folstein MF, McArthur J. Assessment of AIDS-Dementia: Utility of Mini-Mental and Trailmaking. Abstracts of the International Conference on AIDS.Stockholm, 1988.

24. DETERMINACIÓN ANALÍTICA DE OPIÁCEOS: Necesidad de colaboración entre el laboratorio de bioquímica y la unidad de desintoxicación

J. M.ª QUERALTO.

1. INTRODUCCIÓN. ANÁLISIS DE DROGAS Y METABOLITOS

La finalidad de las determinaciones analíticas de drogas de abuso es confirmar o descartar, con absoluta seguridad, la presencia de xenobióticos para así verificar el consumo o no de tales sustancias. Para lograr estos resultados seguros, el laboratorio clínico utiliza una serie de recursos humanos, económicos y técnicos. Según el destino de las determinaciones analíticas: médico (clínico y de rehabilitación) o legal (laboral o forense), deberá ponerse un énfasis especial en la organización de la prestación de este tipo de servicios.

En la práctica clínica las determinaciones de drogas de abuso se realizan para diagnosticar intoxicaciones agudas (1), para confirmar la abstinencia o para verificar el consumo de drogas en pacientes incluidos en programas terapéuticos, manteniéndose así un contacto más estrecho con el equipo terapéutico y finalmente monitorizar el cumplimiento terapéutico en programas como, por ejemplo, el mantenimiento con metadona (2).

La trascendencia del objetivo que se pretende en la determinación de drogas de abuso es evidente: en el caso de una intoxicación es razonable buscar concentración de sustancia del orden de micromoles por litro de orina (miligramos por litro). En casos de consumo habitual, es razonable esperar concentraciones del orden de nanomoles/litro de orina (microgramos por litro). Las implicaciones técnicas que estas magnitudes implican son fáciles de imaginar: la sensibilidad de los métodos dise-

ñados para la detección de sobredosis, como la cromatografía en capa fina, puede no ser adecuada para la detección del consumo ocasional.

Debe tenerse en cuenta que la determinación de drogas de abuso pretende poner de manifiesto el consumo reciente de drogas, pero no permiten establecer si una persona, en el momento que se obtuvo el espécimen, estaba bajo la influencia de dichas drogas. Tampoco permiten establecer si el individuo es adicto a estas sustancias ni establecer una distinción entre su consumo ocasional o regular.

1.1. «Screening»

Una prueba de *screening* es un procedimiento analítico designado para investigar la presencia de una droga o sus metabolitos en un conjunto grande de individuos sin que exista ninguna presunción previa de que alguno de estos individuos haya consumido tal droga.

1.2. Especímenes

El espécimen biológico ideal para la realización de estudios toxicológicos es la sangre. Las concentraciones sanguíneas son los valores más indicativos en situaciones de sobredosis. Sin embargo la cantidad de sustancias interferentes hacen que se utilice el plasma o suero como alternativa. No obstante, debe tenerse en cuenta el reparto de los fármacos o drogas entre hematíes y plasma antes de optar por analizar éste último.

Sin embargo, por lo general, para el estudio analítico de opiáceos se utilizan especímenes de orina. La orina presenta varias ventajas: en primer lugar drogas y metabolitos se encuentran en concentraciones superiores a las plasmáticas, que pueden alcanzar hasta 100 veces la concentración plasmática, lo que facilita la determinación analítica; en segundo lugar el tiempo de permanencia en orina es mucho más prolongado que en sangre; por último la obtención de orina es un procedimiento sencillo y no invasivo como la extracción de plasma. Además, la orina está prácticamente libre de proteínas y por supuesto de hematíes, evitándose así los problemas de separación.

2. MÉTODOS ANALÍTICOS

Para la determinación de drogas de abuso en especímenes biológicos se han desarrollado métodos que utilizan prácticamente todo el abanico de posibilidades analíticas. En la actualidad la mayor parte de métodos analíticos utilizados pueden clasificarse como métodos cromatográficos y métodos inmunológicos.

2.1. Métodos cromatográficos

La cromatografía es un método analítico consistente en la separación de los componentes que integran una mezcla compleja y su posterior identificación y cuantificación. La muestra se desplaza en una denominada «fase móvil» de modo que los distintos componentes interaccionan con una «fase estacionaria» según sus propiedades químicas. Cuanto más intensa sea esta interacción, más se prolonga su permanencia en el soporte físico de la fase estacionaria y viceversa, cuando menos intensa sea la interacción, antes aparecerá el compuesto.

Previa a la etapa cromatográfica debe procederse a una extracción de la droga a analizar. La finalidad es doble: eliminar sustancias contaminantes y concentrar la droga. Además de la extracción por reparto en medio líquido, existen otras formas, verdaderas cromatografías previas, como es la absorción en Amberlita XAD-2 (3).

2.1.1. En la llamada **cromatografía en capa fina**, una mezcla de líquidos migra por capilaridad en una superficie. La intesidad de la interacción establece la longitud de la carrera efectuada por cada droga. Utilizando una iluminación ultravioleta puede visualizarse cada compuesto. Alternativamente, se puede someter a vapores de iodo, a una solución de iodoplatinato o de ninhidrina para poner en evidencia las diferentes sustancias separadas. La longitud de la migración junto al aspecto de la sustancia permiten la identificación. Recientemente se han desarrollado comercialmente sistemas rápidos y estandarizados de fácil utilización, destinados a la detección de intoxicaciones en general (4).

2.1.2. La **cromatografía de gases** es un método tanto cualitativo como cuantitativo que utiliza un gas inerte para transportar los componentes en forma de vapor, a través de una columna que contiene la fase estacionaria. Consigue límites de detección del orden de 3,0 nmol/L (5). Para lograr una vaporización óptima, los opiáceos son previamente derivados, por ejemplo con trimetilsililimidazol. La detección se hace mediante la ionización del aire entre dos electrodos con una llama, de modo que al aparecer la molécula se cierra el circuito y se produce una señal eléctrica (6). Alternativamente se han utilizado otros detectores más selectivos (7). El acoplamiento de la cromatografía de gases a un detector basado en la espectrometría de masas constituye el método más sensible y específico para la identificación y cuantificación de opiáceos (8).

2.1.3. En la **cromatografía líquida de alta presión**, una bomba empuja una mezcla de solventes, la fase móvil, en cuyo flujo se ha introducido la muestra a analizar a través de una columna que contiene en lecho inerte una fase estacionaria. La identificación de los sucesivos componentes de la mezcla una vez separados se hace utilizando diferentes técnicas analíticas: espectrometría de absorción molecular, espectrometría de fluorescencia (9), amperiometría (10),

coulombimetría, espectrometría de masas (11), etc. Se han conseguido límites de detección análogos a la cromatografía de gases utilizando detectores electroquímicos, mientras que con un detector ultravioleta se alcanza a detectar del orden de hasta 0,6 μmol/L.

2.2. Inmunoanálisis

Los inmunoanálisis son determinaciones analíticas que utilizan anticuerpos para detectar la presencia de drogas de abuso o sus metabolitos en los líquidos biólogicos. La forma de detectar la cantidad de droga existente establece las diferencias entre los inmunoanálisis. En general se trata de métodos que permiten una rápida identificación de la presencia de drogas de abuso de forma altamente sensible y que no requieren pretratamiento de la muestra como extracción o hidrólisis. La especificidad del análisis está determinada por el anticuerpo utilizado. En las determinaciones de *screening* será conveniente un anticuerpo específico del grupo farmacológico, que identifique p. ej., la sustancia original (morfina), metabolitos (hidromorfona) y los conjugados inactivos (3-O-glucuronatos). Esta circunstancia hace que el análisis sea más sensible porque la cantidad de glucuronoconjugados en orina es mucho mayor que la cantidad de droga original y metabolitos.

La reactividad cruzada es un posible inconveniente de los inmunoanálisis: otros opiáceos, como codeína y dextrometorfano pueden ser reconocidos por el anticuerpo y dar un resultado positivo. En la tabla 1 se presentan algunas de las reactividades cruzadas en inmunoensayos comerciales.

Tabla 1

Límite máximo aproximado de tiempo en que es posible detectar una droga desde que ha sido administrada.

Droga	Ventana de detección estimada
Morfina, codeína	3 días
Meperidina	2 dias
Anfetamina	3 días
Barbitúricos de acción corta o intermedia	3 días
Fenobarbital	2 semanas
Benzodiacepinas	2 días
Cannabinoides	4 semanas
Cocaína	3 días
Etanol	1 día

El fundamento de los inmunoensayos está en la competencia que se establece por los lugares de unión de un anticuerpo entre una droga marcada y la droga presente en la muestra.

2.2.1. En el **enzimoinmunoanálisis homogéneo** (Emit) (12), los anticuerpos se unen específicamente a las moléculas frente a las que han sido producidos. El resto de anticuerpos lo hacen con droga unida (marcada) con una enzima la glucosa-6-fosfato deshidrogenasa. Cuanto más sustancia exista en el espécimen a analizar, menos anticuerpo dejará libre para unir sustancia marcada y mayor respuesta (reacción enzimática: producción de NADH) se observará. Puesto que para la cuantificación de la cantidad de antígeno del problema que se halla unido al anticuerpo no es necesaria la separación del complejo antigeno-marcado-anticuerpo de las moléculas de antígeno-marcado libres, se califica de «inmunoanálisis homogéneo».

2.2.2. En el **inmunoanálisis de polarización de fluorescencia** (FPIA) el trazador, la fluoresceína, es capaz de absorber y emitir luz polarizada. La molécula marcada con fluoresceína unida al anticuerpo constituye un complejo de tamaño enorme en proporción a la pequeña molécula de droga marcada. La vibración de las moléculas grandes es más lenta y la polarización que se observa es tanto mayor cuanto más droga marcada unida a anticuerpos exista en el medio de reacción.

2.2.3. En el **radioinmunoanálisis** , la droga marcada lo ha sido con un isótopo (usualmente ^{3}H o ^{125}I) capaces de ser detectadas por centelleo líquido o por un contador de centelleo gamma. Exige que la droga no unida sea separada de la droga unida al anticuerpo, mediante un segundo anticuerpo, precipitación salina o carbón activado (13, 14).

2.3. Otros métodos: espectrofluorímetría

La oxidación de los opiáceos con ferrocianuro potásico (K_3 $Fe(CN)_6$) produce un producto fluorescente cuyo máximo de absorción es 250 nm y de emisión a 440 nm. Se trata de un método inespecífico y cualitativo (15).

3. INTERPRETACIÓN DE LOS RESULTADOS

Siempre debe tenerse presente que por más preciso y exacto que sea un método analítico, no sirve de nada si los resultados no son correctamente interpretados. Para una interpretación adecuada de un resultado toxicológico debe tenerse en cuenta la farmacocinética o toxicocinética de los productos administrados, las prestaciones y limitaciones de los métodos analíticos, así como la estadística o experiencia de los resultados en otros casos similares.

3.1. Ventanas de detección

Los factores que determinan el tiempo en el que una determinada droga de abuso o sus metabolitos son detectables en orina son varios y corresponden a las variables toxicocinéticas de esta droga. La dosis y la frecuencia con que es administrada, así como el período de tiempo transcurrido entre la administración y la determinación analítica son los más importantes. Debe tenerse presente la gran variabilidad interindividual en lo que hace referencia a la detectabilidad de las drogas en orina. No obstante, en la tabla 2 se presenta un listado de las «ventanas» estimadas de detectabilidad de diversas drogas de abuso.

Tabla 2

Concentraciones en mg/L a partir de las cuales se obtienen resultados positivos en EMIT (Syva Company). Reactividad cruzada (en %) para opláceos y metabolitos del inmunoensayo de polarización fluorescente, FPIA (ADx System, Abbott Laboratories).
(*) Intervalo en que varía tras la adición de 1000 a 100 mg/L de sustancia.

	EMIT	FPIA
Codeína	1,0	120
Glucuronato de morfina	3,0	40
Hidromorfona	3,0	33 a 100 (*)
Levalorfan	10,0	12 a 50 (*)
Morfina	0,3	100
Oxicodona	50	00 a 25 (*)

3.2. Valor discriminante

Se entiende por valor discriminante («cut off») aquella concentración de sustancia por encima de la cual se considera la determinación «positiva» y por debajo de la cual se informará como «negativa». En la situación ideal establece una separación total entre los resultados observados en individuos que han consumido droga y los resultados observados en individuos que no lo han hecho. Algunos fabricantes acompañan a este valor de una «probabilidad» o grado de confianza. Se trata de un valor estadístico que indica la fracción de veces en que si se repitiera la experiencia se obtendía como mínimo el mismo resultado, es decir la misma separación de poblaciones.

3.3. Falsos postivos y falsos negativos

Un falso positivo es un resultado analítico que indica la presencia de una droga o sus metabolitos en un espécimen que no los contiene. Un falso negativo es un resultado analítico que no detecta una droga o sus metabolitos existente en un espécimen.

4. CONFIRMACIÓN DE RESULTADOS

4.1. Análisis de confirmación

Un análisis de confirmación es una determinación analítica realizada en un espécimen que ha resultado positivo en una determinación de «screening» y que hasta que no se produce tal comprobación, es considerado como «presunto positivo». Cuando una grave decisión clínica, laboral o forense, depende del resultado analítico debe ser confirmado de forma sistemática. El resultado de la comprobación establecerá el dictamen definitivo de la investigación bioquímica.

4.2. Métodos de confirmación

La técnica analítica utilizada como confirmación debe basarse en un principio analítico diferente del principio analítico en que se basaba la prueba de *screening*. El método analítico de confirmación debe ser especialmente específico y exacto. Generalmente se acepta que la cromatografía de gases con detección basada en la espectrometría de masas es el método analítico más sensible, específico y exacto disponible en la actualidad (16). Ciertamente se trata de una tecnología sofisticada, que requiere personal adiestrado, equipos costosos y, por tanto, disponible en pocos laboratorios, pero con gran probabilidad su utilización se extenderá en un futuro inmediato.

5. CONTROL DE CALIDAD

El control estadístico de calidad es un procedimiento rutinario del laboratorio de bioquímica desde los años cincuenta. Su finalidad es garantizar la fiabilidad de los resultados analíticos dentro de un intervalo de confianza. Se basa en la validación de una serie analítica en función de los resultados obtenidos en unos especímenes de control incluidos en cada serie analítica. En la calidad analítica se distinguen dos características fundamentales: la precisión o capacidad de reproducir los mismos resultados en los mismos especímenes; y la exactitud o capacidad de obtener el resultado cierto de un espécimen. La precisión se controla utilizando programas «internos», desarrollados y evaluados en el propio laboratorio, mientras que la exactitud se controla esencialmente utilizando material de referencia o a través de programas «externos» (17).

6. PROCEDIMIENTO GENERAL: CADENA DE CUSTODIA

La obtención de especímenes, la realización de análisis de drogas de abuso y la comunicación de los resultados son unos procedimientos delicados y que implican a diversos individuos. El procedimiento de conducción del espécimen al laboratorio donde se realiza el análisis se denomina «cadena de custodia» (18).

La cadena de custodia se inicia en el lugar y en el instante en que se obtiene el especimen. El primer eslabón es la persona que tiene a su cargo la supervisión de la recogida de dicho especímen, siendo el responsable de cumplimentar el cuestionario que contiene los datos del individuo, de evitar cualquier manipulación del contenidor del espécimen, de que tal espécimen corresponda al individuo sometido a investigación, de la rotulación y precintado del contenidor y, en caso de que deba ser enviado fuera de la institución del embalaje, precinto y facturación del espécimen.

El transporte hasta el laboratorio constituye el segundo eslabón de la cadena de custodia. Implica el control de envío mediante un albarán y un acuse de recibo del laboratorio, así como la certificación de que no ha sido posible manipular, extraviar o sustituir el espécimen durante este transporte al laboratorio.

Una vez en el laboratorio, los especímenes destinados al análisis de drogas de abuso deben almacenarse hasta el momento del análisis en un espacio seguro, al que sólo accederán un número limitado de personas autorizadas. Durante el proceso analítico deberán documentarse escrupulosamente las manipulaciones preinstrumentales. Durante esta fase deberá controlarse igualmente el acceso de personal ajeno al análisis de drogas de abuso.

El procedimiento analítico debe estar suficentemente documentado, así como los procedimientos de control utilizados en cada serie analítica, de modo que puedan ser revisados cuando sea oportuno. Cuando los especímenes cuyo resultado haya sido positivos deban ser sometidos a verificación, deberán ser almacenados y tratados con las mismas o mayores medidas de seguridad si cabe.

Una vez realizado el procedimiento analítico, los informes analíticos deberán ser comunicados utilizando también un procedimiento seguro que impida la manipulación o extravío del informe. En el laboratorio, las protocolos de trabajo y las copias de los informes deberán constituir un registro que deberá ser guardado en un lugar seguro al que sólo accederá personal autorizado, para que pueda ser revisado en cualquier momento.

BIBLIOGRAFIA

1. Hepler BR, Sutheimer CA, Sunshine I. The role of the toxicology laboratory in emergency medicine. II. Study of an integrated approach. Clin Toxicol, 22: 503-528, 1984-1985.
2. San L. Interpretation of results in clinical practice. I st International Symposium «Current issues on drugs of abuse testing». LLoret de Mar, España, Marzo 1990.

3. Bastos ML, Jukofsky D, Mule SJ. Routine identification of drugs in human urine. III. Differential elution of the XAD-2 resin. J Chromatogr, 81: 93-98, 1973.
4. Michaud JD, Jones DW. TLC for broad spectrum drug detection. Am Lab, 12: 104-107, 1980.
5. Nakamura GR, Way EL. Determination of morphine and codeine in post mortem samples. Anal Chem, 47: 775-778, 1975.
6. Yeh SY, Mcquinn RL. GLC determination of heroin and its metabolites in human urine. J Pharm Sci, 64: 1237-1239, 1975.
7. Nicolau G, Van Lear G, Kaul B, Davidow B. Determination of morphine by electron-capture gas-liquid chromatography. Clin Chem, 23: 1640-1643, 1977.
8. Saady JJ, Narasimhachari N, Blanke R. Rapid simultaneous quantification of morphine, codeine and hidromorphone by GC/MS. J Anal Toxicol, 6: 235-237, 1982.
9. Tagliaro F, Frigerio A, Dorizzi R, Lubli G, Marigo M. Liquid chromatography with pre-column dansyl derivatisation and fluorimetric detection applied to the assay of morphine in biological samples. J Chromatogr, 330: 323-331, 1985.
10. Vandenberghe H, Mcleod SM, Shinyanga H, Soldin SJ. Analysis of morphine in serum by high performance liquid chromatography with amperometric detection. Ther Drug Mon, 4: 307-314, 1982.
11. Gelpí E. Analytical reliability: introduction to analytical methods. I st International Symposium «Current issues on drugs of abuse testing». LLoret de Mar, España, Marzo 1990.
12. Rubenstein KE, Schneider RS, Ullman EF. «Homogeneous enzyme immunoassay. A new immunochemical technique. Biochem Biophys Res Commun, 47: 846-851, 1972.
13. Spector S. Quantitative determination of morphine in serum by radioimmunoassay. J Pharmacol Exp Ther, 178: 253-258, 1971.
14. Steiner M, Spratt JL. Solid phase radioimmunoassay for morphine with use of an affinity-purified morphine antibody. Clin Chem, 24: 339-342, 1978.
15. Kupferberg H, Burkhalter A, Way EL. A sensitive fluorimetric assay for morphine in plasma and brain. J Pharmacol Exp Ther, 145: 247-251, 1964.
16. National Institute ON Drug Abuse. Urine testing for drug abuse. Research Monograph 73, 35-38, 1986.
17. Büttner J, Borth R, Boutwell JH, BROUGHTON PMG. International Federation of Clinical Chemistry. Committee on Standards. Expert Panel on Nomenclature and Principles of Quality Control. Provisional recommendation on quality control in clinical chemistry. I. General principles and nomenclature. Clin Chem, 22: 532-537, 1976.
18. Willette RE. Chain of custody. I st International Symposium «Current issues on drugs of abuse testing». LLoret de Mar, España, Marzo 1990.