

**PRESCRIPCIÓN CONJUNTA DE  
HEROÍNA**

**DOS ENSAYOS CLÍNICOS  
ALEATORIZADOS**

COMITÉ CENTRAL PARA EL TRATAMIENTO DE ADICTOS A LA  
HEROÍNA

## **INDICE**

<b>PRESENTACIÓN DEL INFORME .....</b>	<b>8</b>
<b>AUTORES.....</b>	<b>11</b>
<b>NOTA PARA EL LECTOR.....</b>	<b>12</b>
<b>PARTE I INTRODUCCIÓN .....</b>	<b>13</b>
<b>CAPITULO 1. Antecedentes, Justificación Teórica y Objetivos del Estudio .....</b>	<b>14</b>
1.1 Introducción .....	14
1.2 Normas de buena práctica clínica.....	15
1.3 Consumo ilegal de heroína en los Países Bajos.....	16
1.4 Tratamiento con metadona en los Países Bajos.....	18
1.5 Prescripción de opiáceos distintos a la metadona administrada por vía oral en los Países Bajos.....	22
1.6 Eficacia de las prescripciones médicas de heroína.....	24
1.7 Justificación teórica del estudio.....	28
1.8 Objetivos del estudio.....	29
<b>PARTE II MATERIALES Y MÉTODOS.....</b>	<b>31</b>
<b>CAPITULO 2. Materiales y métodos .....</b>	<b>32</b>
2.1 Población del estudio .....	32
2.1.1 Población meta.....	32
2.1.2 Criterios de selección .....	33
2.1.3 Procedimiento de selección y reclutamiento.....	36
2.2 Métodos.....	39
2.2.1 Ensayo clínico aleatorizado .....	39
2.2.2 Ensayos individuales de heroína inyectable y heroína por vía inhalada .....	41
2.2.3 Análisis ciego.....	41
2.2.4 Aleatorización .....	42
2.3 Estudio multicentro.....	43
2.4 Fases del estudio.....	44
2.5 Ética, consentimiento informado y remuneración .....	44
2.6 No adherencia al protocolo.....	45
2.7 Organización y responsabilidades.....	46
2.8 Medicación y Tratamiento del Estudio .....	48
2.8.1 Objetivo del tratamiento .....	48
2.8.2 Medicamentos prescritos .....	49
2.8.3 Suministros del estudio y responsabilidad ante las drogas.....	51
2.8.4 Interrupción de la prescripción conjunta de heroína.....	52

2.8.5 Tratamientos concurrentes .....	52
2.8.6 Unidades de tratamiento y procedimientos de dispensación .....	53
<b>2.9 Evaluaciones</b> .....	<b>54</b>
2.9.1 Instrumentos y mediciones de los resultados .....	54
2.9.2 Temporización de las evaluaciones .....	58
2.9.3 Medición principal de resultados.....	59
<b>2.10 Documentación de aspectos relacionados con la seguridad y el orden público</b> .....	<b>60</b>
2.10.1 Eventos adversos y eventos adversos graves/inesperados.....	60
2.10.2 Orden público y seguridad.....	62
<b>2.11 Control de calidad de los datos</b> .....	<b>63</b>
<b>CAPITULO 3. Análisis de Datos</b> .....	<b>66</b>
3.1 Cálculo del tamaño de la muestra.....	66
3.2 Análisis estadístico de la cuestión principal del estudio .....	66
3.2.1 Hipótesis nula .....	66
3.2.2 Momentos de evaluación principales .....	67
3.2.3 Población de estudio del análisis principal .....	67
3.2.4 Ausencia de evaluaciones finales.....	68
3.2.5 Solidez de los resultados .....	68
3.2.6 Análisis preliminares de la validez de los resultados.....	69
3.2.7 Modelo de análisis y programa estadístico .....	69
3.2.8 Verificación de los datos del autoinforme.....	70
3.3 Análisis estadístico de las cuestiones secundarias del estudio.....	73
3.4 Análisis complementarios.....	74
<b>CAPITULO 4. Enmiendas del Protocolo</b> .....	<b>76</b>
<b>PARTE IIIA RESULTADOS DEL ESTUDIO: ENSAYO CON HEROÍNA INYECTABLE</b> .....	<b>78</b>
<b>CAPITULO 5A. Proceso de Selección de los Pacientes</b> .....	<b>79</b>
5A.1 Procedimiento de selección.....	80
5A.2 Participación en el tratamiento y finalización del mismo.....	83
5A.3 Adherencia durante las evaluaciones bimensuales.....	85
<b>CAPITULO 6A. Características de la Población del Estudio en la Situación Inicial</b> .....	<b>87</b>
6A.1 Población a la que iba dirigido el tratamiento .....	87
6A.1.1 Características iniciales .....	87
6A.1.2 Perfiles de inclusión .....	91
6A.1.3 Comparación entre los grupos de tratamiento .....	92
6A.1.4 Características iniciales en los seis centros del estudio.....	92
6A.1.5 Comparación entre las poblaciones del estudio de los ensayos con heroína.....	93
6A.2 Pacientes que finalizaron el tratamiento.....	93

<b>CAPITULO 7A. Eficacia del Tratamiento con Prescripción Conjunta de Heroína Inyectable frente a la del Tratamiento con sólo Metadona oral</b> .....	94
7A.1 Respuesta al tratamiento después de 12 meses.....	94
7A.1.1 Respuesta al tratamiento después de 12 meses de la población a la que iba .....	94
7A.1.2 Respuesta al tratamiento después de 12 meses entre los pacientes que lo finalizaron .....	97
7A.2 Respuesta al tratamiento después de seis meses .....	98
7A.3 Análisis exploratorios de la eficacia.....	100
7A.3.1 Mejoras y deterioros como componentes del resultado del tratamiento.....	100
7A.3.2 Respuesta en evaluaciones posteriores .....	100
7A.3.3 Contribución relativa de las áreas de resultados a la respuesta.....	101
7A.3.4 Respuesta continua.....	105
7A.3.5 Pacientes que dejaron de cumplir los umbrales de inclusión del ensayo.....	106
7A.4 Consecuencias de la interrupción del tratamiento con prescripción conjunta de heroína .....	108

<b>CAPITULO 8A. Seguridad del Tratamiento con Prescripción Conjunta de Heroína Inyectable</b> .....	110
8A.1 Tema central de la evaluación .....	110
8A.2 Eventos adversos graves en la fase de tratamiento experimental del ensayo .....	110
8A.3 Sobredosis por drogas, psicosis y convulsiones durante la fase experimental .....	112
8A.4 AEG, sobredosis por drogas, psicosis y convulsiones tras la interrupción del tratamiento con prescripción conjunta de heroína .....	114

## **PARTE IIIB RESULTADOS DEL ESTUDIO CON HEROINA POR VIA INHALADA .....**

**116**

<b>CAPITULO 5B. Proceso de Selección de los Pacientes</b> .....	117
5B.1 Procedimiento de selección.....	118
5B.2 Participación en el tratamiento y finalización del mismo.....	121
5B.3 Adherencia durante las evaluaciones bimensuales.....	123

<b>CAPITULO 6B. Características de la Población al Inicio del Estudio</b> .....	125
6B.1 Población a la que iba dirigido el tratamiento .....	125
6B.1.1 Características iniciales.....	125
6B.1.2 Perfiles de inclusión .....	129
6B.1.3 Comparación entre los grupos de tratamiento.....	130
6B.1.4 Características iniciales en los seis centros del estudio.....	130
6B.1.5 Comparación entre las poblaciones del estudio de los ensayos con heroína inyectable e inhalada.....	131
6B.2 Pacientes que finalizaron el tratamiento.....	132

<b>CAPITULO 7B. Eficacia del Tratamiento con Prescripción Conjunta de Heroína Inhalada frente a la del Tratamiento con sólo Metadona.....</b>	<b>134</b>
7B.1 Respuesta al tratamiento después de 12 meses.....	134
7B.1.1 Respuesta al tratamiento después de 12 meses de la población a la que iba dirigido .....	134
7B.1.2 Respuesta al tratamiento después de 12 meses entre los pacientes que lo finalizaron .....	137
7B.2 Respuesta al tratamiento después de seis meses .....	138
7B.3 Análisis exploratorios de la eficacia.....	141
7B.3.1 Mejoras y deterioros como componentes del resultado del tratamiento.....	141
7B.3.2 Respuesta durante las evaluaciones posteriores .....	142
7B.3.3 Contribución relativa de las áreas de resultados a la respuesta.....	143
7B.3.4 Respuesta continua.....	147
7B.3.5 Pacientes que dejaron de cumplir los umbrales de inclusión del ensayo.....	148
7B.3.6 Falta de información acerca del consumo de drogas ilegales y los efectos del tratamiento .....	149
7B.4 Consecuencias de la interrupción del tratamiento con prescripción conjunta de heroína .....	151
<b>CAPITULO 8B. Seguridad del Tratamiento con Prescripción Conjunta de Heroína Inhalada .....</b>	<b>153</b>
8B.1 Tema central de la evaluación .....	153
8B.2 Eventos adversos graves en la fase de tratamiento experimental del ensayo .....	153
8B.3 Sobredosis por drogas, psicosis y convulsiones durante la fase experimental .....	157
8B.4 EAG, sobredosis por drogas, psicosis y convulsiones después de la interrupción del tratamiento con prescripción conjunta de heroína .....	159
<b>PARTE IV VIABILIDAD DE LA PRESCRIPCION MEDICA DE HEROINA .....</b>	<b>160</b>
<b>CAPITULO 9. Orden Público y Seguridad .....</b>	<b>161</b>
9.1 Tema central de la evaluación.....	161
9.2 Eventos no atribuidos a pacientes considerados de forma individual .....	161
9.3 Eventos del ensayo con heroína inyectable .....	162
9.4 Eventos observados en el ensayo con heroína inhalada .....	164
<b>CAPITULO 10. Dermatitis de Contacto.....</b>	<b>167</b>
<b>CAPITULO 11. Costes de la Prescripción Médica Conjunta de Heroína.....</b>	<b>168</b>
<b>PARTE V CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.....</b>	<b>173</b>

<b>CAPITULO 12. Conclusiones</b> .....	174
<b>CAPITULO 13. Recomendaciones</b> .....	184
<b>PARTE VI REFERENCIAS</b> .....	189
<b>PARTE VII APENDICES</b> .....	198
<b>APENDICE 1 Decisión acerca de la constitución del Comité Central para el Tratamiento de Adictos a la Heroína</b> .....	199
<b>APENDICE 2 Decisión acerca de la reconstitución del Comité Central para el Tratamiento de Adictos a la Heroína</b> .....	200
<b>APENDICE 3 Miembros del Comité Central para el Tratamiento de Adictos a la Heroína y observadores y asesores del Comité Central para el Tratamiento de Adictos a la Heroína</b> .....	201
<b>APENDICE 4 Miembros de la Junta de Investigación Nacional del Comité Central para el Tratamiento de Adictos a la Heroína</b> .....	202
<b>APENDICE 5 Miembros del Comité de Seguridad Nacional y Miembros del Comité Nacional sobre Orden público y Seguridad</b> .....	203
<b>APENDICE 6 Asesores internacionales</b> .....	204
<b>APENDICE 7 Declaración del Comité de Seguridad Nacional</b> .....	205
<b>APENDICE 8 Declaración del Comité Nacional sobre Orden Público y Seguridad</b> .....	206
<b>APENDICE 9 Proyectos de investigación relacionados con el estudio</b> .....	207
<b>APENDICE 10 Publicaciones</b> .....	211

A la atención del Ministro de Salud, Bienestar y Deportes  
P.O. Box 20350  
2500 EJ La Haya  
Los Países Bajos

Utrecht, a 4 de febrero de 2002

Asunto: Presentación del informe

Su Excelencia,

El Comité Central para el Tratamiento de Adictos a la Heroína (CCBH, por sus siglas en holandés), constituido por usted, tiene como tarea informarle, de acuerdo con una investigación científica, acerca de los efectos deseados y no deseados de la prescripción médica de heroína a adictos a la heroína que son resistentes a los tratamientos actuales con objeto de mejorar su estado de salud y su función social. Asimismo, el comité deberá tener en cuenta los aspectos éticos de dicha administración y las consecuencias de una posible interrupción del tratamiento (Decree Centrale Commissie Behandeling Heroïneverslaafden 17 december 1996/nr. GVM/Vz/965074 y Decree hernieuwde instelling Centrale commissie behandeling heroïneverslaafden 26 september 2001/GVM/22/3937).

Me complace presentarle el primer informe del CCBH en el que se incluyen las siguientes conclusiones y recomendaciones. Se dispone de un resumen ejecutivo del informe en holandés y del informe completo en inglés. El contenido del informe se ha debatido con expertos internacionales que colaboran con el CCBH.

La investigación se llevó a cabo tras la creación de los protocolos y la aprobación de los mismos por el Comité Central de Ética Médica de los Países Bajos, gracias a la valiosa colaboración de las autoridades locales de seis ciudades de los Países Bajos. La investigación tuvo lugar en el período comprendido desde julio de 1998 hasta diciembre de 2001. De acuerdo al informe se puede concluir que la investigación se llevó a cabo sin complicaciones a pesar de la necesidad de realizarla con suma cautela y de los aspectos innovadores que supone una investigación acerca de la prescripción médica de heroína.

El CCBH concluye que en adictos crónicos a la heroína, resistentes a los tratamientos y que ya han recibido tratamiento con metadona, el tratamiento con heroína en combinación con metadona es más eficaz que la continuación del tratamiento con sólo metadona oral. Mediante esta terapia adicional con heroína los pacientes se pueden beneficiar del tratamiento en lo relativo a su estado de salud y a su función social. Esto se aplica tanto a la administración de heroína por vía intravenosa como a su administración por vía inhalada. En un determinado número de pacientes existe un indicador para la continuación del tratamiento. Esto se debe especialmente al hecho de que la interrupción de la prescripción de heroína, en la mayoría de los pacientes que se beneficiaron del tratamiento, tuvo como resultado un grave deterioro del estado de salud durante los dos primeros meses. La aparición de efectos no deseados relacionados con la salud de los pacientes y de problemas asociados con la gestión y el control durante el tratamiento fue relativamente escasa. Ésta fue también la conclusión del Comité de Seguridad Nacional y del Comité Nacional sobre Orden Público y Seguridad. Basándose en estos argumentos, el CCBH concluye que el tratamiento con heroína es viable, al menos en las condiciones descritas en los protocolos del CCBH. Los costes del tratamiento se presentan en el informe. El análisis costo-efectividad y costo-beneficio del tratamiento no está aún disponible. El CCBH concluye que la prescripción conjunta de heroína, bajo supervisión médica, puede constituir un complemento útil a las opciones de tratamientos existentes para adictos crónicos a la heroína.

El CCBH le aconseja que posibilite la prescripción de heroína en los Países Bajos para el tratamiento de los adictos crónicos a la heroína resistentes a los tratamientos, que reciben metadona como opción farmacoterapéutica de último recurso. Para ello se recomienda el registro de la heroína como medicamento (en ambas formas de administración). Se debe disponer de un adecuado control de calidad para la aplicación y ejecución del tratamiento. El CCBH hace hincapié en que el tratamiento mediante heroína sólo se podrá aplicar bajo condiciones rigurosas, lo que incluye un programa de tratamiento de mantenimiento con metadona accesible e innovador. Asimismo, el tratamiento se deberá supervisar y llevar a cabo en centros de tratamiento independientes que ofrezcan un tratamiento psicosocial y médico adecuado e innovador. La financiación del tratamiento es un asunto que merece atención. Dado que el futuro de las unidades de tratamiento actuales se está cuestionando, sería de agradecer una decisión a corto plazo. El CCBH está dispuesto a colaborar con usted en el desarrollo de estas recomendaciones.

Comité Central para el Tratamiento de Adictos a la Heroína,

Jan M. van Ree, Presidente



# **PRESCRIPCIÓN CONJUNTA DE HEROÍNA**

## **DOS ENSAYOS CLÍNICOS ALEATORIZADOS**

COMITÉ CENTRAL PARA EL TRATAMIENTO DE ADICTOS A LA  
HEROÍNA

Este informe ha sido elaborado por:

Wim van den Brink  
Vincent M. Hendriks  
Peter Blanken  
Ineke A. Huijsman  
Jan M. van Ree

© 2002 Por el Comité Central para el Tratamiento de Adictos a la Heroína (CCBH)  
Stratenum (quinta planta)  
Universiteitsweg 100  
3584 CG Utrecht  
Los Países Bajos

ISBN 90-806932-2-7  
NUGI 746

Este informe se encuentra también disponible en Internet en la siguiente dirección:  
[www.ccbh.nl](http://www.ccbh.nl)

Reservados todos los derechos. Se autoriza la reproducción total o parcial del presente informe siempre y cuando dicha reproducción no tenga fines comerciales y se mencione la fuente del informe.

## Nota para el lector

Este informe se divide en siete partes. Tras la introducción (parte I) y descripción de los materiales y métodos (parte II), la parte III se compone de dos secciones paralelas en las que se presentan por separado los resultados del ensayo relativos a la administración de heroína por vía intravenosa (parte IIIA) y la administración de heroína por vía inhalada (parte IIIB). Los números de los capítulos y los párrafos de la sección referente a la administración de heroína por vía intravenosa marcados con una "A", corresponden a los de la sección referente a la administración de heroína por vía inhalada marcados con una "B". Para permitir que el lector distinga con mayor claridad entre los dos ensayos, se ha colocado una marca distintiva en la esquina superior de las páginas correspondientes a la sección sobre la administración de heroína por vía intravenosa (marca verde corta) y a la sección correspondiente a la administración de heroína por vía inhalada (marca verde larga). En las partes siguientes se evalúa la viabilidad del tratamiento con heroína prescrita conjuntamente en relación a ambos ensayos combinados entre sí, (parte IV) y se formulan las conclusiones y las recomendaciones de la combinación de dichos ensayos (parte V). Por último, las partes VI y VII contienen las referencias y los apéndices, respectivamente.

# PARTE I

## INTRODUCCIÓN

# Capítulo 1

## Antecedentes, justificación teórica y objetivos del estudio

### 1.1 Introducción

En 1995 el Ministro holandés de Bienestar, Salud y Cultura solicitó información al Consejo de Salud de los Países Bajos acerca de la prescripción de heroína a adictos crónicos a la heroína, como tratamiento médico adicional para esta población, y acerca de las condiciones necesarias para que este tipo de tratamiento cumpla con las normas de buena práctica clínica (*good clinical practice*). En el informe presentado en respuesta a esta solicitud, el Comité de Intervenciones Médicas en Adictos a la Heroína del Consejo de Salud concluyó que la prescripción médica de heroína a pacientes adictos a la heroína podría tener efectos positivos sobre su condición física y mental, así como sobre su función social y conducta adictiva (Consejo de Salud de los Países Bajos, 1995). De acuerdo con el consejo, el tratamiento médico con heroína sería oportuno si éste puede avalarse con una investigación médica y científica sólida que establezca un equilibrio positivo entre los efectos beneficiosos y perjudiciales asociados a este tipo de tratamiento. Con objeto de obtener la información necesaria, el Consejo de Salud recomendó que se realizara un ensayo en los Países Bajos en el que participaran pacientes adictos a la heroína que no hubieran respondido (suficientemente) a las intervenciones médicas disponibles en la actualidad.

El gobierno adoptó la conclusión del Consejo de Salud y, de acuerdo con el parlamento holandés, decidió preparar y ejecutar el estudio propuesto (Ministerio de Salud, Bienestar y Deportes, 1995). En diciembre de 1996 el Ministro de Salud, Bienestar y Deportes constituyó el Comité Central para el Tratamiento de Adictos a la Heroína (CCBH), asignando a dicho comité la labor de desarrollar y llevar a cabo el estudio y de, más tarde, informar acerca de los efectos deseados y no deseados que resulten del tratamiento médico con heroína.

Tras amplios debates, el CCBH elaboró dos protocolos paralelos para el estudio de los efectos de la prescripción médica de heroína a adictos a la heroína severos y resistentes a los tratamientos actuales: un protocolo para la investigación de la eficacia de la heroína inyectada por vía intravenosa y otro para el ensayo sobre heroína inhalada. Asimismo, se redactaron por separado protocolos del estudio para la elaboración y la realización de pruebas de una forma de administración de heroína por vía inhalada estable y eficaz. Todos los protocolos se desarrollaron de conformidad con las normas internacionales de buena práctica clínica, con la legislación holandesa y con los estándares éticos de medicina que regulan la ejecución de las investigaciones médicas y científicas.

Posteriormente se enviaron los protocolos a diversos expertos internacionales en el campo de la investigación de la adicción, a fin de conocer sus opiniones. Asimismo, se llevó a cabo un intenso intercambio de puntos de vista y experiencias entre el CCBH y diversos miembros del equipo de investigación que participó en un estudio suizo de investigación del tratamiento médico con heroína. Por último tuvo lugar un amplio debate

con el Comité Central de Ética Médica de los Países Bajos. Los resultados de éstas y otras reuniones se incorporaron en la versión final de los protocolos del estudio (CCBH, 1997). En agosto de 1997 se presentaron los protocolos finales del estudio ante el Ministro de Salud, Bienestar y Deportes. De acuerdo con dichos protocolos se incluirían un total de 750 pacientes en el estudio que se llevaría a cabo en ocho unidades de tratamiento de seis ciudades holandesas. En septiembre de 1997 el parlamento de los Países Bajos aprobó un período de prueba de tres meses de duración durante el que se estudiaría a un total de 185 pacientes, de los cuales sólo 50 recibirían heroína. Tras el período de prueba de tres meses se ampliaría el estudio al número de pacientes deseado, si no se producían problemas médicos o de orden público inaceptables. En enero de 1998 la Junta Internacional para el Control de Narcóticos de las Naciones Unidas (INCB, por sus siglas en inglés) confirmó las estimaciones sobre las cantidades de heroína necesarias para la ejecución del estudio. En julio de 1998 se inauguraron las primeras unidades de tratamiento en Amsterdam y Rotterdam, ciudades éstas seleccionadas para la prueba. Tras una evaluación positiva del período de prueba por parte del Comité de Seguridad Nacional (LVC) (1998) y del Comité Nacional sobre Orden Público y Seguridad (LCB) (1998), el estudio se amplió al número de pacientes final durante el año 2000, con la participación de un total de ocho unidades de tratamiento en seis ciudades (CCBH, 1999a). La Tabla 1 ofrece un resumen de los acontecimientos y fechas de mayor relevancia del estudio.

Tabla 1. Acontecimientos y fechas del estudio

<i>Acontecimiento</i>	<i>Fecha</i>
- Divulgación del informe de recomendaciones del Consejo de Salud de Holanda.	Junio 1995
- Decisión del gobierno holandés de ejecutar el estudio.	Junio 1996
- Constitución del Comité Central para el tratamiento de adictos a la heroína.	Diciembre 1996
- Aprobación de los protocolos del estudio por el Comité Central de Ética Médica y presentación del protocolo final del estudio al Ministro de Salud.	Julio 1997
- Ratificación por el parlamento holandés de la decisión del gobierno de ejecutar el estudio.	Septiembre 1998
- Creación del Comité de Seguridad Nacional (LVC) y del Comité Nacional sobre Orden Público y Seguridad (LCB) por el Ministro de Salud.	Junio 1998
- Comienzo del estudio piloto en Amsterdam y Róterdam.	Julio 1998
- Evaluación positiva del estudio piloto por el CCBH, LVC y LCB.	Noviembre 1998
- Decisión del Consejo de Salud y del parlamento de continuar y ampliar el estudio.	Febrero 1999
- Ampliación del estudio a las ciudades de Groningen, Heerlen, La Haya y Utrecht y a las unidades de tratamiento secundarias de Ámsterdam y Róterdam.	Abril 2000

## 1.2 Normas de buena práctica clínica

En el informe consultivo el comité del Consejo de Salud hizo hincapié en el contexto médico en el que se ofrece la recomendación. Los médicos tienen la obligación de proporcionar a sus pacientes tratamientos personalizados que tengan como finalidad mejorar la condición médica de los mismos, partiendo de la base de que se han de evitar daños para la salud del paciente. De acuerdo con el Consejo de Salud se puede establecer la siguiente jerarquía de objetivos, en ocasiones con elementos en común, del tratamiento farmacológico de la adicción:

- Tratamiento de síntomas de intoxicación agudos.
- Logro de la abstinencia.
- Prevención de recaídas.
- Estabilización (reducción de daños y riesgos para la salud); paliación.

Dados estos objetivos y teniendo en cuenta que el tratamiento tiene como finalidad lograr una mejora del estado de salud de los pacientes y, como punto de partida, evitar perjuicios para la salud del paciente, el comité consideró una norma de buena práctica clínica en el contexto del tratamiento médico la prescripción por profesionales médicos de sustancias como la heroína. Además, las normas de buena práctica clínica, en un enfoque individual de los adictos como pacientes, tienen implicaciones para la salud pública y los profesionales médicos tienen una responsabilidad añadida en el área de la salud pública (Consejo de Salud, 1995).

De ahí que se realice, por un lado, una clara distinción entre los conceptos médicos de “prescripción” y “dispensación” y, por otro, de “administración gratuita”. Mientras los dos primeros conceptos hacen referencia a una situación en la que el profesional médico intenta curar al paciente o aliviar los síntomas o trastornos por medio de tratamiento o indicación facultativa, el último término hace referencia a la administración de sustancias a solicitud del paciente, sin necesidad de una indicación facultativa (Consejo de Salud, 1995). Dado el contexto médico de la recomendación, el comité del Consejo de Salud no se pronunció en lo relativo al debate público acerca de la legalización de la heroína.

### 1.3 Consumo ilegal de heroína en los Países Bajos

La heroína se introdujo como droga callejera en los Países Bajos en otoño de 1972. Durante los primeros años su consumo se limitaba a la población étnica holandesa y la forma de administración era principalmente mediante inyección intravenosa. Alrededor de 1975 tuvo lugar un rápido aumento del número de consumidores de heroína cuando Surinam, una antigua colonia holandesa del norte de Sudamérica, logró su independencia. Para entonces casi la mitad de la población de Surinam había emigrado a los Países Bajos, estableciéndose principalmente en Amsterdam, Rotterdam, La Haya y en otras áreas urbanas. Los surinameses jóvenes jugaron un papel primordial en el tráfico callejero de heroína de las grandes ciudades y gran parte de ellos se convirtieron en consumidores de heroína.

En este proceso, numerosos consumidores de heroína surinameses tenían su propia forma de administrarse la droga: por inhalación en lugar de inyección (Korf, 1995), mediante la técnica llamada "fumarse un chino" (chasing the dragon) o, revelando sus orígenes orientales o, dicho de otro modo, "chinarse", como se denomina comúnmente a esta técnica en los Países Bajos. “Fumar un chino” consiste en colocar la heroína en un trozo de papel de aluminio y calentarla con un encendedor por debajo. A continuación se inhala el humo de la heroína mediante un tubito. Originado en Hong Kong durante la década de los años 50, la técnica de “fumarse un chino” se extendió más tarde a otros países del sudeste asiático en los años 60 y 70 y a los Países Bajos a principios de los años 70, donde se generalizó su uso en los 80 no sólo entre los consumidores de heroína surinameses, sino también entre la población étnica de consumidores holandeses (Grund y Blanken, 1993; Strang et al., 1997). En la actualidad “fumarse un chino” se ha convertido

en una forma establecida de heroína autoadministrada no sólo en numerosos países asiáticos y en los Países Bajos, sino también en determinadas zonas de España (Andalucía entre otras) y en determinadas regiones del Reino Unido (como, por ejemplo, Londres) (Strang et al., 1997). En cuanto a los Países Bajos, los estudios epidemiológicos realizados en muestras de consumidores de heroína holandeses han indicado sistemáticamente que “fumarse un chino” ha sido la forma predominante de autoadministración de heroína durante los últimos 20 años (Cruts et al., 1997). Actualmente se estima que de un 75 a un 90% de los consumidores de heroína holandeses utilizan la inhalación como forma de administración exclusiva o predominante (IVV, 2000; NDM, 2001).

Desde la introducción de la heroína en los Países Bajos el número estimado de consumidores de heroína ha aumentado de 10.000 en 1977 a 20.000 en 1979 y a 30.000 en 1983 (Schreuder y Broex, 1998). Desde 1984 el número total de adictos a la heroína de los Países Bajos parece haberse estabilizado, con una posible disminución durante los últimos años (Hoekstra y Derks, 1991; Van Brussel et al., 1996). En la actualidad se estima que el número total de adictos a la heroína asciende a aproximadamente 25.000 (Schreuder y Broex, 1998).

El cuadro epidemiológico general del consumo de heroína en los Países Bajos es característico de una población relativamente estable, con una incidencia muy baja de casos nuevos y un bajo índice de mortalidad (NDM, 2001). Esto queda también reflejado por el hecho de que el promedio de edad de la población de mantenimiento con metadona en Amsterdam ha aumentado en aproximadamente 10 meses cada año desde 1984 (el promedio de edad en 1984 era de 28,2, mientras que en 1997 era de 38,8 años) y por el hecho de que el porcentaje de adictos a la heroína en fase de mantenimiento con metadona, menores de 26 años, disminuyó de un 28% en 1985 a un 3% en 1997 (Buster y Reurs, 1997). En Rotterdam se contempló un patrón similar, según el cual en 1988 un 28% de los pacientes en fase de mantenimiento con metadona eran menores de 25 años, mientras que sólo un 13% pertenecía a este rango de edad en 1995 (el promedio de edad era de 29,3 en 1988 y de 34,2 en 1995 (Toet, 1996)).

Esta población estable y de edad más avanzada de adictos a la heroína es resultado de un tratamiento y un sistema de asistencia médica integrales que proporcionan los servicios de forma gratuita y en los que no existen listas de espera o éstas son muy escasas. El sistema incluye diversos tipos de facilidades e instalaciones para el tratamiento orientado a la abstinencia (p. ej., desintoxicación de pacientes internos y ambulatorios, reducción de la dosis de metadona, tratamiento para pacientes internos, comunidades terapéuticas), así como un amplio abanico de facilidades e instalaciones que no se centran en la abstinencia sino en la estabilización y reducción de los posibles daños para la salud (p. ej., mantenimiento con metadona, intercambios de agujas y jeringuillas, proyectos de trabajo, casas de acogida y salas para los consumidores). Se estima que, en función de las circunstancias locales, de un 65 a un 85% de los adictos a la heroína de los Países Bajos se pone en contacto de una forma u otra con el sistema de tratamiento en el transcurso de un año (Gageldonk et al., 1997; Schreuder y Broex, 1998; NDM, 2001).

A menudo los pacientes comienzan el tratamiento con la intención de convertirse en abstinentes. Sin embargo, durante su adicción o en el transcurso del tratamiento, un gran número de los que no consiguen abandonar el hábito cambian de un tratamiento de abstinencia a otro que reduzca de alguna forma los daños para la salud, principalmente mediante la participación en un programa de mantenimiento con metadona, acompañado o no del uso adicional de otros tratamientos farmacológicos (p. ej., terapia triple para el



SIDA, antidepresivos para la co-morbilidad de trastornos afectivos) e intervenciones psicoterapéuticas (p. ej., asesoramiento, desarrollo de habilidades) o psicosociales (p. ej., elaboración de presupuestos, asistencia para la vivienda, proyectos de trabajo).

Ante este panorama, la prescripción médica de heroína se considera la última opción de tratamiento, orientada sólo para aquellos heroinómanos crónicos que hayan fracasado repetidas veces en otros tratamientos disponibles, incluyendo tratamientos innovadores en programas de mantenimiento con metadona. En el contexto de la prescripción médica de metadona, es por tanto de vital importancia disponer de un conocimiento adecuado del tratamiento con metadona que se utiliza en los Países Bajos y de los resultados obtenidos del mismo.

#### 1.4 Tratamiento con metadona en los Países Bajos

La prescripción de metadona como método de tratamiento comenzó en los Países Bajos en 1968. Durante los primeros años se prescribía metadona a los pacientes adictos a la morfina. Tras la introducción de la heroína en los Países Bajos en 1972, los tratamientos con metadona se dirigieron principalmente a lograr la abstinencia en pacientes adictos a la heroína. Por lo general, estos programas de reducción de la dosis de metadona tenían como resultado altos índices de abandono, existiendo un grave riesgo de perder el contacto con un gran número de adictos. Teniendo en cuenta, de forma paralela, el rápido aumento del número de heroinómanos durante los años 70 y la aparición del VIH/SIDA a mediados de los 80, el objetivo en los Países Bajos de la prescripción de metadona administrada por vía oral pasó de la abstinencia a lograr una estabilización y una reducción de los perjuicios asociados con el consumo de drogas. La prevención de conductas de riesgo y la prestación de asistencia médica por medio de un contacto regular con los adictos se convirtieron en los objetivos principales de los programas de mantenimiento con metadona para aquellos pacientes que habían rechazado los servicios de asesoramiento y continuaban consumiendo drogas ilegales. Durante este período de aumento de riesgo de infección y de aumento de la necesidad de mantener al menos el contacto con los adictos, con objeto de prevenir el SIDA, el alto índice de abandono de los programas de reducción de la dosis de metadona se consideró inaceptable, tanto por los centros de tratamiento como por los políticos.

En la actualidad un gran número de programas holandeses con metadona se denominan programas de mantenimiento de "bajo umbral" que se caracterizan por la ausencia de asesoramiento obligatorio y de sanciones, en caso de que la prueba de orina revele el consumo de sustancias ilegales, y por dosificaciones de metadona relativamente bajas. Estos programas tienen como finalidad la reducción de daños para la salud y la mejora de la calidad de vida de aquellos adictos que carecen de la capacidad o voluntad para abandonar su consumo de drogas. Debido a su carácter de bajo umbral, estos programas captan un alto porcentaje de adictos a la heroína en los Países Bajos (50-80%), incluyendo a los "de bajo rendimiento" (Bieleman et al., 1995; NDM, 2001).

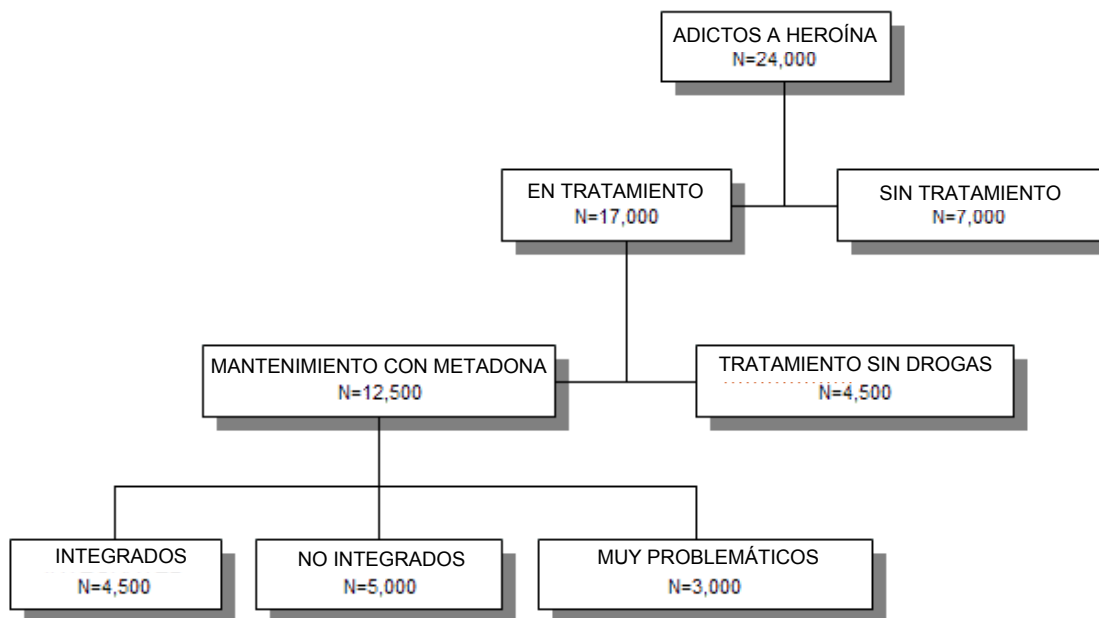
Aunque no se ha llevado a cabo ningún estudio controlado acerca de la eficacia de los tratamientos con metadona en los Países Bajos, existe un amplia experiencia clínica en cuanto a la dispensación de metadona y los estudios naturalísticos complementarios proporcionan cierta evidencia con respecto a sus resultados. En 1988 se realizó una encuesta acerca de los programas de dispensación de metadona en los Países Bajos (Driessen, 1990). De acuerdo con este estudio, el número estimado de adictos a la heroína

en los Países Bajos era entonces de 24.000<sup>1</sup>. De esta cifra, un número estimado de 17.000 adictos (el 71% del total) había tenido contacto con un programa de tratamiento al menos una vez durante el año anterior (Figura 1). Entre este grupo, aproximadamente 4.500 se habían sometido a un tratamiento libre de drogas (p. ej., desintoxicación de pacientes internos y ambulatorios, centros de tratamiento interno, comunidades terapéuticas y programas penitenciarios libres de drogas). Aproximadamente 12.500 habían recibido metadona de forma regular, la mayoría durante muchos años (la duración media del tratamiento era de aproximadamente 8 años). De acuerdo con el personal de los programas de mantenimiento con metadona, un 36% de los 12.500 pacientes de metadona (4.500 personas) se regularizaron adecuadamente, lo que quiere decir que no dieron muestras de haber consumido droga o su consumo fue mínimo, cumplieron con el esfuerzo que representa el tratamiento y demostraron cierto grado de integración social. Un 40% (5.000 personas) no se regularizaron de forma adecuada, lo que quiere decir que consumieron drogas ilegales con bastante frecuencia, no se amoldaron al esfuerzo que supone el tratamiento y mostraron bajos niveles de integración social. Por último, un 24% de estos individuos (3.000 personas) se consideraron extremadamente problemáticos. Estas personas consumieron diversas sustancias ilegales diariamente, manifestaron síntomas de problemas físicos y/o mentales, altos niveles de delincuencia, y no mostraron evidencia alguna de integración social.

---

<sup>1</sup> Se debe tener en cuenta que esta estimación de Driessen (1990) es ligeramente inferior a la de Schroeder y Broex (1998) del párrafo 1.3.

Figura 1. Situación del tratamiento en los Países Bajos



Fuente: Driessen 1990

Los datos de 1991 indican que tres cuartos de la totalidad de pacientes de mantenimiento con metadona (78%) continuaron consumiendo heroína y más de un tercio (37%) seguían consumiendo heroína a diario (Driessen, 1992). En aquel momento, casi la totalidad de programas de mantenimiento con metadona ofrecía una amplia gama de servicios adicionales, incluyendo asesoramiento psicosocial, tratamiento y asesoramiento médico, trabajo social y, en algunos centros, psicoterapia. Sin embargo, a pesar de su disponibilidad, sólo un 49% de los pacientes se benefició de la asistencia social, un 28% participó en programas de asesoramiento médico, un 13% en los de asesoramiento psiquiátrico, un 2% en psicoterapia, un 2% en terapia familiar y un 6% en terapia de grupo (Driessen, 1992).

En 1993 y 1994, después de un período de dos a dos años y medio, se volvió a contactar con la cohorte de pacientes de metadona encuestados en 1991 con objeto de obtener información acerca del desarrollo de su estado (Driessen et al., 1999). En el transcurso de dicho período de seguimiento, nueve de los 599 sujetos iniciales habían fallecido (1,5%), de los cuales uno murió por sobredosis, un 8,4% permaneció en abstinencia (durante al menos tres meses) y, con diferencia, el grupo más numeroso (90,1%) continuó consumiendo drogas ilegales y/o metadona. De este último grupo (del cual un 96% había participado en un programa de mantenimiento con metadona el año anterior a la encuesta de seguimiento), un 32% se consideró integrado, un 61% no se integró y un 7% correspondió a consumidores de drogas muy problemáticos (Driessen et al., 1999).

Estos primeros datos (Driessen, 1990, 1992, 1999) están avalados por un estudio más reciente llevado a cabo en Amsterdam (Buster y Van Brussel, 1996). De acuerdo con dicho estudio, 5.545 heroinómanos de Amsterdam recibieron metadona entre 1994 y 1995. Según los resultados de las pruebas de orina, de un 65 a un 70% de los mismos continuó consumiendo heroína de forma regular o incluso a diario. Sin embargo, no se puede explicar este alto consumo de heroína ilegal, como ha ocurrido en otros casos, como resultado de dosificaciones bajas de metadona (inferiores a 50 miligramos), dado que en 1995 en Amsterdam el promedio de la dosis diaria de metadona ascendía a casi 60 miligramos (Van Brussel et al., 1996).

Además de los 11.500 pacientes de los programas de mantenimiento con metadona de 1995, en los Países Bajos se realizaron más de 1.400 admisiones relacionadas con el consumo de drogas en hospitales psiquiátricos y más de 3.000 en clínicas para el tratamiento de la adicción (Gageldonk et al., 1997). Por último, los Centros de Asesoramiento para Alcohólicos y Drogodependientes holandeses ofrecieron tratamiento libre de drogas para pacientes ambulatorios. Debe tenerse en cuenta que estos números no pueden servir para calcular la cifra total correspondiente a los Países Bajos, dado que algunos pacientes hicieron uso de más de uno de los servicios anteriores durante el período de registro y, por tanto, podrían haberse contabilizado más de una vez. Sin embargo, es bastante cierto que el número y los tipos de servicios que se ofrecen actualmente a los heroinómanos son muy similares a los de 1988 (Driessen, 1990).

En 1993, el Instituto para la Salud Mental de los Países Bajos (NcGv, por sus siglas en holandés) realizó una encuesta a 1.900 de los pacientes y ex-pacientes de los Centros de Asesoramiento para Alcohólicos y Drogodependientes (Jongerijs et al., 1994). El resultado de esta encuesta indicó que un 62% de los pacientes de metadona quedaron (muy) satisfechos con el tratamiento recibido. Casi un 60% notificó una reducción del consumo de heroína como resultado de dicho tratamiento y casi un tercio abandonó su consumo de drogas ilegales. A pesar de estos resultados tan positivos, un 47% de los pacientes notificó que el consumo de metadona les había hecho más difícil lograr la abstinencia y un 10% que el tratamiento con metadona no les había repercutido positivamente. Estos datos son muy similares a los recopilados con anterioridad por Driessen (1992), según los cuales un 47% presentó una o más quejas importantes con referencia principalmente a las horas de dispensación, a la falta de prescripciones de drogas “take-home” es decir, que no han de ser consumidas necesariamente en el centro de dispensación, sino que el paciente se puede llevar a cualquier sitio, y a contactos no deseados con otros adictos a las drogas.

En los Países Bajos los programas con metadona ofrecen numerosos regímenes diferentes, pero no se dispone de datos acerca de la relación entre los niveles de dosificación de metadona, las distintas formas de asesoramiento de los programas y los resultados del tratamiento. Sin embargo, los datos proporcionados por el Servicio de Salud Municipal de Amsterdam indican que se ha producido un aumento del promedio de dosificación de metadona diaria de 43 miligramos en 1989 a 56 miligramos en 1995 (Van Brussel et al., 1996). Asimismo, se han notificado desarrollos similares en otras ciudades de los Países Bajos (NDM, 2001). Sin embargo, este promedio es todavía inferior al nivel de dosificación recomendado que se utiliza en los programas de los Estados Unidos (Parrino, 1992). De acuerdo con las normativas de Estados Unidos, la dosificación eficaz diaria de metadona debe ser aproximadamente de 60 a 100 miligramos. Sin embargo, según una encuesta nacional realizada en los Estados Unidos, muchos de los programas presentaban límites de dosificación inferiores a dicho rango de eficacia y muchos de ellos aplicaban

límites de tiempo, con respecto a la duración máxima de permanencia permitida en el programa (D'Aunno y Vaughn, 1992). Teniendo en cuenta el hecho de que la mayoría de los pacientes que reciben metadona en los Países Bajos carecen de la capacidad o voluntad para abandonar el consumo de heroína, una mayor dosis de metadona, que les podrían haber evitado la euforia asociada al consumo de heroína (Korf et al., 1998), se considera a menudo inaceptable para el paciente. En consecuencia, es probable que la prescripción de dosis más altas de metadona provoque elevados índices de abandono, lo cual impide que se logre uno de los principales objetivos del sistema de tratamiento con metadona holandés: captar el mayor número de adictos posibles para la prevención, supervisión y tratamiento médicos.

La eficacia de este enfoque pragmático queda demostrada, entre otras medidas, por el porcentaje relativamente bajo de consumidores de droga inyectada que padecen SIDA en los Países Bajos (12%), comparado al de los Estados Unidos (24%) y al de Europa, donde el porcentaje es significativamente mayor (38%) (Van Laar et al., 1995). Además, las muertes que se pueden atribuir a la adicción a las drogas como causa principal o secundaria continúan siendo escasas en los Países Bajos, donde en 1995 sólo se registraron 33 muertes asociadas al consumo de drogas entre los residentes holandeses (De Zwart y Van Wamel, 1998). En Amsterdam y Rotterdam, las ciudades con un número significativamente mayor de consumidores y adictos a la heroína, se produjeron 16 y 14 muertes respectivamente en 1996 (De Zwart y Van Wamel, 1998).

Considerados en conjunto, estos resultados sugieren que existe una amplia oferta de tratamientos de mantenimiento con metadona en los Países Bajos. Actualmente, al menos un 50% de la totalidad de heroinómanos participan en uno de estos programas, lo que tiene como resultado que la población de heroinómanos crónicos, con largos períodos de adicción y sometimiento a tratamientos, sea estable y de una edad superior. Se observó también que un número considerable de pacientes de metadona consume heroína y otras drogas ilegales de forma regular. Aproximadamente 8.000 de los 12.500 pacientes de mantenimiento con metadona tienen un rendimiento inferior al adecuado, demostrando un bajo grado de función psicosocial y médica, de los cuales alrededor de 3.000 se vieron involucrados en un alto número de conductas delictivas.

Existe una creciente concienciación del éxito limitado de los tratamientos con estas subpoblaciones, a pesar de los numerosos intentos por parte de los profesionales de mejorar las condiciones de vida de estos pacientes con adicción crónica. Además, se ha solicitado en repetidas ocasiones una disminución de los desórdenes públicos que derivan de esta conducta delictiva. Estas cuestiones han dado lugar a numerosos intentos por prescribir opioides, distintos a la metadona administrada por vía oral, en el tratamiento de adictos a la heroína crónicos y, en especial, para aquéllos resistentes a otros tratamientos en los Países Bajos. Estos esfuerzos se describen brevemente en el siguiente párrafo.

### **1.5 Prescripción de opiáceos distintos a la metadona administrada por vía oral en los Países Bajos**

En los Países Bajos se han realizado tres experimentos a pequeña escala, todos ellos en la ciudad de Amsterdam, en los que se han prescrito opioides distintos a la metadona administrada por vía oral en el tratamiento sustitutivo de los consumidores de heroína. En 1983 el Ministro de Salud, Bienestar y Deportes aprobó un programa de dispensación de morfina a pequeña escala para los heroinómanos de Amsterdam. En aquel momento el

ayuntamiento de Amsterdam anunció sus planes de iniciar un programa de dispensación de heroína a gran escala orientado a 300 consumidores de droga. Sin embargo, el gobierno holandés no aprobó dicho plan y nunca llegó a aplicarse (Brussel, 1997a; Derks, 1997).

El programa de dispensación de morfina comenzó a finales de 1983 con un grupo de 37 adictos a la heroína muy problemáticos y un período experimental planificado de dos años. La mayoría de estos pacientes recibieron una combinación de morfina administrada por vía intravenosa junto con una pequeña dosis de metadona administrada por vía oral. Los resultados del estudio parecieron prometedores (disminución de los niveles de consumo de heroína y de la delincuencia) con respecto a aproximadamente la mitad de los participantes. Sin embargo, estos resultados no se pudieron atribuir simplemente a la prescripción conjunta de morfina intravenosa, dado que el estudio carecía de un grupo control. Además, 11 de los participantes abandonaron el programa de tratamiento durante el primer año, debido a que no estaban satisfechos con la morfina y/o padecieron reacciones frente a la histamina después de la administración (Derks, 1984, 1990). En 1993, tras diez años del inicio del proyecto (que se suponía iba a prolongarse sólo dos años) siete de los 37 pacientes iniciales continuaron recibiendo morfina por vía intravenosa, 14 pacientes volvieron al tratamiento de mantenimiento con metadona administrada por vía oral, uno consiguió abandonar las drogas y 15 fallecieron (cinco se suicidaron, seis murieron a causa del SIDA, dos desarrollaron cáncer de pulmón y dos murieron por sobredosis). Estos datos indican claramente un alto índice de mortalidad, aunque se consideró que la mayoría de estas muertes no tenían relación con el programa, sino que reflejaban la gravedad del nivel de patología de los pacientes al comenzar el tratamiento. No obstante, el programa experimental demostró que la prescripción de opioides para su administración por vía intravenosa era viable, que se filtraba una escasa cantidad de morfina en el mercado negro y que algunos pacientes mostraron una gran mejoría. Cuando finalizó el experimento no se reclutaron pacientes nuevos, dado que si podían elegir, la mayoría de los pacientes prefería la metadona por vía inhalada.

En 1990, el Servicio de Salud Municipal de Amsterdam comenzó un segundo pseudo-experimento en el que se prescribió metadona por vía intravenosa a 30 pacientes de SIDA adictos severos y con un estado de salud muy precario. Sin embargo, el tratamiento tuvo que ser interrumpido para casi la mitad de los pacientes dado que fracasaron en el cumplimiento del régimen del tratamiento. Del grupo restante muchos de los pacientes murieron posteriormente. Entre los pacientes que continuaron con el tratamiento se observaron claras mejoras en lo relativo a la relación terapéutica con el personal del tratamiento. Además, el consumo de heroína de estos pacientes disminuyó considerablemente, aunque no cesó (Van Brussel et al., 1996).

En 1995 el Servicio de Salud Municipal de Amsterdam inició un tercer programa experimental en el que se prescribió dextromoramida administrada por vía oral (PalfiumR), además de metadona administrada por vía oral, a 53 adictos severos a la heroína que consumían la droga por vía no inyectada y con una adicción promedio de 21 años. Estos pacientes no habían respondido bien a tratamientos con metadona anteriores. El objetivo de este tratamiento era aliviar el sufrimiento de los pacientes y estabilizar su consumo de heroína. Desafortunadamente el programa experimental no se evaluó de forma sistemática. La impresión general del personal del proyecto fue que el tratamiento con Palfium tuvo como resultado una mejora en la función social de los pacientes y en la relación de éstos con los servicios del tratamiento. Una evaluación clínica demostró que el consumo de heroína había disminuido entre la mayoría de los pacientes y que uno de ellos abandonó

realmente el consumo de heroína. Además, las pruebas de orina no revelaron un aumento en el consumo de cocaína. Por último, la interrupción de la prescripción de Palfium, para aquellos pacientes que no se habían beneficiado del tratamiento, no causó ningún problema (Van Brussel, 1997b).

En resumen, si bien se ha suscitado un amplio debate en torno a la prescripción médica de opioides distintos a la metadona para heroínómanos crónicos resistentes a los tratamientos, los tres programas de tratamiento experimentales descritos con anterioridad involucran a grupos de heroínómanos muy reducidos y con necesidades bastante específicas, carecen de una situación de control y de la correcta documentación de los resultados. Dadas las limitaciones existentes con respecto a la eficacia de los tratamientos, la generalización de sus resultados y la ausencia de datos en los Países Bajos en referencia a la prescripción médica de heroína, el Consejo de Salud de los Países Bajos (1995) se vio en la necesidad de desviar su atención a las evaluaciones científicas de experimentos con heroína realizadas en otros países, incluyendo el Reino Unido (Hartnoll et al., 1980) y Suiza (Uchtenhagen, 1996a), al determinar la conveniencia de la prescripción médica de heroína para los heroínómanos holandeses. En el siguiente párrafo se muestra un resumen de estas evaluaciones.

### 1.6 Eficacia de las prescripciones médicas de heroína

En las últimas décadas algunos países han logrado una mayor experiencia en cuanto a la prescripción de heroína a heroínómanos. Esta experiencia se remonta a los años 20, cuando los profesionales médicos de Estados Unidos y del Reino Unido comenzaron a prescribir heroína a los adictos a la morfina con fines de desintoxicación y mantenimiento (Drucker y Vlahov, 1999; Zador, 2001). Con la “epidemia de heroína” a finales de los años 60, las clínicas de drogodependientes del Servicio de Salud Nacional del Reino Unido (NHS, por sus siglas en inglés), asumieron la responsabilidad de médicos particulares de prescribir heroína para su administración por vía intravenosa, médicos éstos a los que se les había retirado la licencia para prescribir heroína a heroínómanos. Durante los años siguientes las clínicas del NHS comenzaron a cambiar la sustancia prescrita de heroína por vía intravenosa a metadona por vía intravenosa y, desde mediados de los 70, a metadona administrada por vía oral (Mitcheson, 1994). Durante este período de transición (1972-1975) se llevó a cabo un ensayo clínico aleatorizado en el que se comparaba la eficacia de la prescripción médica de heroína por vía intravenosa (el tratamiento estándar anterior) con la prescripción médica de metadona administrada por vía oral (el nuevo tratamiento) (Hartnoll et al., 1980).

El estudio de Hartnoll, Mitcheson y sus colegas representa el único ensayo controlado que ha sido llevado a cabo con heroína con anterioridad a los ensayos holandeses actuales (Hartnoll et al., 1980). La población del estudio estaba compuesta por 96 pacientes, con un promedio de edad de 23,9 años (entre los 18 y los 32 años), un promedio de adicción a los opiáceos de 5,9 años y un historial de consumo diario de heroína por vía intravenosa durante al menos tres meses. Todos los participantes se habían comprometido firmemente a continuar consumiendo drogas. Después de un amplio procedimiento de consumo (durante el cual los pacientes desconocían su participación en un ensayo), a los pacientes se les asignó, de forma aleatoria, heroína inyectada (44 personas) o un tratamiento con metadona administrada por vía oral (52 personas), ambas prescritas en tratamientos de mantenimiento para pacientes ambulatorios. La dosis de

heroína diaria prescrita oscilaba entre los 30 y los 120 mg, siendo la dosis de la mayoría de las prescripciones de 40 a 80 mg y la dosis de metadona diaria de 10 a 120 mg.

El estudio arrojó resultados equívocos, dado que no se obtuvieron indicaciones claras de que uno de los tratamientos produjera mejores resultados globales que el otro. Ambos tratamientos demostraron resultados positivos en determinadas áreas y negativos en otras. Por ejemplo, la adherencia al tratamiento o “treatment compliance” fue considerablemente mayor entre los pacientes con prescripciones de heroína que entre los de metadona. Además, los pacientes demostraron una mayor disminución en el consumo de heroína ilegal y en actividades delictivas. Por otro lado, de acuerdo con el análisis de seguimiento realizado transcurrido un año, se logró un mayor grado de abstinencia entre los pacientes de metadona que entre los de heroína. No se observaron diferencias con respecto al resto de las áreas de investigación como el rendimiento laboral, el estado de la vivienda, la aparición entre los pacientes de complicaciones dietéticas o físicas derivadas del consumo de droga, ni tampoco en el estado anterior o posterior al tratamiento, ni entre los dos grupos del tratamiento. Asimismo, no se pudieron detectar factores previos al tratamiento que indicaran con claridad el estado de los pacientes después del mismo. Además de estos resultados, tras finalizar el ensayo se pudo convencer con éxito a la mayoría de los pacientes del grupo con prescripción de heroína para que cambiaran de la prescripción de heroína por vía intravenosa a la de metadona administrada por vía oral, lo que permitió a los investigadores concluir que una dosis de mantenimiento de heroína por vía intravenosa, administrada durante un período de tiempo limitado, no afecta negativamente el estado de los pacientes a largo plazo.

En función de los resultados de este primer estudio, los investigadores argumentaron que los resultados (diferenciales) demuestran que la elección de uno u otro enfoque del tratamiento depende de las prioridades establecidas: ayudar a una minoría de heroínómanos a abandonar el consumo de drogas (mediante un programa de mantenimiento con metadona) o ayudar al mayor número de adictos posible a mejorar su situación (mediante un programa de mantenimiento con heroína por vía intravenosa). No obstante, numerosas personas se han valido de los resultados anteriores para argumentar que se debería abandonar el tratamiento de mantenimiento con heroína por vía intravenosa y sustituirse por el de mantenimiento con metadona administrada por vía oral. Tras un acalorado debate, muchas de las clínicas adoptaron un enfoque terapéutico más intervencionista y rechazaron la prescripción de heroína por vía intravenosa a nuevos pacientes (Mitcheson, 1994). En 1994 sólo entre 1 y un 2% del total de consumidores de heroína del Reino Unido, de un total aproximado de 75.000 a 150.000, había obtenido prescripción médica de alguna droga por vía intravenosa y sólo una pequeña proporción había recibido heroína por vía intravenosa (Strang et al., 1994). Según una encuesta realizada por correo a colectividades farmacéuticas del Reino Unido, el porcentaje de prescripciones de heroína del total de prescripciones para el tratamiento de la dependencia de opiáceos en 1995 era inferior a un 1,7% (Strang et al., 1996). Recientemente, en el año 2000, el número estimado de heroínómanos que habían recibido heroína por vía intravenosa por prescripción médica había disminuido a 400 personas, la mayoría de las cuales obtuvieron las prescripciones de un total de 20 médicos autorizados (Metrebian, 2000). A pesar de esta tendencia a disminuir las prescripciones de opiáceos inyectables, Metrebian y sus colegas (1998), al investigar la prescripción de opiáceos inyectables a consumidores de drogas dependientes de opiáceos a mediados de los 90, concluyeron que la prescripción de metadona y heroína por vía intravenosa es una opción de tratamiento viable a largo



plazo para consumidores de droga inyectada que hubieran intentado sin éxito tratamientos anteriores con metadona administrada por vía oral y carecieran de la capacidad o voluntad para dejar de inyectarse (Metrebian et al., 1998).

La experiencia más reciente con prescripción de opioides distintos a la metadona administrada por vía oral parte de Suiza. En 1994 los suizos comenzaron un estudio a gran escala acerca de los efectos de prescribir heroína por vía intravenosa o inhalada, morfina por vía intravenosa o inhalada y metadona por vía intravenosa o inhalada, como parte de una estrategia de tratamiento nacional integral. Basándose en los resultados positivos de este estudio en el que participaron un total de 1.969 drogodependientes de opiáceos que habían comenzado un tratamiento con heroína entre enero de 1994 y diciembre de 2000 (Rehm et al., 2001), así como en la aceptación que recibió la práctica de dicha prescripción en un referéndum nacional sobre este asunto, la prescripción médica de heroína continuaba siendo un tratamiento establecido en el momento en que se redactó el presente informe.

De acuerdo con los informes realizados por los investigadores (Uchtenhagen et al., 1996a, 1996b, 1997, 1999; Rehm et al., 2001) y una evaluación independiente del proceso, llevada a cabo por la Organización Mundial de la Salud (OMS, 1999), los resultados de la experiencia suiza con heroína han sido realmente positivos, demostrando altos índices de adherencia al tratamiento (un 86% después de tres meses, un 70% después de 12 meses y un 50% después de 30 meses), una considerable disminución del consumo de drogas ilegales (heroína y cocaína) y del nivel de actividades delictivas de los pacientes, una sustancial y estable mejora de los aspectos relacionados con la salud física y psicológica, la vivienda y el empleo y una importante disminución en el número de contactos con consumidores de drogas y con el mundo de las drogas en general (Rehm et al., 2001) (véase la Tabla 2).

Tabla 2. Cambios en el estado de los pacientes del estudio suizo sobre heroína (n = 237)

<i>Variable</i>	<i>Inicio</i>	<i>6 meses</i>	<i>12 meses</i>	<i>18 meses</i>
- Consumo (prácticamente) diario de heroína ilegal	82 %	9 %	4 %	6 %
- Consumo (prácticamente) diario de cocaína	29 %	7 %	4 %	5 %
- Consumo (prácticamente) diario de benzodiazepinas	19 %	12 %	15 %	9 %
- Situación de la vivienda inestable	43 %	31 %	24 %	21 %
- Sin hogar	18 %	8 %	1 %	1 %
- Desempleados	73 %	48 %	44 %	45 %
- Recibiendo prestaciones sociales	63 %	60 %	61 %	54 %
- Deudas financieras	74 %	74 %	73 %	67 %
- Ingresos ilegales	69 %	17 %	14 %	11 %
- Problemas graves de salud física	22 %	12 %	13 %	13 %
- Problemas graves de salud psíquica	37 %	20 %	17 %	19 %

Además de estos resultados, es importante destacar que no se detectaron problemas relacionados con el orden público ni se pudieron atribuir las muertes a la medicación utilizada en el estudio. Por último, el análisis costo-beneficio reveló un beneficio económico neto de 35 euros diarios por paciente en comparación con el del tratamiento habitual (mantenimiento con metadona principalmente).

Aunque la experiencia suiza ha demostrado claramente que la prescripción médica de heroína es viable y que la metadona junto con la heroína prescrita conjuntamente, con el adecuado apoyo psicosocial, puede tener como resultado considerables mejoras en el estado

de salud física y psiquiátrica y en la integración social de los adictos a los opiáceos con importantes disfunciones, desde un punto de vista científico el estudio tiene ciertas limitaciones importantes que ponen en tela de juicio si las mejoras observadas son atribuibles a la prescripción médica de heroína.

En primer lugar, los resultados se basaron en el diseño previo y posterior de un único grupo, es decir, las condiciones del grupo control y, en consecuencia, sin referencia al desarrollo de pacientes similares en condiciones de tratamiento no experimental. En dicho diseño se debe tener en cuenta que los datos de seguimiento presentados fueron obtenidos de sólo 237 de los 385 pacientes (62%) que iniciaron el proyecto antes de marzo de 1995 y permanecieron en el programa durante un mínimo de 18 meses (Uchtenhagen et al., 1999; Rehm et al., 2001). Aunque en una fase posterior los suizos recopilaron datos acerca de pacientes de distintos programas convencionales con metadona y llevaron a cabo una comparación *ad hoc* de los resultados del tratamiento de dichos pacientes con los del grupo experimental, esta comparación, en la que se emplearon procedimientos de correspondencia estadísticos para controlar las diferencias entre el grupo experimental y el de la comparación, carecía de la solidez de un diseño aleatorizado. Además, se debe observar que el estudio suizo incluía cuatro ensayos aleatorizados bastante reducidos y que, en algunos de ellos, se utilizaba un procedimiento de doble ciego. Sin embargo, tres de los estudios no tenían por objeto evaluar los efectos a largo plazo de la prescripción de heroína, sino investigar los efectos a corto plazo asociados con las distintas sustancias experimentales (heroína intravenosa, metadona intravenosa y morfina intravenosa) en relación al reclutamiento, el índice de seguimiento y adherencia al tratamiento y los efectos secundarios de los pacientes. El único ensayo aleatorizado que analiza los efectos a largo plazo de la prescripción de heroína corresponde a un pequeño estudio llevado a cabo en Ginebra (Perneger et al., 1998), en el cual se asignó de forma aleatoria a 51 heroínómanos resistentes a los tratamientos un programa de tratamiento con administración de heroína por vía intravenosa junto con servicios sanitarios y psicosociales adicionales o junto con algún otro tipo de tratamiento convencional para adictos a las drogas, normalmente un programa de mantenimiento con metadona administrada por vía oral. Transcurridos seis meses, casi la totalidad de los pacientes que habían recibido prescripción de heroína abandonaron el consumo de heroína ilegal y sus funciones psicológicas y sociales (medidas por la frecuencia de intentos de suicidio y por el nivel de actividades delictivas) mejoraron considerablemente con respecto a las de los pacientes del grupo control.

En segundo lugar, es importante tener en cuenta que durante el estudio suizo sobre los efectos a largo plazo de la heroína con prescripción médica no surgió iniciativa alguna de investigar los efectos de la prescripción de heroína por sí sola, es decir, sin asesoramiento obligatorio y otro tipo de intervenciones psicosociales. De ahí que los experimentos suizos no aporten información acerca de los efectos de la prescripción de la heroína *per se*, sino acerca del efecto de un paquete combinado de intervenciones farmacológicas (heroína) y psicosociales en comparación con un tratamiento más convencional (mantenimiento con metadona sin asesoramiento obligatorio y con un menor apoyo psicosocial) o sin compararlo con ningún otro tratamiento. En consecuencia, es posible que las ventajas de los programas suizos de mantenimiento con heroína se puedan atribuir, al menos en parte, a las intervenciones psicosociales adicionales y, en ocasiones, obligatorias (Perneger et al., 1998).

En tercer lugar, se debe tener en cuenta que el experimento suizo con heroína administrada por vía inhalada en forma de canutos de heroína (cigarrillos de heroína),

fracasó debido al bajo grado de biodisponibilidad de la heroína de estos cigarrillos (10-15%): a causa de la degradación pirolítica, entre un 85 y un 90% de la heroína del cigarrillo no penetra en el organismo del paciente (Seidenberg y Honegger, 1998).

En resumen, las experiencias suizas constatan que la prescripción médica de heroína por vía intravenosa es viable, clínicamente segura y potencialmente eficaz para heroínómanos crónicos y resistentes a los tratamientos, al menos en las circunstancias de la investigación, es decir, siempre que la prescripción esté controlada por profesionales médicos, no se proporcione heroína para su consumo fuera del centro de dispensación, y se ofrezcan servicios psicosociales (p. ej., Wodak, 1998). Sin embargo, quedan aún por resolver importantes cuestiones, en particular las relativas a la atribución causal de las mejoras observadas en el tratamiento experimental, la contribución relativa de la prescripción de heroína en un programa de tratamiento farmacológico y psicosocial combinado y los efectos y eficacia de la prescripción médica de heroína por vía inhalada. Coincidiendo con este punto de vista, un comité especial de la Organización Mundial de la Salud (OMS, 1999) concluyó, en una evaluación independiente del proceso, que los estudios suizos "( ... ) habían demostrado que prescribir heroína intravenosa como droga de mantenimiento era clínicamente viable, al menos en las condiciones que prevalecieron durante los estudios". (p. 10), pero también que "Los estudios suizos no podían determinar si las mejoras del estado de salud o función social de los individuos sometidos a tratamiento eran consecuencia de la prescripción de heroína per se o resultado del efecto del programa de tratamiento global". (pág. 1).

### 1.7 Justificación teórica del estudio

La revisión de la información disponible acerca de los resultados del tratamiento de mantenimiento con metadona en los Países Bajos indica que, aunque los adictos a la heroína dispongan de una amplia gama de modalidades de tratamiento y el tratamiento proporcionado sea el adecuado para un gran número de adictos, existe también un considerable número de heroínómanos para los que la estabilización o mejora resulta difícil o imposible, a pesar de su amplia participación en un tratamiento de mantenimiento y/o en otro tipo de tratamiento. De un total de 24.000 adictos a la heroína en los Países Bajos, se estimó que alrededor de 8.000 pertenecen a esta categoría (Driessen, 1990).

Para satisfacer las necesidades de tratamiento de estos adictos, cuyos tratamientos anteriores no han producido los resultados deseados, son necesarios otros tipos de tratamientos complementarios. Se han llevado a cabo, a pequeña escala, experimentos con morfina inyectable, metadona inyectable y Palfium administrado por vía oral, si bien estas intervenciones han carecido de una evaluación científica y han arrojado resultados incoherentes (morfina) o tenían por objeto la paliación (Palfium y metadona inyectable). Otra de las opciones que se está considerando es la prescripción de mayores niveles de dosificación de metadona administrada por vía oral, pero dado que los adictos a la heroína de los Países Bajos rechazan, por lo general, dosis altas de metadona (Korf et al., 1998), este enfoque tiene el riesgo de tener como resultado un bajo nivel de adherencia al tratamiento. Con objeto de investigar los efectos de dicho enfoque, actualmente se está llevando a cabo un estudio aleatorizado en los Países Bajos acerca de la eficacia de la prescripción médica de metadona administrada por vía oral con unos niveles de dosificación de al menos 80 mg diarios en el caso de heroínómanos crónicos y resistentes a los tratamientos (Driessen, 2000). Se espera que los resultados de dicho estudio estén

disponibles para el año 2002. Antes del comienzo del presente estudio no se habían realizado experimentos con prescripción médica de heroína para los heroinómanos de los Países Bajos.

Casi la totalidad de la experiencia con prescripción de heroína proviene del Reino Unido y de Suiza. Sin embargo, en el Reino Unido, en el ensayo aleatorizado llevado a cabo por Hartnoll y sus colegas, participó un pequeño número de adictos bastantes jóvenes (la media de edad era de 24 años) con un breve historial de adicción (una media de seis años) y cuya forma de administración de la heroína era por vía intravenosa. Además, cuando se llevó a cabo el estudio a principios de los años 70, la epidemia de la heroína se encontraba en una fase bastante más temprana y el tratamiento de mantenimiento con metadona constituía un nuevo tipo de tratamiento. Durante las siguientes décadas y hasta hace poco tiempo sólo recibió tratamiento de mantenimiento con heroína un pequeño porcentaje de consumidores de heroína del Reino Unido. Además, los resultados de estos tratamientos contaban con una documentación muy escasa y carecían de una evaluación científica sistemática. El experimento suizo indicó que la prescripción médica de heroína es viable y potencialmente eficaz para adictos a opiáceos con importantes disfunciones, si bien quedan aún por resolver las cuestiones relativas a la atribución causal de las mejoras y las referentes a las contribuciones del componente de heroína y del componente psicosocial a los resultados del tratamiento combinado y a la eficacia del tratamiento médico con heroína por vía inhalada.

Dada la existencia de un grupo importante de adictos a la heroína en los Países Bajos, cuyas necesidades de tratamiento no están totalmente cubiertas, y frente a las experiencias positivas en Suiza, la prescripción médica de heroína para los heroinómanos resistentes a los tratamientos merece una mayor investigación mediante un estudio controlado y aleatorizado. El presente estudio tiene como puntos de partida la asignación de grupos aleatorizados y la subsiguiente comparación de los pacientes de un tratamiento de mantenimiento con metadona administrada por vía oral con pacientes similares de tratamientos con metadona administrada por vía oral y heroína prescritas conjuntamente, quienes reciben una oferta similar de asesoramiento y apoyo psicosocial en ambas condiciones del tratamiento. Además, dado el predominio del consumo de heroína por inhalación entre los adictos holandeses, se debe realizar un estudio de la eficacia de la prescripción médica de heroína por vía inhalada en adictos a la heroína administrada de forma no inyectada. Por último, es importante destacar que ni en el Reino Unido ni en Suiza, ni tampoco en la escasa documentación que existe acerca del tratamiento con heroína de años anteriores, se ha observado indicador alguno de que la prescripción médica de heroína a heroinómanos pueda causar unos daños tales a los participantes de dichos tratamientos que permitan afirmar que este tipo de tratamiento pueda considerarse inaceptable desde un punto de vista ético.

### 1.8 Objetivos del estudio

El objetivo principal del estudio era evaluar los efectos nocivos y beneficiosos de un tratamiento de mantenimiento con metadona administrada por vía oral y heroína prescritas conjuntamente durante un período de 12 meses, frente a un tratamiento de mantenimiento convencional sólo con metadona administrada por vía oral. La población del estudio estaba compuesta por heroinómanos crónicos y resistentes a los tratamientos inscritos en programas de mantenimiento con metadona. Se evaluó el efecto principal de la prescripción conjunta de heroína en relación a (1) las mejoras del estado físico y mental de los pacientes,

(2) las mejoras de su integración y función social y (3) los cambios en el consumo de drogas ilegales de los pacientes. La cuestión principal del estudio se investigó por separado en lo que se refiere a la prescripción de heroína administrada por vía intravenosa y por vía inhalada.

Entre los objetivos secundarios del estudio se incluían (a) una comparación de los efectos de la heroína prescrita conjuntamente y administrada durante un período de 12 meses, (b) una evaluación de los efectos de la interrupción de la prescripción conjunta de heroína después de seis y 12 meses de tratamiento con heroína prescrita conjuntamente, (c) una evaluación de los efectos de la heroína prescrita conjuntamente en relación al grado de satisfacción de los pacientes y (d) una investigación de los factores de pronóstico para un resultado positivo del tratamiento con objeto de generar una hipótesis para futuras estrategias compatibles al tratamiento de los pacientes.

En el presente informe se presentan los hallazgos relacionados con el objetivo principal del estudio y con los dos primeros objetivos secundarios. Los dos últimos objetivos secundarios del estudio se investigarán en informes posteriores.

# PARTE II

# MATERIALES Y MÉTODOS

## Capítulo 2. Métodos

### 2.1 Población del estudio

#### 2.1.1 Población meta

De acuerdo con el informe consultivo del Consejo de Salud de los Países Bajos (1995), el estudio se debe centrar en el tratamiento de los consumidores de heroína severos que no hayan respondido, de forma adecuada, a las intervenciones médicas disponibles en la actualidad. Para poder participar en el tratamiento los pacientes deberán haber fracasado, en repetidas ocasiones, en programas de tratamiento para la estabilización y prevención de recaídas por medio de una medicación con niveles y frecuencia de dosificación (Consejo de Salud, 1995). El gobierno holandés añadió a esta descripción que el estudio deberá limitarse a "aquellos pacientes de edad más avanzada con un largo historial de adicción y cuya situación psicosocial carezca de perspectivas" (Ministerio de Salud, Bienestar y Deportes, 1995). De acuerdo con el Comité del Consejo de Salud, en principio se debería también permitir un estudio científico y clínico con heroína acerca de otras categorías de adictos existentes. Puede resultar "difícil o imposible llegar" a estos adictos, (todavía) no considerados adictos severos a la heroína, que no han participado "repetidamente y sin éxito" en programas de tratamiento orientados a la prevención y estabilización de las recaídas y que aún tienen posibilidades reales de abandonar el consumo de heroína. Aunque ni la literatura ni las experiencias del pasado contengan argumentos convincentes en contra de la prescripción de heroína para este grupo en un ensayo controlado, el Comité del Consejo de Salud afirmó que los conocimientos actuales carecen de los argumentos necesarios para justificar, desde un punto de vista ético, el reclutamiento de pacientes que no hayan intentado antes las modalidades de tratamiento disponibles en el primer ensayo clínico con prescripción médica de heroína.

En consecuencia, en el protocolo del estudio se ha definido la población meta, desde un punto de vista operativo, (CCBH, 1997, 1999a) como una subpoblación de adictos crónicos a la heroína que han fracasado, en repetidas ocasiones, en programas de mantenimiento con metadona. Asimismo, la decisión de limitar la población del estudio a este grupo de pacientes se basó en las siguientes consideraciones: (1) un número considerable de pacientes de los programas de mantenimiento con metadona se ajustan a la descripción del grupo meta; a estos pacientes se les ha definido con anterioridad en este informe como "no integrados" y "extremadamente problemáticos", (2) los problemas de los pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona de los Países Bajos son bastante parecidos a los de los consumidores de heroína que en la actualidad no están en contacto con el sistema de tratamiento (Eland-Goossensen, 1997); este hecho, en contrapartida, se puede relacionar con el carácter denominado de "bajo umbral" de la mayoría de los programas de mantenimiento con metadona holandeses, (3) los sistemas de registro de los programas de metadona proporcionan un claro marco de muestreo para la selección de los sujetos del estudio y (4) una combinación de los datos procedentes de los sistemas de registro de heroína y metadona puede evitar la prescripción de dosificaciones dobles (metadona y heroína). Con respecto a la validez de los resultados del estudio, la decisión de limitar la población del estudio a pacientes de tratamiento de mantenimiento con metadona resistentes a los tratamientos puede aumentar la validez interna.

### 2.1.2 Criterios de selección

Siguiendo el protocolo del estudio, todos los sujetos del estudio fueron seleccionados a partir de sistemas de registro de tratamientos de mantenimiento con metadona locales y de acuerdo a un conjunto predefinido de criterios de inclusión y exclusión. Estos criterios se describen en la Tabla 3.



Tabla 3. Criterios de inclusión y exclusión del estudio

<i>Criterios de inclusión</i>	<i>Criterios de exclusión</i>
1. Dependencia de heroína resistente al tratamiento como: a) Un historial de dependencia de heroína (DSM-IV) de un mínimo de 5 años; b) Una dosis mínima de 50 mg inhalada o 60 mg (inyectada) de metadona diaria durante un periodo ininterrumpido mínimo de 4 semanas en los últimos cinco años; c) Incluido en un programa de metadona durante el último año y durante los últimos seis meses con un contacto regular con el mismo; d) Adicto a la heroína crónico y tratado sin éxito en programas de mantenimiento con metadona; e) Consumo de heroína ilegal diario o casi diario; f) Problemas físicos y/o mentales y/o sociales;	1. No cumplir todos los criterios de inclusión
2. Heroína administrada por inyección intravenosa o inhalada	2. Problemas psicosociales, psiquiátricos o médicos graves que constituyen una contraindicación para la participación
3. Individuos mayores de 25 años	3. Problemas psicosociales, psiquiátricos o médicos graves que puedan interferir con la realización del estudio
4. Ciudadanos o residentes legales en Holanda	4. Historial de comportamiento agresivo que pueda interferir con la realización del estudio y/o la participación en el estudio de otros sujetos
5. Registrado como residente en el área del centro de tratamiento durante un mínimo de 3 años.	5. En situación de embarazo o lactancia continuada
6. Voluntariamente dispuesto a asistir al centro de tratamiento para las evaluaciones del estudio y otros procedimientos requeridos.	6. Sin voluntad ni capacidad para asistir a las evaluaciones en el centro del estudio
7. Dispuesto a asistir al lugar del tratamiento durante al menos 3 días en semana.	7. Esperanza de vida inferior a la duración del estudio
8. Consentimiento informado por escrito	8. La dependencia de heroína es secundaria con respecto a otra dependencia no opiácea
	9. El paciente no está dispuesto a administrarse la heroína en el centro de tratamiento
	10. Un periodo de abstinencia voluntaria de heroína de al menos dos meses en el año anterior.
	11. Pacientes que requieren una dosis de metadona diaria superior a 150 mg
	12. Pacientes que requieren una dosis de heroína prescrita superior a 1000 mg al día
	13. Pacientes que actualmente participen en otro tratamiento contra la adicción o que hayan participado en dichos ensayos en los 6 meses anteriores.
	14. Pacientes que no entiendan el idioma holandés

Respecto a los criterios de inclusión, los apartados 1a-1f hacen referencia a la gravedad y cronicidad de los problemas de adicción, a pesar de la participación regular de los pacientes en un programa de mantenimiento con metadona en el que la metadona se ha prescrito en los niveles de dosificación adecuados. Con respecto al criterio de inclusión 1a, el límite de

cinco años se determinó en función de la revisión sistemática de Cramer y Schippers (1994) que hace referencia al curso y al resultado de la adicción a la heroína. Dichos investigadores descubrieron que el paso del consumo de drogas a la abstinencia se producía durante los primeros cinco años de la adicción. Por lo general, después de aproximadamente cinco años un 20% de la población de consumidores de droga problemáticos había logrado la abstinencia y durante el siguiente período de cinco a diez años, el porcentaje era similar (véase también: Hser et al., 2001). En cuanto al criterio de inclusión 1b, es importante subrayar que se recomienda, como dosis eficaz, una dosis diaria de metadona de 60 a 100 miligramos según las directrices del tratamiento de mantenimiento con metadona del estado americano (Parrino, 1992). En consecuencia, se puede concluir que una dosis diaria de 60 miligramos representa el nivel mínimo de dosificación para que el mantenimiento con metadona sea eficaz y el requisito mínimo para las decisiones relativas a la resistencia ante los tratamientos. Para los pacientes de mantenimiento con metadona que consumen heroína por vía inhalada, debido a su nivel de dosificación de metadona generalmente inferior (Buster y Van Brussel, 1996) y a la menor biodisponibilidad de la heroína inhalada frente a la inyectada, el nivel de dosificación de metadona necesario para poder participar en el estudio se estableció en un mínimo de 50 miligramos diarios.

En cuanto al criterio de inclusión 1c, la asistencia "regular" al programa con metadona se operacionalizó en función de un mínimo de 50 visitas durante los seis meses anteriores, en el caso de los pacientes del programa con metadona de cinco días a la semana, y un mínimo de 30 visitas, en el caso de los pacientes del programa con metadona de tres días a la semana.

En el criterio de inclusión 1e, el consumo diario o casi diario de heroína ilegal se operacionalizó de forma parecida a la definición del Índice de Severidad de la Adicción (McLellan et al., 1980, 1992; Hendriks et al., 1989) del consumo regular de heroína. Para poder participar en el estudio los sujetos debían haber consumido heroína ilegal al menos tres días a la semana durante el mes anterior.

Con respecto a la operacionalización de los criterios de inclusión 1f, los estados físicos de los pacientes se evaluaron mediante la Escala de Síntomas del Perfil de Adicción de Maudsley (MAP-HSS; por sus siglas en inglés, Marsden et al., 1998). Para participar en el estudio, el paciente debía tener una puntuación mínima total de 8 según dicha escala MAP-HSS (véase el párrafo 2.9.1). El estado psiquiátrico de los pacientes se midió por medio del Listado de Síntomas (SCL, por sus siglas en inglés) (SCL -90; Derogatis, 1983; Arrindel y Ettema, 1986). En función de la distribución (diferente) del SCL-90 en poblaciones femeninas y masculinas, para poder participar en el estudio se determinó una puntuación mínima de 41 para los hombres y de 60 para las mujeres (véase el párrafo 2.9.1). Con respecto al aspecto de la función social, para poder participar en el estudio se estableció como requisito que los pacientes se hubiesen visto involucrados en actividades delictivas durante un mínimo de seis días en el transcurso del mes anterior y/o que hubieran pasado seis días sin tener contacto personal (al menos de media hora diaria) con personas que no consumieran drogas. Este criterio correspondiente al aspecto social de "un mínimo de seis días durante el mes anterior" se basó en el valor nominal de un umbral mínimo de un 20% de la puntuación máxima posible de estos elementos (es decir, 30 días).

En lo referente a los criterios de exclusión es importante tener en cuenta que los elementos 2, 3 y 4 se describieron deliberadamente en términos generales, es decir, sin operacionalización explícita, dado que dichos elementos estaban orientados a excluir sólo a

aquellos pacientes que, *a priori*, podrían poner en peligro la correcta ejecución del estudio. De acuerdo con la información acerca de la población meta, se esperaba excluir de la participación en el estudio a un porcentaje de un 2 a un 3% de los pacientes recluidos. Con respecto al criterio de exclusión 4, el paciente debía manifestar un historial de conducta agresiva, habiendo sido expulsado, en repetidas ocasiones, de programas con metadona previos al inicio del ensayo. En el criterio 5, los embarazos se debían confirmar mediante análisis de orina. El criterio de exclusión 6 incluía a aquellos pacientes que, en función de las condenas aún por cumplir, se preveía que fueran encarcelados un mínimo de tres meses durante el período del estudio. El criterio de exclusión 10 estaba específicamente orientado a excluir de la participación en el estudio a aquellos pacientes que aún tenían una posibilidad real de abandonar su adicción. Por último, en el criterio de exclusión 11, la dosificación máxima de metadona se basó en los niveles de dosificación máximos permitidos en la mayoría de los programas holandeses, que oscilan generalmente entre 70 y 120 mg diarios, aunque en ocasiones se establecen dosificaciones más altas.

Según los criterios de inclusión y exclusión anteriormente citados, los candidatos potenciales para participar en los ensayos se reclutaron mediante un criterio de selección cuyos pasos, en términos generales, son los siguientes:

1. Se realizó una preselección de la población fuente de acuerdo con la información disponible acerca del *sistema de registro* de los tratamientos con metadona;
2. Se invitó en orden aleatorio a los pacientes de la población fuente a asistir a una *reunión inicial* con el médico de la unidad de tratamiento local; más tarde se realizó un reconocimiento con respecto a los distintos criterios de selección y se suministró información oral y escrita;
3. Los candidatos que cumplieron los criterios de selección iniciales y que habían expresado su consentimiento informado inicial comenzaron un período de cualificación; tuvo lugar un *reconocimiento inicial* en el que se examinaron todos los criterios de selección;
4. De cuatro a ocho semanas después, se realizó un reconocimiento final entre los candidatos que habían superado el análisis inicial; durante este *reconocimiento final*, se volvieron a evaluar los criterios de selección más importantes y se obtuvo el consentimiento informado final;
5. Tuvo lugar un proceso de aleatorización con los pacientes que habían cumplido todos los criterios de inclusión y no habían quedado excluidos por ninguno de los criterios de exclusión durante el reconocimiento final.

### *Paso 1. Sistema de registro*

En el primer paso del proceso de selección se examinó la información disponible acerca del sistema de registro del tratamiento de mantenimiento con metadona con respecto a los siguientes criterios de selección:

- Dependencia de la heroína durante un mínimo de cinco años;
- Participación en un programa de metadona y contacto regular con el mismo;
- Nivel mínimo de dosificación de metadona diario de 50 mg (por inhalación) o 60 mg (por inyección) durante un mínimo de cuatro semanas consecutivas en los cinco años anteriores;
- Mayores de 25 años;
- Un mínimo de tres años de empadronamiento en la zona urbana del centro de tratamiento.

### *Paso 2. Reunión inicial*

De forma aleatoria se asignó un número de identificación a todos los pacientes que cumplían los criterios descritos anteriormente y se les invitó a asistir a una reunión inicial con el médico del centro de tratamiento local, siguiendo el orden de los números de identificación. Durante dicha reunión los pacientes recibieron gran cantidad de información oral y escrita acerca de los objetivos y procedimientos del estudio, de las ventajas y daños potenciales para los pacientes y de la colaboración que se esperaba de ellos durante el estudio. Asimismo, se examinaron los siguientes criterios de selección:

- Consumo diario o casi diario de heroína ilegal;
- Consumo de heroína mediante inyección intravenosa o inhalación;
- Entender el idioma holandés;
- Capacidad y voluntad para participar en el estudio de acuerdo con los requisitos (p. ej., esperanza de vida, visitas necesarias para las evaluaciones, consumo de heroína prescrita en el centro de tratamiento, previsión de un período de encarcelamiento no superior a tres meses).

### *Paso 3. Reconocimiento inicial*

Los pacientes que cumplieron los criterios anteriormente descritos en el paso 2 y que no habían quedado excluidos por ninguno de los criterios de exclusión fueron citados con el equipo de investigación y el médico locales para que se les evaluara el reconocimiento inicial en el período de cualificación para el estudio de cuatro a ocho semanas. Antes de realizarse dicha evaluación el médico obtuvo por escrito el consentimiento informado inicial del paciente. Durante este reconocimiento inicial se examinaron los siguientes criterios de selección:

- Nacionalidad holandesa o permiso de residencia en los Países Bajos;
- Análisis de los criterios de admisión concernientes a una salud física y/o mental precarias y/o a una mala integración social (véase el párrafo 2.1.2):
  - 8 en la puntuación de MAP-HSS;
  - Puntuación de 41 (hombres) o 60 (mujeres) según SCL-90;
  - Un mínimo de seis días de actividades ilegales durante el mes anterior;

- Un mínimo de seis días durante el mes anterior sin tener contacto con personas que no consumieran drogas;

- Examen médico:
  - Contraindicaciones por motivos de salud;
  - Embarazo o continuación del período de lactancia;
  - Esperanza de vida inferior a un año;
- Contraindicaciones por conducta agresiva;
- Imposibilidad por otro motivo para participar en el estudio (incluyendo los tres meses de encarcelamiento previstos);
- Abstinencia voluntaria del consumo de heroína durante dos meses del año anterior;
- Solicitud de una dosis diaria superior a 150 mg de metadona y/o 1000 mg de heroína;
- Participación en algún otro ensayo clínico sobre conductas adictivas.

#### *Paso 4. Reconocimiento final (evaluación inicial)*

De cuatro a ocho semanas después del reconocimiento inicial, los pacientes que habían cumplido los criterios anteriormente citados en el paso 3, y que no habían quedado excluidos por ninguno de los criterios de exclusión, recibieron la evaluación del reconocimiento final. Antes del reconocimiento final, se solicitó a los pacientes que dieran su consentimiento informado por escrito. Se examinaron los siguientes criterios de selección:

- Consentimiento informado final;
- Consumo diario o casi diario de heroína ilegal;
- Análisis de los criterios de admisión concernientes a una salud física y/o mental precarias y/o a una mala integración social;
  - 8 en la puntuación de MAP-HSS;
  - 41 (hombres) o 60 (mujeres) en la puntuación SCL-90;
  - Un mínimo de seis días de actividades ilegales durante el mes anterior;
  - Un mínimo de seis días durante el mes anterior sin tener contacto con personas que no consumieran drogas;
- Examen médico (incluyendo análisis psiquiátrico):
  - Contraindicaciones por motivos de salud;
  - Embarazo o continuación del período de lactancia;
  - Esperanza de vida inferior a un año;
- Adicción a la heroína de importancia secundaria en comparación a la existente dependencia de no opiáceos.

#### *Paso 5. Aleatorización*

Entre tres y cuatro días después del reconocimiento final (evaluación inicial), todos los pacientes que proporcionaron su consentimiento informado, que habían cumplido los criterios de inclusión y que no quedaron excluidos por ninguno de los criterios de exclusión, fueron asignados de forma aleatoria a una de las condiciones de tratamiento. Durante los días siguientes al resultado del procedimiento de aleatorización, el personal del tratamiento local informó de forma oral a los pacientes acerca de la condición del tratamiento al que habían sido asignados de forma aleatoria.

## 2.2 Métodos

### 2.2.1 Ensayo clínico aleatorizado

El estudio es un ensayo multicentro que incluye a un total de 625 pacientes<sup>1</sup> sometidos a tratamiento en ocho unidades de tratamiento de seis ciudades de los Países Bajos. Después de un amplio debate el CCBH decidió elaborar el estudio a modo de ensayo clínico aleatorizado tradicional y no en función del diseño de Zelen, conocido como diseño de prealeatorización (CCBH, 1997, 1999a).

El estudio se elaboró como ensayo clínico aleatorizado (véase la Figura 2). En el estudio se pueden distinguir tres fases consecutivas. Durante el período de cuatro a ocho semanas del procedimiento de cualificación (fase I), todos los participantes potenciales, seleccionados inicialmente a partir de los sistemas de registro de tratamientos con metadona (véase el párrafo 2.1.2), fueron sometidos a un reconocimiento en el que se analizaron todos los criterios de selección. Al final del período de cualificación, y tras la evaluación inicial, se decidió en qué ensayo debía participar cada paciente (en el de heroína por vía intravenosa o por vía inhalada) y todos los pacientes fueron asignados aleatoriamente a uno de los dos (ensayo con heroína inyectable: grupo A o B) o tres (ensayo con heroína por vía inhalada: grupo A, B o C) grupos de tratamiento (véase el capítulo 4).

Figura 2. Diseño de los ensayos

Calificación y aleatorización			Período de estudio experimental		Período de seguimiento
Tipo de administración	Fase I 4-8 semanas	Grupo	Fase IIa 6 meses	Fase IIb 6 meses	Fase III 6 meses
INHALADA	metadona	A	metadona	metadona	metadona+heroína
		B	metadona+heroína	metadona+heroína	la atención más adecuada*
		C	metadona	metadona+heroína	la atención más adecuada*
INHALADA	metadona	A	metadona	metadona	metadona+heroína
		B	metadona+heroína	metadona+heroína	la atención más adecuada*

\* heroína no prescrita médicamente, excepto por indicación médica individual

Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo A recibieron metadona administrada por vía oral durante la fase experimental del estudio de 12 meses de duración (fase II), junto con una oferta convencional de intervenciones psicosociales. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo B recibieron una combinación de metadona administrada por vía oral y heroína bajo prescripción médica durante el período de 12 meses de la fase II, junto con la misma oferta convencional de intervenciones psicosociales. En el grupo C, que sólo se puede aplicar al ensayo con heroína por vía inhalada, los pacientes recibieron

<sup>1</sup> En el protocolo original del estudio se distinguieron tres condiciones de tratamiento tanto para la heroína inyectable como para la heroína por vía inhalada (CCBH, 1997), pero debido al escaso predominio de la inyección intravenosa como forma de consumo entre los consumidores de heroína de los Países Bajos, se omitió la tercera condición de tratamiento (grupo C) del protocolo de heroína inyectable. Como consecuencia, el tamaño deseado de la muestra total disminuyó de n=750 a n=625 (véase el capítulo 4).

únicamente metadona, administrada por vía oral durante los primeros seis meses de la fase experimental (fase IIa), y una combinación de metadona administrada por vía oral y heroína prescrita conjuntamente durante los segundos seis meses del estudio (fase IIb), ambas de nuevo con la misma oferta convencional de intervenciones psicosociales. Después de seis meses (fin de la fase IIa) y doce meses (fin de la fase IIb) de tratamiento, es decir, seis y doce meses después del proceso de aleatorización, se llevaron a cabo minuciosas evaluaciones de los resultados. La evaluación principal de resultados tuvo lugar al final del período experimental del estudio, es decir, en la evaluación que tuvo lugar transcurridos 12 meses desde el inicio del tratamiento.

### *Fase de seguimiento*

Después del final de la fase experimental, todos los sujetos participaron en un período de seguimiento naturalístico de seis meses (fase III). A los pacientes asignados al grupo A se les ofreció la oportunidad de recibir el tratamiento experimental con metadona y heroína prescrita conjuntamente durante un período de seis meses. La prescripción de heroína en los grupos B y C se interrumpió al final de la fase IIb y se sustituyó por la oportunidad de volver al programa de tratamiento con metadona o a cualquier otra forma de tratamiento convencional para las adicciones ("la atención más adecuada"). Esto ocurrió para los pacientes cuyo tratamiento con heroína prescrita conjuntamente tuvo éxito ("pacientes que respondieron al tratamiento") y para aquéllos que no se habían beneficiado del tratamiento experimental con heroína ("pacientes que no respondieron al tratamiento"). Para el grupo de los que no respondieron al tratamiento en la fase II, la interrupción de la prescripción de heroína fue definitiva. Algo similar ocurrió con los pacientes que respondieron al tratamiento experimental y que no habían sufrido deterioro dos meses después de la interrupción de la prescripción de heroína: se dejó de prescribir heroína a estos pacientes. Sin embargo, se pudo restablecer la prescripción de heroína para aquellos pacientes que habían respondido al tratamiento experimental y que más tarde demostraron un deterioro funcional importante (es decir, un 20% de la severidad del problema en la evaluación inicial), dos meses después de finalizar el tratamiento experimental. En estos casos, el médico del tratamiento tenía la posibilidad de ofrecer prescripciones de heroína conjunta para casos individuales.

La decisión de interrumpir el tratamiento con heroína prescrita conjuntamente al final de la fase experimental para todos los pacientes tuvo una base médico-ética y científica. Si el tratamiento experimental demostraba no ser eficaz para un paciente, no existía justificación médica alguna para continuar con el mismo. Si, por el contrario, el tratamiento experimental demostraba ser eficaz para un paciente, no se podía excluir la posibilidad de una mejora o una estabilización duraderas, una vez finalizado dicho tratamiento. En este caso, la continuación del tratamiento experimental para estos sujetos sería injustificada. En consecuencia, sólo se continuó el tratamiento experimental con aquellos pacientes que se habían beneficiado del tratamiento y habían sufrido un considerable deterioro tras la interrupción del mismo. Para obtener información acerca de estos posibles escenarios, primero se debe interrumpir el tratamiento y, a continuación, se deben examinar las consecuencias de dicha interrupción. Además, es importante tener en cuenta que (aún) no se había demostrado la eficacia del tratamiento con heroína prescrita conjuntamente sobre el nivel del grupo al final del período de tratamiento experimental de un paciente. Ante la falta de dicha evidencia y dado que la heroína no se ha registrado aún

como medicamento para el tratamiento de la adicción a la heroína, no está por tanto justificada la continuación del tratamiento con heroína a excepción de la administración de heroína por indicación médica y de algunos casos individuales en los que se entiende como una forma de consumo compasivo.

### 2.2.2 Ensayos individuales de heroína inyectable y heroína por vía inhalada

En el presente estudio se prescribió heroína en forma de inyección intravenosa o para su administración por vía inhalada. Para el estudio sobre heroína por vía inhalada e inyectable se elaboraron dos protocolos independientes. Estos protocolos son idénticos, con la excepción de los aspectos que hacen referencia a la vía de administración de la heroína prescrita conjuntamente (p. ej., los criterios de inclusión). La justificación teórica para ejecutar dos ensayos individuales, cada uno con su procedimiento de aleatorización y grupo control independientes, fue que se esperaban considerables diferencias entre los heroínómanos que consumían la heroína por vía intravenosa y los que la inhalaban, en cuanto a su etnicidad, el patrón de consumo de drogas y el estado de salud, entre otros aspectos. Dadas estas diferencias previstas, no se pudo asumir *a priori* que las dos poblaciones respondieran de forma similar al tratamiento experimental. Además, ni siquiera se pudo excluir *a priori* que uno de los grupos respondiera de forma favorable al tratamiento experimental y que el otro no respondiera o que lo hiciera de forma desfavorable. Por último, la forma de administración constituye un parámetro importante en todo ensayo clínico en el que se trate un producto en investigación.

La decisión acerca de si un paciente debe recibir heroína prescrita conjuntamente por vía inhalada o inyectable fue tomada por el médico del tratamiento de conformidad con el paciente y en función de su estado de salud físico, y su pasado y actual patrón de administración de heroína. Los pacientes a los que se les había asignado la administración de heroína de forma inyectable en el ensayo tenían la oportunidad de cambiar a la prescripción médica de heroína por vía inhalada. Sin embargo, ambas formas de heroína no se prescribieron a un mismo paciente de forma simultánea. Si un paciente de heroína inyectable había cambiado a heroína prescrita por vía inhalada, éste debía permanecer recibiendo heroína por vía inhalada durante un período mínimo de dos semanas, antes de que se le permitiera volver al tratamiento con heroína inyectable bajo prescripción médica. Los participantes que habían sido asignados al comienzo del estudio al tratamiento con heroína por vía inhalada no podían cambiar al de la heroína inyectable prescrita. Por último, es importante tener en cuenta que los pacientes permanecieron en el ensayo al que habían sido asignados al comienzo del estudio, independientemente de que se produjeran cambios en la forma de administración de la heroína prescrita durante el ensayo. En consecuencia, los pacientes del ensayo con heroína inyectable que habían cambiado a la heroína prescrita por vía inhalada fueron analizados como participantes del ensayo con heroína inyectable.

### 2.2.3 Análisis ciego

Debido a que el tratamiento de mantenimiento con metadona ha demostrado reducir la mortalidad por causas naturales y por sobredosis en las poblaciones adictas a los opiáceos (Grönbladh et al., 1990; Langendam et al., 2001), no sería ético utilizar placebo en las condiciones del grupo control de los ensayos. Así pues, y dado que el tratamiento de mantenimiento con metadona constituye el tratamiento de referencia estándar que más se aplica para la adicción a los opiáceos en los Países Bajos, se utilizó metadona como medicamento en las condiciones del grupo control. En las condiciones del grupo



experimental de los ensayos se utilizó heroína como complemento de la metadona (estudio complementario). La justificación teórica para la prescripción de metadona en combinación con heroína en las condiciones del grupo experimental es que la metadona, por su efecto farmacológico más duradero, previene la aparición de síntomas del síndrome de abstinencia durante los períodos en los que el paciente no dispone de heroína prescrita, por ejemplo, cuando el paciente no puede visitar el centro de tratamiento.

Dada la naturaleza de los medicamentos del estudio, metadona y heroína prescritas conjuntamente en las condiciones del grupo experimental y sólo metadona oral en las condiciones del grupo control, se imponen importantes limitaciones al normalmente recomendado uso del diseño de estudio controlado por placebo, de doble ciego y aleatorizado (véase también: Bammer et al., 1999). La aplicación de un procedimiento de doble ciego, agregando un tratamiento de placebo a la metadona en las condiciones del grupo control de los ensayos es problemática debido a que los efectos psicofarmacológicos de la heroína y la metadona, frente al placebo, son reconocidos de inmediato por los consumidores de opiáceos. La realización de un análisis ciego sería por tanto comprometida, dado que los pacientes reconocen de inmediato que están recibiendo placebo debido a que no experimentan un "subidón" o "colocón". Por estos motivos, para esta población en particular y con este compuesto farmacológico, se rechazó la aplicación de métodos controlados por placebo y de doble ciego. Por lo tanto la comparación entre las condiciones del grupo control y las condiciones del grupo experimental se realizó en un diseño de grupos paralelos y aleatorizados sin utilizar un análisis ciego (ensayo sin enmascaramiento).

Con objeto de reducir los riesgos de una información parcial, las evaluaciones de los resultados fueron llevadas a cabo por analistas independientes, quienes utilizaron procedimientos de evaluación e instrumentos estandarizados. Además, se comprobó la validez de los datos del cuestionario mediante la realización de análisis de orina, en lo referente al consumo concurrente de drogas ilegales, y mediante la recopilación de datos de la policía y del sistema judicial, con respecto a los delitos cometidos y a los períodos de detención. Estos últimos datos garantizan la fiabilidad de la información.

#### 2.2.4 Aleatorización

La aleatorización fue organizada de forma centralizada por una organización independiente responsable del seguimiento y llevada a cabo por separado para los ensayos con heroína inyectable y con heroína por vía inhalada. Para poder maximizar el grado de comparación de los grupos de tratamiento con respecto a los distintos centros de tratamiento participantes y con respecto a los distintos sexos y orígenes étnicos, la aleatorización se llevó a cabo de forma independiente para cada centro de tratamiento, utilizando el sexo y el origen étnico como variables de estratificación en bloques de aleatorización compuestos por tres participantes (ensayo con heroína por vía inhalada) o dos participantes (ensayo con heroína inyectable). Con objeto de lograr las proporciones predeterminadas de los tamaños de los grupos del tratamiento, los sujetos de cada bloque fueron sometidos a un proceso de aleatorización para las condiciones del tratamiento con una proporción predeterminada de 135 : 115 : 125 para los grupos A, B, y C respectivamente, en el ensayo con heroína por vía inhalada, y con una proporción de 135 : 115 para los grupos A y B respectivamente, en el ensayo con heroína inyectable (véase el párrafo 3.1).

La aleatorización tuvo lugar al final del período de cualificación, tras la confirmación de la idoneidad del sujeto mediante la evaluación inicial. A este propósito el coordinador local del estudio envió por telefax una solicitud de aleatorización del sujeto a la organización central responsable del seguimiento en la que confirmaba la idoneidad del sujeto. La organización responsable del seguimiento asignó más tarde al sujeto un código del grupo de aleatorización (A, B o C) y envió por telefax el código del grupo al centro de tratamiento local y una copia al coordinador local del estudio. Este procedimiento garantizó que la aleatorización se llevara a cabo de forma totalmente independiente tanto del personal del tratamiento como de los equipos de investigación locales y de la Junta de Investigación Nacional.

### 2.3 Estudio multicentro

En el informe consultivo el Comité del Consejo de Salud de los Países Bajos recomendó llevar a cabo los ensayos en varios centros y en diversas ciudades de forma simultánea (Consejo de Salud, 1995). Consecuentemente, el estudio se preparó como ensayo multicentro con objeto de reclutar al número necesario de sujetos del estudio dentro de un marco de tiempo razonable y poder así gestionar de forma práctica el estudio y los centros de tratamiento involucrados, y para proporcionar una base más adecuada para la generalización de los resultados del estudio. Además, desde la perspectiva de riesgos de desórdenes públicos y de gestionabilidad, se tuvo que evitar la concentración de un gran número de pacientes en los centros.

Por razones de gestionabilidad y consideraciones costo-efectividad se determinó que la capacidad óptima de cada centro de tratamiento fuera de 40 a 50 participantes, los cuales recibirían heroína prescrita conjuntamente de forma simultánea. En cada centro de tratamiento que participó en el estudio el máximo número de participantes que recibiría heroína prescrita de manera simultánea ocurriría en el transcurso de la fase IIb del estudio (véase el párrafo 2.2.1). Basándose en los cálculos de capacidad y en los índices de abandono, se anticipó desde el principio que durante esta fase sólo un máximo de aproximadamente 440 sujetos recibiría heroína prescrita conjuntamente, de manera simultánea. De acuerdo con la enmienda del protocolo, relativa a la eliminación de la condición de tratamiento en el ensayo con heroína inyectable (véase el capítulo 4), se anticipó un número de 360 sujetos. De ahí que fuera necesario un total de ocho centros de tratamiento para el estudio.

Para poder participar en el estudio cada ciudad que mostró interés tenía que cumplir un número determinado de criterios de selección, en los que se incluía la disponibilidad de un número de adictos lo suficientemente elevado para participar en el estudio, instalaciones adecuadas para el tratamiento y la aceptación de financiar conjuntamente el estudio. Entre los criterios que debían cumplir los centros de tratamiento participantes se incluía la existencia de un programa de mantenimiento con metadona durante al menos un año y la voluntad y equipo necesarios, en términos de personal e instalaciones, para cumplir todos los aspectos del protocolo del estudio. Seis ciudades cumplieron dichos criterios de selección. Los ocho centros de tratamiento seleccionados finalmente para el estudio se encontraban situados en Amsterdam (dos unidades), Groningen, La Haya, Heerlen, Rotterdam (dos unidades) y Utrecht.

## 2.4 Fases del estudio

El estudio se realizó en dos fases. Tras un amplio debate político en septiembre de 1997, el parlamento de los Países Bajos aprobó la ejecución de un período de prueba en dos ciudades (Amsterdam y Rotterdam) en el que participarían un total de 185 pacientes de los cuales 50 recibirían heroína por vía inhalada (n=25) o heroína inyectable (n=25) prescritas conjuntamente (véase también el párrafo 1.1). El objetivo principal del período de prueba, que se llevó a cabo como parte integrante del estudio total, era investigar si la prescripción de heroína era clínicamente segura y si no acarrearía problemas de orden público inaceptables. Para la evaluación de estos aspectos el Ministerio de Salud, Bienestar y Deportes y el CCBH constituyeron dos comités independientes, el Comité de Seguridad Nacional (LVC, por sus siglas en holandés), y el Comité Nacional sobre Orden Público y Seguridad (LCB, por sus siglas en holandés). Tras la constitución del LVC y el LCB en junio de 1998, se abrieron los primeros centros de tratamiento en Amsterdam y en Rotterdam en julio y agosto de 1998. Cuatro meses después, en noviembre de 1998, el LVC y el LCB notificaron al Ministro de Salud, Bienestar y Deportes y al CCBH que no se habían observado, en ninguna de las áreas de interés, efectos secundarios inaceptables en el estudio o tratamiento con heroína prescrita conjuntamente. De acuerdo con la decisión del gobierno y el parlamento holandés en febrero de 1999, el tratamiento experimental con heroína prescrita conjuntamente continuó en los ya existentes centros de tratamiento de Amsterdam y Rotterdam y se amplió, durante el transcurso del año 2000, a un total de ocho unidades de tratamiento situadas en las seis ciudades citadas anteriormente.

## 2.5 Ética, consentimiento informado y remuneración

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las provisiones de la Declaración de Helsinki, según fue enmendada en Hong Kong (1989). Los protocolos del estudio, el formulario de información sobre los pacientes y el procedimiento y formulario de consentimiento informado fueron aprobados por el Comité Central de Ética Médica de los Países Bajos antes del inicio del estudio. El estudio se llevó a cabo de acuerdo con las especificaciones de la legislación holandesa y las directrices del ICH/EU sobre normas de buena práctica clínica (ICH, 1996). Además, el laboratorio central que participó en el estudio era un laboratorio certificado por CKCL. La responsabilidad de agravios y daños inducidos por la medicación del estudio se estableció de acuerdo con la legislación holandesa.

Todos los datos se trataron confidencialmente y se procesaron de forma anónima. Sólo podían disponer de los datos el personal del tratamiento, la policía y el sistema judicial, previo consentimiento por escrito del paciente. Por su parte, los asesores de la investigación sólo podían obtener información sobre los pacientes de manos del personal del tratamiento, la policía y el sistema judicial, previo consentimiento por escrito del paciente. En caso de utilizarse, dichos datos sólo se utilizarían para el objetivo del estudio y se tratarían de forma confidencial. Cada sujeto recibió un número de identificación exclusivo que no contenía las iniciales ni la fecha de nacimiento. Se vincularon estos números de identificación con el nombre y la dirección de los sujetos en una única ubicación y se guardaron en una caja fuerte a la que sólo se podía acceder con la autorización del coordinador del estudio. En los cuadernos de recogida de datos (CRFs, por sus siglas en inglés), y en otros documentos del estudio, sólo se podía identificar a los sujetos mediante su número de identificación exclusivo. Los documentos que no se debían enviar al coordinador del estudio (p. ej., los formularios de consentimiento de los pacientes) permanecieron en cada centro de

tratamiento local de forma estrictamente confidencial. La organización independiente responsable del seguimiento revisó regularmente los CRFs y los registros médicos de los sujetos pertinentes al estudio. Asimismo, podían también estar sujetos a la revisión del auditor o auditores del estudio, el Comité de Ética Médica y los representantes del Cuerpo de Inspectores de Asistencia Médica. Las revisiones se llevaron a cabo de conformidad estricta con los estándares profesionales de confidencialidad.

Todos los candidatos potenciales del estudio recibieron, en términos no especializados, una amplia información oral y escrita acerca de los objetivos y procedimientos del estudio, las ventajas potenciales y las molestias y riesgos relacionados con el estudio antes del inicio del período de cualificación, y de nuevo, antes del inicio de la evaluación inicial. Se informó a los pacientes de manera explícita de que podían negarse a participar en el estudio o retirarse del mismo en cualquier momento sin que ello tuviera repercusiones en la atención médica y tratamientos futuros. Al principio del período de cualificación todos los candidatos potenciales dieron por escrito su consentimiento informado provisional. Antes de la evaluación inicial todos los participantes firmaron y fecharon el formulario final de consentimiento informado.

Además de los análisis de orina (que tuvieron lugar mensualmente), cada dos meses se evaluaba a los participantes del estudio mediante cuestionarios y entrevistas. Por su cooperación en las evaluaciones, cada paciente recibió una compensación económica de 23 euros por evaluación (es decir, una vez cada dos meses), pero sólo durante los períodos del estudio en los que los pacientes estuvieran recibiendo únicamente metadona. Esta remuneración es comparable a la compensación que se ofrece habitualmente en estudios de este tipo y proporciona un incentivo para que el paciente continúe su participación, al tiempo que representa una contribución insuficiente para el mantenimiento de la adicción. Aunque los pacientes no recibieron remuneración por las evaluaciones realizadas durante los períodos en los que éstos recibían heroína prescrita conjuntamente, se pensó que la remuneración de menos de medio Euro diaria era demasiado baja como para poner en peligro el contraste entre el grupo experimental y el grupo control del estudio. Los participantes recibían la heroína prescrita de forma gratuita. Desde una perspectiva ético-médica, no sería correcto permitir que un paciente pagara un medicamento que no ha sido testado.

## 2.6 No adherencia al protocolo

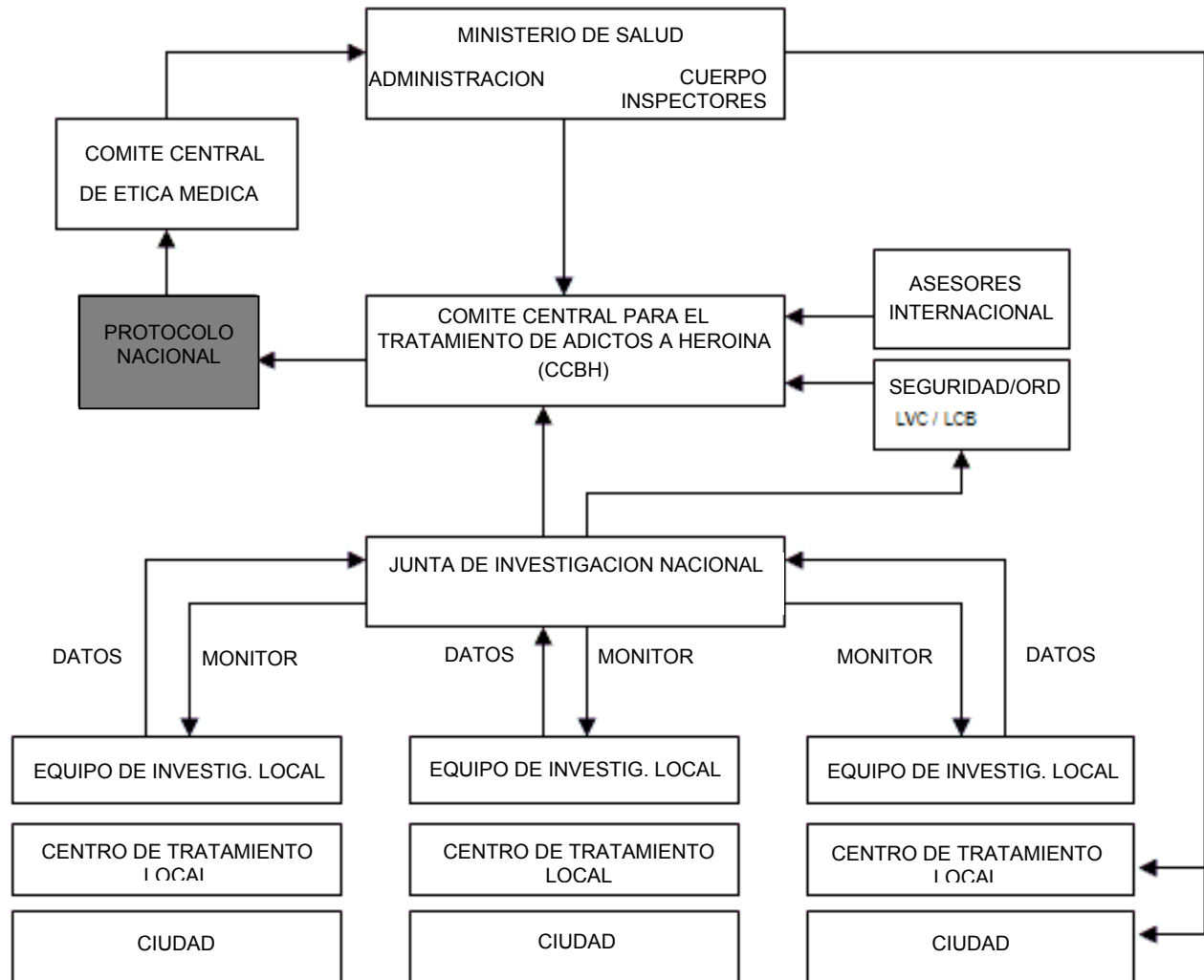
La no adherencia al protocolo del estudio y el incumplimiento de los procedimientos de los tratamientos se documentaron en distintas secciones del CRF. Entre las razones para la no adherencia y/o incumplimiento se incluían el rechazo a seguir participando en el estudio y/o tratamiento, la muerte, el encarcelamiento, una conducta inaceptable (p. ej., violencia, contrabando de heroína fuera del centro de tratamiento) y el traslado a otra ciudad. Los asesores de la investigación se pusieron en contacto con todos los participantes para realizar las evaluaciones, independientemente de que hubieran finalizado el programa de tratamiento del estudio o continuaran participando en el mismo. De ahí que sólo en casos excepcionales, es decir, si definitivamente no se podía contactar de nuevo con el participante para las evaluaciones, el médico del tratamiento rellenaba el formulario de finalización del estudio antes del final del período de estudio planificado de un participante en particular.

## 2.7 Organización y responsabilidades

El estudio se llevó a cabo de acuerdo con una estructura de organización que implicaba la participación de grupos tanto a nivel de ciudad como a nivel nacional. A continuación se exponen las responsabilidades de los grupos o sujetos participantes:

- El *Ministerio de Salud, Bienestar y Deportes* encargó y patrocinó el estudio.
- El *Comité Central para el Tratamiento de Adictos a la Heroína (CCBH)*, por sus siglas en holandés), constituido por el Ministerio de Salud, Bienestar y Deportes para elaborar y llevar a cabo el estudio, fue responsable del desarrollo, la realización y la calidad científica del estudio. El CCBH estaba directamente bajo las órdenes del Ministro de Salud, Bienestar y Deportes. La composición del CCBH y del grupo de expertos representados en el CCBH se detalla en el Apéndice 3.- La *Junta de Investigación Nacional*, dirigida por el *director de la investigación*, fue la responsable de todos los aspectos científicos y técnicos del estudio, incluyendo el análisis de los datos recopilados, la coordinación de los centros de tratamiento, del seguimiento y la recopilación y notificación de los resultados del estudio (Apéndice 4). La Junta de Investigación Nacional estaba bajo las órdenes del CCBH y, con respecto a los asuntos relativos a la seguridad médica y al orden público, bajo las del LCV y LCB respectivamente.
- El *Cuerpo de Inspectores de Asistencia Médica* observó y examinó la calidad de la asistencia proporcionada y la forma y exactitud con que se registró la heroína prescrita (responsabilidad ante las drogas). El cuerpo de inspectores asesoró al CCBH y estuvo presente, como observador, durante las reuniones del CCBH.
- El *Comité de Seguridad Nacional (LVC)*, por sus siglas en holandés), asesoró al CCBH en lo relativo a la evaluación de los eventos adversos graves y a otras cuestiones de seguridad médica (Apéndice 4). Este comité podía también asesorar acerca de la posible interrupción prematura del estudio en caso de darse un balance negativo e inaceptable entre su eficacia y los daños que pudiera ocasionar. Los resultados del LVC con respecto al período de prueba del estudio se notificaron al CCBH y al Ministro de Salud, Bienestar y Deportes.
- El *Comité Nacional sobre Orden Público y Seguridad (LCB)*, por sus siglas en holandés) asesoró al CCBH en lo relativo a la evaluación de asuntos de orden público y seguridad (Apéndice 4). Los resultados del LCB con respecto al período de prueba del estudio se notificaron al CCBH y al Ministro de Salud, Bienestar y Deportes.

Figura 3. Organización del estudio



- El CCBH presentó el borrador del protocolo de estudio nacional a *asesores científicos internacionales independientes* (Apéndice 5).

- El Ministerio de Salud, Bienestar y Deportes presentó el protocolo de estudio nacional al *Comité Central de Ética Médica de los Países Bajos*, quien lo aprobó más tarde. Asimismo, se presentaron al comité las enmiendas aplicadas al protocolo en el transcurso del estudio para su posterior aprobación.

- Los *equipos de investigación locales* fueron responsables de la recopilación de datos a nivel local de conformidad con el protocolo de estudio nacional. Dichos equipos, en calidad de investigadores, trabajaron de forma independiente de los centros de tratamiento locales. En cada centro del estudio se nombró un coordinador local.

- Los *centros de tratamiento locales* fueron responsables del tratamiento con heroína y/o metadona de con el protocolo nacional. La Junta de Investigación Nacional realizó el

seguimiento de la ejecución del protocolo del tratamiento mediante profesionales independientes.

- La *organización independiente responsable del seguimiento*, nombrada por el CCBH, realizó el seguimiento de la recopilación de datos y la ejecución de los tratamientos. El seguimiento de este estudio fue llevado a cabo por Kendle. La gestión de datos fue responsabilidad del grupo Imro Tramarko Group. Tanto la organización responsable del seguimiento como la de gestión de datos estaba bajo las órdenes de la Junta de Investigación Nacional.

- Las *ciudades* implicadas en el estudio elaboraron un protocolo relativo a los asuntos relacionados con la controlabilidad y el orden público y firmaron un contrato con el Ministerio de Salud, Bienestar y Deportes para ejecutar el estudio sin impedimentos.

## 2.8 Medicación y tratamiento del estudio

### 2.8.1 Objetivo del tratamiento

La prescripción conjunta de heroína a heroinómanos se considera una continuación del tratamiento médico existente para los adictos a la heroína de los Países Bajos. Por tanto, el objetivo de la prescripción de heroína está vinculado con uno de los principales objetivos de la asistencia médica actual: mejorar el estado de salud y la función psicosocial de los adictos que no se benefician de forma satisfactoria de los tratamientos actuales disponibles y prevenir un mayor deterioro. Para aquellos adictos que, mediante la prescripción de heroína y el comienzo de una asistencia médica y social, se motivan o pueden sentirse motivados para abandonar el consumo de drogas, conseguir la abstinencia se convierte en el principal objetivo del tratamiento. Se debe hacer hincapié en que a los consumidores de heroína no se les "abandona" al prescribirles heroína, ni tampoco se acepta la idea de que estas personas vayan a continuar siendo adictos durante el resto de sus vidas. La prescripción de heroína puede ser una nueva esperanza para aquellos adictos a la heroína para los que hasta ahora no se ha encontrado el tratamiento adecuado. Al permitir a los consumidores de droga volver a su intoxicación original mediante la prescripción médica de heroína, puede verse reducido el consumo de otras drogas ilegales distintas a la heroína (Uchtenhagen et al., 1997; Perneger et al., 1998; Rehm et al., 2001). La mayoría de los adictos de los Países Bajos consumen una variedad de drogas ilegales, además de la heroína. En estudios recientes se ha estimado que de un 80 a un 90% de los adictos a los opiáceos consume cocaína, a menudo en forma de crack (Blanken et al., 1996a, 1999; NDM, 2001). En esta combinación la heroína ilegal se consume en ocasiones para reducir los fuertes efectos estimulantes que resultan del consumo de cocaína. Las benzodiazepinas y el alcohol se consumen a menudo como un sustituto de la heroína relativamente barato (Benschop et al., 1997). Además, mediante la prescripción de heroína se puede iniciar una asistencia médica y social y se pueden realizar esfuerzos para ayudar a estos adictos a estructurar sus vidas, y en algunos casos, a lograr la abstinencia a las drogas. Por ejemplo, un 10% de los pacientes admitidos en el programa suizo con heroína (un 22% del total de bajas) abandonó el programa para iniciar un tratamiento orientado a la abstinencia (Rehm et al., 2001).

## 2.8.2 Medicamentos prescritos

Los medicamentos prescritos en el estudio fueron heroína (en forma base por vía inhalada y en forma de hidrocloreto inyectable) y metadona por vía oral (hidrocloreto). Como ya se ha mencionado en el párrafo 2.2.3, la metadona se seleccionó como medicamento en las condiciones del grupo control de los ensayos dado que el tratamiento con metadona constituye el tratamiento de referencia estándar que más se aplica en los Países Bajos. Asimismo, en las condiciones del grupo experimental de los ensayos se utilizó metadona en combinación con heroína para evitar los síntomas del síndrome de abstinencia durante los períodos en los que el paciente no podía disponer de heroína prescrita. De ahí que los sujetos en las condiciones del grupo experimental recibieran heroína y metadona prescritas conjuntamente y los sujetos en las condiciones del grupo control metadona únicamente. La prescripción y dispensación de heroína tuvo lugar en los centros de tratamiento existentes que ya disponían de personal especializado para el tratamiento, mientras que la prescripción de metadona y heroína combinadas tuvo lugar en los nuevos centros establecidos que hubieron de seleccionar expresamente el personal.

### *Metadona*

De forma similar a los procedimientos llevados a cabo en la mayoría de los programas con metadona de los Países Bajos, en el estudio se prescribió metadona por vía oral una vez al día (tratamiento con metadona estándar). Durante el período de cualificación del estudio, el médico del tratamiento determinó la dosis de metadona prescrita para cada paciente mediante procedimientos de análisis clínicos. En las fases IIa y IIb del estudio se realizó un esfuerzo por mantener a los sujetos con esta dosificación de metadona inicial. Se recomendó un nivel mínimo de dosificación diaria de metadona de 30 a 50 mg. La dosificación máxima de metadona diaria permitida en el estudio fue de 150 mg.

### *Heroína*

La heroína se prescribió en forma de inyección intravenosa (hidrocloreto de heroína) y por vía inhalada (base de heroína). Dado el breve efecto farmacológico de la heroína comparado al de la metadona, se dispensó heroína tres veces al día con intervalos establecidos entre una dispensación y otra. Con objeto de evitar el riesgo de que la heroína prescrita se vendiera "en la calle", la heroína se debía consumir, bajo supervisión, en el centro de tratamiento. Tras la aleatorización en las condiciones de tratamiento del grupo experimental, el médico del tratamiento, previo acuerdo con el paciente, estableció la dosificación inicial de heroína prescrita teniendo en cuenta el estado de salud física del paciente, su dosificación de metadona, su consumo concurrente de sustancias ilegales, así como el posible consumo de medicamentos adicionales que pudieran afectar a la farmacocinética de los opioides prescritos. El nivel de dosificación inicial se aumentó posteriormente mediante un procedimiento de análisis clínico, al final del cual, el nivel de dosificación resultante debía ser lo suficientemente alto para evitar que el paciente procurase heroína ilegal adicional, al tiempo que se tuvieron en cuenta los posibles efectos adversos, como una insuficiencia respiratoria o una sobredosis, en caso de que el paciente no tolerara la dosificación establecida. La dosificación diaria máxima de heroína prescrita conjuntamente permitida en el estudio fue de 1000 mg y la dosificación individual máxima de 400 mg. Los datos del sistema de registro de metadona y de diversos estudios revelan que sólo una escasa minoría de heroinómanos holandeses consume más de 1000 mg al día de "heroína de la calle" (Toet, 1990; Barendregt et al., 1995; Blanken et al., 1996b), al tiempo que se estima que la pureza actual de la heroína de la calle oscila, por lo general,



entre un 30% y un 50%. En Suiza la dosificación media diaria, tras la fase de ajuste inicial, era de aproximadamente 500 mg en el caso de la heroína inyectable (Rehm et al., 2001) y de 1000 a 1850 mg en el de la heroína que se fuma (Uchtenhagen et al., 1997). Con respecto a estos altos niveles de dosificación de heroína por vía inhalada se debe tener en cuenta que la biodisponibilidad de la heroína administrada en cigarrillos era muy baja (10-15%), mientras que se observaron considerables variaciones individuales en ambas formas de administración (Uchtenhagen et al., 1997). Según un estudio piloto (véase a continuación), se estimó que la biodisponibilidad de la heroína administrada por vía inhalada en el presente ensayo holandés oscilaba entre un 35 y un 45% (Hendriks et al., 2001).

En el transcurso del período de cualificación, el médico del tratamiento determinó si el sujeto debía recibir heroína inyectable o por vía inhalada teniendo en cuenta el estado de salud física del paciente y el patrón de la heroína autoadministrada. Los pacientes que participaron en el ensayo con heroína por vía intravenosa recibieron la heroína prescrita en la forma de administración usual (por vía intravenosa). El paciente podía autoadministrarse la heroína prescrita siempre y cuando lo hiciera de una forma segura. Por razones de seguridad y para estandarizar al máximo posible el método de autoinyección, al principio del estudio el personal del tratamiento instruyó a los pacientes acerca de dicho método. En caso necesario el paciente podía recibir la asistencia de un enfermero para inyectarse. Como se ha mencionado con anterioridad en el párrafo 2.2.2, los sujetos asignados al ensayo con heroína por vía intravenosa tenían la posibilidad, al principio del estudio, de cambiar al de heroína por vía inhalada, en determinadas condiciones, si bien permanecerían en el ensayo con heroína por vía intravenosa y serían analizados como pacientes del ensayo por vía intravenosa.

Los procedimientos de los pacientes asignados al ensayo de heroína por vía inhalada del estudio eran similares a los de los pacientes del ensayo con heroína por vía intravenosa. Por ejemplo, los participantes de ambos ensayos tenían acceso a las habitaciones en las que se administraba la heroína (por vía intravenosa o inhalada), en pequeños grupos y al mismo tiempo, por motivos de eficacia y para que el entorno social fuera comparable a aquél en el que consumían la heroína normalmente. Sin embargo, dado el creciente daño para la salud que entraña el consumo de heroína por vía intravenosa, se proporcionó heroína en forma no inyectable a los pacientes asignados al ensayo con heroína por vía inhalada al principio del estudio.

A la luz del predominio de la inhalación de heroína en los Países Bajos, el CCBH tomó la iniciativa de llevar a cabo un estudio piloto acerca del desarrollo y ciclo de pruebas del compuesto de heroína por vía inhalada, que produciría una cantidad de humo de heroína suficiente y reproducible tras su calentamiento y volatilización, no produciría productos de pirólisis tóxicos, no tendría efectos tóxicos sobre el sistema nervioso central y sería lo suficientemente estable y fácil de elaborar en grandes cantidades (Bronner, 1997). El compuesto de heroína resultante se componía de una mezcla de base de heroína y cafeína. Dado que la cafeína ha demostrado reducir la temperatura de volatilización de la base de heroína, se añadió cafeína a la base de heroína para una mejor recuperación de la heroína en el humo y para reducir su descomposición pirolítica (Huizer, 1987; Cook y Jeffcoat, 1990). Además, la combinación de base de heroína y cafeína se ha utilizado en la heroína ilegal de la calle durante décadas (Grund, 1993; Grund y Blanken, 1993) y nunca se ha observado que produzca toxicidad.

Posteriormente se investigó el compuesto de heroína desarrollado en otro estudio piloto (Hendriks et al., 2001) con una muestra de 10 adictos a la heroína a fin de (1) determinar la aceptación del compuesto de heroína por los consumidores y determinar los diferentes métodos para la inhalación de heroína (es decir, “fumarse un chino” en un trozo de papel de aluminio o la inhalación en un dispositivo para calentar), (2) determinar la biodisponibilidad de la heroína tras su inhalación, (3) investigar los efectos fisiológicos, subjetivos y de conducta durante y después de la inhalación de heroína con distintos niveles de dosificación y (4) determinar la reproducibilidad de la biodisponibilidad y los efectos farmacodinámicos de la heroína inhalada. Los resultados del estudio demostraron, entre otras cosas, que los adictos a la heroína que participaron en el estudio preferían, en gran medida, la inhalación mediante la técnica de “fumarse un chino” y que una media de un 38 a un 47% de la heroína consumida por vía inhalada podía recuperarse como morfina total en las muestras de orina de los sujetos (Hendriks et al., 2001). En función de los resultados del estudio, se seleccionó una mezcla de base de heroína y cafeína como el compuesto del ensayo con heroína por vía inhalada del estudio nacional, y el método de fumarse un chino como forma de consumo de la heroína autoadministrada por vía inhalada.

### 2.8.3 Suministros del estudio y responsabilidad ante las drogas

Una compañía farmacéutica suministró el hidrocloreto de heroína y la base de heroína como fármacos del estudio y la entregó a un farmacéutico central. En el caso del hidrocloreto de heroína el farmacéutico central continuó con la preparación de la heroína diluyéndola en agua, dividiendo la solución en ampollas de dosis múltiples individuales y, más tarde, liofilizando la solución. Las ampollas que contenían heroína en polvo se transportaron más tarde a los centros de tratamiento con objeto de continuar con su preparación para cada paciente. El farmacéutico central preparó la base de heroína mezclándola con cafeína en una proporción de 3 : 1, y rellenando cápsulas o sobrecitos con la mezcla, los cuales se transportaron más tarde a los centros de tratamiento. Todos los procedimientos desarrollados en la farmacia central fueron llevados a cabo de acuerdo con las directrices de una buena práctica de fabricación o Good Manufacturing Practice (ICH, 2000).

El farmacéutico central tenía la droga bajo su responsabilidad hasta que ésta se entregaba al centro de tratamiento local. La responsabilidad ante la droga pasó a estar a cargo del centro del tratamiento, asesorado por un farmacéutico local en lo relativo a la documentación de los suministros médicos y de la dispensación y, en caso necesario, de la destrucción del medicamento. Por último, el médico del tratamiento era responsable de la administración de la medicación a los pacientes de forma individual. La forma de administración y dosis de la medicación que se aplicaría para cada paciente, así como cualquier desviación del régimen de prescripción, se documentaron por paciente de forma detallada en formularios de responsabilidad ante las drogas y la organización independiente responsable del seguimiento se encargó de realizarles una supervisión exhaustiva.

#### 2.8.4 Interrupción de la prescripción conjunta de heroína

Además de la interrupción del tratamiento con heroína al final del período experimental para todos los sujetos de los grupos de tratamiento B y C, y una vez que los sujetos del grupo A finalizaron la fase III, el médico del tratamiento podía interrumpir el tratamiento con prescripción conjunta de heroína de un paciente en particular, si el sujeto manifestaba efectos negativos evidentes asociados con la prescripción de heroína. Asimismo, el tratamiento con heroína se interrumpía si un paciente expresaba claramente el deseo de abandonarlo o si no tenía la posibilidad de acudir al centro de tratamiento (por ejemplo, por haberse mudado a otra ciudad o por haber sido encarcelado). Para las mujeres que participaban en el estudio, el tratamiento con heroína se interrumpía en caso de embarazo confirmado mediante una prueba de embarazo con resultado positivo, en cuyo caso, la paciente se remitía a un médico de cabecera o a un ginecólogo para que continuara la asistencia prenatal. Por último, el tratamiento con heroína se interrumpía, temporal o definitivamente, si se expulsaba a un paciente del programa, por haber demostrado, por ejemplo, una conducta agresiva o haber intentado en varias ocasiones robar heroína o hacer contrabando con ella fuera del centro de tratamiento.

#### 2.8.5 Tratamientos concurrentes

Para una óptima comparabilidad de las distintas condiciones del tratamiento, los pacientes de la condición de heroína disponían, en cuanto al tipo y a la cantidad, de la misma oferta de asistencia psicosocial adicional que los pacientes del grupo control. Esta oferta de tratamiento era comparable a la de un programa con metadona convencional ("el tratamiento habitual"). Se realizó un seguimiento y un examen médico a todos los pacientes, quienes podían contar con los servicios de un trabajador social y de los programas de recuperación social existentes, si lo deseaban. Con objeto de investigar si era necesario crear más centros de tratamiento (si los pacientes en la condición del tratamiento con heroína necesitaban una mayor asistencia social durante el transcurso del tratamiento), se llevó a cabo un estudio piloto antes del inicio de los ensayos (Van der Lelij y Driessen, 1998). El estudio piloto demostró que la cantidad y diversidad de centros de tratamiento psicosocial adicionales era suficiente para que todos los programas de tratamiento participantes pudieran hacer frente a un posible aumento de las necesidades del tratamiento, por lo que no se anticiparon listas de espera.

Previa indicación del médico del tratamiento, a los sujetos se le permitió obtener medicaciones prescritas conjuntamente y/o terapias para condiciones médicas concurrentes. Siempre que fuera posible, el médico se aseguraría de que la medicación concurrente prescrita no tuviera efectos negativos sobre la heroína o metadona prescritas. Además, dado que algunos medicamentos interactúan farmacológicamente con la metadona y/o la heroína (p. ej., los medicamentos contra el VIH o TBC), el médico podía reajustar el nivel de dosificación de la metadona y heroína prescritas en caso necesario. En lo relativo a la terapia o asesoramiento psicosocial, todas las intervenciones médicas y prescripciones terapéuticas, incluyendo los niveles de dosificación, los motivos de la administración y los resultados, se supervisaron exhaustivamente durante las evaluaciones bimensuales y se registraron en el cuaderno de recogida de datos.

### 2.8.6 Unidades de tratamiento y procedimientos de dispensación

La heroína se prescribió conjuntamente en las nuevas unidades de tratamiento establecidas. Cada unidad se componía de un hall, una sala de espera, una sala de dispensación, habitaciones individuales para consumir heroína por vía intravenosa o inhalada y habitaciones para el médico, los enfermeros, el trabajador social, el personal administrativo y los investigadores. Además, cada unidad disponía de una habitación con un sistema de seguridad especial en la que había una cámara para almacenar los medicamentos. Las unidades de tratamiento tenían una superficie de 300 m<sup>2</sup> aproximadamente.

La sala de dispensación estaba situada entre las dos salas de administración y se separaba de ellas mediante una ventana con cristal de seguridad que permitía al personal de la sala de dispensación observar con atención la seguridad y el comportamiento de los pacientes que se autoadministraban la heroína prescrita. A fin de prevenir que el personal del tratamiento inhalara de forma pasiva los vapores de heroína, se creó una presión negativa en la sala para la inhalación mediante un equipo de ventilación.

El personal de las unidades de tratamiento se componía de un médico (empleado a 0,6 tiempo completo), un coordinador del tratamiento (empleado a 1,0 tiempo completo), los enfermeros (empleados a 7,0 tiempo completo), un trabajador social (empleado a 0,6 tiempo completo), un administrador (empleado a 0,5 tiempo completo), un farmacéutico supervisor (empleado a 0,1 tiempo completo) y el personal de seguridad (empleado a 1,5 tiempo completo). Todas las unidades de tratamiento debían estar abiertas a los pacientes durante al menos dos horas por la mañana, por la tarde y por la noche, los siete días de la semana. El horario habitual para dispensar heroína prescrita conjuntamente era de 8:30 a 10:30/11:30 a.m., de 13:00 a 15:00/16:00 p.m. y de 18:00 a 20:00/20:30 p.m.

Dos enfermeros sacaban diariamente de la cámara la medicación necesaria. Al principio se disponía de la heroína administrada por vía inhalada en cápsulas y, más tarde, en sobrecitos que contenían 75, 100, 150 o 200 mg de base de heroína. La heroína inyectable se encontraba disponible en ampollas de dosis múltiples que contenían 3.000 mg de hidrocortido de heroína liofilizada. Las dosificaciones individuales de heroína inyectable se preparaban por separado para cada paciente en una cámara de flujo y un segundo enfermero las verificaba.

Por lo general, los pacientes recibieron su dosificación diaria de metadona antes de la primera prescripción de heroína. El número de pacientes que podía estar simultáneamente en las salas para la administración de heroína era de 5 a 6. La enfermera avisaba a los pacientes para que fueran entrando en la sala de administración de heroína. Los pacientes que recibían heroína inyectable prescrita conjuntamente entraban a la sala de inyección donde se les proporcionaba, a través de una ventana de dispensación, una jeringuilla que contenía la heroína inyectable y el resto de material necesario. A los pacientes se les daba el tiempo suficiente para la autoadministración de la heroína por vía intravenosa conforme a las instrucciones para inyectarse, según las cuales se prohibía, por ejemplo, inyectarse en el cuello o en las ingles. Tras inyectarse la heroína prescrita, el paciente debía limpiar la mesa y devolver la jeringuilla y el resto de materiales utilizados. Durante el proceso de autoadministración de heroína, el paciente era vigilado rigurosamente por un enfermero desde la sala de dispensación.

El enfermero solicitaba a los pacientes que recibían heroína por vía inhalada prescrita conjuntamente que entraran en la sala de administración de heroína por vía inhalada, en la que, a través de la ventana de dispensación, se les proporcionaba su dosificación de heroína, sobre a sobre, junto con un trozo de papel de aluminio marcado

con el logotipo de CCBH y una pequeña pipa o tubito (para inhalar los vapores de la heroína). Con objeto de minimizar el posible contacto de los enfermeros con la base de heroína (lo que podría provocar una dermatitis de contacto, véase el capítulo 10), los mismos pacientes se encargaban de abrir los sobrecitos. Dado que “fumarse un chino” lleva más tiempo que inyectarse la heroína, los pacientes de heroína por vía inhalada contaban con 30 minutos aproximadamente para autoadministrarse la heroína. Después de autoadministrársela debían limpiar la mesa y devolver todos los materiales restantes, incluyendo los sobrecitos y el papel de aluminio. Como en el caso de los pacientes por vía intravenosa, los pacientes por vía inhalada eran vigilados atentamente por un enfermero desde la sala de dispensación.

Por último, se tomaron una serie de medidas de seguridad adicionales (“reglas de la casa”) para evitar disturbios derivados de los ensayos o desórdenes públicos provocados por los pacientes en el centro de tratamiento y en los alrededores del mismo. Dichas medidas incluían, entre otras:

- No deambular por el vecindario del centro de tratamiento durante y fuera del horario de apertura;
- No utilizar drogas distintas a la heroína y/o metadona prescritas en el centro de tratamiento;
- No utilizar drogas en el vecindario del centro de tratamiento;
- No intentar sacar la heroína prescrita fuera de las salas de administración o de las unidades de tratamiento.

El incumplimiento grave o repetitivo de las reglas de la casa tenía como consecuencia la expulsión temporal y, en algunos casos, definitiva, del programa de tratamiento con heroína.

## 2.9 Evaluaciones

### 2.9.1 Instrumentos y mediciones de los resultados

#### *Evaluaciones realizadas por colaboradores de investigación independientes*

En el estudio se recopiló una gran cantidad de datos iniciales y de seguimiento con objeto de someter a revisión a todos los candidatos potenciales del estudio durante la fase de cualificación, proporcionar una amplia descripción inicial de la población del estudio e investigar, previo al tratamiento y durante la fase de postratamiento, los cambios físicos, psiquiátricos y sociales, así como el consumo de otras sustancias por parte de los participantes. Se utilizó el Índice de Severidad de la Adicción, (ASI, por sus siglas en inglés) (ASI; McLellan et al., 1980, 1992; Hendriks et al., 1989) como instrumento básico del estudio, junto con material adicional relativo a otras áreas de funcionamiento que requerían una información más exhaustiva. En el presente estudio se utilizó la versión europea del ASI (Blanken et al., 1994; Kokkevi y Hartgers, 1995). El ASI, del que existe una traducción al holandés ampliamente validada, es una entrevista semiestructurada que evalúa el estado y gravedad de los problemas de los sujetos en lo relativo a su salud física, empleo, consumo de alcohol y drogas, conducta delictiva, función social y función psiquiátrica. En estudios anteriores, el ASI ha demostrado una fiabilidad interexaminador, una fiabilidad test-retest, y una validez concurrente y discriminante lo suficientemente altas dentro de un rango de poblaciones dependientes al alcohol y las drogas (McLellan et al.,

1985, 1992; Hendriks et al., 1989; Kokkevi y Hartgers, 1995; Alterman et al., 2000). Siguiendo el propósito del presente estudio, los elementos estándar del ASI en el área de la función e integración sociales se complementaron con preguntas precisas acerca de las actividades ilegales, los ingresos y modo de vida actuales del paciente, y se añadió un elemento informativo sobre el número de días durante el mes anterior en el que el paciente había tenido contacto personal con no consumidores de drogas.

En los presentes ensayos el promedio de días en los que el paciente se había visto involucrado en actividades ilegales durante el mes anterior fue de 10,9 (desviación estándar=11,4) y la media de 8. El número de días sin mantener contacto con una persona que no consumiera drogas fue de 14,7 (desviación estándar=12,8), con una media de 12. En el área de la salud física, se utilizó como complemento del ASI la Escala de Síntomas de Salud del Perfil de Adicción de Maudsley (MAP-HSS, por sus siglas en inglés; Marsden et al., 1998). Dicha escala es una entrevista estructurada en 10 elementos que se adaptó a partir de la escala de salud del Índice de Tratamiento de Opiáceos (Darke et al., 1991, 1992). Cada elemento se puntuó de acuerdo a la escala tipo Likert de cinco puntos, cuya puntuación oscila de 0 (afección nunca presente en los 30 días anteriores) a 4 (afección siempre presente en los 30 días anteriores), y cuyo rango total de puntuación es de 0 a 40. En investigaciones realizadas anteriormente en consumidores de opiáceos de tratamientos de sustitución de opioides, de desintoxicación y de prevención de recaídas del Reino Unido, las puntuaciones según la escala MAP-HSS quedaron distribuidas de forma aproximadamente normal, la coherencia interna de la escala fue satisfactoria ( $\alpha = 0,79$ ) y la fiabilidad test-retest de la escala fue alta, con un coeficiente de correlación intraclase de 0,86 (Marsden et al., 1998).

Como se ha mencionado con anterioridad en el párrafo 2.1.2, los pacientes tenían que alcanzar una puntuación mínima de 8 según la escala MAP-HSS para ser incluidos en los presentes ensayos en el área de la salud física. Esta puntuación del umbral de inclusión se basó en la distribución de instrumentos del estudio de Marsden et al. (1998) y se determinó substrayendo una desviación estándar de la puntuación total de la escala MAP-HSS (desviación estándar=6,9) del promedio de la puntuación total (promedio=14,7) de la muestra.

En el contexto del presente estudio se investigaron las propiedades psicométricas de la escala MAP-HSS en una submuestra ( $n=808$ ) de la población general holandesa, en correspondencia con la edad y el sexo de la población de estudio de los ensayos con heroína. En la población general el promedio de puntuación en la escala MAP-HSS era de 4,8 (desviación estándar=4,7) y la media de 4. Según la puntuación de umbral mínima de 8 en la escala MAP-HSS, un 22% de los hombres y un 25% de las mujeres de la población general de los Países Bajos cumplía el umbral. Por último, la coherencia interna de la escala MAP-HSS en la población general era de  $\alpha=0,80$ .

En la población de estudio de los presentes ensayos el promedio de puntuación en la escala MAP-HSS fue de 11,4 (desviación estándar=7,4) y la media de 11. El  $\alpha$  de Cronbach de la escala en la población de estudio fue de 0,82.

En el área del estado psiquiátrico, el ASI se complementó con la Entrevista Compuesta de Diagnóstico Internacional (CIDI, por sus siglas en inglés) (CIDI; Robins et al., 1988; OMS, 1996) y el Listado de Síntomas (SCL-90; Derogatis, 1983; Arrindell y Ettema, 1986). Al igual que el ASI, el CIDI y el SCL-90 son estándares internacionales para los que existe traducción al holandés validada. En el presente estudio se utilizó la versión computerizada del CIDI para obtener los diagnósticos DSM-IV (APA, 1994). El SCL-90 es un

cuestionario de autoinforme, compuesto por 90 elementos que se puntúan en una escala tipo Likert de cinco puntos cuya puntuación oscila de 0 (ausencia de síntomas) a 4 (presencia muy frecuente de síntomas). De ahí que la puntuación total del SCL-90 pueda oscilar de 0 a 360. Se establecieron las propiedades psicométricas del SCL-90 en la población general y a través de una amplia gama de poblaciones clínicas, incluyendo pacientes dependientes del alcohol y las drogas (Arrindell y Ettema, 1986). En las muestras holandesas del tratamiento para adictos al alcohol y las drogas, las escalas del SCL-90 mostraron una alta coherencia interna, con coeficientes de  $\alpha$  que oscilaban de 0,81 a 0,89 (Hendriks, 1990a, 1990b) y una clara sensibilidad ante el cambio del tratamiento de desintoxicación previo al posterior (Franken y Hendriks, 2001).

Como se ha mencionado en el párrafo 2.1.2, la puntuación mínima del SCL-90 para poder participar en los ensayos en el área de salud mental fue de 41 para los hombres y de 60 para las mujeres. Estas puntuaciones del umbral de inclusión se basaron en la distribución de la puntuación total del SCL-90 en un grupo norma de población general holandesa (Arrindell y Ettema, 1986). Dado que la puntuación total del listado SCL-90 mostró una distribución sesgada en los grupos norma masculinos y femeninos (hombres: promedio=27,2; desviación estándar=27,3; mujeres: promedio=38,9; desviación estándar=36,4), la puntuación límite derivaba del valor mínimo de las puntuaciones totales que caían dentro del octogésimo percentil del grupo norma (es decir, el percentil en el que el 20% de la población general tenía puntuaciones de "altas" a "muy altas" en el listado SCL-90). Para los hombres, este valor mínimo fue de 41, y para las mujeres de 60.

En la población de estudio de los presentes ensayos el promedio de puntuación del listado SCL-90 fue de 67,7 (desviación estándar=56,2; promedio=51) para los hombres y de 95,8 (desviación estándar=76,0; promedio=72) para las mujeres. La coherencia interna de la escala total del listado SCL-90 en la población de estudio fue de  $\alpha=0,98$ .

Además de estos instrumentos estandarizados se añadieron al cuaderno de recogida de datos dos cuestionarios estructurados complementarios desarrollados específicamente para el presente estudio. Uno de los cuestionarios tenía como finalidad recavar información detallada acerca del tipo y número de tratamientos (somático, psiquiátrico, social y para el abuso de sustancias) adicionales que el paciente había recibido durante el estudio. El otro proporcionaba información acerca del grado de satisfacción del paciente con respecto al tratamiento proporcionado en el centro. Por último, un laboratorio central independiente recogió y analizó muestras de orina para detectar la posible presencia de otras sustancias y un colaborador de investigación independiente analizó el registro de datos policiales para verificar los datos del autoinforme en las áreas de consumo de sustancias y conductas delictivas (véase el párrafo 3.2.8).

Para evitar en lo posible la parcialidad de la información, las evaluaciones del estudio fueron llevadas a cabo por colaboradores de investigación independientes que utilizaron instrumentos y procedimientos de evaluación estandarizados. Los resultados de las evaluaciones (incluyendo los de los análisis de orina y los de los registros policiales) no se pusieron a disposición del personal del tratamiento. Con objeto de obtener datos fiables y estandarizados, todos los colaboradores de investigación recibieron amplios cursos de formación y sesiones magistrales acerca de la administración de los cuestionarios y las entrevistas. Además, para cada instrumento o cuestionario complementario, se disponía de completos manuales en holandés sobre los procesos de puntuación y evaluación.

### *Evaluaciones del médico del tratamiento*

Todos los instrumentos y cuestionarios complementarios descritos con anterioridad tenían como finalidad recopilar información relacionada directamente con la idoneidad de los candidatos potenciales del estudio y con la eficacia de las intervenciones y, para ello, la administración de los mismos fue delegada a colaboradores de investigación independientes. Además, el cuaderno de recogida de datos contenía diversos cuestionarios complementarios que no estaban directamente relacionados con la eficacia de la intervención. El médico se encargaba de rellenar dichos cuestionarios para documentar los resultados de los exámenes médicos (incluyendo los resultados de las pruebas de embarazo y los análisis de sangre del laboratorio), la cantidad y el tipo de medicación prescrita conjuntamente, la calificación del médico según la escala de evaluación de funcionamiento global (GAF, por sus siglas en inglés) con respecto al nivel de función psicosocial y la frecuencia de aparición de eventos adversos (graves) (véase el párrafo 2.10.1). Al igual que los colaboradores de la investigación, todos los médicos recibieron una amplia información acerca de los procedimientos de evaluación utilizados para estos cuestionarios complementarios. La Tabla 4 proporciona un resumen de las mediciones recogidas en el estudio en el área de la salud mental y física, la función e integración social y el consumo de sustancias.



Tabla 4. Mediciones del estudio

Aspectos de resultados	Medición	Fuente	Administrador
Salud física	- Condición física general - Examen y reconocimiento médico (incl. GAF) - Medicación conjunta - Eventos adversos (graves)	- ASI / <u>MAP-HSS</u> * - CRF - CRF - CRF	- Colaborador de inv. - Médico de trat. - Médico de trat. - Médico de trat.
Estado mental	- Examen psiquiátrico - Estado psiquiátrico general	- CIDI - ASI / <u>SCL-90</u>	- Colaborador de inv. - Colaborador de inv./ autoinforme
Función social	- Función social (asuntos de vivienda, contactos/problemas sociales externos al escenario de las drogas) - Situación laboral (situación económica, empleo/desempleo) - Actividades ilegales (tipo, frecuencia, contactos con la policía, encarcelamiento)	- ASI + <u>suplemento</u>  - ASI  - ASI + <u>suplemento</u> /registros policiales	- Colaborador de inv.  - Colaborador de inv.  - Colaborador de inv.
Consumo de sustancias	- Heroína (prescrita/ilegal; dosis, frecuencia, vía de administración) - Metadona (prescrita/ilegal; dosis, frecuencia, vía de administración) - Otras sustancias ilegales (cocaína, anfetaminas, éxtasis, hachís; dosis, frecuencia, vía de administración) - Alcohol y benzodiacepinas (dosis, frecuencia)	- ASI + anál. orina  - ASI + anál. orina  - ASI + anál. orina  - ASI + anál. orina	- Colaborador de inv. /lab - Colaborador de inv. /lab - Colaborador de inv. /lab - Colaborador de inv. /lab

\* Los instrumentos subrayados forman parte de la medición de resultados principal del estudio (véase el párrafo 2.9.3)

## 2.9.2 Temporización de las evaluaciones

Las evaluaciones se realizaron cada dos meses, durante el transcurso del período de estudio individual de cada paciente. En la visita para el reconocimiento inicial se administró la versión completa del ASI (fase I, día 1; véase el párrafo 2.3) para obtener información detallada acerca del modo de vida y la situación actual del problema del paciente. En las siguientes evaluaciones bimensuales, incluyendo la evaluación inicial (fase II, día 1), se utilizó bien la versión de seguimiento integral del ASI o la sección del mismo, sobre el consumo de drogas y alcohol. Cada evaluación incluyó el MAP-HSS, SCL-90 y el cuestionario complementario social del ASI, además del ASI integral o la sección sobre el consumo de drogas y de alcohol del mismo, dado que estos instrumentos y complementos contenían los componentes para la medición de los resultados principales del estudio. Además, cada evaluación bimensual incluía el examen médico y, si era aplicable, el registro de la medicación conjunta y la aparición de eventos adversos (graves), los cuales también se documentaron en el archivo médico del paciente de forma continuada durante el estudio.

A intervalos menos frecuentes se llevaron a cabo distintas evaluaciones, las cuales incluían un amplio examen médico por el facultativo del tratamiento (sólo al ingresar en el estudio), el CIDI (al ingresar en el estudio y al final de la fase experimental del estudio de 12 meses de duración), el cuestionario de satisfacción del paciente (al ingresar en el estudio y transcurridos 6, 12 y 18 meses), y los complementos adicionales del tratamiento (como el cuestionario de satisfacción del paciente y las evaluaciones adicionales realizadas durante

la visita del reconocimiento inicial y transcurridos 10 y 14 meses). Por último, las pruebas de embarazo entre las participantes, y las de las muestras de orina para el análisis de consumo de drogas tuvieron lugar mensualmente. La recogida de las muestras de orina se realizó en las visitas de evaluación bimensuales regulares y en un día, seleccionado al azar, durante el transcurso del intervalo entre las evaluaciones bimensuales.

### 2.9.3 Medición principal de resultados

Numerosos estudios ponen de manifiesto que la adicción no es un fenómeno del "todo o nada" (Edwards et al., 1981) y que la recuperación, en términos de abstinencia y/o estabilización, constituye un proceso dinámico que comprende diferentes dimensiones y fases (Prochaska y DiClemente, 1983; Cramer y Schippers, 1994; Driessen et al., 1999; Hser et al., 2001). En la población del presente estudio cabe esperar que la estabilización o abandono del consumo de drogas ilegales conlleve las mejoras pertinentes en cuanto al estado de salud física y mental del paciente y su función social. Por tanto, la medición principal de los resultados del estudio debería incluir cada uno de dichos aspectos de función y proporcionar una clara operacionalización sobre el modo en que éstos se relacionan. Se han tenido en cuenta dos enfoques. Según el primero la rehabilitación e integración social representan las variables más importantes y, posiblemente, el resultado más difícil de lograr en la población de estudio. Según este punto de vista, las mejoras en el área de la integración y rehabilitación social van precedidas de mejoras en el estado de salud del paciente y el consumo de drogas y/o la disminución de actividades ilegales. Una mejora en la integración social se considera, por tanto, la principal variable de evaluación de resultados de acuerdo con este enfoque, mientras que el estado de salud y el consumo de sustancias ilegales son interpretadas como variables de resultados intermedias. En consecuencia, puesto que es más probable que la respuesta al tratamiento esté relacionada con estas variables que con las variables principales, el análisis de relevancia estadística se debe basar en la integración y la rehabilitación social. En el segundo enfoque se considera que el resultado del tratamiento representa también un proceso multidimensional, si bien no se han recogido opiniones respecto a la jerarquía entre las distintas áreas de resultados. De acuerdo con este enfoque la medición principal de resultados se debe operacionalizar en términos de un índice dicotómico que haga referencia a las mejoras en cada uno de los aspectos relevantes de las funciones. Como consecuencia, el análisis de relevancia estadística se debe basar, en este caso, en la medición de resultados dicotómica.

En estudios clínicos relativos al campo de la psiquiatría, los pacientes se seleccionan comúnmente en función de un diagnóstico clínico, mientras que los efectos del tratamiento se evalúan en función de una escala de gravedad. Al utilizar una escala de gravedad, con frecuencia el resultado se operacionaliza en términos del promedio de mejoras desde la evaluación inicial o en función del porcentaje de personas que responden al tratamiento. Ambos enfoques cuentan con ventajas y desventajas. Una medición de resultados, en términos del promedio de mejoras, se puede utilizar de una forma relativamente sencilla en análisis estadísticos y es bastante sensible. En consecuencia, se puede demostrar una diferencia significativa en términos estadísticos con un número de sujetos relativamente bajo. Sin embargo, la relevancia clínica de los cambios en una escala, previos y posteriores al tratamiento, a menudo es difícil de interpretar, especialmente si los resultados se comparan con los de un grupo de comparación activo o un grupo de placebo, o si se utilizan diversas escalas que divergen con respecto al nivel o dirección del cambio observado. Por otro lado, al utilizar una medición de resultados dicotómica, el grado de

mejora que se considera relevante desde un punto de vista clínico se define antes del inicio del estudio. La relevancia clínica de una diferencia en el porcentaje de pacientes que cumplen esta definición, por ejemplo, un 60% de las personas que responden al tratamiento en las condiciones del grupo experimental y un 35% en las condiciones del grupo control, es evidente. Sin embargo, al utilizar una medición de resultados dicotómica, por lo general se necesita un mayor número de pacientes para demostrar una diferencia estadística.

Con respecto a estos enfoques, el European College of Neuropsychopharmacology (Colegio Europeo de Neuropsicofarmacología) (1995), concluyó en una reunión de consenso que " ( ... ) *una diferencia estadísticamente significativa entre el tratamiento mediante placebo y mediante drogas con respecto al porcentaje de las personas que responden al tratamiento, definido como un grado de reducción preestablecido en una escala de gravedad fundamental, puede proporcionar la información más objetiva acerca de la relevancia clínica disponible*" (pág. 533). Si se selecciona cuidadosamente, el uso de una medición mixta, en la que se integren las áreas de resultados relevantes, se cuenta con la ventaja de una clara relevancia clínica. Además, es importante tener en cuenta que si se utiliza una medición dicotómica aún se puede recuperar toda la información.

Según estas consideraciones, la respuesta al tratamiento se definió en el presente estudio como un índice de resultados dicotómico de aspectos múltiples. En términos generales se consideraron como pacientes que respondían al tratamiento a aquéllos que mostraron un porcentaje mínimo de mejora del 40% según la evaluación de resultados realizada después de 12 meses de tratamiento, comparada con la situación inicial, en al menos una de las áreas en las que habían demostrado bajos niveles al inicio del estudio (es decir, en función de las áreas en las que fueron incluidos inicialmente), al tiempo que estas mejoras no debían producirse a expensas de un deterioro similar en ninguna de las restantes áreas de resultados. La definición operacional de la respuesta se proporciona en la Tabla 5.

Además de estos criterios, el paciente no debía haber permanecido en entornos controlados (p. ej., detención, hospital, tratamientos de adicción internos) durante más de siete días del mes anterior a la evaluación de resultados para poder ser cualificada como persona que responde al tratamiento.

## 2.10 Documentación de aspectos relacionados con la seguridad y el orden público

### 2.10.1 Eventos adversos y eventos adversos graves/inesperados

#### *Definiciones*

De acuerdo con las directrices para la Gestión de Datos de Seguridad Clínica de ICH/EU (ICH, 1994), un evento adverso (EA) se definió como toda incidencia médica perjudicial para un paciente que hubiera recibido metadona y/o heroína prescrita durante el estudio, independientemente de la existencia de una relación causal de dicha incidencia con el tratamiento. Un evento adverso grave (EAG) se definió como un EA que resultara en la muerte del paciente, que supusiera una amenaza para su vida, que requiriera la hospitalización o una prolongación de la hospitalización existente, que tuviera como resultado una incapacidad o inhabilidad significativa y persistente o se tratara de una anomalía congénita o un defecto de nacimiento.

Tabla 5. Definición de respuesta

Área de resultados	Criterio de respuesta
Salud física	- Al inicio del estudio un mínimo de puntuación en el MAP-HSS de 8 y - Al menos un 40% de mejoría en el MAP-HSS y/o
Estado mental	- Al inicio un mínimo de puntuación total en el SCL-90 de 41 (hombres) o 60 (mujeres), y - al menos un 40% de mejoría en la puntuación total del SCL-90 y/o
Función social	- Al inicio un mínimo de 6 días del mes anterior de actividades ilegales relacionadas con drogas, y/o - Al inicio un mínimo de 6 días del mes anterior sin contacto personal con una persona que no consumiera drogas y - Al menos una mejoría de un 40% en el área social (o áreas) en las que se incluyó el paciente al inicio del estudio Y
Consumo de sustancias	- Un aumento no superior a seis días del consumo de cocaína y/o anfetaminas durante el mes anterior Y
General	- Ausencia de un deterioro de un 40% o superior de las condiciones de la salud física y/o el estado mental y/o la función social desde la evaluación inicial *

\* Para todas las áreas, el deterioro debía tener como resultado los bajos niveles de función, que vienen definidos por los umbrales de inclusión.

Para el área social, los criterios adicionales incluyen: que no debía darse (a) un deterioro del 40% o superior en ambas áreas sociales y (b) un deterioro del 40% o superior en una de las áreas sociales, si la persona continuaba demostrando bajos niveles de función, de acuerdo con los umbrales de inclusión, en el otro área social.

Por último, un evento adverso inesperado se definió como un EA cuya naturaleza, gravedad o frecuencia no guardara coherencia con la literatura publicada de la que se dispone actualmente o con la información descrita en Martindale (1997). Durante el estudio, además de los distintos tipos de EA, se registraron por separado las sobredosis, psicosis y ataques epilépticos.

La gravedad de un EA se definió como leve en caso de que el EA fuera pasajero y fácilmente tolerado, moderado si el EA provocaba un malestar en el paciente que le obligaba a interrumpir sus actividades normales, y grave si el EA interfería considerablemente con las actividades normales del paciente, podía dar lugar a una incapacidad y representaba una amenaza para la vida del paciente. Además, si bien no existe en la actualidad una nomenclatura estándar internacional aceptada para describir el grado de causalidad entre un medicamento y un evento (ICH, 1994), la relación causal con la medicación experimental se definió de acuerdo con una escala ampliamente utilizada compuesta por las categorías "seguro", "probable", "posible", "claramente no" y "se desconoce".

#### *Registro y elaboración de informes*

Como se ha mencionado con anterioridad, todos los eventos adversos de importancia clínica, incluyendo los graves y los inesperados, fueron documentados por el médico del tratamiento en el archivo del paciente conforme iban sucediendo y en el cuaderno de recogida de datos durante las evaluaciones bimensuales. Todos los EA de importancia clínica tenían que someterse a una investigación de seguimiento y documentarse hasta la

desaparición o estabilización del evento adverso. En caso de aparición de eventos adversos graves y/o inesperados, el coordinador del estudio local los notificaba de inmediato a la organización responsable del seguimiento por teléfono y mediante el envío de un informe del EAG por telefax. Transcurrido un plazo no superior a 24 horas desde la recepción del informe del EAG, la organización responsable del seguimiento enviaba confirmación por escrito al coordinador del estudio local y, en un plazo de 48 horas, a la Junta de Investigación Nacional del CCBH. Los informes de los eventos adversos graves e inesperados, y cuya aparición podía al menos relacionarse con la medicación experimental, se enviaban al Comité de Seguridad Nacional, (LVC, por sus siglas en holandés), (véase el párrafo 2.7), y al Comité Central de Ética Médica en un plazo de 48 horas desde su recepción, y en un plazo de 15 días de calendario al Cuerpo de Inspectores de Asistencia Médica de los Países Bajos. Este informe debía ir acompañado de información sobre el centro de tratamiento implicado, el código de identificación del paciente y una descripción detallada del evento adverso en términos de su base y circunstancias, de la posible causa y de la relación causal con la medicación experimental. En caso de la aparición de un evento adverso fatal, el informe del EAG se enviaba al Comité de Seguridad Nacional en un plazo de 48 horas desde su recepción, independientemente de que hubiese una (posible) relación causal con la medicación experimental.

## 2.10.2 Orden público y seguridad

### *Definiciones*

Los eventos no deseados en el área del orden público, la delincuencia y la seguridad se definieron en términos similares a los del área de la seguridad médica. Un evento de orden público se consideraba relevante si representaba un evento perjudicial y/o grave que se podía al menos relacionar causalmente con la ejecución del estudio. De forma análoga a la escala utilizada en el área de la seguridad médica, el grado de causalidad entre el evento y la realización del estudio incluía las categorías "seguro", "probable", "posible", "claramente no" y "se desconoce". Además, la gravedad del evento se definía como leve en caso de que el evento causase un disturbio breve o de poca importancia en el centro del tratamiento o sus alrededores, moderado si el disturbio era moderado, y grave si el evento tenía como resultado un disturbio considerable y/o de larga duración para la seguridad y el orden público. En caso de que se produjese un intento (con éxito o fallido) de sacar heroína del centro de tratamiento, la gravedad del evento se consideraba de leve a moderada si la cantidad de heroína en cuestión era inferior o igual a la dosis diaria total del participante, y grave si se trataba de una dosis superior a la prescrita.

### *Registro y elaboración de informes*

Con objeto de garantizar que los eventos y quejas relacionados con la seguridad y el orden público se registraran y gestionasen de forma correcta, se creó una oficina local de quejas en cada una de las ciudades del estudio en las que los ciudadanos podían notificar un evento o una queja relacionada con el estudio. En algunas ciudades la oficina de quejas se encargaba expresamente de dichos trámites, mientras que en otras, una comisaría de policía de los alrededores funcionaba como oficina de quejas. Los residentes que vivían en el mismo entorno del centro de tratamiento tenían la posibilidad de presentar sus quejas directamente en dicho centro. Por último, los eventos que se producían en el mismo centro

de tratamiento (p. ej., una conducta agresiva, intentos de sacar heroína del centro) eran también registrados directamente por el personal del tratamiento.

En todas las ciudades el personal de la oficina de quejas recibía instrucciones con respecto a los procedimientos que debían utilizar para registrar y evaluar las quejas. Los eventos y quejas que el personal de la oficina de quejas consideraba graves tenían que ser notificados al centro de tratamiento en un plazo de 24 horas. Asimismo, los eventos y quejas graves y/o perjudiciales debían ser notificados a la organización responsable del seguimiento. A continuación, esta organización se encargaba de enviar a la oficina de quejas la confirmación por escrito de la recepción de los informes, y en un plazo de 48 horas, a la Junta de Investigación Nacional del CCBH. Todos los eventos y quejas graves que al menos se podían relacionar causalmente con la realización del estudio eran notificados en un plazo de 48 horas al Comité Nacional sobre Orden Público y Seguridad, (LCB, por sus siglas en holandés), (véase el párrafo 2.7). Este informe debía ir acompañado de la información sobre el centro de tratamiento y una descripción detallada del evento o queja, en términos de su base y naturaleza y, siempre que fuera posible, de su posible relación causal con la ejecución del estudio. Por último, mensualmente se enviaban al LCB resúmenes rutinarios de todos los eventos y quejas.

## 2.11 Control de calidad de los datos

Con objeto de maximizar la calidad de los datos del estudio se adoptaron numerosas medidas. Como se ha descrito con anterioridad, el estudio se llevó a cabo de acuerdo con las directrices del ICH/EU de buena práctica clínica (ICH,1996), y los protocolos del estudio, los formularios de información sobre los pacientes, y los procedimientos y formularios de consentimiento informado fueron enviados para su aprobación al Comité Central de Ética Médica de los Países Bajos, antes del inicio del estudio.

### *Formación y recopilación de datos*

En cada centro que participó en el estudio los datos se recopilaron por equipos de investigación independientes, se gestionaron y procesaron de forma confidencial y anónima y no se pusieron a disposición del personal del tratamiento. Además, los datos se recopilaron mediante procedimientos de evaluación e instrumentos estandarizados y se documentaron en un cuaderno de recogida de datos estandarizado.

Todos los miembros de los equipos de investigación y tratamiento locales recibieron una amplia formación sobre buena práctica clínica por parte de la organización independiente responsable del seguimiento. Los equipos de investigación recibieron formación sobre la administración de cuestionarios y entrevistas y recibieron sesiones magistrales de formación durante el transcurso del estudio. Además, para cada instrumento o cuestionario complementario se disponía de completos manuales en holandés sobre los procedimientos de puntuación y evaluación.

Todos los procedimientos del estudio relevantes para los equipos de investigación, el personal de tratamiento o para ambos, se detallaban en un manual que contenía los Procedimientos de Operación Estándar (SOPs, por sus siglas en inglés) acerca de un amplio abanico de temas, incluyendo el diseño general del estudio, las tareas y responsabilidades de las partes involucradas, el proceso de selección y aleatorización, los aspectos del tratamiento (p. ej., los requisitos de las unidades de tratamiento, los horarios de las dosis de metadona y heroína por vía intravenosa y por vía inhalada y la responsabilidad ante las drogas) y los aspectos de evaluación (p. ej., los marcos temporales y planificación de las

evaluaciones, la maximización de la cooperación de los participantes y la recogida de muestras de orina).

### *Coordinación*

Se convocaron reuniones periódicas e independientes entre el CCBH y todos los coordinadores del estudio locales, los coordinadores del tratamiento locales y los médicos del tratamiento locales. Estas reuniones se centraban en aspectos generales (p. ej., explicación del método, del régimen de tratamiento y los procedimientos de responsabilidad ante las drogas), así como en temas específicos que iban cobrando importancia en el transcurso de la ejecución del estudio (p. ej., interrupción del tratamiento experimental para ciertos pacientes al final de la fase experimental del estudio) y tenían por objeto proporcionar una plataforma para instruir y coordinar a los equipos locales a nivel central, mejorar así la calidad y coherencia del tratamiento y de los procedimientos de evaluación entre los centros del estudio y durante el período del mismo, y debatir la justificación teórica y las consecuencias de los procedimientos, con objeto de incrementar la aceptación de todos los procedimientos del tratamiento y del estudio. Además, los centros de tratamiento locales recibían la visita mensual del coordinador del estudio del CCBH para verificar si los procedimientos eran llevados a cabo conforme al protocolo del estudio y los SOPs, debatir las posibles dificultades y proporcionar instrucciones para la búsqueda de soluciones.

### *Seguimiento*

El seguimiento del estudio fue llevado a cabo por una organización externa independiente responsable del seguimiento acreditada en GCP (buena práctica clínica). Un monitor se encargaba de visitar cada dos semanas los centros de tratamiento y el equipo de investigación local para verificar los procedimientos de recopilación de los datos y el tratamiento. Estas verificaciones incluían una comprobación de la presencia y exactitud de los formularios de consentimiento informados, una comprobación del 100% de la información del primer cuaderno de recogida de datos (fase I, día 1) comparándola con la de los archivos médicos existentes y otros documentos fuente, una comprobación del 100% de los criterios de inclusión y exclusión iniciales y de los datos de los resultados principales en cada evaluación del proceso de evaluación, y una comprobación del 20% del resto de la información registrada en los cuadernos de recogida de datos. En caso de que existiera un cuaderno de recogida de datos incompleto, incoherente o incorrecto, el monitor lo consultaba con la persona responsable, es decir, con el médico del tratamiento o con el coordinador del estudio local, e intentaba solucionar el problema. Además, el monitor observaba y verificaba los procedimientos de responsabilidad ante las drogas en cada centro del estudio y el registro y elaboración de informes acerca de los eventos adversos (médicos o de orden público).

### *Gestión de datos*

La información registrada en los cuadernos de recogida de datos se introducía en una base de datos computerizada y era validada por una organización de gestión de datos externa. La introducción de los datos era llevada a cabo de manera independiente por dos especialistas mediante el software Clintrial. A continuación, la información introducida en la base de datos era verificada de acuerdo con un plan de validación preestablecido para detectar la omisión de valores, la existencia de valores incorrectos e incoherencias con respecto a los

criterios de inclusión y exclusión, los marcos de tiempo de las evaluaciones y las variables de los resultados principales. Asimismo, se verificó la ortografía y claridad de todos los datos de los campos de texto relativos a la medicación concomitante, el historial médico y los eventos adversos. En caso de mensajes de error, el gestor de datos verificaba manualmente el cuaderno de recogida de datos. Los errores restantes se enviaban a modo de consulta a la organización externa responsable del seguimiento y, después de la resolución, eran corregidos en la base de datos de acuerdo con las respuestas a las consultas. Una vez resueltas todas las consultas en un conjunto de datos en particular (p. ej., los valores iniciales del paciente en el SCL-90), la organización de gestión de datos enviaba el conjunto de datos al CCBH como archivo de datos SAS.

#### *Auditorías e inspecciones*

Durante el estudio, el auditor de control de calidad clínica (CQA, por sus siglas en inglés) de la organización independiente responsable del seguimiento llevó a cabo numerosas auditorías de CQA a fin de evaluar el cumplimiento del protocolo del estudio y de las regulaciones y directrices para la realización de ensayos clínicos. Éstas incluían las directrices del ICH/EU de buena práctica clínica (ICH, 1996), de buena práctica de fabricación (GMP, por sus siglas en inglés), la Declaración de Helsinki (1989) y la legislación holandesa para la investigación médico-científica en seres humanos (OMS; Ministerio de Salud, Bienestar y Deportes, 1998). Las auditorías incluían una visita a la instalación del estudio, entrevistas con el personal del centro del estudio (tanto personal de tratamiento como de investigación), una revisión del 100% de la documentación reguladora y los formularios de consentimiento informado y una revisión del 100% de una muestra aleatoria de un 20% del total de pacientes participantes en el centro del estudio. Una vez finalizada la auditoría, sus resultados y acciones correctivas recomendadas se comunicaban a la Junta de Investigación Nacional del CCBH y a la organización externa responsable del seguimiento.

Además, el Cuerpo de Inspectores de Asistencia Médica de los Países Bajos llevó a cabo inspecciones en todos los centros del estudio con objeto de evaluar la adherencia de los procedimientos y de la ejecución del estudio al protocolo, manual y regulaciones. Por último, un auditor de CQA externo independiente de la organización externa responsable del seguimiento llevó a cabo una auditoría del estudio que constaba de una auditoría del sistema para analizar y evaluar si el estudio y los procedimientos del mismo eran llevados a cabo de acuerdo con el protocolo, las regulaciones y las directrices de buena práctica clínica, y de una auditoría del estudio posterior para evaluar la calidad de los datos recopilados



## Capítulo 3

### Análisis de datos

#### 3.1 Cálculo del tamaño de la muestra

Como se ha mencionado anteriormente en el párrafo 2.9.3, en el presente estudio la respuesta al tratamiento se definió en términos de un índice de resultados dicotómico y de aspectos múltiples (los que respondían al tratamiento comparados con los que no respondían), basado en la diferencia en el estado de los pacientes después de 12 meses, en comparación con las mediciones iniciales. A fin de determinar el tamaño de la muestra necesaria para que surtiera efecto, se utilizaron como punto de partida tres parámetros: una comparación de dos grupos, una prueba bilateral con  $\alpha=0,05$  y una potencia de  $(1-\beta)$  0,80 y, en función de la diferencia mínima requerida habitualmente en la eficacia de los ensayos sobre la depresión o la esquizofrenia, una diferencia de al menos un 20% del porcentaje de pacientes que respondían al tratamiento entre las distintas condiciones del mismo. En función de estos parámetros y los procedimientos y fórmulas descritos en Armitage y Berry (1987, 1990) y Fleiss (1981), se estimó que el número de sujetos requerido por grupo de tratamiento era de 108 (CCBH, 1997, 1999a).

Además, según un reciente estudio llevado a cabo en Amsterdam sobre la estabilidad de la asistencia para tratamientos de mantenimiento con metadona de pacientes con características similares a las proyectadas para la población meta del presente estudio clínico (Buster y Van Brussel, 1996), se estimó que el índice de abandono durante la fase experimental del estudio podría ser de un 20% en las condiciones del grupo control (grupo A), de un 6% en las condiciones del grupo experimental (grupo B) y de un 14% en el grupo C (ensayo sólo con heroína por vía inhalada). Teniendo en cuenta la previsión de dichos índices de abandono, el número de sujetos requerido al principio del estudio era de  $n=135$  en el grupo A,  $n=115$  en el grupo B y  $n=125$  en el grupo C.

#### 3.2 Análisis estadístico de la cuestión principal del estudio

El análisis estadístico principal se relacionaba con la cuestión de investigación principal del estudio: evaluar la eficacia de un tratamiento de mantenimiento con metadona por vía oral y heroína prescrita conjuntamente durante un período de 12 meses frente a un tratamiento de mantenimiento estándar con sólo metadona por vía oral, y se llevó a cabo de manera independiente para el ensayo con heroína por vía intravenosa y para el de la heroína por vía inhalada. El plan del análisis principal se emprendió sin tener conocimiento de los resultados del estudio y se aprobó antes de que se observaran los primeros signos de eficacia con respecto al porcentaje de los que respondían al tratamiento en las distintas condiciones del estudio. El borrador del Plan de Análisis Estadístico se aprobó en la reunión del CCBH que tuvo lugar el 2 de septiembre de 1999 y el plan final el 30 de septiembre de 1999 (CCBH, 1999b). El 2 de noviembre de 2001 se realizaron algunas enmiendas técnicas al plan de análisis estadístico, es decir, antes de que se realizaran los análisis (CCBH, 2001).

##### 3.2.1 Hipótesis nula

La hipótesis nula del análisis principal fue que no habría una diferencia estadísticamente significativa tras un período de 12 meses entre la proporción de los que respondían al

tratamiento en las condiciones del grupo experimental (grupo B) y la correspondiente al grupo control (grupo A). Como se ha mencionado con anterioridad, el tamaño de la muestra se determinó en función de una diferencia de un 20% en el porcentaje de los que respondían al tratamiento entre las distintas condiciones y de una prueba bilateral con alfa igual a un valor de  $p=0,05$ .

### 3.2.2 Momentos de evaluación principales

Como se ha descrito en el párrafo 2.2.1, los sujetos del estudio fueron asignados de manera aleatoria a una de las dos (ensayo con heroína por vía intravenosa) o tres (ensayo con heroína por vía inhalada) condiciones de tratamiento. Las condiciones y los momentos de evaluación principales del estudio se muestran de forma esquemática en la Figura 4.

Figura 4. Condiciones y momentos de evaluación principales del tratamiento

Grupo	Calificación	Fase IIa	Fase IIb	Fase III		
		Sit. inicial	Mes 6	Mes 12	Mes 14	Mes 18
A	[1] M *	[2] M	[3] M	[4] M + H	[5] [6]	
B	[7] M	[8] M + H	[9] M + H	[10] M	[11] M **	[12]
C	[13] M	[14] M	[15] M + H	[16] M	[17] M **	[18]

\* M = tratamiento sólo con metadona oral; M + H = tratamiento combinado con metadona y heroína.

\*\* Tras dos meses de la fase III, el médico del tratamiento tenía la posibilidad de reanudar el tratamiento con heroína por indicación médica individual para aquellos pacientes que habían respondido al tratamiento y habían sufrido un considerable deterioro una vez finalizado el tratamiento experimental.

Se evaluó el grado de deterioro durante el mes 14 de los grupos B [11] y C [17], y durante el mes 20 del grupo A [6].

El análisis principal de la eficacia del tratamiento con heroína y/o metadona tras un período de 12 meses se realizó basándose en la comparación entre la evaluación del día 1 de la fase III del grupo A (evaluación [4]) y la del grupo B (evaluación [10]), teniendo como evaluación inicial la del día 1 de la fase IIa (evaluación [2] y [8], respectivamente).

### 3.2.3 Población de estudio del análisis principal

El presente estudio se centra fundamentalmente en el valor pragmático de la estrategia de tratamiento. En consecuencia, el análisis de eficacia se centra principalmente en la oferta de tratamiento, independientemente de posibles desviaciones del protocolo. Dado que tras la aleatorización todos los participantes tenían la oportunidad de hacer uso de la oferta de tratamiento, la población a la que se dirigía el mismo se componía de todos los pacientes a los que se les había notificado el resultado de la aleatorización (ICH, 1998). Por lo tanto, los datos del mes 12 (Figura 3: evaluaciones [10] y [4]) correspondientes a los sujetos de la población a la que iba dirigido el tratamiento fueron esenciales para el análisis de eficacia, independientemente de que el paciente se hubiera adherido al protocolo. Aunque la selección del grupo al que iba dirigido el tratamiento era bastante estricta, se adelantó que arrojaría estimaciones sobre los efectos del tratamiento muy similares a las de la práctica de tratamientos subsecuentes, al tiempo que produciría los resultados más irrefutables.

### 3.2.4 Ausencia de evaluaciones finales

En el presente estudio no se podía descartar que la probabilidad de respuesta sería considerable y sistemáticamente distinta entre los pacientes con y en ausencia de evaluaciones finales. Sin embargo, dado que el análisis de eficacia principal se centraba en la oferta de tratamiento total, independientemente de las posibles desviaciones del protocolo, los métodos estadísticos utilizados para corregir los márgenes de error de los resultados que pudieran producirse por la ausencia de evaluaciones finales, como una estimación de la puntuación por propensión o atribución múltiple, sólo eran de una aplicabilidad limitada. Era por tanto de vital importancia minimizar al máximo la ausencia de evaluaciones finales por medio de un intenso trabajo de campo y mediante el ofrecimiento a los pacientes de remuneraciones adicionales por participar en dichas evaluaciones finales. Sin embargo, era casi inevitable que faltasen algunas evaluaciones finales sobre la población de estudio. En caso de dicha ausencia de evaluaciones finales, y debido a la falta de alternativas satisfactorias, en el análisis principal se utilizó el método de la "última observación llevada a cabo" (LOCF, por sus siglas en inglés).

Con respecto al método LOCF dentro del marco del estudio, es importante hacer hincapié en que esta técnica no proporciona una estimación del estado del paciente en la evaluación realizada tras 12 meses de tratamiento, sino de su estado en la última evaluación. Partiendo de la base de que se apreciaría una intervención del tratamiento progresivamente eficaz a medida que el paciente prolongaba su participación en el programa de tratamiento, el método LOCF subestimaría la eficacia del tratamiento de los pacientes sin evaluación final que seguían participando en el tratamiento después de su última evaluación disponible. Además, es probable que la participación en un estudio se interrumpa con mayor frecuencia en los momentos en que el paciente presenta bajos niveles de respuesta, lo que podría tener de nuevo como resultado una subestimación del efecto del tratamiento de ese paciente en particular al emplearse el método LOCF. La influencia de dichos factores sobre el resultado del estudio depende de la medida en que estos factores se den de forma diferente en las dos condiciones de tratamiento y tiene como resultado una probabilidad de respuesta divergente entre los participantes con y sin evaluaciones finales de las dos condiciones de tratamiento. Estos aspectos se estudiarán en análisis secundarios que analizarán la solidez de los resultados.

### 3.2.5 Solidez de los resultados

Para obtener más información acerca de los efectos del tratamiento en diferentes escenarios con ausencia de evaluaciones finales se analizó la solidez de los resultados. El objetivo de este análisis fue investigar si la (posible) diferencia en la eficacia observada entre las condiciones del tratamiento se mantendría si la ausencia de evaluaciones finales se abordara en un escenario incluso más conservador que el del método LOCF, lo cual reduciría el contraste entre las condiciones del grupo experimental y las condiciones del grupo control. Con esta finalidad, se investigó la solidez de los resultados en un escenario que contemplaba los peores resultados posibles, en el cual los pacientes sin evaluaciones finales se consideraban personas que no respondían al tratamiento en la condición de la heroína prescrita conjuntamente y personas que respondían al tratamiento en la condición del tratamiento sólo con metadona.

### 3.2.6 Análisis preliminares de la validez de los resultados

#### *Efectos de la anticipación*

Dado que los participantes del estudio eran totalmente conscientes de que el médico del tratamiento podía reanudar el tratamiento experimental con heroína por indicación individual a aquellos pacientes que respondieran al tratamiento y que sufrieran un considerable deterioro tras la interrupción del tratamiento experimental después de 12 meses, no se podía descartar la posibilidad de que los datos de la evaluación de los resultados después de 12 meses podían ser relativamente parciales debido al factor de anticipación, especialmente porque la medición de los resultados del estudio se componía de datos de autoinforme que sólo podían ser verificados parcialmente mediante datos objetivos. Para solventar esa posible parcialidad, consecuencia del factor de anticipación, los resultados se investigaron en relación con los cambios que iba experimentando el paciente durante los últimos meses de la fase experimental del estudio. Un repentino y considerable aumento de las mejoras autonotificadas en los meses anteriores a la evaluación de resultados sería indicativo de una falta de objetividad debido al factor de anticipación de la información. En consecuencia, la eficacia de los tratamientos, si bien podía ser significativamente distinta entre las condiciones del grupo experimental y las del grupo control (incorporando el método LOCF) en la evaluación realizada tras 12 meses de tratamiento, se investigaba de forma similar en función de los datos recopilados en la evaluación del décimo mes. Si la diferencia en cuanto a la eficacia observada entre los grupos después de 12 meses de tratamiento se diera también tras 10 meses, quedaría suficientemente demostrado que el factor de anticipación no sería responsable del efecto observado después de 12 meses de tratamiento.

#### *Análisis de los pacientes que finalizaron el tratamiento*

A los pacientes que finalizaron el tratamiento se les sometió a un análisis adicional para determinar la eficacia (y no la eficiencia) de los tratamientos de los pacientes que habían finalizado el tratamiento planificado sólo con metadona y/o con prescripción conjunta de heroína. Con este objetivo, "los pacientes que finalizaron el tratamiento" fueron definidos como aquéllos que continuaron participando en el tratamiento (es decir, recibían metadona en las condiciones del grupo control y heroína prescrita conjuntamente en las condiciones del grupo experimental) tras 12 meses del inicio del mismo. El porcentaje de los que respondían al tratamiento y la diferencia de respuesta entre las condiciones de tratamiento de los que lo finalizaron se analizaron de forma similar a la del análisis de la población a la que iba dirigido el tratamiento.

En el plan de análisis estadístico (CCBH, 1999b) se describió un análisis adicional, por protocolo, de los pacientes que se adherían al tratamiento, pero dado que las definiciones de adherencia al tratamiento se basaban en distintos criterios para cada grupo de tratamiento, se omitió este tipo de análisis por protocolo.

### 3.2.7 Modelo de análisis y programa estadístico

La cuestión principal del estudio acerca de la eficacia tras 12 meses de tratamiento se analizó mediante un modelo de regresión logística tomando como variable independiente la condición de tratamiento (metadona y heroína prescritas conjuntamente frente a sólo metadona), y como única covariable el centro de tratamiento (seis centros de tratamiento). Más tarde, con el propósito de investigar la homogeneidad del efecto del tratamiento en

todos los centros, se incorporó en el modelo de regresión logística un elemento de interacción del tratamiento por centro y se comprobó su relevancia. La idoneidad del modelo estadístico se determinó mediante una prueba de bondad de ajuste y, más tarde, se presentó la diferencia de la eficacia entre las dos condiciones de tratamiento, como el porcentaje de los que respondían al tratamiento en ambas condiciones del mismo y como cociente de posibilidades, utilizando un intervalo de confianza de un 95%. La diferencia en eficacia entre las condiciones del tratamiento se determinó mediante una prueba bilateral de relevancia, con un alfa de  $p=0,05$ . El análisis estadístico fue llevado a cabo de acuerdo con el Sistema de Análisis Estadístico SAS, por sus siglas en inglés, (versión 8 de SAS; SAS Institute, Inc., Cary, NC).

### 3.2.8 Verificación de los datos del autoinforme

Como se ha mencionado en el párrafo 2.9.3, la medición de resultados principal del estudio se basó en los datos del autoinforme concernientes a las áreas de la salud mental y física, la función social y el consumo de sustancias. De acuerdo con el protocolo del estudio, los datos del autoinforme relativos al consumo de sustancias y a las actividades delictivas del paciente se verificaron mediante el análisis de las muestras de orina y la investigación de los datos de los registros policiales, respectivamente. La recogida de muestras de orina se realizó durante las visitas de evaluación bimensuales y en un día seleccionado al azar, dentro del intervalo comprendido entre las evaluaciones bimensuales. Un laboratorio central fue el encargado de analizar dichas muestras. Los datos de los registros policiales fueron investigados por un colaborador de investigación independiente.

#### *Consumo de sustancias*

A partir de los datos recopilados en el área del consumo de sustancias, el consumo de cocaína y/o anfetaminas formó parte de la medición de resultados principal. Por tanto, la verificación del consumo de sustancias reflejado en el autoinforme se centró en estas dos sustancias. En el cuestionario del autoinforme relativo al análisis de orina se preguntaba a los sujetos acerca de su consumo de cocaína y metadona en las 48 horas anteriores a la evaluación. Debido al bajo predominio del consumo de anfetaminas, los análisis se restringieron al consumo de cocaína.

La primera investigación se centró en el grado de falta de información de las condiciones de tratamiento A y B combinadas durante la evaluación de los resultados tras doce meses de tratamiento. Con esta finalidad, se determinó el balance en función del consumo de sustancias (es decir, cocaína) según el autoinforme y el análisis de orina de la población a la que iba dirigido el tratamiento en las condiciones A y B combinadas, utilizando como medida de concordancia Kappa y considerando como "norma de oro" los resultados de los análisis de orina. La posible diferencia respecto al grado de falta de información entre las evaluaciones realizadas tras 12 y 10 meses de tratamiento se determinó, asimismo, mediante la prueba McNemar. En este caso el grupo de análisis se componía de todos los pacientes cuya muestra de orina había dado positivo a los 12 y 10 meses del tratamiento, en las condiciones A y B combinadas.

El segundo tipo de investigación tenía como propósito investigar la diferencia en el nivel de falta de información entre las condiciones A y B. La diferencia de falta de información de la evaluación tras 12 y 10 meses de tratamiento se investigó por separado entre los pacientes que habían dado positivo en las muestras de orina mediante un modelo

de regresión logística tomando la falta de información (sí/no) como variable dependiente, la condición del tratamiento (A o B) como variable independiente y el centro de tratamiento como covariable.

El tercer tipo de investigación se centró en las posibles diferencias en el grado de falta de información entre la evaluación que tenía lugar tras 12 meses de tratamiento y la evaluación aleatoria, y por tanto impredecible, realizada entre el mes 10 y el 12 ("evaluación después de 11 meses de tratamiento"). Al igual que en la primera investigación, se evaluaron las diferencias en el grado de falta de información mediante la prueba McNemar entre los pacientes con una muestra de orina con resultado positivo a los 12 y 11 meses del tratamiento, en las condiciones A y B combinadas.

Después de 12 meses de tratamiento, un 76,8% de las muestras de orina analizadas para detectar el consumo de cocaína dieron positivo, al tiempo que un 64,4% de los pacientes había notificado haber consumido cocaína en las 48 horas anteriores. Después de 10 meses de tratamiento, un 76,5% de los sujetos dieron positivo en las pruebas de orina para detectar el consumo de cocaína, mientras que un 62,6% notificaron haberla consumido. Los resultados de la evaluación aleatoria tras 11 meses de tratamiento fueron similares: un 78,7% de las muestras de orina dieron positivo y un 69,4% de los sujetos notificaron el consumo de cocaína.

La correspondencia entre los dos procedimientos de evaluación fue, por lo general, buena. En la evaluación realizada tras 12 meses de tratamiento, la correspondencia global entre el autoinforme y los resultados de los análisis de orina era de un 85,8%, con un Kappa de 0,66 (intervalo de confianza de 95%: 0,58-0,75). Tras 10 meses de tratamiento la correspondencia global era de un 84,6%, con un Kappa de 0,64 (intervalo de confianza de 95%: 0,55-0,73). En la evaluación aleatoria, realizada después de 11 meses de tratamiento, se obtuvieron resultados similares (correspondencia global: 88,5%; Kappa=0,70; intervalo de confianza de 95%: 0,59-0,82). Entre los dos ensayos no se detectaron diferencias en cuanto al nivel de correspondencia (ensayo con heroína por vía intravenosa: correspondencia global tras 12 meses de tratamiento: 84%; Kappa=0,64; intervalo de confianza de 95%: 0,51-0,78; ensayo con heroína por vía inhalada: correspondencia global tras 12 meses de tratamiento: 87%; Kappa=0,68; intervalo de confianza de 95%: 0,57-0,78).

De la totalidad de los pacientes que habían dado positivo en el consumo de cocaína en las muestras de orina recogidas después de 12 meses de tratamiento, un 82,6% notificó además haber consumido cocaína, lo que indica un 17,4% de falta de información. Después de 11 meses de tratamiento los resultados obtenidos fueron similares: una falta de información de un 13,2%. En el ensayo con heroína por vía intravenosa la falta de información tras 12 meses de tratamiento fue de un 20,2%, y en el ensayo con heroína por vía inhalada de un 15,5%.

En el ensayo con heroína por vía intravenosa no se observaron diferencias significativas después de 12 meses de tratamiento con respecto a la falta de información entre los grupos A y B: Grupo A: falta de información de un 17,2%; grupo B: falta de información de un 23,9%. Sin embargo, en el ensayo con heroína por vía inhalada el porcentaje de falta de información del grupo B (24,3%) fue significativamente superior al del grupo A (8,8%). En la evaluación realizada tras 10 meses de tratamiento se observó una diferencia similar con respecto a la falta de información (grupo B: 25,7%; grupo A: 12,1%). En el modelo de regresión logística cuya variable dependiente era la falta de información y el centro de tratamiento la covariable, el efecto de grupo fue significativo en la evaluación tras 12 meses de tratamiento (cociente de posibilidades o OR ajustado=3,31; intervalo de confianza de 95%: 1,32-8,26;  $p=0,01$ ) y en la evaluación tras 10 meses de tratamiento (OR ajustado=2,57; intervalo de confianza de 95%: 1,07-6,17;  $p=0,03$ ). En resumen, los datos indican una correspondencia aceptable entre los dos procedimientos de evaluación, con algunas diferencias en cuanto a la falta de información en el ensayo con heroína por vía inhalada.

### *Delincuencia*

Mientras que los datos de los resultados principales pudieron verificarse directamente con respecto al consumo de sustancias del autoinforme, los datos del autoinforme de la medición de resultados principal relativos al aspecto de la delincuencia (es decir, el número de días en los que se habían cometido delitos durante los meses anteriores) no permitieron esa verificación directa, dado que no se disponía de una fuente de comprobación externa. En consecuencia, la verificación tuvo lugar considerando como variable los cargos policiales atribuidos al paciente por tenencia y tráfico de drogas, delitos contra la propiedad, delitos con violencia, entre otros (una variable que estaba disponible en el cuaderno de recogida de datos y que se podía obtener de los registros policiales). De forma análoga a los tipos de investigación descritos respecto al consumo de sustancias del autoinforme, se verificaron los cargos policiales del autoinforme mediante el análisis del (1) grado de falta de información durante la evaluación de resultados realizada tras 12 meses de tratamiento en las condiciones de tratamiento A y B combinadas, (2) la diferencia en el grado de falta de información entre las evaluaciones realizadas tras 12 y 10 meses de tratamiento y (3) la diferencia en el grado de falta de información entre las condiciones A y B durante la evaluación realizada tras 12 meses de tratamiento y, por separado, tras 10 meses de tratamiento.

Dado que los datos de los registros policiales se introducen habitualmente con cierto retraso, para el presente informe los análisis se limitaron a los pacientes de las condiciones A y B de las ciudades de Amsterdam y Rotterdam ( $n=137$ ) que comenzaron a participar en el estudio durante la primera fase (véase el párrafo 2.4). Durante los cuatro meses anteriores a la evaluación realizada tras 12 meses de tratamiento, dichos pacientes notificaron 20 cargos, mientras que la policía sólo había registrado 18. La correspondencia global fue de un 89,6%, con un Kappa de 0,62 (intervalo de confianza de 95%: 0,43-0,82). Estos datos preliminares sugieren una correspondencia aceptable y una falta de información no sistemática por parte de los pacientes. En futuros informes se proporcionará un análisis más completo.

### 3.3 Análisis estadístico de las cuestiones secundarias del estudio

Los dos objetivos secundarios del estudio, que son el tema del presente informe, se centraron en la comparación entre los efectos de la heroína prescrita conjuntamente durante un período de seis y 12 meses, y una evaluación de los efectos de la interrupción de la prescripción conjunta de heroína después de seis y 12 meses de tratamiento. En las siguientes secciones se describen los análisis estadísticos de estas cuestiones secundarias del estudio. Los momentos de evaluación relevantes de las cuestiones secundarias del estudio se describen en la Figura 5.

Figura 5. Momentos de evaluación principales y secundarios

Grupo	Calificación	Fase IIa		Fase IIb		Fase III			
		Sit. inicial	Mes 6	Mes 12	Mes 14	Mes 18			
A	[1] M *	[2] M	[3] M	[4] M + H	[5] [6]				
B	[7] M	[8] M + H	[9] M + H	[10] M	[11] M **	[12]			
C	[13] M	[14] M	[15] M + H	[16] M	[17] M **	[18]			

\* M = tratamiento sólo con metadona oral; M + H = tratamiento combinado con metadona y heroína..

\*\* Tras dos meses de la fase III, el médico del tratamiento tenía la posibilidad de restablecer el tratamiento con heroína por indicación médica individual para aquellos pacientes que habían respondido al tratamiento y habían sufrido un considerable deterioro una vez finalizado el tratamiento experimental.

Se evaluó el grado de deterioro durante el mes 14 de los grupos B [11] y C [17], y durante el mes 20 para el grupo A [6].

#### Efectos del tratamiento después de seis meses

La eficacia del tratamiento con heroína prescrita conjuntamente se analizó de dos formas. El primer tipo de investigación tenía como propósito averiguar si se podían lograr los mismos efectos tras seis meses de tratamiento que tras 12. Así pues, se comparó el porcentaje de los pacientes que respondían al tratamiento entre las condiciones B y C en la evaluación realizada tras 12 meses de tratamiento (en la Figura 5: [10] frente a [16]). La respuesta en la condición C se definió de manera similar a la de la condición B (es decir, basándose en el grado de cambio en el estado del paciente entre la evaluación inicial y la llevada a cabo tras 12 meses de tratamiento). Dado que en el ensayo con heroína por vía intravenosa no existía la condición C, esta investigación fue llevada a cabo únicamente para el ensayo con heroína por vía inhalada. De manera análoga al análisis principal descrito en el párrafo anterior, la diferencia en el porcentaje de los pacientes que respondían al tratamiento entre las condiciones B y C se analizó basándose en la población a la que iba dirigida el estudio, mediante un modelo de regresión logística, con el centro de tratamiento como única covariable, y aplicando el método LOCF para la falta de evaluaciones de resultados tras 12 meses de tratamiento. Al igual que en el análisis de los efectos tras 12 meses de tratamiento, se investigó la homogeneidad del efecto del tratamiento entre los centros de tratamiento, mediante la incorporación en el modelo de regresión de un elemento de interacción de tratamiento por centro.

Un análisis adicional se centró en los efectos tras seis meses de tratamiento ([10] frente a [16]) entre los pacientes de los grupos B y C que finalizaron el tratamiento, utilizando la misma definición para los pacientes que finalizaron el tratamiento que en el análisis de la cuestión principal del estudio.



El segundo tipo de investigación acerca de los efectos tras seis meses de tratamiento consistía en una comparación del porcentaje de pacientes que respondían al tratamiento entre las condiciones A y B en la evaluación llevada a cabo tras 6 meses de tratamiento (en la Figura 5: [3] frente a [9]). En este caso la cuestión subyacente del estudio era la eficacia de seis meses de tratamiento continuado con prescripción conjunta de heroína en comparación con la del tratamiento continuado con metadona. Esta investigación, que utilizó un modelo de análisis similar al del primer tipo de investigación, se llevó a cabo para los dos ensayos del estudio.

#### *Efectos de la interrupción*

Los efectos de la interrupción del tratamiento del grupo experimental con prescripción conjunta de heroína tras 12 meses se investigaron de forma descriptiva dos meses después de la interrupción del tratamiento con heroína (evaluación [11]) determinando el porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento en la condición B y que habían sufrido un deterioro considerable, es decir, de al menos un 20% con respecto al valor inicial, en al menos una de las áreas de resultados en la que el paciente había respondido. Dicho análisis sólo se llevó a cabo para los pacientes que finalizaron el tratamiento y que se consideraba que habían respondido al mismo en la evaluación realizada tras 12 meses de tratamiento. En el ensayo con heroína por vía inhalada se comparó el porcentaje de pacientes que habían respondido y que, más tarde, habían sufrido un deterioro entre los sujetos de las condiciones B y C ([11] frente a [17]), con objeto de comprender mejor los efectos diferenciales de la interrupción del tratamiento con heroína después de seis y 12 meses.

### 3.4 Análisis complementarios

Con el fin de comprender en mayor medida el significado de los datos de los resultados principales de los ensayos, se llevaron a cabo varios análisis complementarios que utilizaron parámetros de resultados adicionales.

El primer análisis complementario se centró en averiguar si las mejoras de algunos pacientes del grupo experimental y del grupo control se habían producido a expensas del deterioro de otros pacientes. Así pues, el grupo de los pacientes que no habían respondido se dividió en (1) sujetos que habían experimentado una mejoría de un 40% o superior en al menos una de las áreas de resultados pero que al mismo tiempo habían experimentado un deterioro en al menos otra de las áreas de resultados, (2) sujetos que no habían experimentado una mejora ni un deterioro según los criterios, y (3) sujetos que no habían mostrado mejoría (de un 40% o superior) en ninguna de las áreas de resultados, pero que habían sufrido un deterioro en al menos una de las áreas de resultados.

El segundo análisis complementario tenía por objeto determinar el porcentaje de respuesta en las evaluaciones subsecuentes que se realizaron en el transcurso de los ensayos, por lo que se calculó, para cada evaluación del proceso de evaluación y utilizando el método LOCF para cada evaluación del ensayo que faltase, el porcentaje de pacientes de la población a la que iba dirigido el tratamiento que había respondido a dicho tratamiento.

El tercer análisis se centró en la relativa contribución de las áreas de resultados a la respuesta. A este propósito se investigaron las áreas de resultados en las que los pacientes habían respondido durante el transcurso del ensayo ("perfiles de respuesta"). Asimismo, se investigó el número de áreas de respuesta estableciendo una distinción entre los pacientes que habían respondido a una sola área y los que habían respondido a múltiples áreas del

tratamiento.

Los análisis complementarios cuarto y quinto se centraron en dos enfoques de respuesta muy cautelosos, y el cuarto análisis en la estabilidad y carácter continuo de la respuesta. Los que habían respondido de una forma continuada se definieron como aquellos pacientes que (1) habían comenzado a responder al tratamiento antes de la evaluación realizada a los 12 meses de su inicio, y que (2) continuaban respondiendo durante el transcurso del ensayo. El quinto análisis se centró en una definición de respuesta en la que a

El sexto análisis complementario investigó los efectos potenciales sobre la incidencia de la respuesta del grado de diferencia en la falta de información sobre el consumo de drogas ilegales entre los grupos de tratamiento del ensayo con heroína por vía inhalada (véase el párrafo 3.2.8). Por ello, el consumo de drogas ilegales (es decir, cocaína y anfetamina) se eliminó como componente de la medición de resultados principal. Así pues, el porcentaje de pacientes que respondían al tratamiento se calculó independientemente de la incidencia del deterioro en el área del consumo de drogas ilegales.

## Capítulo 4

### Enmiendas del protocolo

En el transcurso del estudio se realizaron varias modificaciones al protocolo original (CCBH, 1997). Dichos cambios se incorporaron en la segunda versión revisada del protocolo (CCBH, 1999a) y se describen en detalle en el apéndice de esta segunda edición del protocolo (CCBH, 1999c). Antes de la aplicación de las adaptaciones propuestas, todas las enmiendas fueron presentadas al Comité Central de Ética Médica para su posterior aprobación. Asimismo, todas las adaptaciones fueron realizadas antes de conocer y disponer de los resultados. La mayoría de las enmiendas del protocolo representaban unas formulaciones más explícitas, una mayor operacionalización o pequeñas adaptaciones de determinados procedimientos del estudio. Se realizaron dos modificaciones importantes en el protocolo original, una relativa a la omisión de una de las condiciones de tratamiento en el ensayo con heroína por vía intravenosa, y otra con respecto a un cambio en la definición de la población del estudio para el análisis de resultados principal. En la presente sección se resumen las enmiendas del protocolo.

*Omisión de la condición C del tratamiento en el ensayo con heroína por vía intravenosa*  
Dada la continua disminución del consumo de heroína por vía intravenosa entre los adictos a la heroína de los Países Bajos, se hizo evidente durante la fase de reclutamiento y selección de la primera etapa del estudio en las ciudades de Amsterdam y Rotterdam que el número de sujetos aptos para el ensayo con heroína por vía intravenosa sería insuficiente para lograr, de acuerdo con el análisis de relevancia, el total necesario de 375 sujetos. Para abordar este problema el CCBH decidió omitir la condición de tratamiento en el ensayo con heroína por vía intravenosa en la que los pacientes recibían tratamiento sólo con metadona oral durante los primeros seis meses de la fase experimental del estudio y prescripción conjunta de heroína y metadona los siguientes seis meses (condición de tratamiento C). Dicha omisión, que redujo el número de participantes requerido para el ensayo con heroína por vía intravenosa de  $n=375$  a  $n=250$  y, en consecuencia, el número total de participantes requeridos para ambos ensayos de  $n=750$  a  $n=625$ , no repercutió en el análisis de eficacia principal del tratamiento de 12 meses con metadona por vía oral y heroína prescrita conjuntamente en comparación con la del tratamiento estándar de mantenimiento con metadona, dado que dicho análisis implicaba únicamente las condiciones de tratamiento A y B. Sin embargo, en ausencia de la condición C, la cuestión de estudio secundaria relativa a los efectos del tratamiento tras seis meses, en la que se comparaban las condiciones de tratamiento B y C en la evaluación realizada tras 12 meses de tratamiento, sólo pudo determinarse para el ensayo con heroína por vía inhalada (en el que se mantuvo la condición C).

*Definición de la población a la que iba dirigido el estudio en el análisis principal*

En el protocolo original del estudio se definió a la población a la que iba dirigido el tratamiento (intention-to-treat population) en el análisis principal de eficacia del tratamiento, tras 12 meses del mismo, como todos los pacientes que fueron aleatorizados y habían recibido al menos una evaluación posterior a la inicial. Dado que dicha definición podía implicar la exclusión del análisis de resultados principal de todos los pacientes que únicamente tenían una evaluación inicial (enfoque que resultaría incoherente con el

significado básico del principio sobre la población a la que va dirigido el tratamiento), dicha definición se modificó a: todos los pacientes que habían sido aleatorizados en el estudio y habían recibido los resultados de su aleatorización. Además, en la segunda versión del protocolo se decidió abordar la falta de evaluaciones finales mediante el método LOCF.

#### *Definición de respuesta*

En el protocolo original la respuesta se definió, en términos generales, como el porcentaje de cambio de las condiciones médicas, función social y consumo de sustancias de los pacientes desde la evaluación inicial. En la segunda edición del protocolo se operacionalizó aún más la definición de respuesta, haciendo referencia a instrumentos, escalas y elementos específicos e incluyendo umbrales explícitos de inclusión y el grado de cambio necesario para cada una de las áreas de resultados principales. Como parte integrante de esta operacionalización, el requisito original de respuesta de un mínimo de cambio de un 20% en cualquiera de las áreas de resultados se modificó a un mínimo de un 40%.

#### *Aleatorización*

Según la primera edición del protocolo, los pacientes se someterían al proceso de aleatorización en bloques de 12 sujetos tomando como variables de estratificación el sexo y el origen étnico. Dado el máximo total de 80 a 90 participantes en cada centro del estudio para ambos ensayos combinados, el uso de dos variables de estratificación y la asignación de sujetos a cinco condiciones de tratamiento, el tamaño del bloque para la aleatorización se modificó a tres sujetos en el ensayo con heroína por vía inhalada y a dos sujetos en el ensayo con heroína por vía intravenosa.

#### *Compañeros*

Durante la ejecución de la primera fase de los ensayos se hizo evidente que algunos de los sujetos del estudio tenían compañeros que también eran aptos para el estudio. En los casos en que los compañeros fueron aleatorizados en diferentes condiciones del tratamiento (es decir, un compañero recibe heroína prescrita conjuntamente y el otro sólo metadona), esto tendía a provocar problemas notorios en sus relaciones. En estos casos, y siempre que los dos compañeros cumplieran los criterios de inclusión del ensayo, el CCBH decidió aleatorizar a los dos pacientes en la misma condición de tratamiento y designar a uno de ellos (el que tuviese el número de identificación inferior) como el compañero índice que sería incluido en el análisis de resultados principal. De esta forma su compañero tenía la posibilidad de recibir el mismo tipo de tratamiento, pero era excluido del análisis principal.

## PARTE IIIA

### RESULTADOS DEL ESTUDIO

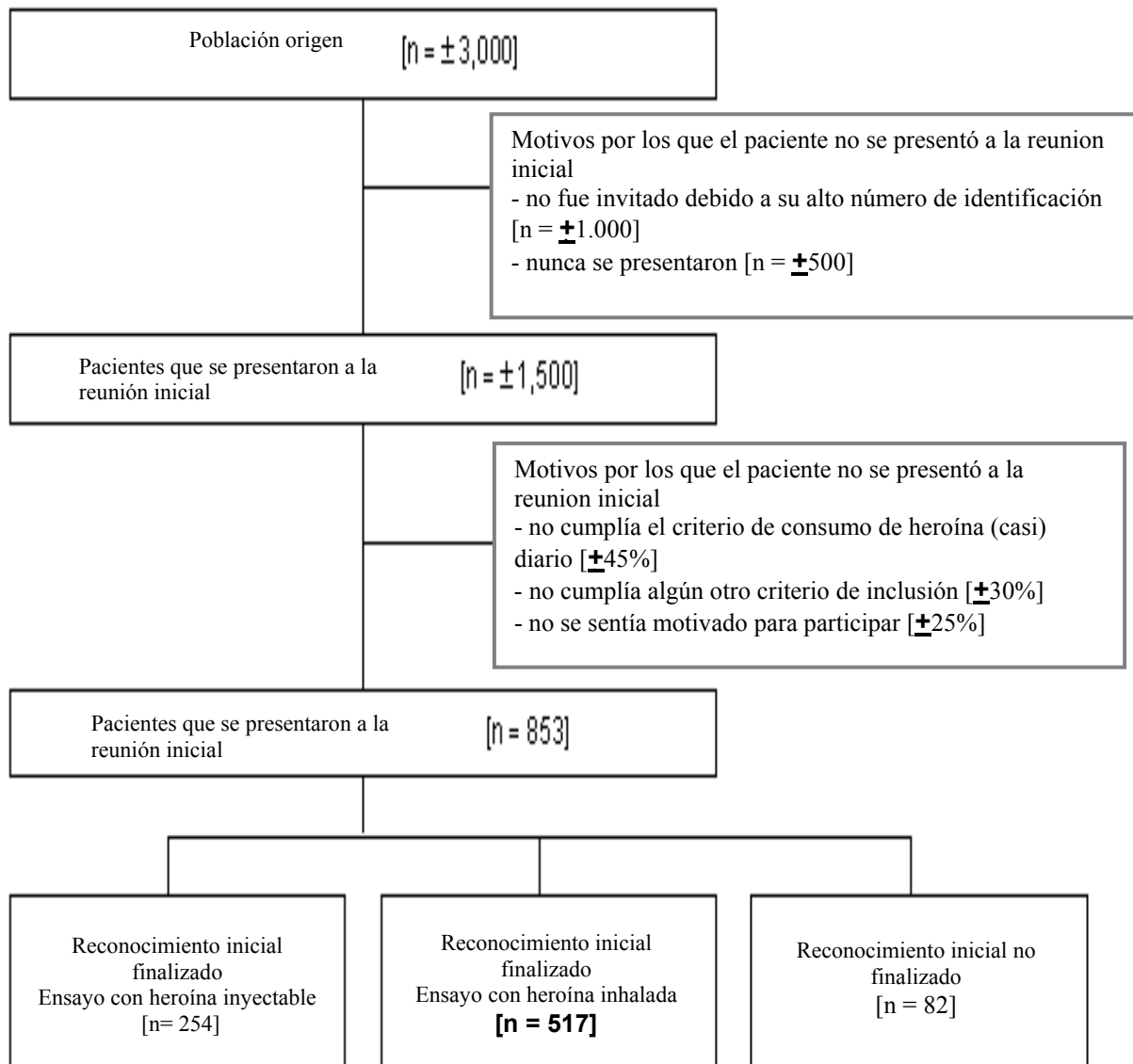
#### ENSAYO CON HEROÍNA INYECTABLE

## Capítulo 5A

### Proceso de selección de los pacientes

Como ya se ha mencionado en el capítulo 2, el reclutamiento de los pacientes se realizó mediante un amplio procedimiento de selección, el cual se describe en el presente capítulo. Los primeros dos pasos del proceso de selección, la preselección de una población fuente en base al sistema de registro del tratamiento, seguida de una *reunión inicial* con el médico, no hicieron distinción entre los adictos a la heroína por vía intravenosa e inhalada. Durante el *reconocimiento inicial*, el tercer paso del proceso de reclutamiento, era el médico quien decidía si el paciente debía participar en el ensayo con heroína por vía intravenosa o en el de heroína por vía inhalada. Por ello, sólo a partir del reconocimiento inicial se pudo hacer una distinción entre los candidatos del ensayo con heroína por vía intravenosa y del ensayo con heroína por vía inhalada. Por último, dado que no se pudieron documentar por completo los dos primeros pasos del proceso de selección, los resultados de dichos pasos sólo se pueden presentar de manera aproximada. La Figura 6 resume estos primeros dos pasos del proceso de selección.

Figura 6. Diagrama de los dos primeros pasos del proceso de selección



### 5A.1 Procedimiento de selección

#### *Paso 1. Sistema de registro*

En el primer paso del procedimiento de selección se analizó la información disponible en las bases de datos locales del registro de tratamiento de mantenimiento con metadona con objeto de definir a la población fuente, lo que sirvió como base para los siguientes pasos del proceso de reclutamiento. La población fuente ascendía aproximadamente a 3.000 pacientes de metadona. Estos candidatos potenciales tenían un mínimo de edad de 25 años y llevaban al menos tres años registrados en el centro de tratamiento local del área urbana. Además, debían haber sido dependientes de la heroína durante un mínimo de cinco años, haber

recibido una dosis eficaz de metadona durante al menos cuatro semanas consecutivas en los cinco años anteriores y haber tenido contacto regular con el programa de mantenimiento con metadona durante los seis meses anteriores. La organización independiente responsable del seguimiento asignó de forma aleatoria un número de identificación a todos los candidatos potenciales de la población fuente.

### *Paso 2. Reunión inicial*

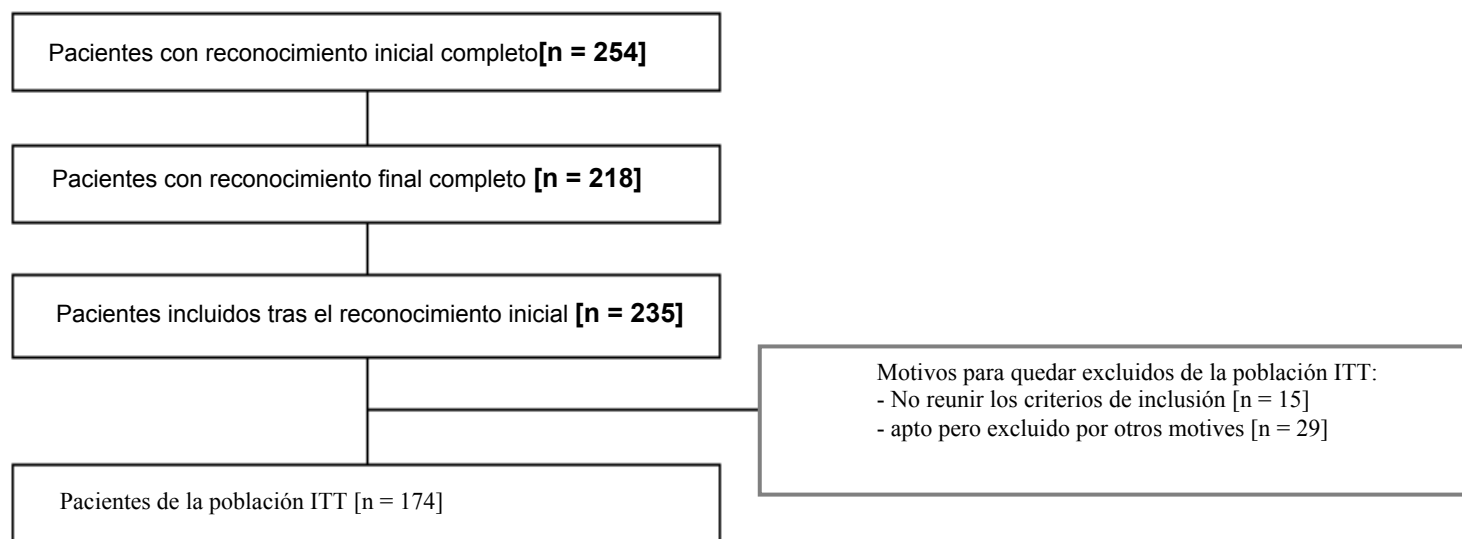
En cada centro de tratamiento local el coordinador del estudio local invitó a los candidatos potenciales a una reunión inicial con el médico, siguiendo el orden de sus números de identificación. Debido a la fecha término del proceso de aleatorización y a la escasa incidencia entre la población fuente de adictos que se inyectaran, se dejó de invitar a la reunión inicial del procedimiento de selección a un número aproximado de 1.000 candidatos potenciales con un número de identificación alto. Para esta reunión inicial se invitó a un número aproximado de 2.000 pacientes de metadona de la población fuente. De los candidatos invitados, un número aproximado de 500 nunca acudió a la reunión inicial. Los motivos principales de su falta de asistencia eran que los candidatos potenciales no habían consumido heroína de forma (casi) diaria, habían abandonado el programa (de mantenimiento) con metadona, habían sido encarcelados u hospitalizados, se habían mudado de ciudad o habían fallecido. Cerca de la mitad de los pacientes de metadona que habían asistido a la reunión inicial ( $\pm 1.500$  de los  $\pm 2.000$  candidatos invitados) no cumplían los criterios de inclusión o habían quedado excluidos por alguno de los criterios de exclusión. De los candidatos que fueron excluidos durante esta fase del proceso de selección, un 45% no cumplía el criterio de consumo de heroína (casi) diario. Después de esta reunión inicial, 853 candidatos se consideraron aptos para proceder al siguiente paso del procedimiento de selección, el reconocimiento inicial por parte del equipo de investigación y el médico locales.

### *Paso 3. Reconocimiento inicial*

El equipo de investigación local evaluó a los 853 candidatos que superaron el reconocimiento realizado durante la reunión inicial. 82 candidatos potenciales no cumplían uno o más de los criterios de inclusión relativos a bajos niveles funcionales en el aspecto de la salud física, salud mental o función social que se evaluaron durante la entrevista realizada por el equipo de investigación, o decidieron por voluntad propia no continuar el proceso de selección y no fueron reconocidos por el médico local. De los 771 candidatos restantes, 254 se consideraron aptos para el ensayo con heroína por vía inyectada y 517 para el ensayo con heroína inhalada. El resto de este capítulo se centra en los 254 candidatos que se consideraron aptos para continuar con los siguientes reconocimientos del ensayo con heroína inyectable (véase la Figura 7).



Figura 7. Diagrama del proceso de selección de los pacientes del ensayo con heroína inyectable



De los 254 candidatos a los que se les realizó el reconocimiento inicial, la mayoría cumplía los criterios de inclusión y no habían quedado excluidos por ninguno de los criterios de exclusión (92,5%). El motivo más común para no incluir a los candidatos durante este paso del procedimiento de selección fue que éstos no cumplían un mínimo de uno de los umbrales de inclusión indicativos de bajos niveles funcionales en el aspecto de la salud física, salud mental o función social. Por tanto, 235 pacientes superaron el reconocimiento inicial, comenzaron la fase de cualificación y, una vez finalizada, fueron invitados al reconocimiento segundo y final.

#### *Paso 4. Reconocimiento final*

De cuatro a ocho semanas después del reconocimiento inicial se invitó a los candidatos al reconocimiento final. 16 de los pacientes potenciales no acudieron al reconocimiento final y uno no lo completó. De los 218 candidatos que completaron el reconocimiento final, la gran mayoría se consideró apta para la aleatorización del estudio (93,1%). El motivo principal para quedar excluido era que el nivel funcional del paciente no se considerase que estuviera dentro de los umbrales funcionales establecidos.

203 candidatos se consideraron aptos para el ensayo que investigaba la eficacia de la heroína inyectable. Sin embargo, se excluyeron 29 candidatos aptos de la población a la que iba dirigido el tratamiento. A la mayoría de estos pacientes (23) se les incluyó en la condición C del tratamiento del ensayo con heroína inyectable, en la que recibirían sólo metadona oral durante los primeros seis meses, y prescripción conjunta de heroína y metadona durante los segundos seis meses de la fase experimental. Como se ha mencionado en el capítulo 4, esta condición del tratamiento se omitió en el ensayo debido a la escasa incidencia del consumo de heroína por vía inyectada en los Países Bajos. Cinco pacientes no se aleatorizaron en el estudio debido a que eran compañeros de los candidatos que ya

habían sido aleatorizados en el ensayo. En su lugar, se les ofreció participar en el mismo tipo de condición de tratamiento que su compañero aleatorizado (véase también el capítulo 4). Por último, hubo un paciente que había sido sometido al proceso de aleatorización pero que no llegó a recibir el resultado del proceso debido a que fue expulsado del país. Por tanto, la población a la que iba dirigida el tratamiento estaba compuesta por 174 pacientes dependientes de heroína por vía inyectada que cumplían todos los criterios de inclusión del ensayo.

**Paso 5. Aleatorización y muestra de la población a la que va dirigida el tratamiento**

En la Tabla 6 se proporciona una visión general de la aleatorización de los 174 pacientes de la población a la que iba dirigido el tratamiento divididos por centro de tratamiento. Se aleatorizaron 98 adictos a la heroína inyectada en el grupo control (A), que recibieron una oferta de tratamiento de 12 meses con sólo metadona administrada por vía oral; y 76 adictos a la heroína en el grupo experimental (B), que recibieron una oferta de tratamiento de 12 meses con heroína por vía inyectada y metadona administrada por vía oral.

Tabla 6. Población a la que iba dirigido el tratamiento y número de pacientes aleatorizados por centro (heroína inyectable)

Grupo	Amsterdam*		Rotterdam*		La Haya	Groningen	Heerlen	Utrecht	Total
	I	II	I	II					
A	18	11	18	11	7	12	12	9	98
B	11	8	15	8	6	11	9	8	76
Total	29	19	33	19	13	23	21	17	174

\* En Amsterdam y Rotterdam se reclutaron e incluyeron en el ensayo dos grupos de pacientes. Dado que el estudio se llevó a cabo en dos fases (véase el párrafo 2.4), estos grupos pudieron recibir tratamiento en los centros de tratamiento ya existentes.

## 5A.2 Participación en el tratamiento y finalización del mismo

En el siguiente párrafo se describe la participación de los pacientes en el tratamiento. Los pacientes se definieron como “pacientes que finalizaron el tratamiento” si continuaron participando en la condición de tratamiento planificada después de 12 meses del estudio según los datos de responsabilidad ante las drogas. Por tanto, los pacientes del grupo control A se consideraron pacientes que finalizaron el tratamiento si continuaron recibiendo metadona administrada por vía oral en el decimosegundo mes. De forma similar, los pacientes del grupo experimental B se consideraron pacientes que finalizaron el tratamiento si continuaron recibiendo prescripción conjunta de heroína en el decimosegundo mes.

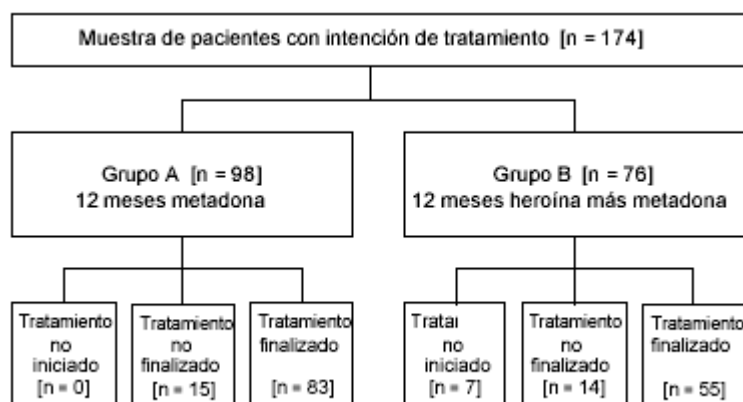
Como se muestra en la Figura 8, todos los pacientes del grupo con metadona comenzaron la oferta de tratamiento con metadona. Esto se debe a que dichos pacientes ya formaban parte de un programa de tratamiento de mantenimiento con metadona en el momento de la aleatorización. Después de 12 meses desde el inicio del estudio, 15 pacientes dejaron de recibir tratamiento de mantenimiento con metadona, es decir, un 15,3% de los pacientes en las condiciones del grupo control habían “abandonado” el régimen de tratamiento ofrecido

al comienzo del ensayo. El 84,7% restante de los pacientes del grupo control habían finalizado el tratamiento.

En la Figura 8 se puede observar que siete pacientes (el 9,2%) nunca comenzaron el tratamiento con prescripción conjunta de heroína. Después de 12 meses desde el inicio del estudio, 14 pacientes más (el 18,4%) dejaron de recibir tratamiento con prescripción conjunta de heroína. Para la mayoría de los pacientes la interrupción del tratamiento con heroína no fue voluntaria: o bien fueron expulsados del programa (cinco pacientes), habían sido encarcelados (un paciente), habían fallecido (un paciente), o fueron obligados a interrumpir el tratamiento por razones de salud (un paciente) o debido a problemas con el premo de residencia (un paciente). Los cinco pacientes restantes interrumpieron de manera voluntaria el tratamiento con prescripción conjunta de heroína por distintos motivos personales. Los 55 pacientes restantes del grupo B siguieron recibiendo tratamiento con prescripción conjunta de heroína al final del estudio y por tanto se consideraron “pacientes que finalizaron el tratamiento” (el 72,4%).

La diferencia en cuanto a la finalización del tratamiento entre la condición de metadona de 12 meses de duración (el 84,7%) y la condición de prescripción conjunta de heroína durante el mismo período de tiempo (el 72,4%) no fue estadísticamente significativa (Cociente de posibilidades=0,48; intervalo de confianza de 95%: 0,22-1,02;  $p=0,0575$ ).

Figura 8. Clasificación de los pacientes aleatorizados



Los pacientes que finalizaron el tratamiento en las condiciones del grupo control habían recibido prescripción de metadona 336 días (promedio) durante el año del tratamiento experimental. La dosificación promedio de metadona prescrita a los que finalizaron el tratamiento del grupo control era de 71 mg (desviación estándar=23,6 mg).

La dosificación promedio de metadona del grupo experimental era de 60 mg (desviación estándar=17,0 mg), lo que fue significativamente inferior a la del grupo control (valor de  $t=3,12$ ;  $df=135$ ;  $p=0,002$ ). Además, los pacientes que finalizaron el tratamiento del grupo experimental visitaron las unidades de dispensación de heroína 352 días (de media) y 2,1 veces al día (de media). La dosificación promedio de heroína prescrita era de

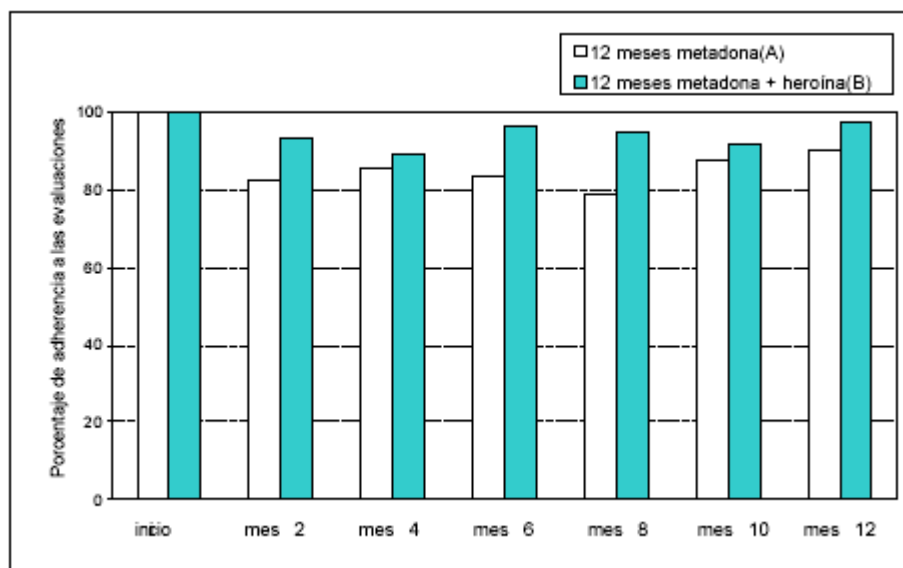
254 mg por visita (desviación estándar=62,5 mg) y de 549 mg al día (desviación estándar=193 mg).

Los pacientes del ensayo con heroína inyectable tenían la posibilidad de cambiar a la prescripción de heroína por vía inhalada (véase el párrafo 2.2.2). De los 55 pacientes que finalizaron el tratamiento del ensayo con heroína inyectable, 18 habían cambiado la forma de administración de heroína por vía inyectada a la de heroína por vía inhalada al final del período del estudio experimental (el 32,7%). Los pacientes que cambiaron a la administración de heroína por vía inhalada no se diferenciaron significativamente de los que continuaron con heroína por vía intravenosa en lo relativo a la frecuencia de visitas a las unidades de dispensación (2,1 frente a 2,2 visitas al día, respectivamente) o a la dosificación de heroína prescrita (575 mg frente a 536 mg al día, respectivamente). Por último, es importante subrayar que los pacientes permanecieron en el ensayo al que habían sido asignados al comienzo del ensayo, independientemente de que se produjeran cambios en la forma de administración de la heroína. En consecuencia, los pacientes del ensayo con heroína inyectable que habían cambiado a la prescripción conjunta de heroína por vía inhalada fueron analizados como participantes del ensayo con heroína inyectable.

### 5A.3 Adherencia durante las evaluaciones bimensuales

Durante la fase experimental del estudio, el equipo de investigación y el médico locales a los pacientes cada dos meses. Así pues, se programaron seis evaluaciones desde la aleatorización hasta el final de la fase experimental (o decimosegundo mes).

Figura 9. Adherencia durante las evaluaciones bimensuales



La mayoría de los pacientes participaron en las seis evaluaciones. En el grupo control A un 61,2% de los pacientes se sometió a las seis evaluaciones, mientras que en el Grupo experimental B el porcentaje fue de un 76,2%. El número de pacientes que no disponía de evaluaciones posteriores a la situación inicial era insignificante: dos pacientes en el grupo A (2,0%) y ninguno en el grupo B. La adherencia al finalizar la fase experimental, después de 12 meses, era de un 89,8% para el grupo A y de un 97,4% para el grupo B, lo que implica que después de 12 meses el procedimiento “LOCF” se llevó a cabo para diez

pacientes del grupo A y para sólo dos pacientes del grupo B. En la Figura 9 se ilustra la adherencia a las seis evaluaciones del proceso de evaluación.

- La mayoría de los pacientes aptos (el 86%) fueron incluidos en la población a la que se le dirigió el tratamiento; n=174.
- La finalización del tratamiento de doce meses de duración fue de un 85% en las condiciones del grupo control y de un 72% en las condiciones del grupo experimental.
- La adherencia a la evaluación final del decimosegundo mes era de un 90% para los pacientes en las condiciones del grupo con metadona y de un 97% para los pacientes en las condiciones del grupo con prescripción conjunta de heroína.

## Capítulo 6A

### Características de la población del estudio en la situación inicial

#### 6A.1 Población a la que iba dirigido el tratamiento

##### 6A.1.1 Características iniciales

Como se ha mencionado en el capítulo anterior, la población a la que iba dirigido el tratamiento del ensayo con heroína inyectable estaba compuesta por 174 sujetos. En la Tabla 7 se muestra la demografía y otro tipo de características de dichos pacientes en la situación inicial.

Tabla 7. Características iniciales de la población a la que iba dirigido el tratamiento (n = 174)

Concepto	Variable	% media (sd)	
Antecedentes	- género	varón	82,2 %
	- edad		38,5 años (5,7)
	- Origen étnico:	Holandes/occidental	95,4 %
		otros	4,6 %
	- educación:	baja	69,9 %
		media	25,4 %
		alta	4,6 %
- tipo de residencia, últimos dos meses:	solo	63,8 %	
	con pareja/hijo(s)	20,7 %	
	otros	15,5 %	
Salud Física	- puntuación MAP-HSS (0– 40)		11,5 (7,6)
	- número de hospitalizaciones en su vida:	0	11,5 %
		1 – 5	70,1 %
		> 5	18,4 %
	- HIV-positivo (auto informe)		13,3 %
	- % recibiendo medicación por prescripción o problemas físicos		21,3 %
- necesidad adicional de tratamiento:	no	62,1 %	
	sí	37,9 %	
Situación psiquiátrica	- Puntuación SCL-90 (0 – 360)		74,3 (65,1)
	- número de hospitalizaciones en su vida:	0	81,5 %
		1 – 5	17,3 %
		> 5	1,2 %
	- algún intento de suicidio		38,2 %
	- % recibiendo medicación por prescripción o problemas psiquiátricos		35,3 %
	- Diagnóstico DSM-IV de vida:	algún trastorno de conducta	22,5 %
		algún trastorno de ansiedad	21,4 %
		algún trastorno psicótico	2,9 %
		alguno de estos trastornos	38,7 %
	- Diagnóstico DSM-IV últimos 6 meses:	algún trastorno de conducta	17,9 %
		algún trastorno de ansiedad	19,7 %
		algún trastorno psicótico	2,9 %
alguno de estos trastornos		33,0 %	
- necesidad adicional de tratamiento:	no	69,4 %	
	sí	30,6 %	

Tabla 7. Continuación

Concepto	Variable	% / media(sd)		
Función social	- Sit. laboral habitual últimos 3 años:	empleado tiempo completo/parcial desempleado otros (p.ej. encarcelado)	12,1 % 77,6 % 10,3 %	
	- fuente de ingresos principal último mes:	trabajo Ayuda pública actividades ilegales otros	8,1 % 57,6 % 28,5 % 5,8 %	
	- deudas (en €) (63,9%) *		2.950 (media)	
	- alojamiento habitual último mes:	casa familiar exterior, lugar público, casa acogida	86,2 % 13,8 %	
	- cargos por delito contra la propiedad en su vida:	0 1 – 10 11 – 50 > 50	13,2 % 37,9 % 33,9 % 14,9 %	
	- número de años de cárcel:	0 (años) 0 – 1 2 – 5 > 5	11,5 % 34,5 % 39,1 % 14,9 %	
	- días ocupados en actividades ilegales, último mes:	0 (días) 1 – 5 6 – 30	29,9 % 12,1 % 58,1 %	
	- días en contacto con no consumidores de droga último mes:	0 (días) 1 – 5 6 – 30	24,7 % 22,4 % 52,9 %	
	Consumo Sustancias	- Años de consumo habitual:	heroína (100 %) metadona (100 %) cocaína (93,7 %) anfetaminas (47,7 %) benzodiazepinas (70,1 %) alcohol (≥ 5 gl./día) (74,0 %) policonsumo de drogas (100 %)	15,9 años (5,7) 12,1 años (6,3) 10,5 años (6,3) 5,6 años (6,9) 10,4 años (7,6) 8,7 años (7,6) 17,3 años (6,7)
		- días de consumo último mes :	heroína (98,9 %) metadona (100 %) cocaína (90,2 %) anfetaminas (10,9 %) benzodiazepinas (71,8 %) alcohol (≥ 5 gl./día) (40,2 %) poli consumo de drogas (99,4 %)	25,9 días (6,0) 29,1 días (3,2) 18,7 días (10,2) 2 días (media) 19,5 días (11,2) 16,8 días (11,8) 28,9 días (3,0)
		- Sobredosis por drogas en su vida:	0 1 – 5 > 5	51,7 % 37,4 % 10,9 %
		- número de tratamientos de adicción:	metadona trat externo (100 %) desintoxicación(55,8 %) tratamiento ext. sin drogas (3,5 %) tratamiento int sin drogas(33,3 %) algún tratamiento sin drogas(66,5%) otros tratamientos con drogas (28,7 %) tratamientos con alcohol (8,1 %)	2 (media) 2 (media) 1 (media) 2 (media) - 2 (media) 2 (media)
		- dinero(en €) gastado último mes en:	drogas alcohol	995 (826) 56 (53)
		- necesidad adicional de tratamiento:	no sí	39,1 % 60,9 %

\* Los porcentajes entre paréntesis de la columna central representan a los sujetos con un valor positivo en la variable en cuestión (p. ej., sujetos con deudas).



### *Características sociodemográficas*

Los sujetos de la población a la que iba dirigido el tratamiento (véase la Tabla 7) eran predominantemente hombres de origen holandés/occidental, y una minoría de pacientes de Surinam (1,2%), de las Antillas Holandesas (0,6%) o de origen marroquí (0,6%), no hubo participantes de origen turco y un 2,3% era de orígenes diversos<sup>1</sup>. La media de edad de la muestra era de 38,5 años (rango de edad: de 27 a 52). Por lo general los participantes sólo habían cursado estudios primarios y vivían solos.

### *Salud física*

Según la escala MAP-HSS, un 65,5% obtuvo una puntuación de 8 o superior, el umbral de inclusión que se utilizó en el estudio para el aspecto de la salud física. La puntuación promedio según la escala MAP-HSS era de 11,5 (rango de edad: de 0 a 31). Según los datos del autoinforme, un 13,3% era VIH positivo y más de un quinto recibía prescripciones médicas por problemas de salud física. De forma subjetiva más de un tercio de los participantes notificó la necesidad (moderada, considerable o extrema) de recibir tratamiento adicional en este área.

### *Estado psiquiátrico*

Las puntuaciones totales de la muestra según el listado SCL-90 oscilaron de 2 a 331, con un promedio de 74,3. Un 58,7% de los hombres obtuvo la puntuación del umbral de inclusión de 41 y un 64,5% de las mujeres de 60. En la muestra, un 18,5% de los pacientes había sido internado por problemas psiquiátricos al menos una vez en su vida. Además, más de un tercio había intentado suicidarse y un tercio recibía medicación prescrita por algún problema psiquiátrico. Los trastornos emocionales y de ansiedad del tipo DSM-IV habían sido frecuentes a lo largo de sus vidas y recientemente, es decir, durante los seis meses anteriores. Por último, casi un tercio de la muestra notificó de forma subjetiva la necesidad (moderada, considerable o extrema) de recibir tratamiento adicional por problemas psiquiátricos.

### *Función social*

La mayoría de los sujetos habían estado desempleados durante los (tres) años anteriores a la entrevista inicial y sus ingresos procedían principalmente de ayudas sociales o de actividades ilegales. Entre los pacientes con deudas económicas (63,9%), el promedio de deudas ascendía a 2.950 euros. Durante el mes previo a la entrevista un 13,8% de los sujetos había dormido fuera, bien en un lugar público o en una casa de acogida.

Entre aquéllos con cargos por delitos contra la propiedad (un mínimo de uno), el número de cargos oscilaba de 1 a más de 100, con una media de 15 (no figura en la tabla). Para los que habían sido encarcelados, el promedio de años de condena oscilaba de 1 a más de 8, con una media de casi 2 años (23 meses). Durante el mes previo a la entrevista un 58,1% había estado implicado en actividades ilegales para conseguir dinero durante 6 o más días, uno de los umbrales de inclusión del aspecto social. Por último, casi la mitad de los participantes había tenido contacto personal (de un mínimo de media hora de duración) con

---

<sup>1</sup> Con objeto de determinar el origen étnico, se utilizó la definición de la Oficina Central de Estadística de los Países Bajos (CBS, por sus siglas en inglés) (CBS, 1999).

personas que no consumieran drogas (excluyendo al personal del tratamiento) durante un periodo inferior a 6 días en el mes anterior, el otro umbral de inclusión del aspecto social.

### *Consumo de sustancias*

Además de la heroína y la metadona (ambas en un 100%) la mayoría de los participantes había consumido alguna vez cocaína (93,7%), grandes cantidades de alcohol (es decir, un mínimo de cinco vasos al día) (74,0%), benzodiazepinas (70,1%) y anfetaminas (47,7%) de forma regular (es decir, tres o más días a la semana). El promedio de años de consumo regular de heroína era de 15,9. Además, entre aquéllos que consumían cocaína regularmente “a lo largo de su vida”, dicha sustancia se había consumido con regularidad durante 10,5 años. Todos los participantes eran politoxicómanos. De media habían consumido regularmente más de una sustancia al día durante 17,3 años.

Todos los sujetos habían recibido al menos una vez en su vida un tratamiento de sustitución ambulatorio (incluyendo el presente programa de mantenimiento con metadona del que habían sido reclutados), siendo la media de 2 veces (es decir, dos series ininterrumpidas de tratamiento de mantenimiento con metadona). De media los participantes habían consumido metadona de forma habitual durante 12,1 años. Asimismo, más de la mitad había participado alguna vez en un programa de desintoxicación y un tercio en un programa libre de drogas de régimen interno. Un número aproximado de uno de cada doce sujetos había recibido tratamiento específico por problemas con el alcohol.

Durante el mes anterior a la entrevista inicial todos los participantes (un 100%) habían consumido metadona, un 98,9% heroína y un 90,2% cocaína. Entre los consumidores de cocaína, el consumo por vía intravenosa (56,5%) y el consumo por vía inhalada (fumar un chino/fumar base) (43,5%) eran formas normales de administración de cocaína. El consumo de heroína y metadona había sido diario o casi diario, mientras que el de cocaína se había producido algo más de la mitad de los días (media: 18,7 días). Los sujetos que habían consumido drogas ilegales durante el mes anterior se habían gastado una media de 995 euros en drogas. Entre los pacientes cuyo consumo de alcohol era considerable, el dinero invertido en dicha sustancia era de una media de 56 euros. Por último, casi dos tercios de la muestra notificó de manera subjetiva la necesidad (moderada, considerable o extrema) de recibir tratamiento adicional para combatir su adicción a las drogas.

### 6A.1.2 Perfiles de inclusión

Como se ha mencionado en el primer capítulo, los pacientes se incluían en el estudio en función de su estado de salud física, función psiquiátrica y/o función social. De los 174 pacientes del ensayo con heroína inyectable, un 65,5%, un 59,8% y un 75,3% se admitieron en el estudio en base al estado que presentaban en las áreas anteriores, respectivamente. Estas tres áreas de resultados se agruparon en siete tipos de inclusión y cada paciente fue admitido en el estudio de acuerdo con un perfil de inclusión específico.

Tabla 8. Perfil de inclusión de los participantes (n = 174)

<i>Perfil de inclusión</i>	
Salud <sup>+</sup>	65,5 %
Psiquiátrico <sup>+</sup>	59,8 %
Social <sup>+</sup>	75,3 %
Salud <sup>+</sup> Psiquiátrico <sup>+</sup> Social <sup>+</sup>	34,5 %
Salud <sup>+</sup> Psiquiátrico <sup>+</sup> Social <sup>-</sup>	13,2 %
Salud <sup>+</sup> Psiquiátrico <sup>-</sup> Social <sup>+</sup>	8,6 %
Salud <sup>+</sup> Psiquiátrico <sup>-</sup> Social <sup>-</sup>	9,2 %
Salud <sup>-</sup> Psiquiátrico <sup>+</sup> Social <sup>+</sup>	9,8 %
Salud <sup>-</sup> Psiquiátrico <sup>+</sup> Social <sup>-</sup>	2,3 %
Salud <sup>-</sup> Psiquiátrico <sup>-</sup> Social <sup>+</sup>	22,4 %

Como se puede apreciar en la Tabla 8, el subgrupo más numeroso (34,5%) estaba formado por los pacientes incluidos en las tres áreas de resultados y los pacientes incluidos únicamente en el área social (22,4%). Rara vez se incluía a los pacientes en función únicamente de su estado de salud (9,2%) o de su estado psiquiátrico (2,3%). En casi la mitad de los casos (47,7%), la inclusión se realizó en función del estado de salud en combinación con el psiquiátrico.

#### 6A.1.3 Comparación entre los grupos de tratamiento

Para analizar los grupos de tratamiento se compararon las características iniciales de los sujetos aleatorizados en las condiciones de tratamiento sólo con metadona oral y con prescripción conjunta de heroína en función de variables claves en las áreas de: características demográficas (sexo, edad, origen étnico), componentes de la medición de resultados principal (MAP-HSS, SCL-90, días de actividades ilegales, días de contacto con personas que no consumieran drogas) y variables de consumo de sustancias a lo largo de su vida o en aquel momento (años de consumo y días de consumo de heroína, metadona, cocaína, anfetaminas, benzodiacepinas, alcohol y policonsumo de drogas durante el mes anterior). No se encontraron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento con respecto a ninguna de estas variables claves (Corrección de Bonferroni; valor p total <0,10).

#### 6A.1.4 Características iniciales en los seis centros del estudio

De manera similar se compararon las características iniciales de la población del estudio de los seis centros que participaron en el mismo. No se dieron diferencias significativas con

respecto a ninguna de las variables claves investigadas (Corrección de Bonferroni; valor p total  $<0,10$ ).

#### 6A.1.5 Comparación entre las poblaciones del estudio de los ensayos con heroína inyectable e inhalada

Las similitudes y diferencias halladas acerca de las características iniciales entre las poblaciones del estudio de los ensayos se describen en el párrafo 6B.1.5 de la Parte IIIB. Estas similitudes y diferencias están relacionados con los resultados del estudio correspondientes al ensayo con heroína inhalada.

#### 6A.2 Pacientes que finalizaron el tratamiento

Como se describe en el capítulo 5A, la población compuesta por pacientes que finalizaron el tratamiento en el ensayo con heroína inyectable la conformaban 138 sujetos (un 79,3% de la población total de 174 sujetos a la que iba dirigido el tratamiento). Estos 138 sujetos se compararon con los 36 restantes de la población a la que iba dirigido el tratamiento que no finalizaron el tratamiento (sólo con metadona oral o con prescripción conjunta de heroína) utilizando el mismo conjunto de variables iniciales que se muestran en el párrafo 6A.1.1. Con la excepción del promedio de días en los que se consumió cocaína durante el mes anterior (pacientes que finalizaron el tratamiento: 17,3 días; pacientes que no finalizaron el tratamiento: 23,6 días; valor t 3,32;  $df=155$ ;  $p=0,0011$ ), no se observaron diferencias significativas entre las dos subpoblaciones con respecto a ninguna de las características iniciales: perfil demográfico, estado de salud física, estado psiquiátrico, función social y consumo de sustancias (Corrección de Bonferroni; valor p total de cada área por separado:  $p<0,10$ ). Así pues, en general, no se observaron diferencias con respecto a las características iniciales entre los pacientes que finalizaron el tratamiento y los que no lo completaron.

- Como se pretendía, la población del estudio se componía de pacientes crónicos dependientes de la heroína y resistentes a tratamientos que registraban bajos niveles funcionales. Los participantes tenían un largo historial de policonsumo de drogas y de participación en tratamientos contra la adicción, incluyendo tratamientos de larga duración de mantenimiento con metadona. A pesar de los esfuerzos realizados en tratamientos anteriores, dichos pacientes tenían serios problemas y sentían la necesidad de participar en tratamientos orientados a mejorar su salud física, estado psiquiátrico y función social.
- Los pacientes fueron incluidos en el estudio en función a dichas áreas de funciones. Con mayor frecuencia la inclusión tenía lugar en base a los bajos niveles funcionales en más de una de las áreas de problemas.
- La aleatorización se realizó con éxito, como demuestra la similitud entre las características de fondo, historial de la adicción, problemas adicionales y perfiles de inclusión entre los sujetos de los dos grupos de tratamiento.

## Capítulo 7A

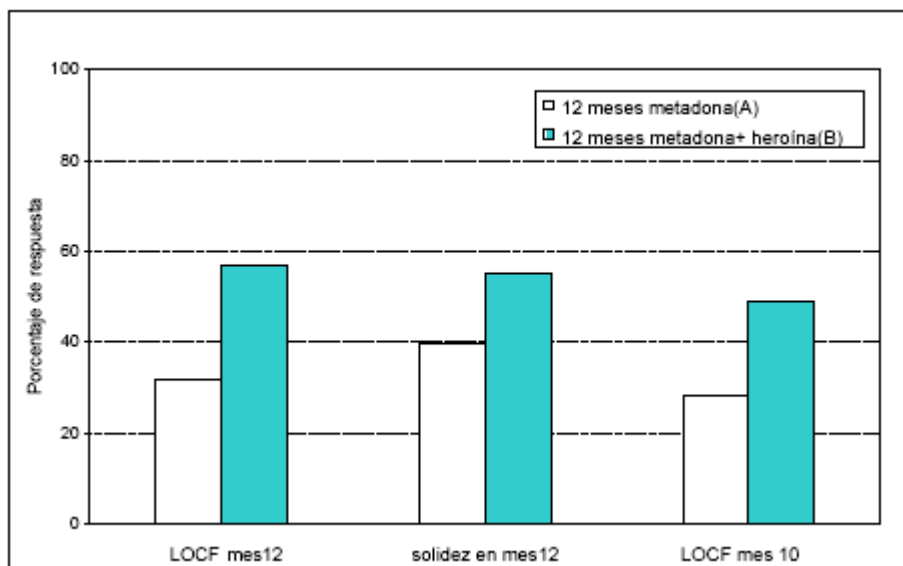
### Eficacia del tratamiento con prescripción conjunta de heroína inyectable frente a la del tratamiento con sólo metadona

#### 7A.1 Respuesta al tratamiento después de 12 meses

##### 7A.1.1 Respuesta al tratamiento después de 12 meses de la población a la que iba dirigido el mismo

Como se describe en el párrafo 2.9.3, se consideró que los pacientes respondían al tratamiento si mostraban al menos una mejora del 40% según la evaluación de resultados realizada en el decimosegundo mes, en comparación con la situación inicial, en al menos una de las áreas en las que los pacientes habían demostrado bajos niveles al inicio del estudio (es decir, en función de los aspectos en los que fueron incluidos inicialmente), si bien estas mejoras no debían producirse a expensas de un deterioro funcional similar (40% o superior) en ninguna de las restantes áreas de resultados. La cuestión principal del estudio, la eficacia del tratamiento con prescripción conjunta de heroína en comparación con la del tratamiento con sólo metadona oral después de 12 meses, se investigó comprobando las diferencias existentes en el porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento en las condiciones del grupo experimental y en las condiciones del grupo control de la población a la que iba dirigido el tratamiento utilizando un modelo de regresión logística, con el "centro de tratamiento" como única covariable y aplicando el método LOCF para abordar la ausencia de evaluaciones finales.

Figura 10. Eficacia del tratamiento con prescripción conjunta de heroína inyectable en comparación con la del tratamiento con sólo metadona oral (n=174)



Nota: LOCF = Last Observation Carried Forward (última observación llevada a cabo)

En el grupo con heroína<sup>1</sup> el porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento fue de 56,6%, frente a un 31,6% del grupo con metadona (véase la Figura 10: barras a la izquierda). Al observar las diferencias de respuesta entre los distintos centros de tratamiento, la diferencia de un 25,0% se correspondió con un cociente de posibilidades ajustado de 2,99 (intervalo de confianza de 95%: 1,58-5,65;  $p=0,0008$ ). Ni el "centro de tratamiento" ni la interacción de los tratamientos por centro tuvieron una relación significativa con la respuesta al tratamiento en el modelo de regresión logística. Como indica la prueba con bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow, los datos se ajustaron al modelo de regresión ( $X^2=2,84$ ;  $df=7$ ;  $p=0,90$ ).

Con objeto de poder ilustrar la relevancia clínica de los índices de respuesta observados, la Tabla 9 muestra los cambios en el promedio de puntuaciones desde el inicio del tratamiento hasta 12 meses después del mismo en función de las escalas y elementos utilizados en el ensayo como componentes del índice de resultados de múltiples áreas.

Tabla 9. Cambios en el estado de los pacientes desde el inicio del tratamiento hasta 12 meses después del mismo (promedio de puntuaciones)

Area de resultados	Grupo	población IPT (n = 174)		No respuesta (n = 100)		Respuesta (n = 74)	
		inicial	mes 12	inicial	mes12	inicial	mes 12
MAP-HSS (0-40)	Grupo A *	11,1	10,5	10,2	11,8	13,0	7,6
	Grupo B *	12,1	8,6	11,6	12,0	12,5	5,9
SCL-90 (0-360)	Grupo A	72,7	62,1	69,4	72,1	79,7	40,3
	Grupo B	76,3	55,1	74,4	76,4	77,8	38,8
Días actividades ilegales (0-30)	Grupo A	11,5	8,7	10,3	9,6	14,1	6,8
	Grupo B	12,9	2,9	10,6	3,9	14,7	2,1
Días sin contacto personal con no consumidores de droga (0-30)	Grupo A	16,3	12,7	17,7	14,8	13,1	8,2
	Grupo B	17,9	14,0	18,8	17,1	17,2	11,6
Días de consumo de cocaína (0-30)	Grupo A	18,0	15,4	16,7	14,6	20,7	17,1
	Grupo B	15,5	12,8	13,4	13,7	17,0	12,1
Días consumo anfetaminas (0-30)	Grupo A	1,2	0,6	1,6	0,9	0,3	0,0
	Grupo B	0,9	0,4	1,9	1,0	0,1	0,0
Días en entorno controlado **	Grupo A		4,1		5,8		0,3
	Grupo B		1,0		1,9		0,3

\* Grupo A: población a la que va dirigido el tratamiento  $n=98$ ; pacientes que no respondieron al tratamiento  $n=67$ ; pacientes que respondieron al tratamiento  $n=31$ ; Grupo B: población a la que va dirigido el tratamiento  $n=76$ ; pacientes que no respondieron al tratamiento  $n=33$ ; pacientes que respondieron al tratamiento  $n=43$ .

\*\* No se presentan datos iniciales, dado que los pacientes con más de siete días en un entorno controlado durante el mes anterior al inicio se excluyeron de las evaluaciones iniciales por razones de validez.

Entre los que respondieron al tratamiento (columna derecha) se observaron cambios considerables desde el inicio del tratamiento hasta 12 meses después del mismo en la mayoría de las escalas y elementos. Por ejemplo, el promedio de puntuación de la escala MAP-HSS disminuyó en el grupo con sólo metadona oral (A) de 13,0 en el inicio a 7,6 en la evaluación realizada en el decimosegundo mes, y en el grupo con prescripción conjunta de heroína (B) de 12,5 en el inicio a 5,9 en el mes 12. El promedio de puntuación de 5,9 en

<sup>1</sup> Para que la lectura sea fluida, el término "grupo con heroína" se ha utilizado en el presente capítulo para hacer referencia al grupo que recibía prescripción conjunta de heroína y metadona, mientras que el término "grupo con metadona" hace referencia al grupo de tratamiento sólo con metadona oral.

la escala MAP es comparable al promedio de puntuación de 4,8 observado en la población general de los Países Bajos (véase el párrafo 2.9.1). Asimismo, las puntuaciones totales del listado SCL-90 entre los que respondieron al tratamiento disminuyó a unos valores promedio de (40,3 y 38,8) comparable a los observados en la población general holandesa (hombres: 27,2; mujeres: 38,9). En el aspecto social se observó una reducción desde el inicio hasta después de 12 meses de tratamiento tanto en el número de días de actividades ilegales como en el número de días sin contacto personal con no consumidores de drogas, aunque en este último caso en menor medida. Se observó una reducción similar en el número de días de consumo de cocaína entre los pacientes que respondieron al tratamiento del grupo con heroína (B). El consumo de anfetaminas al inicio fue poco frecuente (10,9%) y entre los que respondieron al tratamiento éste se limitó a una media inferior a un día al mes.

Por otro lado, entre los que no respondieron al tratamiento (columna central) no se observaron cambios desde el inicio del tratamiento hasta 12 meses después del mismo en la mayoría de las escalas y elementos. La única excepción se dio en el número de días de actividades ilegales durante el mes anterior. Esta variable mostró una disminución no sólo entre los que respondieron al tratamiento en ambos grupos, sino también entre los que no respondieron al tratamiento en el grupo con prescripción conjunta de heroína.

#### *Solidez de los resultados*

En la evaluación realizada en el decimosegundo mes se obtuvieron datos de un 97,4% de los pacientes del grupo con heroína y de un 89,8% del grupo control. Con objeto de investigar la relevancia de la diferencia de un 25% observada en cuanto al porcentaje de los que respondieron al tratamiento en uno y otro grupo, la ausencia de evaluaciones finales (2,6%) en el grupo con heroína se interpretó como pacientes que no respondieron al tratamiento y la ausencia de evaluaciones finales del grupo control (10,2%) como pacientes que respondieron al tratamiento. En un escenario como éste muy conservador la respuesta al tratamiento disminuyó de 56,6% a 55,3% en el grupo con heroína y de 31,6% a 39,8% en el grupo con metadona (véase la Figura 10: barras centrales). Así pues, la diferencia de respuesta disminuyó de un 25,0% a un 15,5%. Esta diferencia continuó siendo significativa en el modelo de regresión logística, con un cociente de posibilidades ajustado para el grupo de tratamiento de 1,93 (intervalo de confianza de 95%: 1,04-3,58;  $p=0,037$ ) y no tuvo relevancia la interacción de los tratamientos por centro. En este análisis los datos también se ajustaron al modelo ( $\chi^2=1,27$ ;  $df=7$ ;  $p=0,99$ ).

#### *Efectos de la anticipación*

En la fase de seguimiento del estudio, el tratamiento con heroína sólo se podía restablecer para los pacientes que habían respondido al tratamiento con heroína al final de la fase experimental. Con objeto de investigar la influencia de la anticipación de dicho restablecimiento (véase el párrafo 3.2.6) sobre los resultados del estudio, el análisis descrito anteriormente que se llevó a cabo en el decimosegundo mes se realizó de forma similar para la evaluación realizada en el décimo mes. Después de 10 meses el porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento en el grupo con heroína, calculado mediante el método LOCF, fue de un 48,7%, y de un 28,6% en el grupo con metadona (véase la Figura 10: barras a la derecha). Al igual que en el análisis principal sobre los efectos tras 12 meses,

la diferencia de un 20,1% en el porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento entre los grupos de tratamiento, al realizar un control por "centro de tratamiento" y dado que no existía una relación significativa entre el centro de tratamiento y la respuesta, y entre la interacción de los tratamientos por centro y la respuesta, fue significativa en la evaluación realizada a los 10 meses de tratamiento (cociente de posibilidades ajustado=2,46; intervalo de confianza de 95%: 1,30-4,65;  $p=0,0056$ ). La prueba con bondad de ajuste volvió a indicar que los datos se ajustaron al modelo de regresión ( $X^2=0,50$ ;  $df=7$ ;  $p=0,99$ ).

#### 7A.1.2 Respuesta al tratamiento después de 12 meses entre los pacientes que lo finalizaron

De los 138 pacientes que finalizaron el tratamiento en el ensayo con heroína inyectable (grupo formado por los pacientes que continuaban en el tratamiento en el decimosegundo mes, es decir, que recibían metadona en las condiciones del grupo control y heroína prescrita conjuntamente en la condición del grupo experimental), 83 sujetos procedían del grupo con sólo metadona oral y 55 del grupo con prescripción conjunta de heroína (véase el Capítulo 5A). De manera análoga al análisis de resultados principal de la población a la que iba dirigido el tratamiento, en el que se aplicó el método LOCF para la ausencia de evaluaciones finales, el porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento después de 12 meses se determinó entre los que finalizaron el tratamiento. El índice de respuesta entre los que finalizaron el tratamiento en el grupo con prescripción conjunta de heroína fue de un 58,2%, comparado con un 34,9% en el grupo con sólo metadona oral. La diferencia de un 23,3% fue estadísticamente significativa en un modelo de regresión logística con bondad de ajuste, en el que el "centro de tratamiento" era la única covariable y en el que no se observó una relación significativa ni entre los centros de tratamiento ni entre la interacción de los tratamientos por centro y la respuesta (cociente de posibilidades ajustado=2,95; intervalo de confianza de 95%: 1,41-6,18;  $p=0,00041$ ).

- Después de doce meses de tratamiento, el tratamiento del grupo experimental con prescripción conjunta de heroína inyectable fue significativamente más eficaz que el tratamiento del grupo control sólo con metadona oral. La diferencia observada en el porcentaje de los que respondieron al tratamiento en el grupo experimental y en el grupo control fue de un 25,0%.
- La diferencia observada en el porcentaje de los que respondieron al tratamiento disminuyó de un 25,0% a un 15,5% al tomarse por ejemplo el peor escenario imaginable para abordar las ausencias de evaluaciones finales. No obstante, la diferencia seguía siendo estadísticamente significativa.
- Asimismo, la diferencia observada tras doce meses de tratamiento fue estadísticamente significativa dos meses antes, después de diez meses de tratamiento. De ahí que no se pueda atribuir la responsabilidad del efecto observado tras doce meses de tratamiento a los efectos de la anticipación en lo referente a un posible restablecimiento del tratamiento con heroína después de la fase experimental para los que habían respondido al tratamiento en la condición de heroína.
- En la subpoblación de pacientes que finalizaron el tratamiento, la diferencia en el porcentaje de



los que respondieron al tratamiento entre los diferentes grupos fue similar a la diferencia observada en la población a la que iba dirigido el tratamiento.

- La diferencia observada en el porcentaje de los que respondieron al tratamiento en uno y otro grupo no se diferenció significativamente entre los seis centros participantes.

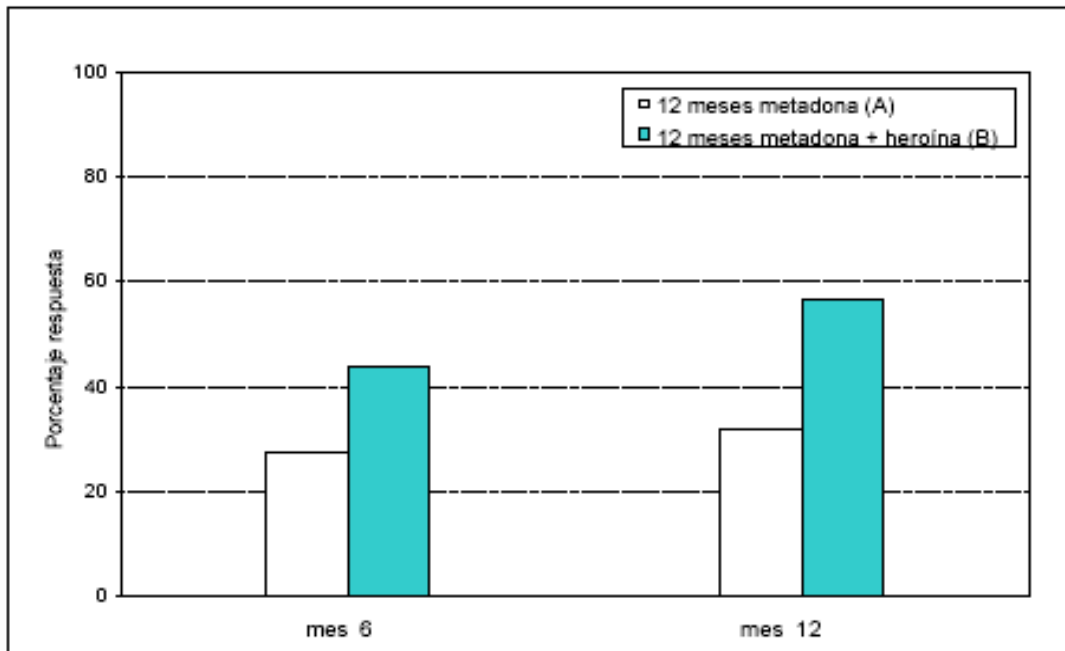
## 7A.2 Respuesta al tratamiento después de seis meses

La eficacia del ensayo con heroína inyectable tras seis meses de tratamiento se investigó comparando el porcentaje de los que respondieron al tratamiento entre los pacientes del grupo con prescripción conjunta de heroína y sólo con metadona oral transcurrida la primera mitad del período de tratamiento planificado, es decir, seis meses después del inicio. La cuestión subyacente del estudio concernía a la eficacia tras seis meses del tratamiento en curso con prescripción conjunta de heroína en comparación con la del tratamiento en curso con sólo metadona. De manera análoga a las investigaciones acerca de los efectos del tratamiento tras 12 meses descritas en el párrafo anterior, se llevó a cabo un análisis de la población a la que iba dirigido el tratamiento utilizando el método LOCF y un modelo de regresión logística.

### *Eficacia del tratamiento con prescripción conjunta de heroína en comparación con la del tratamiento con sólo metadona oral después de seis meses*

Durante la evaluación realizada a los seis meses, un 43,4% de los participantes del grupo con heroína respondió al tratamiento frente a un 27,6% en el grupo con metadona (véase la Figura 11: barras a la izquierda). Comparada con los porcentajes de respuesta que se notificaron anteriormente en relación al decimosegundo mes (barras a la derecha), la diferencia de respuesta entre el grupo con heroína y el grupo con metadona aumentó de un 15,8% después de seis meses a un 25,0% tras doce meses de tratamiento.

Figura 11. Eficacia del tratamiento con prescripción conjunta de heroína inyectable en comparación con la del tratamiento con sólo metadona oral después de seis y doce meses de tratamiento (n=174)



Ajustado para las diferencias de respuesta entre los centros de tratamiento, el cociente de posibilidades correspondiente a dicha diferencia de un 15,8% fue de 2,03 (intervalo de confianza de 95%: 1,07-3,85;  $p=0,0296$ ). La respuesta al tratamiento en el sexto mes no guardó una relación significativa con el centro de tratamiento ni con las interacciones entre los tratamientos por centro. De acuerdo con la prueba con bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow, los datos se ajustaron al modelo de regresión ( $X^2=2,55$ ;  $df=7$ ;  $p=0,92$ ).

- Después de seis meses de tratamiento, es decir, una vez transcurrida la primera mitad del período planificado de doce meses, el tratamiento experimental con prescripción conjunta de heroína inyectable fue significativamente más eficaz que el tratamiento de control sólo con metadona oral.
- La diferencia observada en el porcentaje de los que respondieron al tratamiento en el grupo experimental y en el grupo control fue de un 15,8% después de seis meses y aumentó a un 25,0% después de 12 meses de tratamiento.
- Como ocurrió con los resultados obtenidos después de doce meses, la diferencia observada tras seis meses de tratamiento no fue significativa en ninguno de los seis centros participantes.

## 7A.3 Análisis exploratorios de la eficacia

### 7A.3.1 Mejoras y deterioros como componentes del resultado del tratamiento

En el presente ensayo se consideraba que los pacientes respondían al tratamiento si mostraban al menos una mejora del 40% después de 12 meses de tratamiento, en comparación con la situación inicial, en al menos una de las áreas en las que los pacientes habían demostrado bajos niveles funcionales al inicio del estudio (es decir, en función de los aspectos por los que fueron incluidos inicialmente), al tiempo que estas mejoras no debían producirse a expensas de un deterioro funcional similar en ninguna de las otras áreas de resultados (véase el párrafo 2.9.3). De ahí que el grupo de pacientes del ensayo considerados como pacientes que no habían respondido estuviera formado por (1) aquellos sujetos que habían experimentado una mejoría de un 40% o superior en al menos una de las áreas de resultados, pero que habían al mismo tiempo sufrido un deterioro en al menos otra de las áreas de resultados, (2) aquellos sujetos que no habían experimentado una mejora ni un deterioro en función de los criterios establecidos y (3) aquellos sujetos que no habían mostrado mejoría (de un 40% o superior) en ninguna de las áreas de resultados, pero que habían sufrido un deterioro en al menos una de ellas. La Tabla 10 proporciona un resumen del porcentaje de pacientes de los grupos de tratamiento A y B que conformaron cada una de estas categorías.

Tabla 10. Tipos de pacientes que no respondieron al tratamiento en términos de mejoría o deterioro (n = 174)

Grupo de tratamiento	Respondieron al tratamiento (%)	No respondieron al tratamiento (%)		
	Mejora + no deterioro	Mejora + deterioro	No Mejorado + no deterioro	No Mejorado + deterioro
12 meses metadona(A)	31.6 %	15.3 %	22.5 %	30.6 %
12 meses metadona + heroína(B)	56.6 %	10.5 %	18.4 %	14.5 %

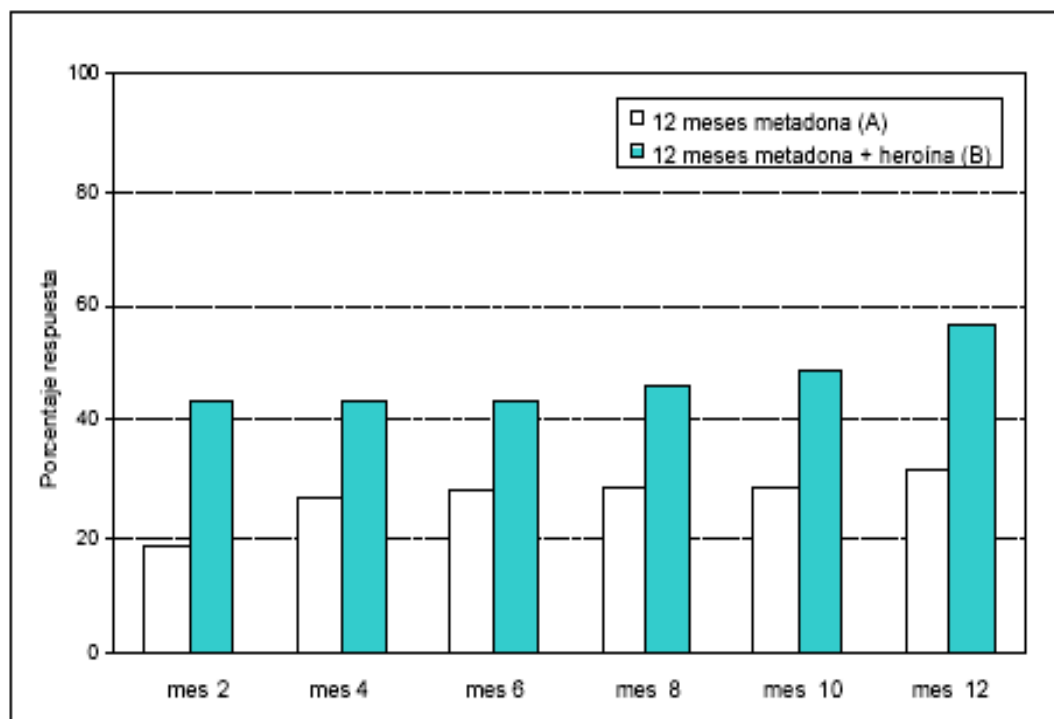
Como se indica en la Tabla 10, la diferencia observada en el porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento en el grupo con prescripción conjunta de heroína (56,6% frente a 31,6% en el grupo con sólo metadona oral), no implicó un aumento del porcentaje de los que no respondieron al tratamiento que no experimentaron mejoría pero sufrieron un deterioro (14,5% comparado con el 30,6% del grupo con sólo metadona oral).

### 7A.3.2 Respuesta en evaluaciones posteriores

Con objeto de investigar la incidencia de respuesta durante el transcurso de la fase experimental del ensayo, se calculó el porcentaje de pacientes a los que iba dirigido el tratamiento que habían respondido al mismo en cada evaluación utilizando el método LOCF para cada falta de evaluación ocurrida durante el ensayo. Los resultados se muestran en la Figura 12.

En la primera evaluación, realizada tras dos meses del inicio del tratamiento, se observó una respuesta de un 43,4% de los participantes del grupo con heroína, frente a una de un 18,4% del grupo con sólo metadona oral. En el grupo con heroína la respuesta se mantuvo estable durante los cuatro meses siguientes y fue aumentando gradualmente de un 43,4% en el sexto mes, a un 46,1% en el octavo mes, un 48,7% en el décimo mes y un 56,6% en el decimosegundo mes.

Figura 12. Porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento en evaluaciones posteriores



Por otro lado, en el grupo con metadona, después del porcentaje de respuesta inicial de un 18,4% en el segundo mes y el posterior aumento a un 26,5% en el cuarto mes, el índice de respuesta se mantuvo sin cambios durante los ocho meses subsiguientes del ensayo, siendo de un 31,6% en el decimosegundo mes.

### 7A.3.3 Contribución relativa de las áreas de resultados a la respuesta

Dados los índices de respuesta observados durante el transcurso del ensayo que se muestran en la Figura 12, y teniendo en cuenta el sustancial índice de respuesta del grupo con heroína observado en la evaluación realizada tras dos meses, se llevaron a cabo análisis exploratorios posteriores con objeto de investigar la relativa contribución de las áreas de resultados al porcentaje de los que respondieron al tratamiento en las siguientes evaluaciones del ensayo. En primer lugar se investigaron las áreas de resultados en las que los pacientes habían respondido durante el transcurso del ensayo ("perfiles de respuesta"). En segundo lugar se investigó el número de áreas de respuesta.

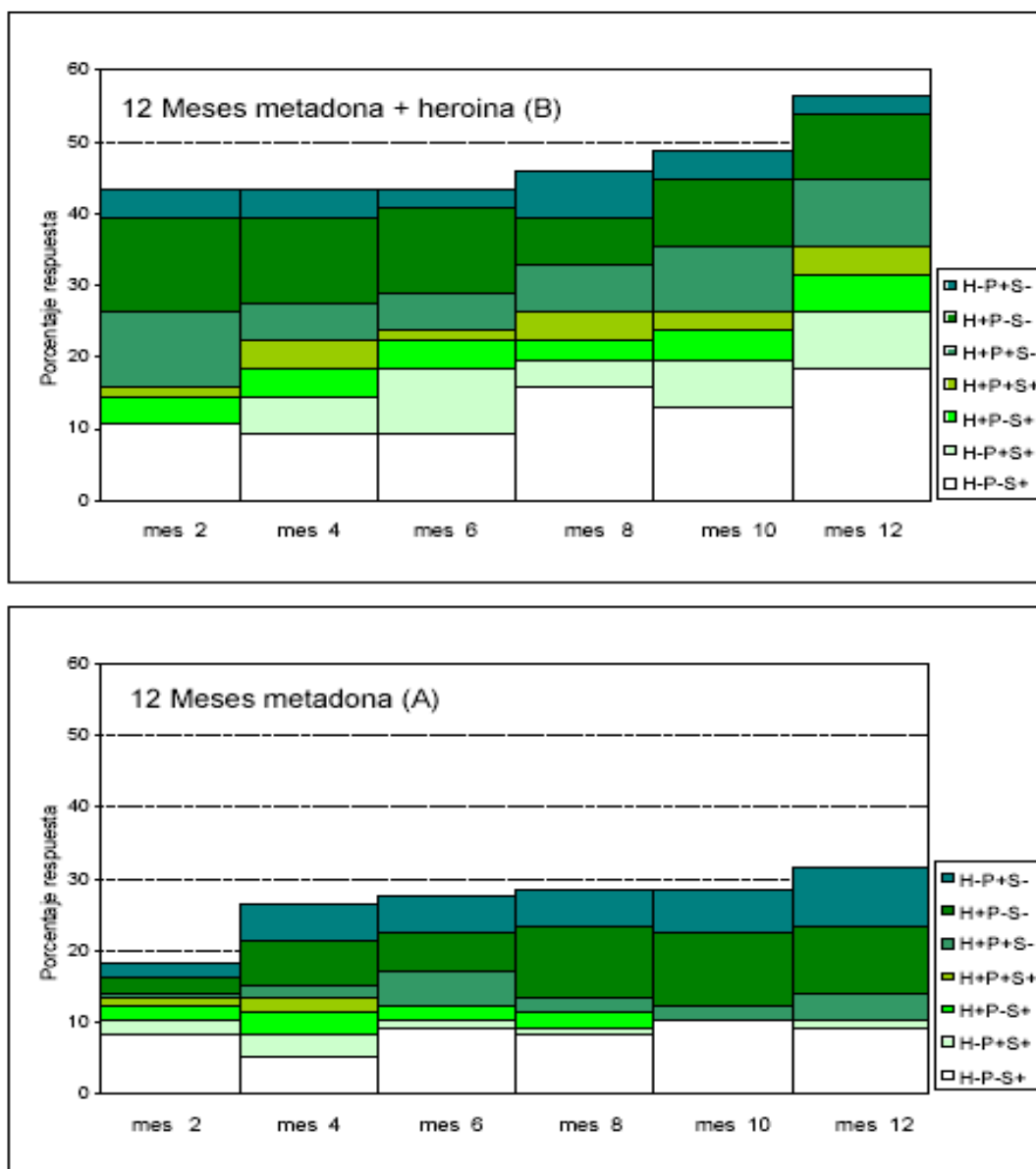
### *Perfiles de respuesta durante el transcurso del ensayo*

De manera análoga a los perfiles de inclusión anteriormente descritos en el párrafo 6A.1.2, las tres áreas de resultados relativas a la salud física, estado psiquiátrico y función social se combinaron en siete tipos de respuesta, cada uno de los cuales representaba un perfil de respuesta único que excluía al resto. En la Figura 13 se muestran por separado los gráficos de barras del grupo con heroína y del grupo con metadona. Se puede observar que los valores totales de las columnas del grupo con heroína y con metadona de la Figura 13 son idénticos a los índices de respuesta de los grupos de tratamiento en las distintas evaluaciones del periodo de evaluación anteriormente mostradas en la Figura 12.

Como indica el gráfico de barras de la parte superior de la Figura 13, la respuesta del grupo con heroína, tanto en el inicio como durante el transcurso y el final del ensayo, se basó en la contribución de cada una de las áreas de resultados. Por ejemplo, con índices de respuesta tras 12 meses de un 35,5%, 27,6%, y 23,7% respectivamente, tanto el aspecto social como el de la de la salud física y el del estado psiquiátrico contribuyeron considerablemente a la incidencia de una respuesta global (56,6%) después de 12 meses de tratamiento. Además, como sugiere el porcentaje de respuesta de un 18,4% debido únicamente al aspecto social después de 12 meses, no se pudo atribuir la respuesta del grupo con heroína a la influencia dominante de la disminución de actividades ilegales de los pacientes.

Esta influencia limitada sobre la respuesta al aspecto social únicamente queda también ilustrada al excluir del análisis (no indicado en la Figura 13) a los sujetos que fueron incluidos en el ensayo por sus bajos niveles funcionales únicamente en el aspecto social (22,4% de la población a la que iba dirigido el tratamiento). En este caso la respuesta total en el decimosegundo mes continuaba siendo de un 56,5% en el grupo B (n=62), mientras que aumentó de un 31,6% a un 39,7% en el grupo A (n=73).

Figura 13. Contribución de las áreas de resultados en evaluaciones posteriores



Nota: H = salud física; P = estado psiquiátrico; S = función social.

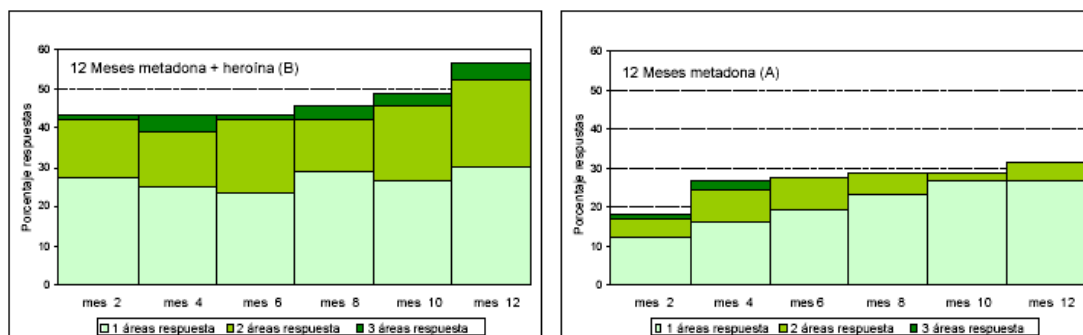
Utilizando el mismo modelo de regresión logística descrito con anterioridad, la diferencia en el porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento continuó siendo significativa (cociente de posibilidades ajustado=2,18; intervalo de confianza de 95%: 1,06-4,45;  $p=0,0333$ ).

En el grupo con metadona (gráfico de la parte inferior de la Figura 13), las tres áreas de resultados también contribuyeron a la incidencia de respuesta. En este caso, sin embargo, el índice de respuesta después de 12 meses (31,6%) con frecuencia tuvo lugar únicamente en el aspecto social (9,2%), en el aspecto de la salud física (9,2%) y en el aspecto del estado psiquiátrico (8,2%). De ahí que la respuesta del grupo con metadona se basara con frecuencia en las mejoras de un único aspecto.

### *Respuesta a un único aspecto frente a la respuesta a múltiples aspectos del tratamiento*

La diferencia en la integridad de respuesta entre el grupo con sólo metadona oral y el grupo con prescripción conjunta de heroína se muestra en mayor detalle en la Figura 14. Al igual que en la situación anterior, se debe tener en cuenta que los valores totales de las columnas del grupo con heroína y con metadona de la Figura 14 son idénticos a los índices de respuesta de los grupos de tratamientos en cada una de las evaluaciones del periodo de evaluación mostrada en la figuras anteriores de este mismo párrafo.

Figura 14. Integridad de respuesta en evaluaciones posteriores



En la evaluación principal del grupo con heroína después de 12 meses (gráfico de la parte izquierda de la Figura 14), un 30,3% de los participantes había respondido a un único aspecto, un 22,4% a dos aspectos y un 4,0% a tres aspectos de forma simultánea. Expresado como el índice porcentual de respuesta total a los 12 meses, un 46,5% de la respuesta del grupo con heroína tuvo lugar en más de un aspecto. Además, la Figura 14 muestra que la integridad del tratamiento del grupo con heroína aumentaba a medida que el tratamiento avanzaba.

Por el contrario, en el grupo con metadona (gráfico de la parte derecha de la Figura 14), un 26,5% de los sujetos había respondido a un único aspecto, un 5,1% a dos aspectos combinados y ninguno de los sujetos había respondido a los tres aspectos de forma simultánea. En consecuencia, dado el índice total de respuesta de 31,6% en este grupo a los 12 meses, un 83,9% de la respuesta del grupo con metadona se limitó a las mejoras observadas en un único aspecto y, por el contrario, sólo un 16,1% de la respuesta total tuvo lugar en más de un aspecto. La diferencia porcentual en la respuesta a los múltiples aspectos entre los dos grupos de tratamiento (30,4%) se analizó mediante un modelo de regresión logística, tomando el centro de tratamiento como única covariable y en ausencia de una relación significativa entre la respuesta a múltiples aspectos y la interacción tanto del centro de tratamiento como de los tratamientos por centro. En el modelo, la diferencia en el porcentaje de pacientes que respondieron a múltiples aspectos de tratamiento fue significativa (cociente de posibilidades ajustado=4,80; intervalo de confianza de 95%: 1,48-15,59; p=0,009).

#### 7A.3.4 Respuesta continua

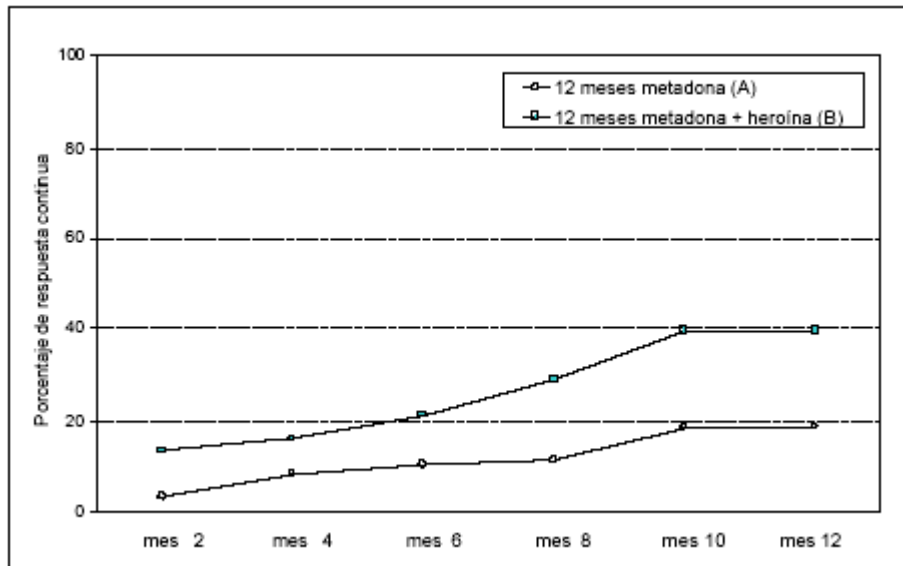
Con objeto de obtener un conocimiento más profundo acerca del desarrollo de la respuesta a lo largo del tratamiento, al igual que en la situación anterior, el porcentaje de pacientes de los grupos de tratamiento que respondieron de forma "estable" o "continua" se determinó, en cada evaluación, utilizando el método LOCF para abordar las evaluaciones no realizadas (ausentes) durante el ensayo. Los que habían respondido de una forma continua se definieron como aquellos pacientes que (1) habían comenzado a responder al tratamiento antes de la evaluación realizada a los 12 meses del mismo y (2) continuaron respondiendo durante el transcurso del ensayo, tras haberse considerado por primera vez pacientes que habían respondido al tratamiento. Para la evaluación realizada a los 12 meses de tratamiento, esta definición implicaba que los pacientes que habían dado muestras de responder por primera vez al tratamiento tras doce meses, fueron considerados como pacientes que no habían respondido al tratamiento (de forma continua). De manera similar, los pacientes que habían respondido en evaluaciones anteriores pero que habían dejado de hacerlo en evaluaciones posteriores, fueron considerados como pacientes que no habían respondido al tratamiento (de forma continua) en todas las evaluaciones. De ahí que el análisis represente un enfoque de respuesta muy conservador. La Figura 15 muestra los resultados del análisis.

Después de 12 meses de tratamiento, el porcentaje de pacientes que habían respondido de forma continua era de un 39,5% en el grupo con prescripción conjunta de heroína y de un 18,4% en el grupo con sólo metadona oral. En el modelo de regresión logística que utilizaba el porcentaje de los que habían respondido de forma continua como variable dependiente y el centro de tratamiento como covariable, la diferencia de un 21,1% observada entre los grupos de tratamiento se correspondió con un cociente de posibilidades ajustado de 2,94 (intervalo de confianza de 95%: 1,47-5,87;  $p=0,002$ ).

En la evaluación realizada a los 2 meses de tratamiento, el porcentaje de pacientes que habían respondido de forma continua era de un 13,2% en el grupo con prescripción conjunta de heroína y de un 3,1% en el grupo con sólo metadona oral. Estos primeros porcentajes de pacientes que habían respondido de forma continua fueron considerablemente inferiores a los observados entre los pacientes que habían respondido al tratamiento en esta evaluación (43,4% y 18,4%, respectivamente, véase el párrafo 7A.3.2).



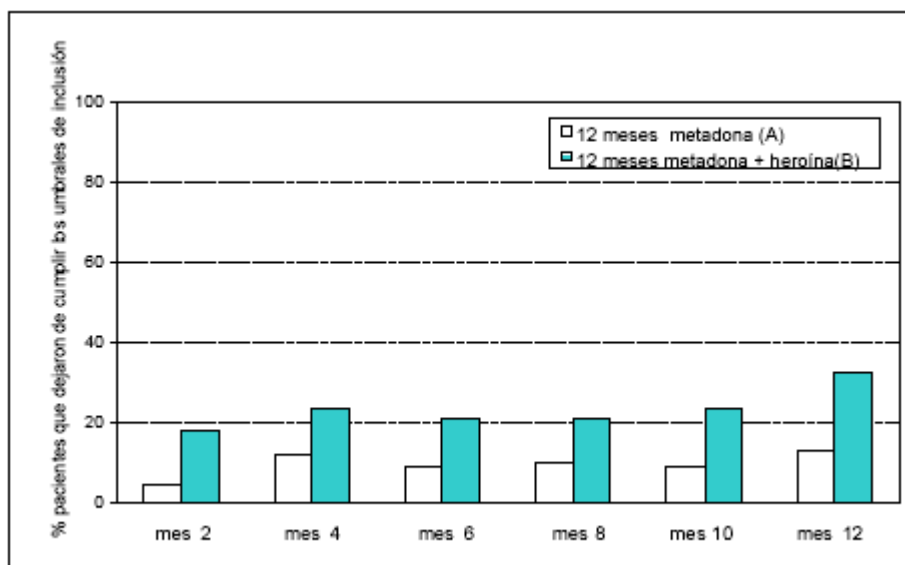
Figura 15. Porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento de forma sostenida en evaluaciones posteriores



#### 7A.3.5 Pacientes que dejaron de cumplir los umbrales de inclusión del ensayo

Para ser admitido en el ensayo los pacientes debían haber demostrado bajos niveles funcionales en al menos una de las áreas siguientes: salud física, estado psiquiátrico y función social, según los valores de umbral específicos de los instrumentos correspondientes a dichas áreas. Con objeto de investigar cómo fueron mejorando estos pacientes hasta llegar a demostrar bajos niveles funcionales de acuerdo con estos umbrales de inclusión, se utilizó la medición denominada "bajos niveles funcionales" como un índice dicotómico alternativo del resultado del tratamiento del ensayo. La Figura 16 ilustra de forma porcentual la evolución de los pacientes que dejaron de cumplir los umbrales de inclusión relativos a "bajos niveles funcionales" durante el transcurso del ensayo. Al igual que en la situación anterior, estos porcentajes se calcularon para la población a la que iba dirigido el tratamiento, utilizando el método LOCF para abordar las faltas de evaluación durante el ensayo.

Figura 16. Porcentaje de pacientes que dejaron de cumplir los umbrales de inclusión del ensayo



Transcurridos dos meses desde el inicio, un 18,4% de los pacientes del grupo con heroína había experimentado un grado de mejoría que superaba los "bajos niveles funcionales" frente a un 5,1% en el grupo con metadona. Después de 12 meses de tratamiento, un 32,9% de los pacientes del grupo con heroína y un 13,3% de los pacientes del grupo con metadona habían dejado de cumplir los umbrales de inclusión relativos a "bajos niveles funcionales". De forma similar a los análisis llevados a cabo con anterioridad para determinar la "respuesta", se analizó la diferencia del 19,6% entre los grupos de tratamiento a los 12 meses a fin de determinar su relevancia en un modelo de regresión logística, tomando como variable dependiente los "bajos niveles funcionales" y el centro de tratamiento como única covariable. En ausencia de una relación significativa entre "bajos niveles funcionales" y el centro de tratamiento y la interacción de los tratamientos por centro, y con una bondad de ajuste de los datos en el modelo de regresión logística ( $X^2=0,80$ ;  $df=7$ ;  $p=0,99$ ), la diferencia del 19,6% observada se correspondió con un cociente de posibilidades ajustado de 3,27 (intervalo de confianza de 95%: 1,52-7,03;  $p=0,0024$ ).

- El efecto observado en el porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento en el grupo con prescripción conjunta de heroína inyectable no se produjo a expensas de un aumento del porcentaje de los que no respondieron al tratamiento, quienes no mejoraron pero sufrieron deterioro.
- En el grupo con prescripción conjunta de heroína se pudo observar un considerable índice de respuesta después de dos meses de tratamiento. Dicho índice de respuesta fue aumentando gradualmente durante los últimos seis meses del ensayo. Por otro lado, en el grupo de tratamiento con sólo metadona el índice de respuesta de un 20-25% se mantuvo invariable hasta el final del ensayo.
- La respuesta del grupo con prescripción conjunta de heroína se basó en las considerables contribuciones de cada una de las áreas de resultados relativas a la salud física, el estado

psiquiátrico y la función social. El efecto del tratamiento con heroína no se pudo atribuir a la influencia dominante de una disminución de las actividades ilegales por parte de los participantes. Por el contrario, el efecto del tratamiento sólo con metadona oral se debió, en gran medida, a la contribución de una única área: la salud física, el estado psiquiátrico o la función social.

- El tratamiento con prescripción conjunta de heroína inyectable no sólo tuvo como resultado un mayor porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento que el del tratamiento sólo con metadona oral, sino que también arrojó un porcentaje significativamente mayor de pacientes que respondieron a múltiples aspectos del tratamiento.
- El tratamiento con prescripción conjunta de heroína inyectable tuvo como resultado un porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento de forma estable y continua significativamente mayor que el del tratamiento sólo con metadona oral.
- El tratamiento con prescripción conjunta de heroína inyectable tuvo como resultado un número significativamente mayor de pacientes que habían dejado de cumplir los umbrales de inclusión del ensayo, indicativos de "bajos niveles funcionales", que el del tratamiento sólo con metadona oral.

#### 7A.4 Consecuencias de la interrupción del tratamiento con prescripción conjunta de heroína

De acuerdo con el plan de análisis (véase el párrafo 3.3), los efectos de la interrupción del tratamiento experimental con prescripción conjunta de heroína tras 12 meses se investigaron determinando el porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento en la condición con prescripción conjunta de heroína de 12 meses de duración que habían sufrido un deterioro considerable, (es decir, de al menos un 20% con respecto al valor inicial en al menos una de las áreas de resultados en las que el paciente había respondido), dos meses después de la interrupción del tratamiento con heroína. Dicho análisis sólo se llevó a cabo para los pacientes que finalizaron el tratamiento y que se consideraron que habían respondido al mismo en la evaluación realizada a los 12 meses.

De los 76 pacientes de la población a la que iba dirigido el tratamiento del grupo con prescripción conjunta de heroína, 55 pacientes finalizaron el período de tratamiento experimental (véase el capítulo 5A). Entre este subgrupo de los que habían finalizado el tratamiento, 32 pacientes respondieron al mismo (58,2%). Entre dichos pacientes que habían respondido al tratamiento, el porcentaje de pacientes que habían sufrido deterioro después de dos meses desde la interrupción del tratamiento con prescripción conjunta de heroína fue de un 84,4%.

La relevancia clínica del índice de deterioro observado se ilustra en la Tabla 11, la cual muestra los cambios en el promedio de puntuaciones desde el mes 12 al 14, en función de las escalas y elementos que se utilizaron como componentes de la medición de resultados principal del ensayo, entre los pacientes que habían respondido al tratamiento y cuyo estado se había deteriorado (n=27).

Tabla 11. Cambios en el estado de los pacientes desde el mes 12 al 14 (promedio de puntuaciones, n=27)

Como se muestra en la Tabla 11, desde el mes 12 al 14 se produjeron cambios significativos en la mayoría de las variables. El promedio de puntuación MAP-HSS aumentó del mes 12 al 14 de 4,3 a 13,2 y el promedio de puntuación total del listado SCL-90 de 30,6 a 62,1. La media de días de actividades ilegales durante el mes anterior a la evaluación aumentó de menos de un día a 16 días. Además, se observó un aumento del número de días en que no se tuvo contacto con personas que no consumían drogas y del número de días de consumo de cocaína durante el mes anterior. Los cambios experimentados por todas las variables del mes 12 al 14 indican una recuperación de los valores iniciales observados al comienzo del ensayo.

Área de resultados	Respondieron al tratamiento y sufrieron deterioro grupo B		
	inicial	mes 12	mes 14
MAP-HSS (0-40)	12,0	4,3	13,2
SCL-90 (0-360)	74,2	30,6	62,1
Días actividades ilegales (0-30)	13,5	0,3	16,0
Días sin contacto personal con no consumidores de droga (0-30)	17,3	11,9	19,5
Días de consumo de cocaína (0-30)	12,6	8,1	12,8
Días consumo de anfetaminas (0-30)	0,1	0,0	0,7
Días en entorno controlado *		0,1	0,1

\* No se presentan datos iniciales, dado que los pacientes con más de siete días en un entorno controlado durante el mes anterior al inicio se excluyeron de las evaluaciones iniciales por razones de validez.

- Dos meses después de la interrupción del tratamiento con prescripción conjunta de heroína inyectable al final del período de tratamiento planificado, la mayoría de los pacientes que respondieron al tratamiento (84%) había sufrido un deterioro considerable.
- El grado de deterioro indicó una recuperación de los valores iniciales observados al comienzo del ensayo.

## Capítulo 8A

# Seguridad del tratamiento con prescripción conjunta de heroína inyectable

### 8A.1 Tema central de la evaluación

Con objeto de evaluar la seguridad médica de la prescripción conjunta de heroína inyectable del presente ensayo, el médico del tratamiento documentó regularmente durante el ensayo todos los eventos adversos de relevancia clínica (EA), los eventos adversos graves (EAG) y los eventos adversos no esperados. Los eventos adversos y los eventos adversos graves se definieron, registraron y notificaron de acuerdo con las directrices del ICH/EU. Asimismo, las sobredosis por drogas, las psicosis y las convulsiones (ataques epilépticos) quedaron documentados durante el ensayo por separado.

De acuerdo con el propósito del presente informe, la evaluación de la seguridad médica de la prescripción conjunta de heroína se centró en la incidencia de los EAG y, de forma independiente, en la incidencia de sobredosis por drogas, las psicosis y las convulsiones. En la presente evaluación no se incluyeron otros tipos de EA. El período de observación utilizado para la evaluación se limitó a la fase de tratamiento experimental del ensayo, es decir, los primeros doce meses posteriores a la aleatorización. La evaluación se limitó a la población a la que iba dirigido el tratamiento (n=174).

Un asunto de seguridad adicional concernía a la evaluación de los EAG, sobredosis por drogas, psicosis y convulsiones (ataques epilépticos) que se produjeron tras la interrupción del tratamiento con prescripción conjunta de heroína al final de la fase de tratamiento experimental. Dicha evaluación se limitó a los pacientes que habían recibido y completado el tratamiento experimental con prescripción conjunta de heroína (es decir, los pacientes que finalizaron el tratamiento del grupo B). El período de observación de esta evaluación independiente comprendía los dos meses siguientes a la interrupción del tratamiento con prescripción conjunta de heroína (es decir, antes del posible restablecimiento del tratamiento con heroína en la fase III; véase el párrafo 2.2.1).

### 8A.2 Eventos adversos graves en la fase de tratamiento experimental del ensayo

De acuerdo con la definición estándar del ICH/EU, los eventos adversos graves son aquéllos que tienen como resultado la muerte, suponen una amenaza para la vida, requieren una hospitalización del paciente o una prolongación de la hospitalización existente, tienen como resultado una incapacidad o inhabilidad significativa y persistente o representan una anomalía congénita o un defecto de nacimiento. La Tabla 12 proporciona un resumen de los EAG.

Durante los doce meses de la fase experimental del estudio se produjeron un total de 18 EAG entre los 174 pacientes. De dichos eventos, siete EAG (presentes en siete pacientes; el 7,1%) ocurrieron entre los 98 pacientes del grupo del tratamiento sólo con metadona oral (A) y 11 EAG (presentes en nueve pacientes; el 11,8%) entre los 76 pacientes del grupo con prescripción conjunta de heroína (B). El porcentaje de pacientes con un mínimo de un

EAG no fue significativamente diferente entre los grupos de tratamiento A y B (test de probabilidad exacta de Fisher;  $p=0,30$ ).

En el grupo del tratamiento con sólo metadona oral (A) se produjo una muerte. El paciente falleció en un accidente de tráfico. Dado que el paciente participaba en el tratamiento de control con sólo metadona oral, no se consideró que su muerte estuviera relacionada con la medicación experimental. Por los mismos motivos, no se consideró que el resto de los EAG registrados en este grupo tuvieran relación con la medicación de heroína.

Tabla 12. Resumen de los EAG durante la fase de tratamiento experimental del ensayo

<i>Grupo de tratamiento</i>	<i>Eventos adversos Graves (EAGs)</i>	<i>n° de pacientes con EAGs)</i>
A (12 meses metadona $n = 98$ ) - muerte - riesgo de muerte - (prolongación de) estancia en hospital	1 2 4	1 2 4
B (12 meses metadona + heroína $n = 76$ ) - muerte - riesgo de muerte - (prolongación de) estancia en hospital	1 2 8	1 * 2 * 8 *
Total ( $n = 174$ )	18	16

\* Los 11 EAGs del grupo B tuvieron lugar en nueve sujetos. Un sujeto sufrió tres EAGs: uno en cada una de las categorías descritas.

Los 11 EAG del grupo de tratamiento con prescripción conjunta de heroína (B) se produjeron entre nueve pacientes del grupo (columna derecha de la Tabla 12). En este grupo de tratamiento uno de los pacientes sufrió tres EAG. El primero de estos EAG estuvo relacionado con un ingreso hospitalario debido a una convulsión relacionada con el consumo de cocaína y heroína (no prescrita). Se consideró que la convulsión podía estar relacionada con la medicación experimental (heroína). El segundo evento del mismo sujeto implicó una convulsión tónicoclónica generalizada potencialmente mortal que tuvo lugar aproximadamente una hora después de la autoadministración de la prescripción conjunta de heroína. Este caso también se consideró que podía estar relacionado con la medicación de heroína. El tercer evento fue de nuevo una hospitalización por un ataque epiléptico. El paciente recibió tratamiento con naloxona antagonista de opioides y más tarde fue dado de alta. Varias horas después el paciente falleció. Al efectuarse el corte no se pudo determinar la causa específica de su muerte. Se consideró por tanto que la muerte se había producido por causas naturales. No se consideró que este EAG, que resultó en el fallecimiento del paciente, pudiera estar relacionado con la medicación de heroína.

La Tabla 13 proporciona un resumen de la relación entre cada uno de los 18 EAG y la medicación de heroína. Se consideró que cuatro de los EAG podían estar relacionados con el consumo de heroína prescrita conjuntamente. Además de los dos EAG del paciente anteriormente citado, se incluyó una sobredosis por drogas y un caso de neumonía. El caso

de la sobredosis, que se clasificó como un EAG potencialmente mortal, se describe en el párrafo 8A.3. El caso de la neumonía estaba relacionado con un paciente que se sintió gravemente enfermo durante tres días, tuvo una temperatura corporal alta y, más tarde, fue hospitalizado. No se consideró que ninguno de los EAG del ensayo con heroína inyectable pudiera estar posible o ciertamente relacionado con la medicación de heroína.

#### *Contexto de los EAG observados*

Los 11 EAG observados en el grupo con prescripción conjunta de heroína y los cuatro EAG posiblemente relacionados con la medicación, se produjeron entre los 76 pacientes del grupo B de la población a la que iba dirigido el tratamiento. De dichos pacientes, 69 habían comenzado el tratamiento en el grupo B (véase el capítulo 5A). Por tanto, los 11 EAG del grupo B corresponden a un promedio de 0,16 EAG por paciente y por año de tratamiento, frente a un promedio de 0,07 EAG por paciente y por año en el grupo de tratamiento con sólo metadona oral. Además, los EAG observados en el grupo B se produjeron en un contexto en el que se habían dispensado alrededor de 45.000 prescripciones de heroína.

Tabla 13. Relación de los EAG con la medicación de heroína durante la fase de tratamiento experimental del ensayo

<i>Relación con la administración de heroína</i>	<i># EAGs</i>
Sin relación	14
Posiblemente relacionado - neumonía (ingreso en hospital) - convulsión, por el consumo conjunto de heroína y cocaína (ingreso en hospital) - ataque epiléptico grave (riesgo de muerte) - sobredosis por drogas, por el consumo de heroína y cocaína (riesgo de muerte)	1 1 1 1
Probablemente relacionado	0
Definitivamente relacionado	0
Desconocido	0
Total	18

### 8A.3 Sobredosis por drogas, psicosis y convulsiones durante la fase experimental

Las sobredosis por drogas, psicosis y convulsiones (ataques epilépticos) se registraron durante el ensayo por separado. En total se dieron 13 de tales eventos durante la fase de tratamiento experimental de 12 meses del ensayo.

### *Sobredosis por drogas*

La sobredosis por drogas quedó definida como el consumo intencionado o involuntario de una dosis de droga bastante superior a la considerada normal para un individuo en particular o a la considerada normal en el contexto del tratamiento de una enfermedad, que puede resultar en una reacción tóxica grave o en la muerte. La aparición de una reacción tóxica grave se hacía evidente en caso de que el paciente quedase inconsciente de gravedad, oscilando entre la obnubilación al estado de coma, y en caso de darse una insuficiencia respiratoria, situaciones que son potencialmente mortales y/o requieren tratamiento con un antagonista.

Se registraron cuatro sobredosis por drogas, todas ellas en el grupo con prescripción conjunta de heroína. La gravedad de uno de los casos se consideró leve. Tres de las sobredosis se consideraron de moderadas a graves. Una de ellas se consideró un EAG (véase la Tabla 14). Esta sobredosis se registró en la categoría de EAG "potencialmente mortal". Debido a una sobredosis por consumo de cocaína y heroína (no prescrita), el paciente quedó inconsciente y fue ingresado en un hospital. El mismo día el paciente abandonó el hospital por iniciativa propia sin notificarlo al personal del hospital. Más tarde, ese mismo día, el paciente reanudó el tratamiento con prescripción conjunta de heroína. No se consideró que este EAG pudiera estar relacionado con la medicación de heroína. Se consideró que otros dos casos de sobredosis más, en los que se vieron implicados dos pacientes, estaban definitivamente asociados con la medicación de la prescripción conjunta de heroína (columna de la derecha de la Tabla 14). Dichas sobredosis no se registraron como EAG.

### *Psicosis*

La psicosis se define, en términos de diagnóstico de alucinación/psicosis, como un evento que implica la aparición de los signos y síntomas que se observan durante un episodio esquizofrénico agudo, como alucinaciones y delirios.

Durante el período de tratamiento de doce meses se notificó un caso de psicosis. La psicosis se dio en un paciente que participaba en el grupo del tratamiento sólo con metadona oral, de ahí que no se relacionara con la medicación de heroína. Este caso de psicosis no se registró como EAG.



Tabla 14. Relación de las sobredosis por drogas, psicosis y convulsiones con la medicación de heroína durante la fase de tratamiento experimental del ensayo

<i>Tipo de evento/grupo de tratamiento</i>	<i>nº de eventos</i>	<i>nº de SAEs</i>	<i>nº de eventos definit.relacionados</i>
Sobredosis por drogas - Grupo de tratamiento A - Grupo de tratamiento B	0 4	0 1	0 2
Psicosis - Grupo de tratamiento A - Grupo de tratamiento B	1 0	0 0	0 0
Convulsiones (ataque epiléptico) - Grupo de tratamiento A - Grupo de tratamiento B	4 4	0 2	0 0
Total	13	3	2

#### *Convulsiones*

Las convulsiones (ataques epilépticos) se producen (1) en caso de convulsiones tonicoclónicas generalizadas o estados epilépticos que cumplen los criterios que se aplican habitualmente en el tratamiento de la epilepsia y (2) en caso de convulsiones epileptiformes, incluyendo al resto de convulsiones con contracciones y pérdida del estado de conciencia que no cumplen los criterios mencionados en el apartado (1).

Se notificaron un total de ocho convulsiones (ataques epilépticos) en cinco pacientes. Los cuatro casos de convulsiones del grupo con metadona se produjeron en tres pacientes (uno de ellos notificó dos convulsiones). Los cuatro casos de convulsiones del grupo con prescripción conjunta de heroína se dieron en dos pacientes de este grupo, los cuales notificaron dos convulsiones. Dos de estas convulsiones se registraron como EAG. No se consideró que ninguna de ellas estuviera definitivamente relacionada con la medicación de heroína.

#### **8A.4 AEG, sobredosis por drogas, psicosis y convulsiones tras la interrupción del tratamiento con prescripción conjunta de heroína**

Como se ha mencionado anteriormente en el capítulo 5A, un total de 55 pacientes finalizaron el tratamiento con prescripción conjunta de heroína inyectable de 12 meses. Durante los dos meses siguientes a la interrupción de dicho tratamiento se documentó un EAG, el cual se clasificó de ingreso hospitalario y no se relacionó con la (interrupción de) la medicación de heroína. La hospitalización tuvo lugar debido a una úlcera crural (herida abierta con infección que requiere injertos de piel).

Entre los 55 pacientes que finalizaron el tratamiento en el grupo B no se documentaron sobredosis, psicosis ni convulsiones durante los dos meses posteriores a la interrupción del tratamiento con prescripción conjunta de heroína.

- La incidencia de eventos adversos graves durante el período de 12 meses de tratamiento fue equiparable entre el grupo de tratamiento con prescripción conjunta de heroína y el del tratamiento con sólo metadona oral.
- El total de 11 eventos adversos graves observados en el grupo con prescripción conjunta de heroína, de los cuales se consideró que cuatro podían estar relacionados con la medicación del estudio, tuvieron lugar en el contexto de un número aproximado de 45.000 dispensaciones de heroína.
- No se observaron eventos adversos graves que estuvieran relacionados con la interrupción del tratamiento con prescripción conjunta de heroína al final del período de tratamiento experimental.

PARTE IIIB

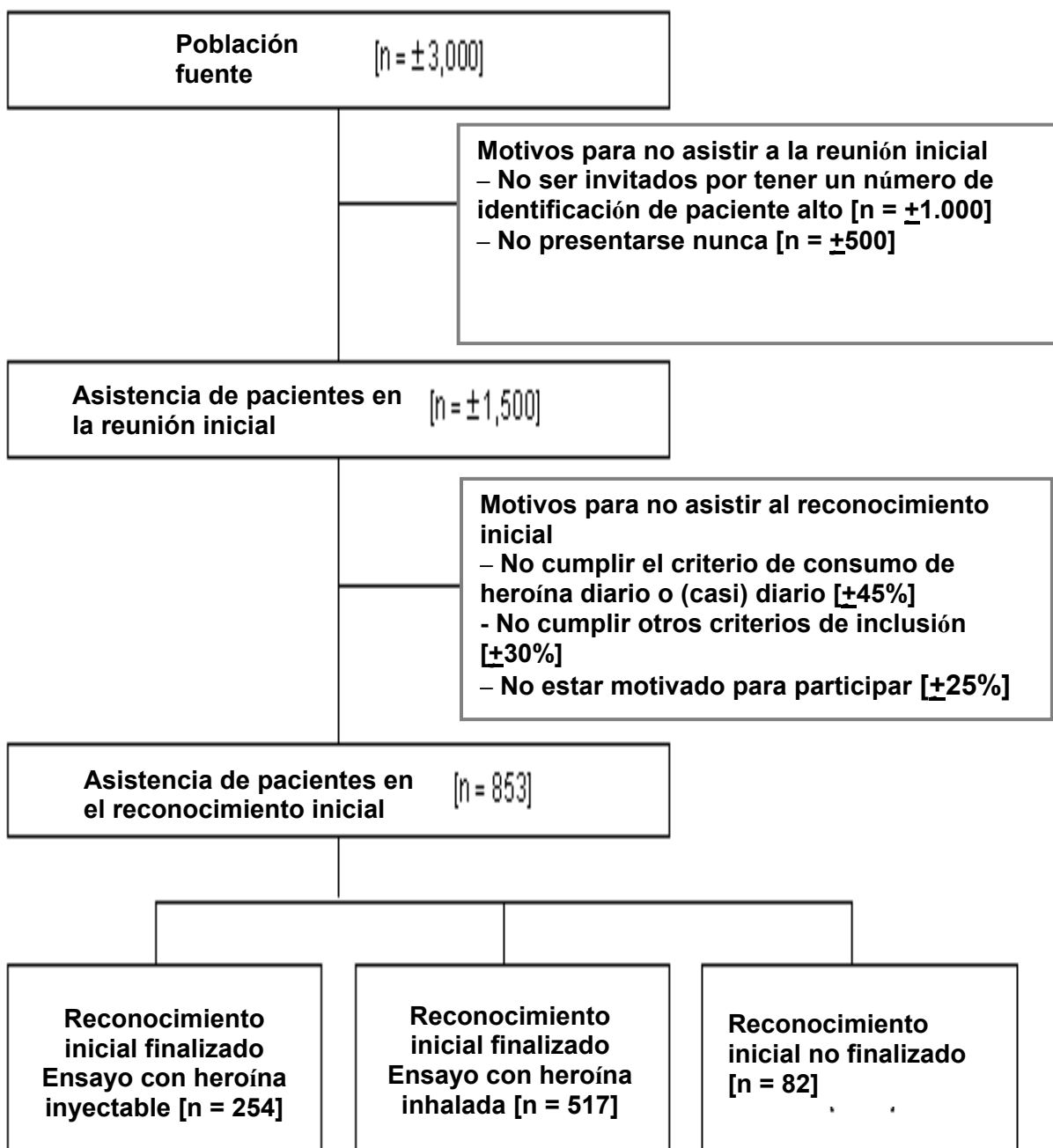
RESULTADOS DEL ESTUDIO  
ENSAYO CON HEROÍNA POR VÍA  
INHALADA

## Capítulo 5B

### Proceso de selección de los pacientes

Como ya se ha mencionado en el capítulo 2, el reclutamiento de los pacientes se realizó mediante un procedimiento de selección exhaustivo. En el presente capítulo se describe dicho proceso de selección. Los primeros dos pasos del proceso de selección, la preselección de una población fuente en base al sistema de registro del tratamiento, seguida de una reunión inicial con el médico, no hicieron distinción entre los adictos a la heroína por vía intravenosa e inhalada. Durante el reconocimiento inicial, el tercer paso del proceso de reclutamiento, era el médico del centro de tratamiento local quién decidía si el paciente participaría en el ensayo con heroína por vía intravenosa o en el de heroína por vía inhalada. Así pues, sólo a partir del reconocimiento inicial se pudo hacer una distinción entre los candidatos del ensayo con heroína por vía intravenosa y del ensayo con heroína por vía inhalada. Por último, dado que no se pudieron documentar por completo los dos primeros pasos del proceso de selección, los resultados de dichos pasos sólo se pueden presentar de forma aproximada. La Figura 17 resume estos primeros dos pasos del proceso de selección.

Figura 17. Diagrama de flujo de los dos primeros pasos del proceso de selección



### 5B.1 Procedimiento de selección

#### *Paso 1. Sistema de registro*

En el primer paso del procedimiento de selección se analizó la información disponible de las bases de datos del registro de tratamiento local de mantenimiento con metadona con

objeto de definir a la población fuente, lo que sirvió como base para los siguientes pasos del proceso de reclutamiento. La población fuente ascendía aproximadamente a 3.000 pacientes de metadona. Estos candidatos potenciales tenían un mínimo de edad de 25 años y llevaban un mínimo de tres años registrados en el centro de tratamiento local del área urbana. Además, debían haber sido dependientes de la heroína durante un mínimo de cinco años, haber recibido una dosis eficaz de metadona durante un mínimo de cuatro semanas consecutivas durante los cinco años anteriores y haber tenido un contacto regular con el programa de mantenimiento con metadona durante los seis meses anteriores. La organización independiente responsable del seguimiento asignó de forma aleatoria un número de identificación a todos los candidatos potenciales de la población fuente.

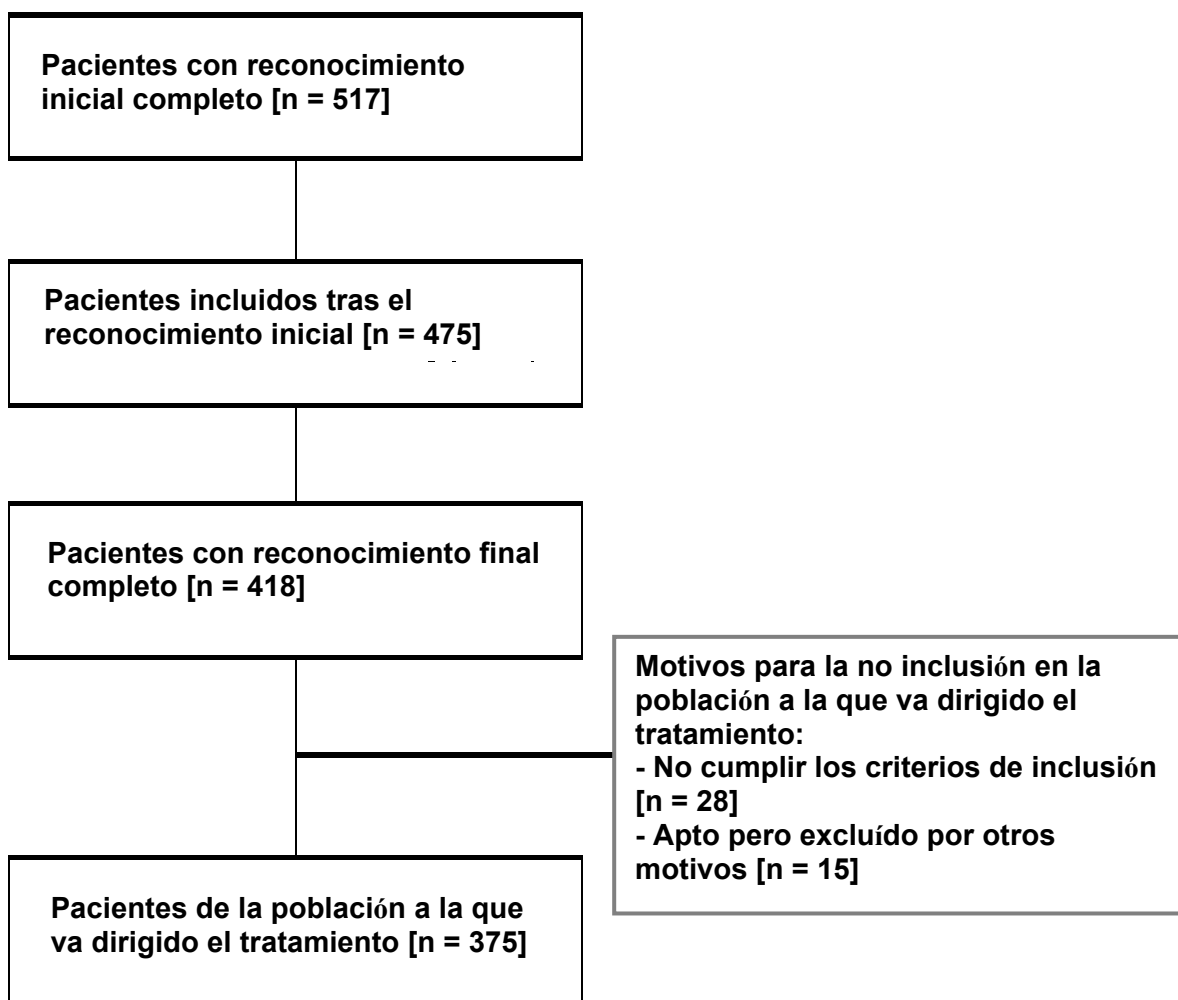
### *Paso 2. Reunión inicial*

En cada centro de tratamiento local el coordinador del estudio local invitó a los candidatos potenciales a una reunión inicial con el médico, siguiendo el orden de sus números de identificación. Debido a la fecha término del proceso de aleatorización y a la escasa incidencia de adictos que se inyectaran entre la población fuente, un número aproximado de 1.000 candidatos potenciales con un número de identificación alto dejaron de ser invitados a la reunión inicial del procedimiento de selección. A esta reunión inicial se invitó a un número aproximado de 2.000 pacientes de metadona de la población fuente. De los candidatos invitados, un número aproximado de 500 no acudió a la reunión inicial. Los motivos principales de dicha ausencia se debieron a que los candidatos potenciales no habían consumido heroína de forma (casi) diaria, habían abandonado el programa (de mantenimiento) con metadona, habían sido encarcelados u hospitalizados, habían abandonado la ciudad o habían fallecido. Cerca de la mitad de los pacientes de metadona que habían asistido a la reunión inicial (1.500 de los 2.000 candidatos invitados) no cumplían los criterios de inclusión o habían quedado excluidos por alguno de los criterios de exclusión. De los candidatos que fueron excluidos durante esta fase del proceso de selección, un 45% no cumplía el criterio relacionado con el consumo de heroína (casi) diario. Después de esta reunión inicial, 853 candidatos se consideraron aptos para proceder al siguiente paso del procedimiento de selección, el reconocimiento inicial por parte del equipo de investigación y el médico locales.

### *Paso 3. Reconocimiento inicial*

El equipo de investigación local evaluó a los 853 candidatos que superaron el reconocimiento realizado durante la reunión inicial. 82 candidatos potenciales no cumplían uno o más de los criterios de inclusión relativos a bajos niveles funcionales en el área de la salud física, salud mental o función social que se evaluaron durante la entrevista realizada por el equipo de investigación, o decidieron por ellos mismos no continuar el proceso de selección y no fueron reconocidos por el médico local. De los 771 candidatos restantes, 254 se consideraron aptos para someterse al ensayo con heroína por vía inyectada y 517 para el ensayo con heroína inhalada. El resto de este capítulo se centra en los 517 candidatos que se consideraron aptos para proseguir con los siguientes reconocimientos del ensayo con heroína por vía inhalada (véase la Figura 18).

Figura 18. Diagrama de flujo del proceso de selección de los pacientes del ensayo con heroína por vía inhalada



De los 517 candidatos que realizaron el reconocimiento inicial, la mayoría cumplía los criterios de inclusión y no quedaron excluidos por ninguno de los criterios de exclusión (88,4%). El motivo más común para no incluir a los candidatos durante este paso del procedimiento de selección fue que éstos no cumplieran un mínimo de uno de los umbrales de inclusión indicativos de bajos niveles funcionales en el área de la salud física, salud mental o función social. 457 pacientes superaron el reconocimiento inicial, comenzaron la fase de cualificación y, una vez finalizada, fueron invitados al reconocimiento segundo y final.

#### *Paso 4. Reconocimiento final*

De cuatro a ocho semanas después del reconocimiento inicial se invitó a los candidatos al reconocimiento final. Treinta de los pacientes potenciales no acudieron al reconocimiento final y nueve no lo completaron. De los 418 candidatos que completaron el reconocimiento final, una gran mayoría se consideró apta para la aleatorización del ensayo (85,3%). El

motivo principal para no ser incluido estaba de nuevo relacionado con el incumplimiento de los umbrales relativos a bajos niveles funcionales.

390 candidatos se consideraron aptos para el ensayo que investigaba la eficacia de la heroína por vía inhalada. Sin embargo, se excluyeron 15 candidatos aptos de la población para la que iba dirigido el tratamiento. Al comenzar el estudio cuatro pacientes fueron transferidos del grupo control (A) al grupo experimental (B) para poder disponer en el centro de tratamiento de un número suficiente de pacientes para tratar con prescripción conjunta de heroína. Estos cuatro pacientes fueron por tanto excluidos de la población a la que iba dirigido el tratamiento (CCBH, 1999b). Once pacientes no se sometieron al proceso de aleatorización debido a que eran compañeros de los candidatos que ya habían sido aleatorizados en el ensayo. Como alternativa, a dichos pacientes se les ofreció participar en el mismo tipo de condición de tratamiento que su compañero aleatorizado (véase también el capítulo 4). Por tanto, la población a la que iba dirigida el tratamiento del ensayo con heroína por vía inhalada estaba compuesta por 375 pacientes dependientes de heroína por vía inhalada que cumplían todos los criterios de inclusión del ensayo.

***Paso 5. Aleatorización y muestra de la población a la que va dirigida el tratamiento o ITT (“intención por tratar”)***

En la Tabla 15 se muestra un resumen de la aleatorización de los 375 pacientes por intención de tratar divididos por centro de tratamiento. 139 adictos a la heroína por vía inhalada fueron aleatorizados en el grupo control (A), los cuales recibieron una oferta de tratamiento de 12 meses de duración con sólo metadona; 117 adictos a la heroína fueron aleatorizados en el grupo experimental (B) y recibieron una oferta de tratamiento de 12 meses de duración con heroína por vía inhalada y metadona administrada por vía oral; y en el grupo (C) 119 pacientes fueron aleatorizados y recibieron una oferta de un período inicial de tratamiento de seis meses con sólo metadona seguido de otros seis meses de tratamiento con heroína por vía inhalada junto con metadona administrada por vía oral.

Tabla 15. Población a la que iba dirigido el tratamiento y número de pacientes aleatorizados por centro (heroína por vía inhalada)

Grupo	Amsterdam *		Rotterdam *		La Haya	Groningen	Heerlen	Utrecht	Total
	I	II	I	II					
A	22	16	18	13	21	13	18	18	139
B	19	13	16	13	17	11	14	14	117
C	16	14	18	10	20	12	15	14	119
Total	57	43	52	36	58	36	47	46	375

\* En Amsterdam y Rotterdam se reclutaron e incluyeron en el ensayo dos grupos de pacientes. Dado que el estudio se llevó a cabo en dos fases (véase el párrafo 2.4), estos grupos pudieron recibir tratamiento en los centros de tratamiento ya existentes.

## 5B.2 Participación en el tratamiento y finalización del mismo

En el siguiente párrafo se describe la participación de los pacientes en el tratamiento. Los pacientes se definieron como “pacientes que finalizaron el tratamiento” si a los 12 meses

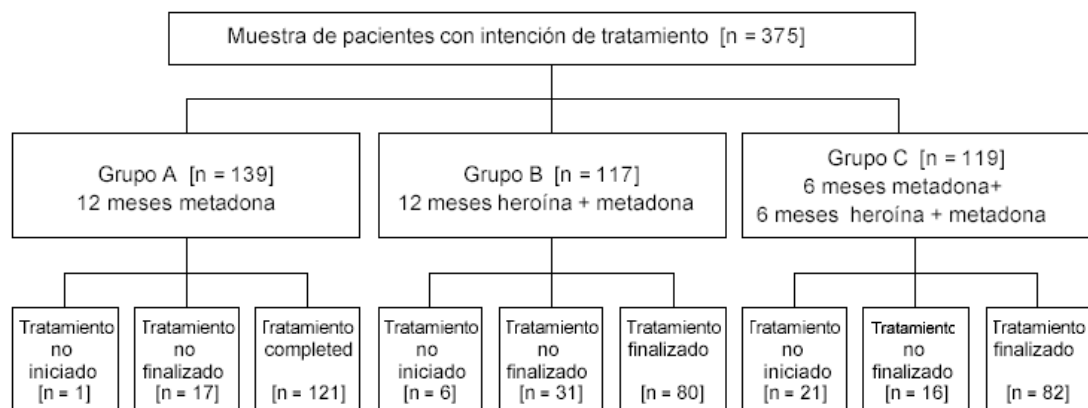


del estudio continuaron participando en las condiciones de tratamiento planificadas según los datos de responsabilidad ante las drogas. Así pues, los pacientes del grupo control A se consideraron pacientes que finalizaron el tratamiento si continuaron recibiendo metadona administrada por vía oral a los 12 meses. Igualmente, los pacientes de los grupos experimentales B y C se consideraron pacientes que finalizaron el tratamiento si continuaron recibiendo prescripción conjunta de heroína a los 12 meses.

Como se muestra en la Figura 19, todos los pacientes a excepción de uno del grupo con metadona comenzaron la oferta de tratamiento con metadona. Esto se debe a que dichos pacientes ya formaban parte de un programa de tratamiento de mantenimiento con metadona en el momento de la aleatorización. A los 12 meses del inicio del estudio, 17 pacientes dejaron de recibir tratamiento de mantenimiento con metadona, es decir, un 12,9% de los pacientes en las condiciones del grupo control había “abandonado” el régimen de tratamiento ofrecido al comienzo del ensayo. El 87,1% de los pacientes restantes del grupo control había finalizado el tratamiento.

En la Figura 19 se puede observar que seis pacientes (5,1%) nunca comenzaron el tratamiento con prescripción conjunta de heroína de 12 meses (grupo B). A los 12 meses del inicio del estudio 31 pacientes más (26,5%) dejaron de recibir tratamiento con prescripción conjunta de heroína. Casi la mitad de los pacientes que interrumpieron el tratamiento con heroína lo hicieron de forma involuntaria: bien fueron expulsados del programa (seis pacientes), habían sido encarcelados (dos pacientes), o fueron obligados a interrumpir el tratamiento por razones de salud (tres pacientes) o debido a problemas con la política de consumo de alcohol del centro de tratamiento (un paciente). 15 pacientes abandonaron el tratamiento con prescripción conjunta de heroína de forma voluntaria por varios motivos personales y no se conocen las razones por las que cuatro pacientes no finalizaron el tratamiento. Los 80 pacientes restantes del grupo B siguieron recibiendo prescripción conjunta de heroína al final del estudio y por tanto se consideraron “pacientes que finalizaron el tratamiento” (68,4%).

Figura 19. Clasificación de los pacientes aleatorizados



De forma similar se puede observar que 21 pacientes del grupo C (17,7%) que recibieron tratamiento con sólo metadona oral durante los primeros seis meses no comenzaron el tratamiento con prescripción conjunta de heroína seis meses después del inicio. Para una minoría esto se debió a causas involuntarias (cuatro pacientes). Doce pacientes no

comenzaron el tratamiento con heroína por una variedad de motivos personales y se desconocen los motivos por los que otros cinco pacientes no comenzaron este tratamiento. Además, otros 16 pacientes dejaron de recibir heroína en el decimosegundo mes (13,5%). De nuevo, para casi la mitad de los pacientes la interrupción del tratamiento con heroína fue involuntaria: algunos fueron expulsados del programa (dos pacientes) y otros fueron encarcelados (cuatro pacientes). Siete pacientes abandonaron el tratamiento con prescripción conjunta de heroína de forma voluntaria por varios motivos personales y se desconocen las razones por las que otros tres pacientes no finalizaron el tratamiento. Los 82 pacientes restantes del grupo C continuaron recibiendo el tratamiento con prescripción conjunta de heroína al final del estudio y por tanto se consideraron “pacientes que finalizaron el tratamiento” (68,9%).

Las diferencias en cuanto a finalización del tratamiento entre el grupo en la condición con metadona durante 12 meses (87,1%), por un lado, y el grupo en la condición con prescripción conjunta de heroína durante el mismo período (68,4%) y el grupo en la condición con prescripción conjunta de heroína durante seis meses (68,9%), por otro lado, son estadísticamente significativas (finalización del tratamiento del grupo A frente a la del grupo B: cociente de posibilidades=0,32; intervalo de confianza de 95%: 0,17-0,60;  $p=0,0004$ , y finalización del tratamiento del grupo A frente a la del grupo C: cociente de posibilidades=0,33; intervalo de confianza de 95%: 0,17-0,61;  $p=0,0005$ ).

Los pacientes que finalizaron el tratamiento en las condiciones del grupo control habían recibido prescripción de metadona 330 días (promedio) durante el año del tratamiento experimental. El promedio de dosificación de metadona prescrita a los que finalizaron el tratamiento del grupo control fue de 67 mg (desviación estándar=23,2 mg).

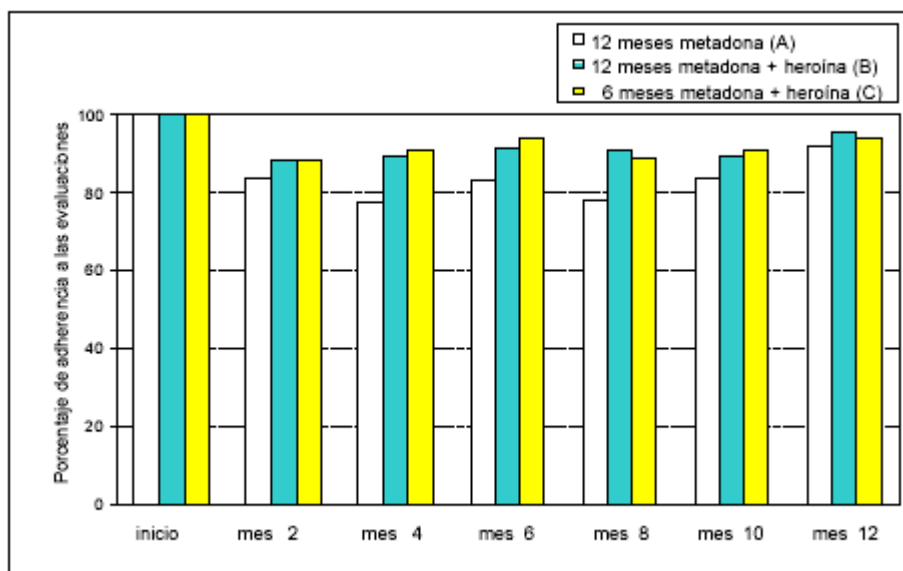
El promedio de dosificación de metadona del grupo experimental B fue de 57 mg (desviación estándar=18,1 mg), lo cual es significativamente inferior en comparación con la del grupo control (valor  $t=3,23$ ;  $df=193$ ;  $p=0,001$ ). Además, los pacientes que finalizaron el tratamiento en el grupo experimental B visitaron las unidades de dispensación de heroína 353 días (promedio) y 2,1 veces al día (de media). El promedio de dosificación de heroína prescrita fue de 263 mg por visita (desviación estándar=59,0 mg) y de 547 mg al día (desviación estándar=173,5 mg).

Asimismo, el promedio de dosificación de metadona prescrita a los pacientes que finalizaron el tratamiento en el grupo C fue de 66 mg (desviación estándar=27,4 mg) durante los seis meses en los que se ofreció prescripción conjunta de heroína. Esta dosificación de metadona no se diferencia de la prescrita en las condiciones del grupo control con metadona (67 mg) (valor  $t=0,26$ ;  $df=201$ ;  $p=0,80$ ). Además, durante este período de seis meses, los pacientes que finalizaron el tratamiento del grupo C visitaron las unidades de dispensación de heroína 169 días (promedio) y 2,1 veces al día (de media). El promedio de dosificación de heroína prescrita fue de 252 mg por visita (desviación estándar=68,0 mg) y de 539 mg al día (desviación estándar=151,2 mg).

### 5B.3 Adherencia durante las evaluaciones bimensuales

Durante la fase experimental del estudio el equipo de investigación y el médico locales evaluaron a los pacientes cada dos meses. Por tanto, desde el período de la aleatorización hasta el decimosegundo mes se programaron seis evaluaciones.

Figura 20. Adherencia durante las evaluaciones bimensuales



La mayoría de los pacientes participaron en las seis evaluaciones. En el grupo control A un 61,2% de los pacientes se sometió a las seis evaluaciones, mientras que en los grupos experimentales B y C el porcentaje fue de un 77,8% y de un 74,0%, respectivamente. El número de pacientes que carecía de evaluaciones posteriores al inicio fue bajo: cinco pacientes en el grupo A (3,6%), tres pacientes en el grupo B (2,6%) y un paciente en el grupo C (0,8%). La adherencia en el decimosegundo mes fue de un 92,1% para el grupo A, de un 95,7% para el grupo B y de un 94,1% para el grupo C, lo que implica que después de 12 meses el procedimiento “LOCF” se llevó a cabo para once pacientes del grupo A, para cinco del grupo B y para siete del grupo C. En la Figura 20 se ilustra la adherencia en las seis evaluaciones del proceso de evaluación.

- La mayoría de los pacientes aptos (96%) fueron incluidos en la población a la que iba dirigido el tratamiento; n=375.
- La finalización del tratamiento de doce meses de duración fue de un 87% en las condiciones del grupo control y de un 68% en las condiciones del grupo experimental. La finalización del tratamiento en las condiciones del grupo experimental en la que se ofreció un tratamiento con prescripción conjunta de heroína durante seis meses (69%), fue similar a la de las condiciones del grupo experimental en la que se ofreció un tratamiento con prescripción conjunta de heroína durante doce meses (68%).
- La adherencia durante la evaluación final que tuvo lugar a los 12 meses fue de un 92% para los pacientes en la condición de metadona, de un 96% para los pacientes en la condición de prescripción conjunta de heroína durante doce meses y de un 94% para los pacientes en la condición de heroína durante seis meses.

## Capítulo 6B

### Características de la población al inicio del estudio

#### 6B.1 Población a la que iba dirigido el tratamiento

##### 6B.1.1 Características iniciales

Como se ha mencionado en el capítulo 5, la población a la que iba dirigido el tratamiento del ensayo con heroína por vía inhalada estaba compuesta por 375 sujetos. En la Tabla 16 se muestra la demografía y otras características iniciales relevantes de dichos pacientes.

Tabla 16. Características de la población a la que iba dirigido el tratamiento al inicio del mismo (n = 375)

Concepto	Variable	% / media(sd)	
Antecedentes	- género: varón	79,7 %	
	- edad	39,6 years (5,7)	
	- origen étnico: Holandés/ occidental	81,2 %	
	otros	18,8 %	
	- educación: baja	77,1 %	
	media	16,8 %	
alta	6,1 %		
- tipo de residencia, últimos dos meses:	solo	50,8 %	
	con pareja/hijo(s)	24,9 %	
	otros	24,3 %	
Salud física	- Puntuación MAP-HSS (0 – 40)	11,3 (7,3)	
	- número de hospitalizaciones en su vida: 0	15,7 %	
	1 – 5	69,9 %	
	> 5	14,4 %	
	- HIV-positivo (auto informe)	6,8 %	
	- % recibiendo medicación por prescripción o problemas físicos	25,1 %	
- necesidad adicional de tratamiento:	no	69,9 %	
	sí	30,1 %	
Situación psiquiátrica	- Puntuación SCL-90 (0 – 360)	72,7 (59,9)	
	- número de hospitalizaciones en su vida: 0	87,5 %	
	1 – 5	12,3 %	
	> 5	0,3 %	
	- algún intento de suicidio	22,9 %	
	- % recibiendo medicación por prescripción o problemas psiquiátricos	34,7 %	
	- Diagnóstico DSM-IV de vida:	algún trastorno de conducta	21,5 %
		algún trastorno de ansiedad	23,9 %
		algún trastorno psicótico	5,1 %
		algunos de estos trastornos	37,3 %
	- Diagnóstico DSM-IV últimos seis meses:	algún trastorno de conducta	17,4 %
		algún trastorno de ansiedad	19,6 %
algún trastorno psicótico		4,3 %	
alguno de estos trastornos		30,6 %	
- necesidad adicional de tratamiento:	no	71,8 %	
	sí	28,2 %	

Tabla 16. *Continuación*

Domain	Variable	% / media (sd)	
Función social	- sit. laboral habitual últimos 3 años:	empleado tiempo completo/parcial	12,3 %
		desempleado	73,5 %
		otros (p.ej. encarcelado)	14,2 %
	- fuente de ingresos principal último mes:	empleo	7,8 %
		ayuda pública	62,0 %
		actividades ilegales	25,9 %
		otros	4,3 %
	- deudas (en €) (70,5%) *		2.730 (media)
	- alojamiento habitual, último mes:	casa familiar	92,5 %
		exterior, lugar público, casa acogida	7,5 %
	- cargos por delitos contra la propiedad último mes:	0	18,9 %
		1 – 10	36,5 %
		11 – 50	27,6 %
		> 50	17,0 %
- número de años de cárcel:	0 (años)	18,0 %	
	0 – 1	34,4 %	
	2 – 5	32,8 %	
	> 5	14,8 %	
- días ocupados en actividades ilegales, último mes:	0 (días)	39,7 %	
	1 – 5	8,3 %	
	6 – 30	52,0 %	
- días en contacto con no consumidores de droga último mes:	0 (días)	21,9 %	
	1 – 5	15,7 %	
	6 – 30	62,4 %	
Consumo sustancias	- años de consumo habitual:	heroína (100 %)	16,7 años (5,9)
		metadona (100 %)	12,4 años (6,3)
		cocaína (91,2 %)	9,2 años (6,1)
		anfetaminas (33,6 %)	4,7 años (5,8)
		benzodiazepinas (64,2 %)	8,2 años (7,1)
		alcohol (≥ 5 gl./día) (66,4 %)	10,7 años (8,7)
		policonsumo de drogas (100 %)	17,3 años (6,6)
	- días de consumo, último mes:	heroína (100 %)	25,8 días (6,4)
		metadona (99,5 %)	29,1 días (3,6)
		cocaína (84,3 %)	17,4 días (10,4)
		anfetaminas (3,7 %)	2 días (media)
		benzodiazepinas (59,1 %)	19,5 días (11,7)
		alcohol (≥ 5 gl./día) (38,4 %)	20,8 días (10,8)
		policonsumo de drogas (99,5 %)	28,8 días (3,5)
- sobredosis por drogas en su vida:	0	70,4 %	
	1 – 5	25,3 %	
	> 5	4,3 %	
- número de tratamientos de adicción:	metadona trat externo (100 %)	2 (media)	
	desintoxicación (45,1 %)	2 (media)	
	tratamiento ext. sin drogas (8,3%)	1 (media)	
	tratamiento int. sin drogas (28,1%)	2 (media)	
	algun tratamiento sin drogas(57,8%)	-	
	otros tratamientos con drogas(24,0%)	1 (media)	
	tratamientos con alcohol (6,9 %)	3 (media)	
- dinero(en €) gastado último mes en:	drogas	871 (745)	
	alcohol	68 (59)	
- necesidad adicional de tratamiento:	no	31,6 %	
	sí	68,4 %	

### **Características sociodemográficas**

Los sujetos de la población a la que iba dirigido el tratamiento (véase la Tabla 16) eran predominantemente hombres de origen holandés/occidental, e incluía un grupo considerable de pacientes procedentes de Surinam (12,6%), una minoría de las Antillas

Holandesas (1,1%), un (2,4%) de origen marroquí, un (0,5%) de origen turco y un (2,2%) de distintos orígenes<sup>1</sup>. La media de edad de la muestra era de 39,6 años (rango: de 27 a 56 años). Por lo general, los participantes sólo habían cursado estudios primarios y vivían solos.

### *Salud física*

Según la escala MAP-HSS, un 66,1% tenía una puntuación de 8 o superior, el umbral de inclusión que se utilizó en el estudio para el área de la salud física. La puntuación promedio según la escala MAP-HSS era de 11,3 (rango: 0-40). De acuerdo a los datos del autoinforme, un 6,8% era VIH positivo y un cuarto recibía prescripciones médicas por problemas de salud física. De manera subjetiva, casi un tercio de los participantes notificó la necesidad (moderada, considerable o extrema) de recibir tratamiento adicional en este área.

### *Estado psiquiátrico*

Las puntuaciones totales de la muestra, según el listado SCL-90, oscilaron de 0 a 293 con una media de 72,7. Un 60,9% de los hombres obtuvo la puntuación del umbral de inclusión de 41 y un 56,6% de las mujeres la puntuación del umbral de inclusión de 60. En la muestra, un 12,5% de los pacientes había recibido tratamiento interno por problemas psiquiátricos al menos una vez en su vida. Además, casi un cuarto había intentado suicidarse en alguna ocasión y más de un tercio recibía medicación prescrita por algún problema psiquiátrico. Los trastornos emocionales y de ansiedad del tipo DSM-IV habían sido frecuentes a lo largo de sus vidas y recientemente, es decir, durante los seis meses anteriores. Por último, más de un cuarto de la muestra notificó de forma subjetiva la necesidad (moderada, considerable o extrema) de recibir tratamiento adicional por problemas psiquiátricos.

### *Función social*

La mayoría de los sujetos habían estado desempleados durante los (tres) años anteriores a la entrevista inicial y sus ingresos procedían principalmente de ayudas sociales o de actividades ilegales. Entre los pacientes con deudas económicas (70,5%), el promedio ascendía a 2.730 euros. Durante el mes previo a la entrevista un 7,5% de los sujetos había dormido asiduamente en la calle, en un lugar público o en una casa de acogida.

Entre aquéllos con cargos (un mínimo de uno) por delitos contra la propiedad, el número de cargos oscilaba de 1 a más de 100, siendo la media de 15 (no figura en la tabla). Para los que habían sido encarcelados, el promedio de años de condena oscilaba de 1 a más de 8, con una media de casi 2 años (22 meses). En el mes anterior a la entrevista un 52,0% había estado implicado en actividades ilegales para conseguir dinero durante 6 o más días, uno de los umbrales de inclusión del aspecto social. Por último, más de un tercio de los participantes había tenido contacto personal (de al menos media hora) con personas no consumidoras de drogas (excluyendo al personal del tratamiento) durante un periodo inferior a 6 días en el mes anterior, el otro umbral de inclusión del aspecto social.

---

<sup>1</sup> Con objeto de determinar el origen étnico, se utilizó la definición de la Oficina Central de Estadística de los Países Bajos (CBS; por sus siglas en inglés) (CBS, 1999).

### *Consumo de sustancias*

Además de la heroína y la metadona (ambas en un 100%) la mayoría de los participantes había consumido alguna vez cocaína (91,2%), grandes cantidades de alcohol (es decir, un mínimo de cinco vasos al día) (66,4%), benzodiazepinas (64,2%) y anfetaminas (33,6%) de forma regular (es decir, tres o más días a la semana). La media de años de consumo regular de heroína fue de 16,7. Además, entre aquellos con un consumo habitual de cocaína "a lo largo de su vida", dicha sustancia se había consumido de forma regular durante 9,2 años. Todos los participantes eran politoxicómanos. De media habían consumido más de una sustancia al día de forma habitual durante 17,3 años.

Todos los sujetos habían recibido al menos una vez en su vida tratamiento de sustitución ambulatorio (incluyendo el presente programa de mantenimiento con metadona del que habían sido reclutados) con un promedio de 2 veces (es decir, dos series ininterrumpidas de tratamiento de mantenimiento con metadona). De media los participantes habían consumido metadona de forma habitual durante 12,4 años. Además, casi la mitad había participado alguna vez en un programa de desintoxicación y más de un cuarto en un programa libre de drogas de régimen interno. Aproximadamente uno de cada catorce sujetos había recibido tratamiento específico para combatir su adicción al alcohol.

Durante el mes anterior a la entrevista inicial todos los participantes habían consumido heroína, un 99,5% metadona y un 84,3% cocaína. Entre los consumidores de cocaína, el consumo por vía inhalada (fumar un chino/fumar base) (94,9%) fue más frecuente que el consumo por vía intravenosa (4,8%). El consumo de heroína y metadona había sido diario o casi diario, mientras que el de cocaína se había producido algo más de la mitad de los días (promedio: 17,4 días). Los sujetos que habían consumido drogas ilegales durante el mes anterior se habían gastado una media de 871 euros en drogas. Entre los pacientes con un consumo considerable de alcohol, el promedio de dinero invertido en dicha sustancia fue de 68 euros. Por último, más de dos tercios de la muestra notificó de manera subjetiva la necesidad (moderada, considerable o extrema) de recibir tratamiento adicional para combatir su adicción a las drogas.

#### **6B.1.2 Perfiles de inclusión**

Como se ha mencionado en el primer capítulo, los pacientes fueron incluidos en el estudio en función de su estado de salud física, función psiquiátrica y/o función social. De los 375 pacientes del ensayo con heroína por vía inhalada un 66,1%, un 60,0% y un 70,4% fueron incluidos en función de su estado/función en dichas áreas, respectivamente. Estas tres áreas de resultados se combinaron en siete tipos de inclusión y cada paciente fue admitido en el estudio de acuerdo con un perfil de inclusión específico.



Tabla 17. Perfil de inclusión de los participantes (n = 375)

perfil de inclusión	
Salud <sup>+</sup>	66,1 %
Psiquiátrico <sup>+</sup>	60,0 %
Social <sup>+</sup>	70,4 %
Salud <sup>+</sup> Psiquiátrico <sup>+</sup> Social <sup>+</sup>	28,8 %
Salud <sup>+</sup> Psiquiátrico <sup>+</sup> Social <sup>-</sup>	18,1 %
Salud <sup>+</sup> Psiquiátrico <sup>-</sup> Social <sup>+</sup>	11,2 %
Salud <sup>+</sup> Psiquiátrico <sup>-</sup> Social <sup>-</sup>	8,0 %
Salud <sup>-</sup> Psiquiátrico <sup>+</sup> Social <sup>+</sup>	9,6 %
Salud <sup>-</sup> Psiquiátrico <sup>+</sup> Social <sup>-</sup>	3,5 %
Salud <sup>-</sup> Psiquiátrico <sup>-</sup> Social <sup>+</sup>	20,8 %

Como se muestra en la Tabla 17, el subgrupo más numeroso (28,8%) se componía de los pacientes incluidos en las tres áreas de resultados, seguido de los pacientes incluidos únicamente en el área social (20,8%). Rara vez se incluían a los pacientes en función únicamente de su estado de salud (8,0%) o de su estado psiquiátrico (3,5%). Casi la mitad de los pacientes (46,9%) fueron incluidos por motivos de salud y psiquiátricos conjuntamente.

#### 6B.1.3 Comparación entre los grupos de tratamiento

Con objeto de investigar las diferencias entre los grupos de tratamiento, se compararon las características iniciales de los sujetos aleatorizados en las condiciones de tratamiento A (sólo metadona durante 12 meses), B (prescripción conjunta de heroína durante 12 meses) y C (sólo con metadona durante seis meses seguidos de otros seis con prescripción conjunta de heroína) en función de variables claves en áreas relacionadas con las características demográficas (sexo, edad, origen étnico), los componentes de la medición de resultados principal (MAP-HSS, SCL-90, los días de actividades ilegales, los días de contacto con personas que no consumieran drogas) y las variables de consumo de sustancias a lo largo de su vida o en aquel momento (años de consumo y días de consumo de heroína, metadona, cocaína, anfetaminas, benzodiazepinas, alcohol y policonsumo de drogas durante el mes anterior). No se establecieron diferencias significativas entre los grupos de tratamiento con respecto a ninguna de estas variables claves (Corrección de Bonferroni; valor p total <0,10).

#### 6B.1.4 Características iniciales en los seis centros del estudio

Asimismo, se compararon las características iniciales de la población del estudio de los seis centros participantes. Se observaron diferencias significativas con respecto al origen étnico y a las variables relacionadas con el consumo de varias sustancias (Corrección de

Bonferroni; valor p total  $<0,10$ ). La proporción de sujetos de origen étnico distinto al holandés fue particularmente baja en el centro de Heerlen (2,1%) y relativamente alta en Rotterdam (26,1%) y La Haya (25,9%). La media de años de consumo regular de metadona (es decir, un mínimo de tres días a la semana) fue significativamente mayor en el centro de La Haya (14,8 años) que en otros centros (10,5-13,7 años). Además, el período más prolongado de consumo de cocaína se dio en el centro de Amsterdam (10,7 años) en comparación con los centros de otras ciudades (6,1-9,8 años). Con respecto al consumo reciente de sustancias, el número de días de consumo de heroína durante el mes anterior a la entrevista inicial fue significativamente inferior en el centro de Groningen (21,7 días) que en otros centros (25,2-27,7 días). De manera similar, el consumo reciente de cocaína fue menos frecuente en los centros de La Haya (13,4 días) y Heerlen (12,3 días) que en otros centros (18,6-20,8 días).

#### 6B.1.5 Comparación entre las poblaciones del estudio de los ensayos con heroína inyectable e inhalada

Se utilizó el mismo conjunto de variables claves para comparar las características iniciales de la población del estudio en el ensayo con heroína inyectable e inhalada. Los resultados se muestran en la Tabla 18.

Tabla 18. Características iniciales de la población del estudio: ensayo con heroína inyectable frente al ensayo con heroína inhalada (n = 549)

<i>Variable</i>	<i>Ensayo con heroína inyectable (n = 174)</i>	<i>Ensayo con heroína inhalada (n= 375)</i>	<i>P=*</i>
- Sexo: varón	82,2%	79,7%	0,50
- Edad	38,5 años	39,6 años	0,04
- Origen étnico: holandés/occidental	95,4%	81,2%	<u>0,00</u>
- Puntuación MAP-HSS (0-40)	11,5	11,3	0,75
- Puntuación total SCL-90 (0-360)	74,3	72,7	0,78
- Días ocupados en actividades ilegales, último mes	12,1 días	10,4 días	0,10
- Días en contacto con no consumidores de drogas, último mes	13,0 días	15,5 días	0,04
- Días de consumo regular: **			
• Heroína	15,9 días	16,7	0,16
• Metadona	12,1 días	12,4	0,58
• Cocaína	10,5 días	9,2	0,02
• Anfetaminas	5,6 días	4,7	0,29
- Días de consumo de sustancias, último mes: **			
• Heroína	25,9 días	25,8	0,78
• Metadona	29,1 días	29,1	0,38
• Cocaína	18,7 días	17,4	0,17

\* Los valores p representan valores antes de aplicar la corrección de Bonferroni; los valores subrayados son después de la corrección de Bonferroni, utilizando un valor p total de  $p < 0,10$  (14 test).

\*\* Los valores promedio de las sustancias se han calculado excluyendo a los pacientes que no han consumido la sustancia de forma prolongada o en el pasado mes, respectivamente.

Como se muestra en la tabla, la población del estudio de ambos ensayos fue bastante similar con respecto a casi la totalidad de las variables claves. La única diferencia significativa se produjo con respecto al origen étnico de los sujetos (Corrección de Bonferroni; valor p total  $< 0,10$ ). El ensayo con heroína inhalada incluía más sujetos de origen étnico distinto al holandés (particularmente surinameses) que el ensayo con heroína inyectable.

## 6B.2 Pacientes que finalizaron el tratamiento

Como se mencionó en el capítulo 5B, la población conformada por los pacientes que finalizaron el tratamiento en el ensayo con heroína inhalada se componía de 283 sujetos (un 75,5% de los 375 sujetos de la población a la que iba dirigido el tratamiento). Se comparó a estos 283 sujetos con los 92 restantes de la población a la que iba dirigido el tratamiento que no lo finalizaron (sólo con metadona oral o con prescripción conjunta de heroína)

empleando el mismo conjunto de variables iniciales descritas en el párrafo 6B.1.1. No se observaron diferencias significativas entre las dos subpoblaciones con respecto a ninguna de las características iniciales en los aspectos relacionados con la demografía, el estado de salud física, el estado psiquiátrico, la función social y el consumo de sustancias (Corrección de Bonferroni; valor p total de cada aspecto por separado:  $p < 0,10$ ). Por tanto, no se observaron diferencias en cuanto a las características iniciales de los pacientes que finalizaron el tratamiento y aquéllos que no lo completaron.

- La población del estudio a la que iba dirigido el tratamiento se componía de pacientes dependientes de la heroína que de forma crónica habían demostrado bajos niveles funcionales y resistencia a otros tratamientos. Los participantes tenían un largo historial de policonsumo de drogas y de participación en tratamientos contra la adicción, incluyendo prolongados tratamientos de mantenimiento con metadona. A pesar de los esfuerzos realizados en tratamientos anteriores, dichos pacientes tenían serios problemas y sentían la necesidad de recibir tratamientos orientados a mejorar su salud física, estado psiquiátrico y función social.
- Aproximadamente dos tercios de los pacientes fueron incluidos en el estudio. La inclusión tenía lugar principalmente en función de los bajos niveles funcionales de los pacientes en más de uno de los aspectos de problemas.
- La aleatorización se realizó con éxito, lo que queda demostrado por la similitud entre las características de fondo, historial de la adicción, problemas adicionales y perfiles de inclusión entre los sujetos de los tres grupos de tratamiento.
- El ensayo con heroína inhalada incluía más sujetos de origen étnico distinto al holandés que el ensayo con heroína inyectable. Con respecto al resto de variables investigadas, los sujetos de los dos ensayos mostraron similitudes al inicio del estudio.

## Capítulo 7B

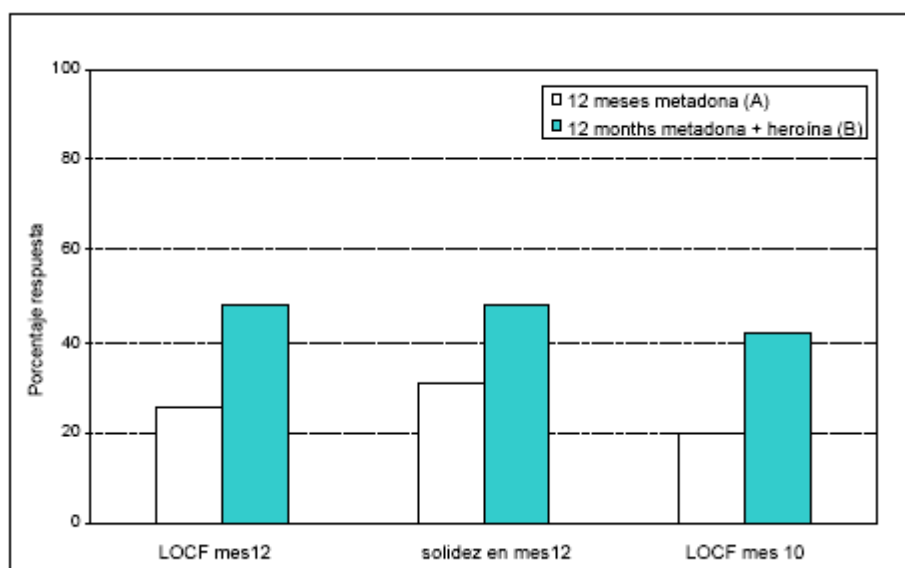
### Eficacia del tratamiento con prescripción conjunta de heroína inhalada frente a la del tratamiento con sólo metadona

#### 7B.1 Respuesta al tratamiento después de 12 meses

##### 7B.1.1 Respuesta al tratamiento después de 12 meses de la población ITT

Como se describe en el párrafo 2.9.3, se consideró que los pacientes respondían al tratamiento si mostraban al menos una mejora del 40% en la evaluación de resultados realizada a los 12 meses de tratamiento, en comparación con su situación inicial, en al menos una de las áreas en las que los pacientes habían demostrado bajos niveles al inicio del estudio (es decir, en función de los aspectos en los que fueron incluidos inicialmente), al tiempo que estas mejoras no debían producirse a expensas de un deterioro funcional similar (40% o superior) en ninguna de las restantes áreas de resultados. La cuestión principal del estudio, la eficacia del tratamiento con prescripción conjunta de heroína en comparación con la del tratamiento con sólo metadona oral después de 12 meses, se investigó comparando el porcentaje de pacientes que respondió al tratamiento en las condiciones del grupo experimental y en las del grupo control de la población a la que iba dirigido el tratamiento, utilizando un modelo de regresión logística, con el "centro de tratamiento" como única covariable y aplicando el método LOCF para abordar la ausencia de evaluaciones finales.

Figura 21. Eficacia del tratamiento con prescripción conjunta de heroína inhalada frente a la del tratamiento con sólo metadona (n=256)



Nota: LOCF = Last Observation Carried Forward (última observación llevada a cabo)

En el grupo con heroína<sup>1</sup>, el porcentaje de pacientes que respondió al tratamiento fue de 47,9% frente a un 25,2% en el grupo con metadona (véase la Figura 21: barras a la izquierda). Al observar las diferencias de respuesta entre los distintos centros de tratamiento, la diferencia de un 22,7% se correspondió con un cociente de posibilidades ajustado de 2,77 (intervalo de confianza de 95%: 1,63-4,71;  $p=0,0002$ ). Ni los "centros de tratamiento" ni la interacción de los tratamientos por centro tuvieron una relación significativa con la respuesta al tratamiento en el modelo de regresión logística. Como indica la prueba con bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow, los datos se ajustaron al modelo de regresión ( $X^2=6,15$ ;  $df=7$ ;  $p=0,52$ ).

Tabla 19. Cambios en el estado de los pacientes desde el comienzo del tratamiento hasta 12 meses después (promedio de puntuaciones)

Ara de resultados	Grupo	Población IPT (n = 256)		Sin respuesta (n = 165)		Con respuesta (n = 91)	
		inicio	mes 12	inicio	mes 12	inicio	mes 12
MAP-HSS (0-40)	Grupo A *	11,6	11,3	10,9	12,1	13,4	9,0
	Grupo B *	10,6	9,3	10,4	12,7	10,9	5,6
SCL-90 (0-360)	Grupo A	70,7	66,7	70,3	75,7	71,6	40,0
	Grupo B	68,4	50,1	67,6	70,0	69,3	28,4
Días actividades ilegales (0-30)	Grupo A	11,2	7,8	10,2	8,5	14,1	6,0
	Grupo B	11,4	3,6	11,3	4,9	11,6	2,2
Días sin contacto personal con no consumidores de droga (0-30)	Grupo A	13,7	12,2	14,0	14,0	12,7	6,8
	Grupo B	14,2	11,8	13,7	13,5	14,7	9,9
Días de consumo de cocaína (0-30)	Grupo A	15,2	16,5	14,5	17,2	17,2	14,5
	Grupo B	15,2	11,9	15,8	13,3	14,6	10,3
Días consumo de anfetaminas (0-30)	Group A	0,1	0,1	0,1	0,2	0,1	0,0
	Group B	0,1	0,4	0,1	0,6	0,1	0,1
Días en entorno controlado **	Grupo A		1,4		1,8		0,2
	Grupo B		1,9		3,5		0,3

\* Grupo A: población a la que va dirigido el tratamiento  $n=139$ ; pacientes que no respondieron al tratamiento  $n=104$ ; pacientes que respondieron al tratamiento  $n=35$ ; Grupo B: población a la que va dirigido el tratamiento  $n=117$ ; pacientes que no respondieron al tratamiento  $n=61$ ; pacientes que respondieron al tratamiento  $n=56$ .

\*\* No se presentan datos iniciales, dado que los pacientes con más de siete días en un entorno controlado durante el mes anterior al inicio se excluyeron de las evaluaciones iniciales por razones de validez.

A fin de ilustrar el significado clínico de los índices de respuesta observados, la Tabla 19 muestra los cambios en el promedio de puntuaciones desde el inicio del tratamiento hasta 12 meses después del mismo en función de las escalas y elementos utilizados como componentes del índice de respuesta de resultados ante múltiples aspectos del ensayo.

Entre los que respondieron al tratamiento (columna a la derecha), se observaron cambios considerables desde el inicio del tratamiento hasta 12 meses después del mismo en la mayoría de las escalas y elementos. Por ejemplo, el promedio de puntuación según la escala MAP-HSS disminuyó en el grupo con sólo metadona oral (A) de 13,4 al inicio a 9,0 en la evaluación realizada a los 12 meses, y en el grupo con prescripción conjunta de heroína (B)

<sup>1</sup> Para que la lectura sea fluida, el término "grupo con heroína" se ha utilizado en el presente capítulo para hacer referencia al grupo que recibía prescripción conjunta de heroína y metadona durante 12 meses, mientras que el término "grupo con metadona" hace referencia al grupo del tratamiento con sólo metadona oral. En aquellas partes del presente capítulo en las que se desea establecer una clara distinción entre los grupos con heroína durante seis y doce meses, se menciona de manera explícita la duración planificada del tratamiento.

de 10,9 al inicio a 5,6 a los 12 meses. El promedio de puntuación de 5,6 en la escala MAP es comparable al promedio de puntuación de 4,8 observado en la población general de los Países Bajos (véase el párrafo 2.9.1). Asimismo, la puntuación total del listado SCL-90 entre los que respondieron al tratamiento disminuyó a una media de valores (40,0 y 28,4) comparable a los observados en la población general holandesa (hombres: 27,2; mujeres: 38,9). En el aspecto social se observó una reducción desde el inicio al decimosegundo mes de tratamiento tanto en el número de días de actividades ilegales como en el número de días sin contacto personal con alguna persona que no consumiera drogas, aunque en menor medida. Se observó una reducción similar en el número de días de consumo de cocaína entre los pacientes que respondieron al tratamiento del grupo con heroína (B). El consumo de anfetaminas al inicio fue poco frecuente (3,7%), y entre los que respondieron al tratamiento éste se limitó a un promedio inferior a un día al mes.

Por otro lado, entre los que no respondieron al tratamiento (columna del centro), no se apreciaron cambios en la mayoría de las escalas y elementos desde el inicio del tratamiento hasta 12 meses después del mismo. La única excepción se dio con respecto al número de días de actividades ilegales durante el mes anterior. Esta variable mostró una disminución, no sólo entre los que respondieron al tratamiento en ambos grupos, sino también entre los que no respondieron al tratamiento en el grupo con prescripción conjunta de heroína.

#### *Solidez de los resultados*

En la evaluación realizada a los 12 meses se obtuvieron datos de un 95,7% de los pacientes del grupo con heroína y de un 92,1% del grupo control. Con objeto de investigar la solidez de la diferencia de un 22,7% observada en el porcentaje de los que respondieron al tratamiento entre los dos grupos, los pacientes sin evaluaciones finales (4,3%) en el grupo con heroína se consideraron sujetos que no respondieron al tratamiento y los del grupo control (7,9%) los que respondieron al tratamiento. En un escenario como este muy conservador, la respuesta al tratamiento se mantuvo en un 47,9% en el grupo con heroína y aumentó de 25,2% a 30,9% en el grupo con metadona (véase la Figura 21: barras del centro). En consecuencia, la diferencia de respuesta disminuyó de un 22,7% a un 17,0%. Sin embargo, esta diferencia continuó siendo significativa en el modelo de regresión logística, con un cociente de posibilidades ajustado para el grupo de tratamiento de 2,07 (intervalo de confianza de 95%: 1,24-3,45;  $p=0,0056$ ) y no tuvo relevancia la interacción de los tratamientos por centro. En este análisis los datos también se ajustaron al modelo ( $X^2=3,66$ ;  $df=8$ ;  $p=0,89$ ).

#### *Efectos de la anticipación*

En la fase de seguimiento del estudio el tratamiento con heroína sólo se podía restablecer para los pacientes que habían respondido al tratamiento con heroína al final de la fase experimental. Para investigar la influencia de la anticipación de dicho restablecimiento (véase el párrafo 3.2.6) sobre los resultados del estudio, el análisis descrito anteriormente que se llevó a cabo a los 12 meses se realizó de forma similar en el caso de la evaluación realizada a los 10 meses. Después de 10 meses el porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento en el grupo con heroína, calculado mediante el método LOCF, fue de un 41,9%, y de un 20,1% en el grupo con metadona (véase la Figura 21: barras a la derecha). Al igual que en el análisis principal sobre los efectos en el decimosegundo mes, la diferencia porcentual de un 21,8% entre los pacientes que respondieron al tratamiento en los distintos grupos, al considerarse por "centro de tratamiento", y dado que no se observó

una relación significativa entre el centro de tratamiento y la respuesta ni entre la interacción de los tratamientos por centro y la respuesta, fue significativa en la evaluación realizada a los 10 meses de tratamiento (cociente de posibilidades ajustado=2,95; intervalo de confianza de 95%: 1,68-5,16;  $p=0,0002$ ). La prueba con bondad de ajuste volvió a indicar que los datos se ajustaron al modelo de regresión ( $X^2=7,96$ ;  $df=8$ ;  $p=0,44$ ).

#### 7B.1.2 Respuesta al tratamiento después de 12 meses entre los pacientes que lo finalizaron

De los 234 pacientes que finalizaron el tratamiento en el ensayo con heroína inhalada-compuesto por aquéllos que continuaron participando en el tratamiento (es decir, los que recibían metadona en las condiciones del grupo control y heroína prescrita conjuntamente en las condiciones del grupo experimental) a los 12 meses del inicio del mismo—121 eran sujetos del grupo con sólo metadona oral durante 12 meses, 80 pertenecían al grupo con prescripción conjunta de heroína durante 12 meses y 82 procedían del grupo con prescripción conjunta de heroína durante seis meses (véase el Capítulo 5B). De manera análoga a los análisis de resultados principales de la población a la que iba dirigido el tratamiento, y utilizando el método LOCF para la ausencia de evaluaciones finales, el porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento después de 12 meses se determinó entre los que habían finalizado el tratamiento de los grupos A y B. El índice de respuesta entre los que finalizaron el tratamiento del grupo con prescripción conjunta de heroína durante 12 meses fue de un 51,3%, frente a un 27,3% en el grupo con sólo metadona oral administrada durante 12 meses. La diferencia de un 24,0% fue estadísticamente significativa en un modelo de regresión logística con bondad de ajuste, en el que el centro de tratamiento era la única covariable y en el que no se observó una relación significativa entre los “centros de tratamiento” ni entre la interacción de los tratamientos por centro y la respuesta (cociente de posibilidades ajustado=2,82; intervalo de confianza de 95%: 1,55-5,13;  $p=0,0007$ ).

- Después de doce meses de tratamiento, el tratamiento experimental con prescripción conjunta de heroína inhalada fue significativamente más eficaz que el tratamiento de control con sólo metadona oral. La diferencia observada en el porcentaje de los que respondieron al tratamiento entre el grupo experimental y el grupo control fue de un 22,7%.
- La diferencia observada en el porcentaje de los que respondieron al tratamiento disminuyó de un 22,7% a un 17,0% al considerarse el peor escenario imaginario posible para abordar la ausencia de evaluaciones finales. Sin embargo la diferencia seguía siendo estadísticamente significativa.
- Asimismo, la diferencia observada tras doce meses de tratamiento fue estadísticamente significativa dos meses antes, es decir, después de diez meses de tratamiento. De ahí que los efectos de la anticipación en lo referente al posible restablecimiento del tratamiento con heroína después de la fase experimental para los que habían respondido al tratamiento en la condición de heroína no se puedan considerar responsables del efecto observado tras doce meses de tratamiento.
- En la subpoblación de pacientes que finalizaron el tratamiento, la diferencia en cuanto al



porcentaje de los que respondieron al tratamiento en uno y otro grupo fue similar a la diferencia observada en la población a la que iba dirigido el tratamiento.

- La diferencia en el porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento entre los diferentes grupos no fue muy significativa de un centro a otro.

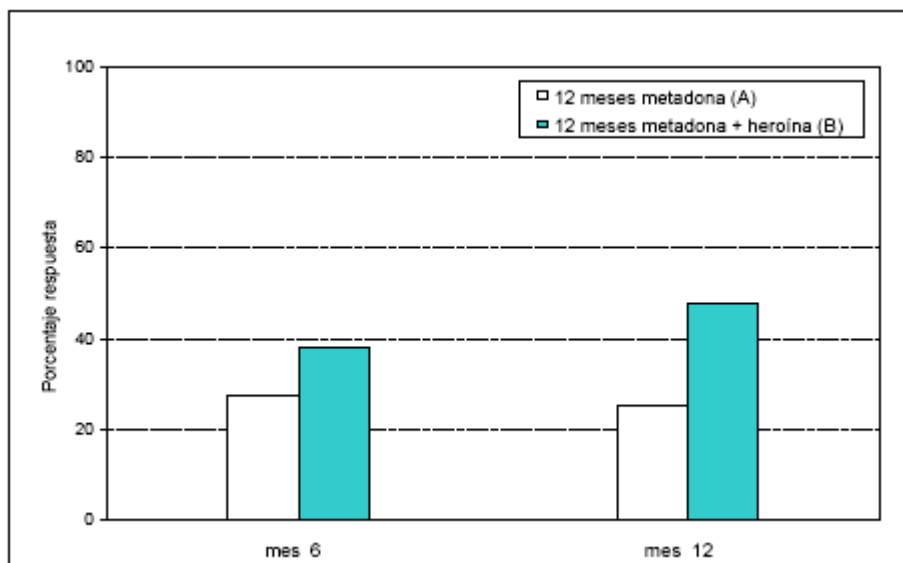
## 7B.2 Respuesta al tratamiento después de seis meses

Transcurridos seis meses del tratamiento del ensayo con heroína inhalada, se investigó la eficacia (1) comparando el porcentaje de los pacientes que respondieron al tratamiento del grupo con prescripción conjunta de heroína durante 12 meses (B) y el de los pacientes del grupo de tratamiento con sólo metadona oral durante 12 meses (A) tras la primera mitad del período de tratamiento planificado, es decir, seis meses después del inicio, y (2) comparando el porcentaje de los pacientes que respondieron al tratamiento del grupo con prescripción conjunta de heroína durante 12 meses (B) y del grupo con prescripción conjunta de heroína durante seis meses (C) al final del período de tratamiento planificado, es decir, 12 meses después del inicio. Como se ha mencionado con anterioridad, el primer tipo de investigación arrojó información acerca de los efectos tras seis meses de tratamiento continuado con heroína en comparación con los del tratamiento continuado con metadona, mientras que el segundo tipo de investigación pretendía confirmar si se podían lograr los mismos efectos tras seis meses de tratamiento que tras 12 meses. De manera análoga a las investigaciones acerca de los efectos del tratamiento tras 12 meses, descritas en el párrafo anterior, ambos análisis se centraron en la población a la que iba dirigido el tratamiento, mediante la aplicación del método LOCF y un modelo de regresión logística.

### *Eficacia del tratamiento con prescripción conjunta de heroína en comparación con la del tratamiento con sólo metadona oral después de seis meses*

A mediados del período de tratamiento planificado, después de seis meses, un 38,5% de los participantes del grupo con heroína respondió al tratamiento, frente a un 27,3% en el grupo con metadona (véase la Figura 22: barras a la izquierda).

Figura 22. Eficacia del tratamiento con prescripción conjunta de heroína inhalada frente a la del tratamiento con sólo metadona oral después de seis y doce meses de tratamiento (n=256)



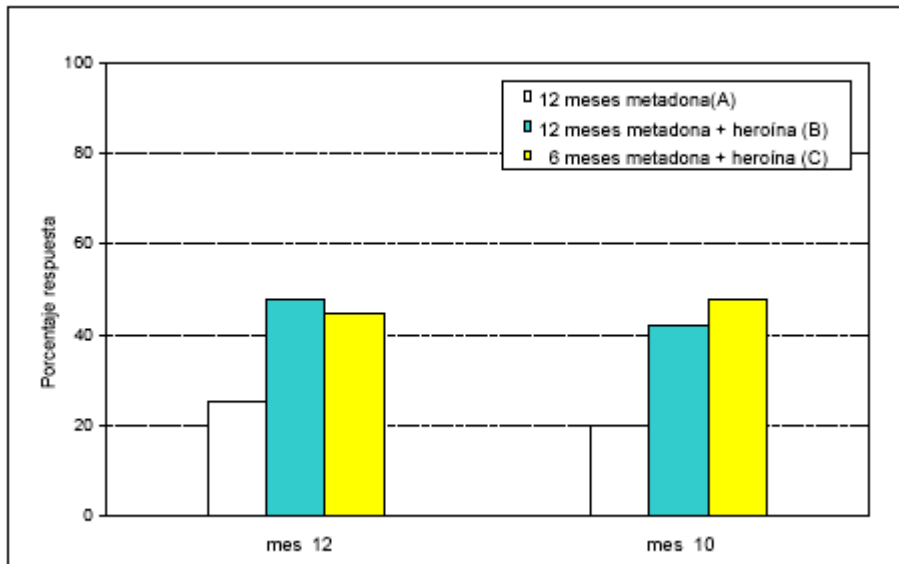
En comparación con los porcentajes de respuesta que se notificaron anteriormente respecto al decimosegundo mes (columnas a la derecha), la diferencia de respuesta entre el grupo con heroína y el grupo con metadona aumentó de un 11,2% después de seis meses a un 22,7% tras doce meses de tratamiento.

Ajustado para reflejar las diferencias de respuesta entre los centros de tratamiento, el cociente de posibilidades correspondiente a dicha diferencia de un 11,2% fue de 1,68 (intervalo de confianza de 95%: 0,99-2,86;  $p=0,0547$ ). Por lo tanto, la diferencia de respuesta al tratamiento a los 6 meses entre los grupos de tratamiento no fue estadísticamente significativa. Además, la respuesta al tratamiento a los seis meses no guardó una relación significativa con el centro de tratamiento ni con las interacciones entre los tratamientos por centro. De acuerdo con la prueba con bondad de ajuste de Hosmer y Lemeshow, los datos se ajustaron al modelo de regresión ( $X^2=7,94$ ;  $df=8$ ;  $p=0,44$ ).

#### *Eficacia del tratamiento con prescripción conjunta de heroína después de 12 y seis meses*

Al finalizar el periodo de tratamiento planificado de seis meses con prescripción conjunta de heroína, un 44,5% de los sujetos del grupo C se consideró que respondió al tratamiento, frente a un 47,9% en el grupo B, el grupo que recibió tratamiento con prescripción conjunta de heroína durante 12 meses (véase la Figura 23: barras a la izquierda). La diferencia de un 2,4% entre los grupos no fue significativa (cociente de posibilidades ajustado=1,12; intervalo de confianza de 95%: 0,67-1,89;  $p=0,66$ ). Como en los análisis anteriores, ni los centros de tratamiento, ni la interacción de los tratamientos por centro guardaron una relación significativa con la respuesta al tratamiento, si bien los datos se ajustaron al modelo de regresión logística ( $X^2=1,84$ ;  $df=8$ ;  $p=0,99$ ).

Figura 23. Eficacia del tratamiento con prescripción conjunta de heroína después de 12 meses frente a la del tratamiento después de seis meses (n = 236)



Comparado con el grupo A en el decimosegundo mes de tratamiento (un 25,2% de pacientes que respondieron al tratamiento; barras de la parte izquierda de la Figura 23), el índice de respuesta del grupo C en el mes 12 fue significativamente superior (cociente de posibilidades ajustado=2,43; intervalo de confianza de 95%: 1,43-4,14;  $p=0,0011$ ). En el modelo de regresión logística se dio una bondad de ajuste de los datos ( $X^2=4,37$ ;  $df=8$ ;  $p=0,82$ ) y el modelo no arrojó una relación significativa entre la respuesta y el centro de tratamiento ni entre la respuesta y la interacción de los tratamientos por centro.

#### *Efectos de la anticipación*

Con objeto de investigar si el hecho de que no existiese diferencia entre los grupos de tratamiento B y C durante la evaluación llevada a cabo a los 12 meses podía deberse a los efectos de la anticipación en ambos grupos (véase el párrafo 3.2.6), se investigó además la diferencia en el porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento entre ambos grupos durante la evaluación realizada a los diez meses de tratamiento (Figura 23: columnas de la derecha). Con un porcentaje de respuesta de un 47,9% en el grupo C y de un 41,9% en el grupo B, utilizando como covariable el centro de tratamiento y en ausencia de una relación significativa entre la respuesta, el centro de tratamiento y la interacción de los tratamientos por centro, la diferencia de respuesta entre el grupo B y C tampoco fue significativa (cociente de posibilidades ajustado=0,76; intervalo de confianza de 95%: 0,45-1,28;  $p=0,30$ ).

#### *Eficacia del tratamiento de seis meses con prescripción conjunta de heroína entre los pacientes que finalizaron el tratamiento*

Entre los pacientes que finalizaron el tratamiento del grupo C ( $n=82$ ), el índice de respuesta fue de un 51,2%, frente a un 51,3% entre los pacientes que finalizaron el tratamiento del grupo B ( $n=80$ ) y un 27,3% entre los pacientes que finalizaron el tratamiento del grupo A ( $n=121$ ). La diferencia de un 0,1% entre los grupos de tratamiento C y B no fue estadísticamente significativa. Entre los pacientes que finalizaron el tratamiento de los

grupos C y A, la diferencia de un 23,9% en el porcentaje de los que respondieron al tratamiento fue estadísticamente significativa. La diferencia se correspondió con un cociente de posibilidades ajustado del 2,80 (un intervalo de confianza de 95%: 1,55-5,08;  $p=0,0007$ ) en un modelo de regresión logística con el centro de tratamiento como covariable, en ausencia de una relación significativa entre la respuesta y el centro de tratamiento ni entre la respuesta y la interacción de los tratamientos por centro y con datos con bondad de ajuste ( $X^2=5,17$ ;  $df=7$ ;  $p=0,64$ ).

- Después de seis meses de tratamiento, es decir, una vez transcurrida la primera mitad del período planificado de doce meses, la eficacia del tratamiento experimental con prescripción conjunta de heroína inhalada no se diferenció significativamente, desde el punto de vista estadístico, de la del tratamiento de control con sólo metadona oral.
- La diferencia observada en el porcentaje de los que respondieron al tratamiento entre el grupo experimental y el grupo control fue de un 11,2% después de seis meses y aumentó a un 22,7% después de 12 meses de tratamiento.
- Al comparar los grupos con prescripción conjunta de heroína después de seis meses o al finalizar el período de tratamiento planificado de 12 meses, la eficacia del grupo de seis meses fue la misma que la del grupo de doce meses.
- Esta ausencia de diferencia en los porcentajes de pacientes que respondieron al tratamiento entre los grupos de seis y doce meses ya se había observado dos meses antes, tras diez meses de tratamiento, y en consecuencia no se pudo atribuir a los efectos de la anticipación relativa a un posible restablecimiento del tratamiento con heroína después de la fase experimental para los pacientes que habían respondido el tratamiento en la condición de heroína.
- La falta de una diferencia clara entre los grupos de tratamiento de seis y doce meses se observó tanto en la población a la que iba dirigido el tratamiento como entre los pacientes que habían finalizado el tratamiento.
- Una vez transcurrida la primera mitad del período planificado de doce meses de tratamiento y al final de dicho período, los resultados no se diferenciaron de forma significativa entre los seis centros participantes.

## 7B.3 Análisis exploratorios de la eficacia

### 7B.3.1 Mejoras y deterioros como componentes del resultado del tratamiento

En el presente ensayo se consideró que los pacientes respondían al tratamiento si mostraban al menos una mejora del 40% después de 12 meses de tratamiento, en comparación con la situación inicial, en al menos una de las áreas en las que los pacientes habían demostrado bajos niveles funcionales al inicio del estudio (es decir, en función de los aspectos por los que fueron incluidos inicialmente), al mismo tiempo que estas mejoras no debían producirse a expensas de un deterioro funcional similar en ninguna de las áreas de resultados restantes (véase el párrafo 2.9.3). De ahí que los pacientes del ensayo que se

consideraron que no habían respondido estuviera formado por (1) los sujetos que habían experimentado una mejoría de un 40% o superior en al menos una de las áreas de resultados, pero que habían al mismo tiempo sufrido un deterioro en al menos otra de las áreas de resultados, (2) los sujetos que no habían experimentado ninguna mejora ni ningún deterioro según con los criterios y (3) los sujetos que no habían mostrado mejoría (de un 40% o superior) en ninguna de las áreas de resultados, pero que habían sufrido un deterioro en al menos una de ellas. La Tabla 20 proporciona un resumen del porcentaje de pacientes de los tres grupos de tratamiento clasificados bajo una de estas categorías.

Como se indica en la Tabla 20, la diferencia observada en cuanto al porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento en los grupos con prescripción conjunta de heroína (47,9% y 44,5%, frente a 25,2% en el grupo con sólo metadona oral) no implicó un aumento del porcentaje de los que no respondieron al tratamiento, los cuales no experimentaron mejoría pero sufrieron un deterioro (17,1% y 15,1% frente a 34,5% en el grupo con sólo metadona oral).

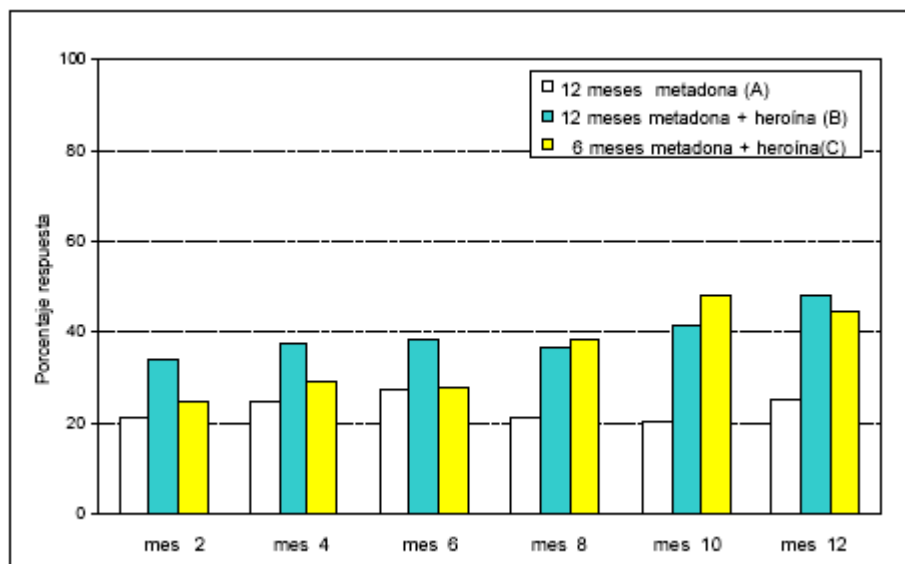
Tabla 20. Tipos de pacientes que no respondieron al tratamiento en términos de mejoras o deterioros (n = 375)

Grupo de tratamiento	Respondieron al tratamiento(%)	No respondieron al tratamiento (%)		
	Mejora + no deterioro	Mejora + deterioro	No Mejorado + no deterioro	No Mejorado + deterioro
12 meses metadona (A)	25,2 %	20,1 %	20,1 %	34,5 %
12 meses metadona + heroína (B)	47,9 %	14,5 %	20,5 %	17,1 %
6 meses metadona + heroína (C)	44,5 %	12,6 %	27,7 %	15,1 %

### 7B.3.2 Respuesta durante las evaluaciones posteriores

A fin de investigar la incidencia de respuesta durante el transcurso de la fase experimental del ensayo, se calculó el porcentaje de pacientes a los que iba dirigido el tratamiento que habían respondido al mismo en cada evaluación del proceso de evaluación, utilizando el método LOCF para abordar las ausencias de evaluaciones durante el ensayo. Los resultados se muestran en la Figura 24.

Figura 24. Porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento en evaluaciones posteriores



Transcurridos dos meses desde el inicio del tratamiento, en la primera evaluación del proceso de evaluación, el porcentaje de respuesta en el grupo B fue de un 34,2% de los participantes, frente a un 21,6% en el grupo A. La respuesta en el grupo B permaneció estable entre un 34 y un 38% durante los siguientes seis meses, aumentando más tarde de forma progresiva en el octavo mes (36,8%), y en el décimo mes (41,9%) hasta la evaluación de los 12 meses que tuvo lugar al final del período de evaluación (47,9%).

Por otro lado en el grupo A, el grupo con metadona durante 12 meses, después de una respuesta inicial de un 21,6% a los 2 meses, el índice de respuesta se mantuvo sin cambios durante los siguientes diez meses del ensayo, siendo de un 25,2% a los 12 meses.

Se puede observar que durante los seis primeros meses de tratamiento, es decir, en el momento en que los sujetos del grupo C recibían tratamiento con sólo metadona oral, el índice de respuesta observado en el grupo C fue muy similar al del grupo A. Por otro lado, después de la transición del grupo C a la prescripción conjunta de heroína en el sexto mes, los índices de respuesta de dicho grupo eran similares a los observados durante los últimos seis meses en el grupo B, el grupo con heroína durante 12 meses.

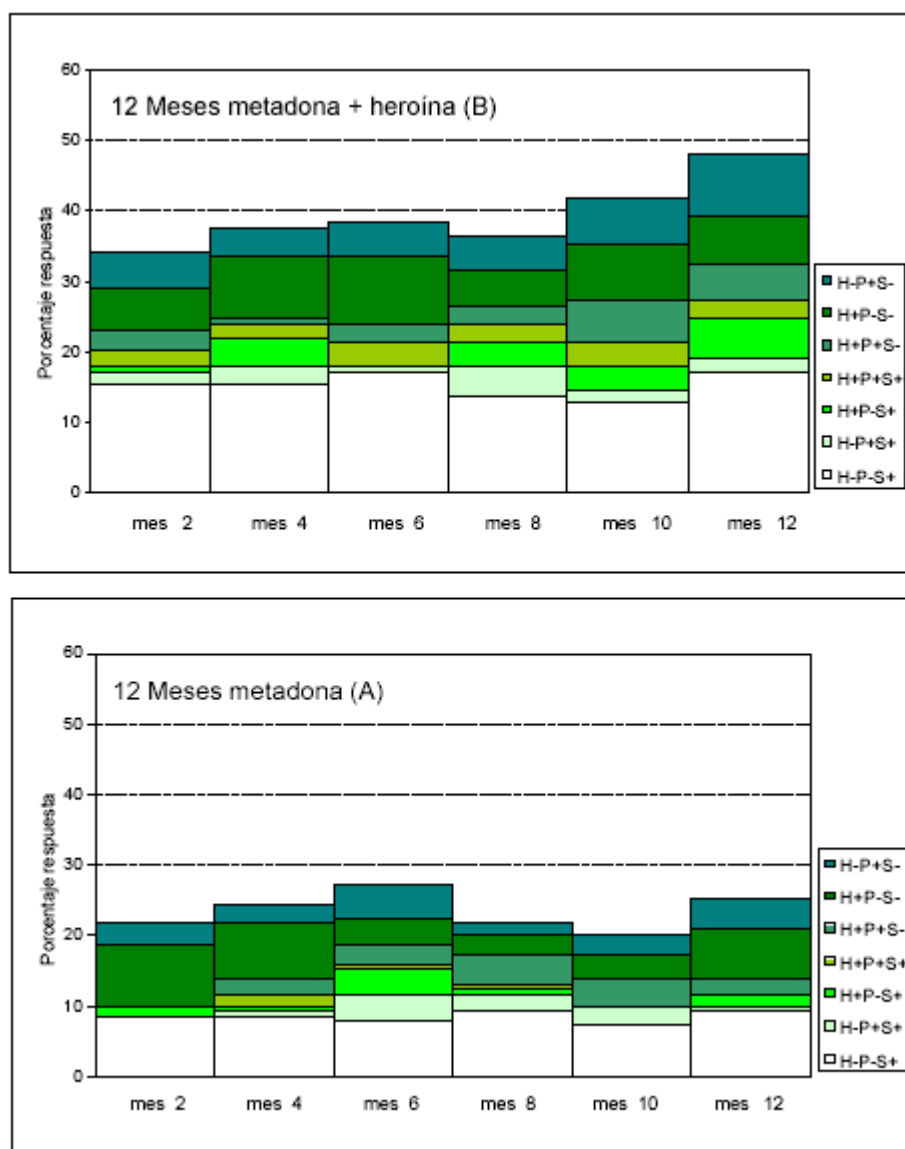
### 7B.3.3 Contribución relativa de las áreas de resultados a la respuesta

Dados los índices de respuesta observados durante el transcurso del ensayo, mostrados en la Figura 24, y teniendo en cuenta el sustancial índice de respuesta del grupo de 12 meses con heroína observado en la evaluación realizada a los dos meses, se llevaron a cabo análisis exploratorios con objeto de investigar la relativa contribución de las áreas de resultados al porcentaje de los que respondieron al tratamiento durante las siguientes evaluaciones del ensayo. En primer lugar se investigaron las áreas de resultados en las que los pacientes habían respondido durante el transcurso del ensayo ("perfiles de respuesta"). En segundo lugar se investigó el número de áreas de respuesta.

*Perfiles de respuesta durante el transcurso del ensayo*

De manera análoga a los perfiles de inclusión anteriormente descritos en el párrafo 6B.1.2, las tres áreas de resultados relativas a la salud física, estado psiquiátrico y función social se combinaron en siete tipos de respuesta, cada uno de los cuales representaba un perfil de respuesta único que excluía al resto. En la Figura 25 se muestran por separado los gráficos de barras correspondientes al grupo con heroína y al grupo con metadona durante un período de 12 meses. Se puede observar que los valores totales de cada columna del grupo con heroína y con metadona de la Figura 25 son idénticos a los índices de respuesta de los grupos de tratamiento durante las evaluaciones correspondientes, mostradas con anterioridad en la Figura 24.

Figura 25. Contribución de las áreas de resultados a evaluaciones posteriores



Nota: H = salud física; P = estado psiquiátrico; S = función social.

Como indica el gráfico de barras de la parte superior de la Figura 25, la respuesta del grupo con heroína durante 12 meses, tanto al inicio como durante el transcurso y el final del ensayo, se basó en la contribución de las tres áreas de resultados. Por ejemplo, con índices de respuesta a los 12 meses de un 27,3%, 20,5%, y 18,0% respectivamente, tanto el área social como el de la de la salud física y el estado psiquiátrico contribuyeron considerablemente a la incidencia de una respuesta global (47,9%) después de 12 meses de tratamiento. Además como sugiere el porcentaje de respuesta de un 17,1% debido únicamente al área social después de 12 meses, no se pudo atribuir la respuesta del grupo con heroína a la influencia dominante de la disminución de actividades ilegales por parte de los participantes.



Esta influencia limitada sobre la respuesta al área social únicamente queda también ilustrada al excluir del análisis (no se muestra en la Figura 25) a los sujetos que fueron incluidos en el ensayo sobre la base de bajos niveles funcionales en el área social únicamente (20,8% de la población a la que iba dirigido el tratamiento). En este caso la respuesta total a los 12 meses continuaba siendo de un 46,1% en el grupo B (n=89), mientras que aumentó de un 25,2% a un 29,0% en el grupo A (n=114). Empleando el mismo modelo de regresión logística descrito con anterioridad, la diferencia en el porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento continuó siendo significativa (cociente de posibilidades ajustado=2,12; intervalo de confianza de 95%: 1,18-3,80; p=0,012).

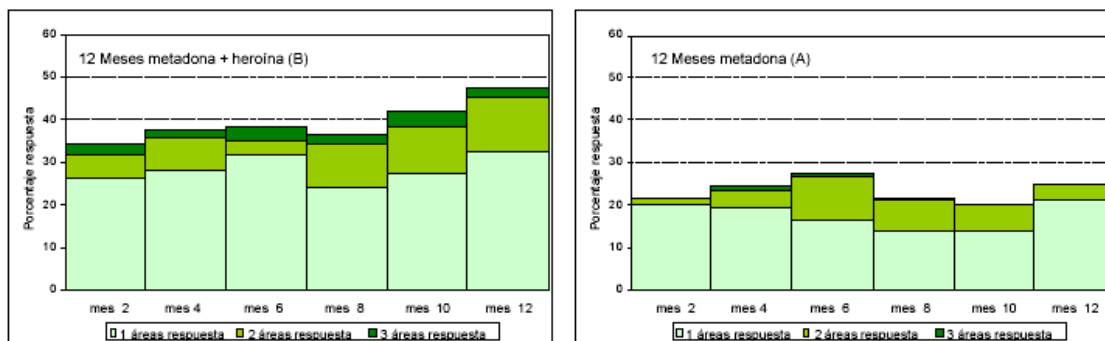
En el grupo con metadona durante 12 meses (gráfico de la parte inferior de la Figura 25), las tres áreas de resultados también contribuyeron a la incidencia de respuesta. Sin embargo, en este caso el índice de respuesta a los 12 meses (25,2%) con frecuencia se produjo en el área social (9,4%) únicamente, en el de la salud física (7,2%) únicamente o en el del estado psiquiátrico (4,3%) únicamente. De ahí que la respuesta del grupo con metadona durante 12 meses se basara con frecuencia en las mejoras en una única área.

Los resultados del grupo con heroína durante 12 meses fueron similares a los del grupo con heroína durante seis meses (no se muestra en la Figura 25). En el grupo con heroína durante seis meses las tres áreas de resultados también contribuyeron considerablemente a la respuesta, observándose la ausencia de un único aspecto predominante.

#### *Respuesta a una única área frente a la respuesta a múltiples áreas del tratamiento*

La diferencia en la integridad de respuesta entre el grupo con sólo metadona oral y el grupo con prescripción conjunta de heroína se muestra en mayor detalle en la Figura 27. Al igual que en la situación anterior, se debe tener en cuenta que los valores totales de cada columna del grupo con heroína y con metadona de la Figura 27 son idénticos a los índices de respuesta de los grupos de tratamiento durante las evaluaciones correspondientes, mostradas en las figuras anteriores de este mismo párrafo.

.Figura 27. Integridad de respuesta en evaluaciones posteriores



En la evaluación principal del grupo con heroína después de 12 meses realizada a los 12 meses (gráfico de la parte izquierda de la Figura 27), en un 32,5% de los participantes la respuesta tuvo lugar en una única área, en un 12,8% en dos y en un 2,6% en las tres áreas de forma simultánea. Expresado como porcentaje del índice de respuesta total en el desimosegundo mes, un 32,1% de la respuesta del grupo con heroína se produjo en más de

un área. Además, la Figura 27 muestra que la integridad del tratamiento del grupo con heroína aumentaba a medida que el tratamiento avanzaba.

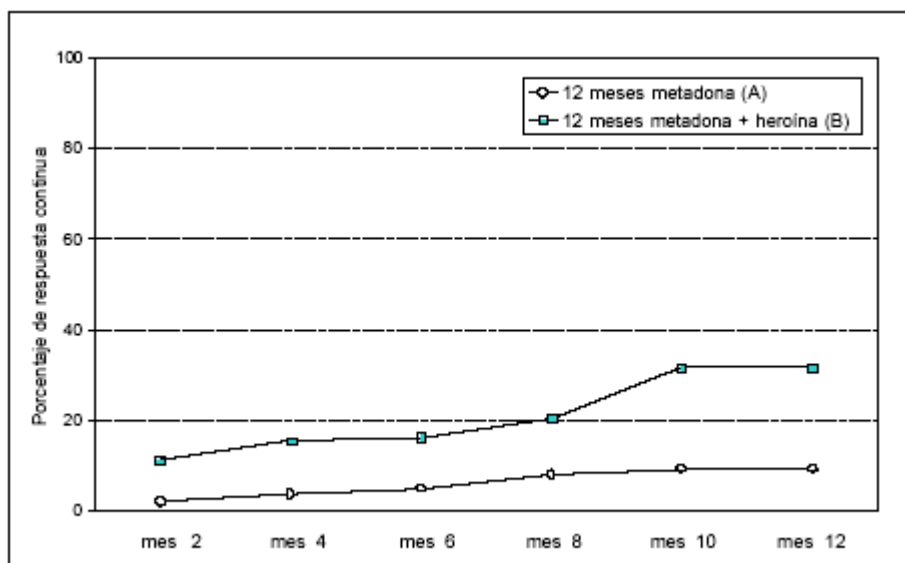
Por el contrario, en el grupo con metadona durante 12 meses (gráfico de la parte derecha de la Figura 27), en un 20,9% de los sujetos la respuesta tuvo lugar en un área solamente, en un 4,3% en dos áreas combinadas y en ningún caso la respuesta se produjo en las tres áreas de forma simultánea. En consecuencia, dado el índice total de respuesta de un 25,2% en este grupo a los 12 meses, un 82,9% de la respuesta del grupo con metadona se limitó a las mejorías observadas en una única área y, por el contrario, sólo un 17,1% de la respuesta total tuvo lugar en más de un área. La diferencia en el porcentaje de respuesta a los múltiples áreas entre los dos grupos de tratamiento (15,0%) fue analizada mediante un modelo de regresión logística, tomando el centro de tratamiento como única covariable y en ausencia de una relación significativa entre la respuesta a múltiples áreas y el centro de tratamiento y la interacción de los tratamientos por centro. En el modelo, la diferencia en el porcentaje de pacientes que respondieron a múltiples áreas del tratamiento no fue significativa (cociente de posibilidades ajustado=2,27; intervalo de confianza de 95%: 0,74-6,89;  $p=0,1501$ ).

Con un porcentaje de respuesta de un 37,8% después de 12 meses de tratamiento en más de un área del tratamiento, los resultados del grupo con heroína durante seis meses (no se muestran en la Figura 27) fueron de nuevo muy similares a los del grupo con heroína durante 12 meses.

#### 7B.3.4 Respuesta continua

Con objeto de profundizar acerca del desarrollo de la respuesta a lo largo del tratamiento, el porcentaje de pacientes de los diferentes grupos de tratamiento que respondieron de forma "estable" o "continua" se determinó en cada evaluación, al igual que en la situación anterior, empleando el método LOCF para abordar la falta de evaluaciones durante el ensayo. Los que habían respondido de una forma continua se definieron como aquellos pacientes que (1) habían comenzado a responder al tratamiento antes de la evaluación realizada a los 12 meses y (2) continuaron respondiendo durante el transcurso del ensayo, habiéndose considerado con anterioridad como pacientes que respondían al tratamiento. En el caso de la evaluación realizada a los 12 meses de tratamiento, esta definición implicaba que los pacientes que habían respondido al tratamiento por primera vez a los 12 meses fueron considerados como pacientes que no habían respondido al tratamiento (de forma continua). Asimismo, los pacientes que habían respondido en evaluaciones anteriores pero que habían dejado de hacerlo en las evaluaciones siguientes, fueron considerados como pacientes que no habían respondido al tratamiento (de forma continua) en todas las evaluaciones. De ahí que el análisis represente un enfoque de respuesta muy conservador. La Figura 28 muestra los resultados del análisis.

Figura 28. Porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento de forma sostenida en evaluaciones posteriores



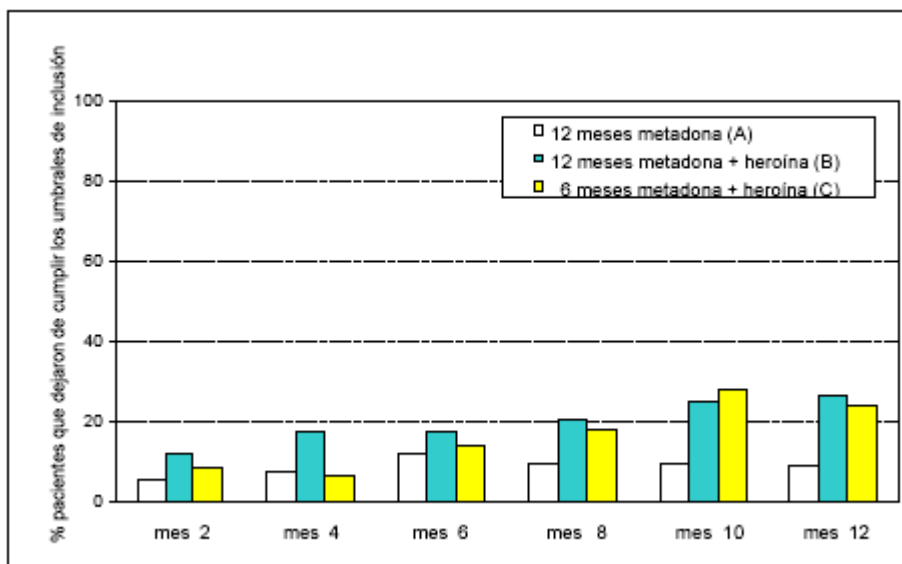
Después de 12 meses de tratamiento el porcentaje de pacientes que había respondido de forma continua era de un 31,6% en el grupo con heroína durante 12 meses y de un 9,3% en el grupo con sólo metadona oral durante el mismo período de tiempo. En el modelo de regresión logística que utilizaba el porcentaje de los que habían respondido de forma continua como variable dependiente y el centro de tratamiento como covariable, la diferencia observada de un 22,3% entre los grupos de tratamiento A y B se correspondió con un cociente de posibilidades ajustado de 4,74 (intervalo de confianza de 95%: 2,34-9,58;  $p=0,0001$ ).

En la evaluación realizada a los 2 meses de tratamiento el porcentaje de pacientes que había respondido de forma continua fue de un 11,1% en el grupo con heroína y de un 3,1% en el grupo con sólo metadona oral. Estos porcentajes iniciales de pacientes que habían respondido de forma continua fueron considerablemente inferiores a los observados en los pacientes que habían respondido al tratamiento en esta evaluación en particular (34,2% y 21,6%, respectivamente, véase el párrafo 7B.3.2).

#### 7B.3.5 Pacientes que dejaron de cumplir los umbrales de inclusión del ensayo

Para ser incluido en el ensayo el paciente debía demostrar bajos niveles funcionales en al menos uno de los aspectos siguientes: la salud física, el estado psiquiátrico o la función social, según los valores de umbral específicos de los instrumentos correspondientes a dichos aspectos. Con objeto de investigar hasta qué punto mejoraron los pacientes para dejar de demostrar bajos niveles funcionales de acuerdo con estos umbrales de inclusión, se utilizó esta medición de "bajos niveles funcionales" como un índice alternativo dicotómico del resultado del tratamiento del ensayo. La Figura 29 muestra la evolución porcentual de pacientes que dejaron de cumplir los umbrales de inclusión relativos a "bajos niveles funcionales" durante el transcurso del ensayo. Al igual que en la situación anterior, estos porcentajes se calcularon en función de la población a la que iba dirigido el tratamiento, empleando el método LOCF para abordar las faltas de evaluaciones durante el ensayo.

Figura 29. Porcentaje de pacientes que dejaron de cumplir los umbrales de inclusión del ensayo



Transcurridos dos meses desde el inicio, un 12,0% de los pacientes del grupo con heroína durante 12 meses había experimentado un grado de mejoría que superaba los "bajos niveles funcionales", frente a un 5,8% en el grupo con sólo metadona oral durante el mismo período de tiempo. Después de 12 meses de tratamiento, un 26,5% de los pacientes del grupo con heroína durante 12 meses y un 9,4% de los pacientes del grupo con metadona durante 12 meses habían dejado de cumplir los umbrales de inclusión relativos a "bajos niveles funcionales". De forma paralela a los cambios de respuesta observados en el grupo C mencionados anteriormente, se produjo una transición de los índices observados en el grupo A a los observados en el grupo B en el porcentaje de pacientes que había dejado de cumplir los criterios relativos a "bajos niveles funcionales" en el sexto mes del tratamiento.

Al igual que ocurrió con los análisis llevados a cabo con anterioridad para descubrir el índice de "respuesta", se verificó la diferencia del 17,1% entre los grupos de tratamiento A y B a los 12 meses de tratamiento con objeto de determinar su relevancia en un modelo de regresión logística, tomando como variable dependiente los "bajos niveles funcionales" y el centro de tratamiento como única covariable. En ausencia de una relación significativa entre los "bajos niveles funcionales" y el centro de tratamiento y la interacción de los tratamientos por centro, y con una bondad de ajuste de los datos en el modelo de regresión logística ( $X^2=5,84$ ;  $df=7$ ;  $p=0,56$ ), la diferencia del 17,1% observada se correspondió con un cociente de posibilidades ajustado de 3,50 (intervalo de confianza de 95%: 1,73-7,09;  $p=0,0005$ ). Con respecto a la comparación entre los grupos de tratamiento A y C, la diferencia observada de un 15,0% en el porcentaje de los que respondieron al tratamiento se correspondió con un cociente de posibilidades ajustado de 3,12 (intervalo de confianza de 95%: 1,54-6,35;  $p=0,0017$ ), en un modelo con bondad de ajuste ( $X^2=3,18$ ;  $df=7$ ;  $p=0,87$ ).

### 7B.3.6 Falta de información acerca del consumo de drogas ilegales y los efectos del tratamiento

Los datos del autoinforme, relativos a las actividades delictivas y al consumo de sustancias del paciente, se verificaron mediante la investigación de los datos de los registros policiales

y el análisis de las muestras de orina, respectivamente (véase el párrafo 3.2.8). En lo referente a las actividades delictivas, los datos sugieren una correspondencia aceptable y una falta de información no sistemática por parte de los pacientes. En cuanto al consumo de sustancias, los resultados de la verificación indicaron una correspondencia aceptable entre el consumo de sustancias notificado en el autoinforme (es decir, cocaína y anfetaminas) y los resultados de los análisis de orina de ambos ensayos, y una cierta diferencia en cuanto a la falta de información en el ensayo con heroína inhalada.

El efecto potencial de la diferencia en la falta de información acerca del consumo de sustancias ilegales entre los grupos de tratamiento sobre la incidencia de respuesta en el ensayo con heroína inhalada se investigó eliminando el componente relativo al consumo de sustancias de la medición de resultados principal. Así pues, el porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento se calculó independientemente de que se advirtiese un deterioro en el área del consumo de drogas ilegales (véase el párrafo 2.9.3.).

En función de esta variación de la definición de respuesta, un 53,0% de los pacientes del grupo con prescripción conjunta de heroína durante 12 meses se consideró que respondieron al tratamiento en la evaluación llevada a cabo a los doce meses, frente a un 32,4% de los pacientes en el grupo de tratamiento con sólo metadona oral durante doce meses. En el modelo de regresión logística, tomando la respuesta al tratamiento a los doce meses como variable dependiente y el centro de tratamiento como covariable, el efecto sobre el grupo de tratamiento continuó siendo significativo (cociente de posibilidades ajustado=2,38; intervalo de confianza de 95%: 1,43-3,96; p=0,0009).

- El efecto observado en el porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento en los dos grupos con prescripción conjunta de heroína inhalada no se produjo a expensas de un aumento del porcentaje de los que no respondieron al tratamiento, quienes no mejoraron y sufrieron un deterioro.
- En los grupos de tratamiento con prescripción conjunta de heroína durante seis y doce meses, se pudo observar un considerable índice de respuesta dos meses después del inicio del tratamiento. Dicho índice de respuesta fue aumentando gradualmente en los últimos cuatro a seis meses del ensayo. Por otro lado, en el grupo de tratamiento con sólo metadona el índice de respuesta inicial de un 20-25% se mantuvo prácticamente sin cambios hasta el final del ensayo.
- La respuesta de los grupos con prescripción conjunta de heroína durante seis y doce meses se basó en las considerables contribuciones de cada una de las áreas de resultados: la salud física, el estado psiquiátrico y la función social. El efecto del tratamiento con heroína no se pudo atribuir a la influencia dominante de una disminución de las actividades ilegales por parte de los participantes. Por el contrario, el efecto del tratamiento sólo con metadona oral se debió, en gran medida, a la contribución del área de la salud física por sí sola, el estado psiquiátrico por sí solo o la función social por sí sola.
- El tratamiento con prescripción conjunta de heroína inhalada no sólo tuvo como resultado un mayor porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento que el del tratamiento sólo con metadona oral, sino que también arrojó un mayor porcentaje de pacientes que respondieron a múltiples aspectos del tratamiento. Sin embargo, la diferencia de respuesta a múltiples aspectos del tratamiento entre los grupos no fue estadísticamente significativa.

- El tratamiento con prescripción conjunta de heroína inhalada tuvo como resultado un mayor porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento de forma estable y continua que el del tratamiento sólo con metadona oral.
- El tratamiento con prescripción conjunta de heroína inhalada tuvo como resultado un número significativamente mayor de pacientes que habían dejado de cumplir los umbrales de inclusión del ensayo indicativos de "bajos niveles funcionales" que el del tratamiento sólo con metadona oral.

#### 7B.4 Consecuencias de la interrupción del tratamiento con prescripción conjunta de heroína

De acuerdo con el plan de análisis (véase el párrafo 3.3), los efectos de la interrupción del tratamiento experimental con prescripción conjunta de heroína de seis y 12 meses se investigaron determinando el porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento en las condiciones B y C y que posteriormente habían sufrido un deterioro considerable, es decir, de al menos un 20% con respecto al valor inicial en al menos una de las áreas de resultados en las que el paciente había respondido, dos meses después de la interrupción del tratamiento con heroína. Dicho análisis sólo se llevó a cabo para los pacientes que finalizaron el tratamiento y que habían respondido al mismo en la evaluación realizada a los 12 meses.

De los 117 pacientes de la población a la que iba dirigido el tratamiento del grupo con prescripción conjunta de heroína durante doce meses, 80 pacientes completaron el período de tratamiento experimental (véase el capítulo 5B). Entre este subgrupo de los que habían finalizado el tratamiento, 41 pacientes respondieron al mismo (51,3%). Entre dichos pacientes que habían respondido al tratamiento, el porcentaje de pacientes que habían sufrido deterioro después de dos meses desde la interrupción del tratamiento con prescripción conjunta de heroína ascendió a un 82,9%.

En el grupo con prescripción conjunta de heroína durante seis meses, la población a la que iba dirigido el tratamiento estaba formada por 119 pacientes, de los cuales 82 completaron el período de tratamiento experimental (véase el capítulo 5B). De estos, 42 pacientes respondieron al tratamiento (51,2%). El porcentaje de pacientes que habían sufrido deterioro entre este subgrupo de los que respondieron al tratamiento en el grupo C fue de un 80,5% (n=41, dado que faltaban los datos relativos al deterioro de un paciente).

El significado clínico del índice de deterioro observado se ilustra en la Tabla 21, la cual muestra los cambios en el promedio de puntuaciones desde el mes 12 al 14, en las escalas y elementos que se utilizaron como componentes de la medición de resultados principal del ensayo, entre los pacientes que habían respondido al tratamiento y cuyo estado se había deteriorado.

Tabla 21. Cambios en el estado de los pacientes desde el mes 12 al 14 (promedio de puntuaciones)

Area de resultados	Respondieron al tratamiento y sufrieron deterioro grupo B (n = 34)			Respondieron al tratamiento y sufrieron deterioro grupo C (n = 33)		
	inicio	mes 12	mes 14	inicio	mes 12	mes 14
MAP-HSS (0-40)	10,9	5,4	13,0	13,6	6,9	16,2
SCL-90 (0-360)	70,0	22,3	75,6	80,8	32,7	86,0
Días actividades ilegales (0-30)	11,1	0,4	15,7	10,3	0,9	14,2
Días sin contacto personal con no consumidores de droga (0-30)	15,2	11,2	21,2	17,3	8,8	18,7
Días consumo cocaína (0-30)	11,5	8,6	11,3	13,1	6,5	16,2
Días consumo anfetaminas (0-30)	0,1	0,1	0,0	0,9	0,8	0,0
Días en entorno controlado*	0,0	0,1		0,3	0,4	

\* No se presentan datos iniciales, dado que los pacientes con más de siete días en un entorno controlado durante el mes anterior al inicio se excluyeron de las evaluaciones iniciales por razones de validez.

Como se muestra en la Tabla 21, se produjeron cambios considerables desde el mes 12 al 14 en la mayoría de las variables de los pacientes del grupo con heroína durante 12 meses (B). El promedio de puntuación según la escala MAP-HSS aumentó del mes 12 al 14 de 5,4 a 13,0, y el promedio de puntuación total del listado SCL-90 de 22,3 a 75,6. La media de días de actividades ilegales durante el mes anterior a la evaluación aumentó de menos de un día a más de 15 días. Asimismo, se observó un aumento del número de días sin que se tuviera contacto con una persona que no consumiera drogas y del número de días de consumo de cocaína durante el mes anterior. La Tabla 21 muestra también que los cambios en las puntuaciones de las escalas correspondientes a los pacientes que habían respondido al tratamiento y cuyo estado se había deteriorado del grupo con heroína durante seis meses (C) fueron similares a los del grupo con heroína durante 12 meses. En ambos grupos de tratamiento los cambios del mes 12 al 14 indican una recuperación de los valores iniciales observados durante el comienzo del ensayo en todas las variables.

- Dos meses después de la interrupción del tratamiento con prescripción conjunta de heroína inhalada al final del período de tratamiento planificado, la mayoría de los pacientes que respondieron al tratamiento (> 80%) había sufrido un deterioro considerable.
- El grado de deterioro indicó una recuperación de los valores iniciales observados al inicio del ensayo.

## Capítulo 8B

# Seguridad del tratamiento con prescripción conjunta de heroína inhalada

### 8B.1 Tema central de la evaluación

Con objeto de evaluar la seguridad médica de la prescripción conjunta de heroína inhalada del presente ensayo, el médico del tratamiento documentó de forma continua durante el ensayo todos los eventos adversos de relevancia clínica (EA), los eventos adversos graves (EAG) y los eventos no esperados. Los eventos adversos y los eventos adversos graves se definieron, registraron y notificaron de acuerdo con las directrices del ICH/EU. Asimismo, las sobredosis por drogas, psicosis y convulsiones (ataques epilépticos) se documentaron por separado durante el ensayo.

De acuerdo con el propósito del presente informe, la evaluación de la seguridad médica de la prescripción conjunta de heroína se centró en la incidencia de EAG y, por separado, en la incidencia de sobredosis por drogas, psicosis y convulsiones. En la presente evaluación no se incluyeron otros tipos de EA. El período de observación utilizado para la evaluación se limitó a la fase de tratamiento experimental del ensayo, es decir, los primeros doce meses posteriores a la aleatorización. La evaluación se limitó a la población a la que iba dirigido el ensayo (n=375).

Hubo un asunto de seguridad adicional relacionado con la evaluación de EAG, sobredosis por drogas, psicosis y convulsiones (ataques epilépticos) que se produjeron tras la interrupción del tratamiento con prescripción conjunta de heroína al final de la fase de tratamiento experimental. Dicha evaluación se limitó a los pacientes que habían recibido y completado el tratamiento con prescripción conjunta de heroína (es decir, los pacientes que finalizaron el tratamiento del grupo B y C). El período de observación de esta evaluación individual comprendía los dos meses siguientes a la interrupción del tratamiento con prescripción conjunta de heroína (es decir, antes del posible restablecimiento del tratamiento con heroína en la fase III; véase el párrafo 2.2.1).

### 8B.2 Eventos adversos graves en la fase de tratamiento experimental del ensayo

De acuerdo con la definición estándar del ICH/EU, los eventos adversos graves son aquéllos que tienen como resultado la muerte, suponen una amenaza para la vida, requieren una hospitalización del paciente o una prolongación de la hospitalización existente, tienen como resultado una incapacidad o inhabilidad significativa y persistente o representan una anomalía congénita o un defecto de nacimiento. La Tabla 22 ofrece un resumen de los EAG.

Durante los doce meses de la fase experimental del estudio se dieron un total de 40 EAG entre los 375 pacientes. De dichos eventos, 14 (en 11 pacientes; 7,9%) ocurrieron entre los 139 pacientes del grupo del tratamiento sólo con metadona oral (A), 14 (en 14 pacientes; 12,0%) entre los 117 pacientes del grupo con prescripción conjunta de heroína durante 12 meses (B), y 12 (en 11 pacientes, 9,2%) entre los 119 pacientes del grupo con prescripción conjunta de heroína durante seis meses (C). El porcentaje de pacientes con un mínimo de



un EAG no se diferenci6 de forma significativa entre los grupos de tratamiento A y B (test de probabilidad exacta de Fisher;  $p=0,30$ ).

En el grupo del tratamiento con s6lo metadona oral (A) se dieron 14 EAG. Dado que los pacientes pertenecían al grupo control con s6lo metadona oral, no se consider6 que estos EAG estuvieran relacionados con la medicaci6n de heroína. Los 12 EAG del grupo A, que se designaron como de (prolongaci6n del) ingreso en el hospital, ocurrieron en nueve pacientes (columna derecha de la Tabla 22). En este grupo de tratamiento uno de los pacientes sufri6 tres EAG y otro paciente dos.

Tabla 22. Resumen de los EAG durante la fase de tratamiento experimental del ensayo

Grupo de Tratamiento	n° eventos adversos graves (EAGs)	n° pacientes con EAG(s)
A (12 meses metadona $n = 139$ ) - riesgo de muerte - (prolongaci6n de) estancia en hospital	2 12	2 9
B (12 meses metadona + heroína $n = 117$ ) - riesgo de muerte - (prolongaci6n de) estancia en hospital	2 12	2 12
C (6 meses metadona + heroína $n = 119$ ) - muerte - riesgo de muerte - (prolongaci6n de) estancia en hospital	1 1 10	1 1 9
Total ( $n = 375$ )	40	36

En el grupo con prescripci6n conjunta de heroína durante 12 meses (B) se dieron 14 EAG, de los cuales dos se registraron como potencialmente mortales. No se consider6 que ninguno de los dos pudiera estar relacionado con la medicaci6n de la prescripci6n conjunta de heroína. En uno de los eventos, registrado como intoxicaci6n por drogas, un paciente se encontr6 inconsciente en la calle con una temperatura corporal baja debido al consumo de benzodiazepinas. El paciente fue ingresado en un hospital y m6s tarde se recuper6 del estado de coma sin ninguna secuela. El mismo día el paciente fue dado de alta del hospital y al día siguiente reanud6 el programa con prescripci6n conjunta de heroína. El segundo caso de EAG potencialmente mortal del grupo B, que pudo estar relacionado con la medicaci6n de heroína, se di6 en un paciente con historial de psicosis. Seg6n la documentaci6n el paciente había sufrido una psicosis paranoica, debido posiblemente al consumo combinado de heroína y cocaína. El paciente se sentía confundido y deambulaba entre el tr6fico.

En el grupo de tratamiento con prescripci6n conjunta de heroína durante seis meses (C), tres de los 12 EAG que se documentaron ocurrieron durante los primeros seis meses de la fase de tratamiento experimental del ensayo (es decir, en la condici6n de tratamiento con s6lo metadona oral) y 9 durante los segundos seis meses (es decir, en la condici6n de

tratamiento con prescripción conjunta de heroína). En el grupo de tratamiento C se produjo una muerte. El paciente fue ingresado en un hospital debido a vómitos continuos. El paciente desarrolló una asistolia, entró en coma y murió 14 días después de su ingreso en el hospital. Dado que el paciente todavía no había comenzado el tratamiento con prescripción conjunta de heroína en este grupo (el evento tuvo lugar 39 días después de la aleatorización), no se consideró que estuviera relacionado con la medicación de heroína. El evento adverso potencialmente mortal que se notificó en el grupo C tampoco se consideró que estuviera relacionado con el tratamiento con prescripción conjunta de heroína.

La Tabla 23 ofrece un resumen de la relación entre los 40 EAG y la medicación de prescripción conjunta de heroína. Se consideró que ocho de los EAG podían estar posiblemente (seis casos), probablemente (un caso) y definitivamente (un caso) relacionados con el consumo de heroína prescrita conjuntamente. Además de los dos EAG potencialmente mortales del grupo B descritos anteriormente, estos EAG se relacionaron con hospitalizaciones debido a una gran infiltración en los pulmones, un empeoramiento de la enfermedad de obstrucción pulmonar crónica (COPD, por sus siglas en inglés), una neumonía, un íleo mecánico, una sobredosis por drogas y un accidente de tráfico. La sobredosis por drogas, considerada como posiblemente relacionada con la medicación de heroína, tuvo lugar en un paciente que se había sentido agotado tras consumir heroína y cocaína conjuntamente. El paciente fue ingresado en un hospital.

Tabla 23. Relación de los EAG con la medicación de heroína durante la fase de tratamiento experimental del ensayo

<i>Relación con la administración de heroína</i>	<i>Nº de EAG</i>
Sin relación	31
Posiblemente relacionado	
-infiltración de pulmón (ingreso en hospital; grupo B)	1
-empeoramiento de la enfermedad de obstrucción pulmonar crónica (COPD)(ingreso en hospital; grupo C)	1
-neumonía (ingreso en hospital; grupo B)	1
-psicosis debida al consumo combinado de heroína y cocaína (riesgo de muerte, grupo B)	1
-íleo mecánico (ingreso en hospital; grupo B)	1
-intoxicación de drogas (riesgo de muerte, grupo B)	1
Probablemente relacionado	1
-sobredosis por drogas (ingreso en hospital; grupo B)	
Definitivamente relacionado	1
-accidente de tráfico provocado por el consumo de opiáceos y benzodiazepinas (ingreso en hospital; grupo B)	
Desconocido	1
Total	40

El único EAG que se consideró que estaba definitivamente relacionado con la medicación de heroína se produjo en el grupo de tratamiento B, varias horas después de que se distribuyera la prescripción conjunta de heroína por la tarde en el centro de tratamiento. De acuerdo con la documentación el paciente había consumido opiáceos y benzodiazepinas y había sufrido un accidente de tráfico. El paciente fue hospitalizado posteriormente durante un día y reanudó el tratamiento con prescripción conjunta de heroína una vez le dieron el alta en el hospital. El EAG tuvo lugar 131 días después de la fecha de inicio del tratamiento con prescripción conjunta de heroína.

No se pudo establecer relación alguna con la medicación de heroína en uno de los EAG.

#### *Contexto de los EAG observados*

En el grupo de tratamiento B tuvieron lugar 14 EAG y en el grupo C durante la fase con prescripción conjunta de heroína se registraron 9. Dichos EAG ocurrieron entre los 117 pacientes del grupo B y entre los 119 pacientes del grupo C compuesto por la población a la que iba dirigido el tratamiento. De dichos pacientes, 111 habían comenzado el tratamiento

en el grupo B y 98 en el grupo C (véase el capítulo 5A). Por lo tanto, los 14 EAG del grupo B corresponden a un promedio de 0,13 EAG por paciente y año de tratamiento, frente a un promedio de 0,10 EAG por paciente y año en el grupo de tratamiento con sólo metadona oral. Estandarizado para un año de tratamiento, el promedio de EAG del grupo C ascendería a 0,18 por paciente. Además, los EAG observados en el grupo B y C tuvieron lugar en un contexto en el que se habían dispensado alrededor de 95.000 prescripciones de heroína.

### **8B.3 Sobredosis por drogas, psicosis y convulsiones durante la fase experimental**

Las sobredosis por drogas, psicosis y convulsiones (ataques epilépticos) se registraron por separado durante el ensayo. En total se registraron 25 de estos eventos durante la fase de tratamiento experimental de 12 meses del ensayo.

#### *Sobredosis por drogas*

La sobredosis por drogas se define como aquel consumo intencionado o involuntario de una dosis de droga bastante superior a la cantidad normal para el individuo, o a la cantidad normal en el contexto del tratamiento de una enfermedad, que puede tener como consecuencia una reacción tóxica grave o la muerte. La aparición de una reacción tóxica grave se hacía evidente en caso de producirse una considerable disminución del estado de conciencia, oscilando entre la obnubilación al estado de coma, y en caso de darse una insuficiencia respiratoria, situaciones que son potencialmente mortales y/o requieren tratamiento con un antagonista.

Se registraron seis sobredosis por drogas, tres de las cuales ocurrieron en uno de los dos grupos de tratamiento con prescripción conjunta de heroína. La gravedad de estas seis sobredosis se consideró moderada en tres de los casos y grave en los otros tres restantes. Cuatro de las sobredosis se consideraron EAG y una de ellas posiblemente relacionada con la medicación de heroína. No se consideró que ninguna de las sobredosis estuviera ciertamente relacionada con la medicación de heroína.

Tabla 24. Relación de las sobredosis por drogas, psicosis y convulsiones con la medicación de heroína durante la fase de tratamiento experimental del ensayo

<i>Tipo de evento/ grupo de tratamiento</i>	<i>N° de eventos</i>	<i>N° de EAG</i>	<i>N° de eventos definitivamente relacionados</i>
Sobredosis por drogas			
-grupo de tratamiento A	3	3	0
-grupo de tratamiento B	1	1	0
-grupo de tratamiento C	2	0	0
Psicosis			0
-grupo de tratamiento A	2	1	0
-grupo de tratamiento B	7	1	0
-grupo de tratamiento	1	0	
Convulsión (ataque epiléptico)			
-grupo de tratamiento A	4	1	0
-grupo de tratamiento B	2	0	0
-grupo de tratamiento C	4	0	0
Total	25	7	0

### *Psicosis*

La psicosis se definió en términos de diagnóstico de alucinación/psicosis que implica la aparición de signos y síntomas que se observan durante un episodio esquizofrénico agudo, como alucinaciones y delirios.

Durante el período de tratamiento de doce meses se notificaron diez psicosis, dos de las cuales se registraron como EAG y una se consideró que podía estar relacionada con la medicación de heroína. Esta última, registrada como potencialmente mortal dado que el paciente estaba deambulando entre el tráfico en estado de confusión, se ha debatido con anterioridad en este párrafo.

### *Convulsiones*

Una convulsión (ataque epiléptico) era aquella que tiene lugar (1) en caso de una convulsión tonicoclónica generalizada o estado epiléptico que cumple los criterios que se aplican habitualmente en el tratamiento de la epilepsia, y (2) en caso de un ataque epileptiforme que incluye todo otro tipo de convulsión con contracciones y disminución del

estado de conciencia que no cumple los criterios mencionados en el apartado (1).

Se notificaron un total de diez convulsiones (ataques epilépticos) en ocho pacientes. Las cuatro convulsiones del grupo de tratamiento A se dieron en tres pacientes (uno de ellos notificó dos convulsiones). En el grupo de tratamiento B un paciente sufrió dos convulsiones. Por último, las cuatro convulsiones del grupo C tuvieron lugar en cuatro pacientes. Ninguna de las convulsiones (ataques epilépticos) se clasificó como grave. Además, no se consideró que ninguna de ellas estuviera relacionada con la medicación de heroína.

#### 8B.4 EAG, sobredosis por drogas, psicosis y convulsiones después de la interrupción del tratamiento con prescripción conjunta de heroína

Como se ha mencionado anteriormente en el capítulo 5B, un total de 80 pacientes finalizaron el tratamiento con prescripción conjunta de heroína inhalada durante 12 meses y 82 el tratamiento con prescripción conjunta de heroína durante seis meses. En este grupo en el que 162 pacientes finalizaron el tratamiento, seis de los EAG se documentaron durante los dos meses posteriores a la interrupción de dicho tratamiento, de los cuales uno tuvo lugar en el grupo B y cinco en el grupo C. Los seis EAG ocurrieron en cinco sujetos (un mismo paciente sufrió dos de ellos).

Los seis EAG se clasificaron de ingreso en un hospital en cinco casos y como evento potencialmente mortal en uno de los casos. El paciente que sufrió el evento potencialmente mortal fue empujado desde la plataforma de una estación de metro y cayó en las vías del tren. El paciente sufrió una conmoción cerebral y perdió la conciencia durante un minuto. Antes de que ocurriera dicho evento el paciente había consumido heroína, cocaína y alcohol. Ninguno de los EAG de esta fase del estudio se relacionó con la (interrupción de) la medicación de heroína.

Entre los 162 pacientes que finalizaron el tratamiento en los grupos de tratamiento B y C combinados no se documentaron sobredosis o psicosis durante los dos meses posteriores a la interrupción del tratamiento con prescripción conjunta de heroína. Durante este período de tiempo se produjo una convulsión. Esta convulsión la sufrió un paciente del grupo de tratamiento C, fue considerada leve y no relacionada con la (interrupción de) la medicación de heroína.

- La incidencia de eventos adversos graves durante los 12 meses de tratamiento fue similar entre el grupo de tratamiento con prescripción conjunta de heroína y el de tratamiento con sólo metadona oral.
- Los 23 eventos adversos graves observados en los grupos con prescripción conjunta de heroína, de los cuales se consideró que ocho podían estar relacionados con la medicación del estudio, ocurrieron en un contexto de aproximadamente 95.000 dispensaciones de heroína.
- No se observaron eventos adversos graves que estuvieran relacionados con la interrupción del tratamiento con prescripción conjunta de heroína al final del período de tratamiento experimental.

PARTE IV

VIABILIDAD DE LA  
PRESCRIPCIÓN MÉDICA DE  
HEROÍNA

## Capítulo 9

### Orden público y seguridad

#### 9.1 Tema central de la evaluación

Como ya se ha mencionado en el párrafo 2.10.2, los eventos no deseados relacionados con el área del orden público, la controlabilidad y la seguridad pública, se definieron en términos similares a aquéllos relacionados con el área de la seguridad médica y se evaluaron, además, en función de su gravedad y relación causal con la ejecución del estudio. De acuerdo con el propósito del presente informe el período de observación utilizado para la evaluación de los eventos relacionados con el área del orden público y la seguridad se limitó, de forma similar a la evaluación de los EAG médicos, a los primeros doce meses posteriores a la aleatorización: la fase experimental de los ensayos. Asimismo, la evaluación se limitó a la población a la que iba dirigido el tratamiento del grupo experimental del ensayo con heroína inyectable (76 sujetos del grupo B) y del ensayo con heroína inhalada (236 sujetos de los grupos B y C).

Al igual que en el área de la seguridad médica, la incidencia de eventos relacionados con el área del orden público y la seguridad se evaluaron de forma independiente durante la fase experimental de doce meses de los ensayos y durante los dos meses posteriores a la interrupción del tratamiento con prescripción conjunta de heroína al final de la fase experimental. Esta última evaluación se limitó a los pacientes que habían recibido y finalizado el tratamiento experimental con prescripción conjunta de heroína (es decir, los pacientes que habían finalizado el tratamiento en el grupo B (ensayo con heroína inyectable) o en el grupo B y C (ensayo con heroína inhalada)).

#### 9.2 Eventos no atribuidos a pacientes considerados de forma individual

Durante el transcurso de los ensayos 28 de los eventos no se pudieron atribuir a ningún paciente en particular y, en consecuencia, a ninguno de los dos ensayos. De dichos eventos, 20 estuvieron relacionados con las quejas presentadas por los residentes de la zona del centro de tratamiento, mientras que ocho tuvieron lugar en la unidad de tratamiento. Los 20 eventos observados en los alrededores del centro de tratamiento incluyeron el consumo de drogas ilegales en el vecindario (cinco eventos), la presencia de sujetos durmiendo y orinando en la vía pública (tres eventos), (intentos de) robo (cuatro eventos), sujetos deambulando por la vía pública (seis eventos), la destrucción deliberada de neumáticos de coches (un evento) y una combinación de consumo de drogas ilegales y robo de coche (un evento).

Los ocho eventos que tuvieron lugar en el centro del tratamiento estaban vinculados con seis casos relacionados con pequeñas irregularidades en los formularios de responsabilidad ante las drogas (heroína), la desaparición de la llave de la puerta principal del centro de tratamiento que posteriormente resultó que uno de los miembros del personal se la había llevado a casa por error (un evento), y de dinero de un armario cerrado con llave del centro de tratamiento (un evento).



La gravedad de los eventos que no se pudieron atribuir a ningún paciente en particular, se calificó como leve en la mayoría de los casos (13 eventos). Seis eventos fueron calificados como moderados y tres como graves. Se desconoce la gravedad de los seis eventos restantes.

### 9.3 Eventos del ensayo con heroína inyectable

#### *Eventos observados durante la fase experimental del estudio de doce meses*

Durante la fase experimental del estudio de doce meses ocurrieron un total de 56 eventos entre los 76 pacientes del grupo de tratamiento con prescripción conjunta de heroína del ensayo con heroína inyectable. Dichos 56 eventos se atribuyeron a un total de 28 pacientes. Por tanto, aproximadamente un tercio de los pacientes del grupo B de la población a la que iba dirigido el tratamiento se había visto implicado en al menos un evento relacionado con el área del orden público y la seguridad. De los 56 eventos, 15 se definieron como (intento de) hacer contrabando con la medicación de heroína fuera del centro de tratamiento, 12 implicaron amenazas o agresiones verbales y ocho agresiones físicas, 10 estuvieron relacionados con el consumo de drogas ilegales o prohibidas y/o tráfico de drogas, y 11 estuvieron relacionados con infracciones de otras normas internas del centro.

En total, nueve de los 56 eventos (atribuidos a seis pacientes) del ensayo con heroína inyectable tuvieron lugar fuera del centro. Entre ellos se incluyen, por ejemplo, la presencia de un participante durmiendo en la acera de enfrente del centro de tratamiento, de un participante mendigando, disturbios del orden público, y de participantes fumando hachís en la zona de la unidad de tratamiento. Uno de los nueve eventos se consideró grave, cuatro se clasificaron como moderados y cuatro como leves.

La Tabla 25 ofrece un resumen de la gravedad de los eventos relacionados con el área del orden público, la seguridad y su relación causal con la ejecución del estudio. Del total de 56 eventos, siete no estuvieron relacionados con la ejecución del estudio, seis fueron evaluados como posiblemente relacionados, tres como probablemente relacionados y 34 como definitivamente relacionados. En el caso de los seis eventos restantes no se pudo establecer una relación con la ejecución del estudio (véase la Tabla 25).

Tabla 25. Relación entre los eventos relacionados con el área del orden público y la seguridad y la ejecución del estudio durante la fase experimental del ensayo (heroína inyectable)

<i>Relación con la administración de heroína</i>	<i>n° EGAs</i>
Sin relación	31
Posiblemente relacionado - perforación de pulmones (ingreso en hospital; grupo B) - exceso de COPD (ingreso en hospital; grupo C) - neumonía (ingreso en hospital; grupo B) - psicosis, por consumo combinado de heroína y cocaína riesgo de muerte; grupo B) - íleo mecánico (ingreso en hospital; grupo B) - intoxicación por drogas riesgo de muerte; grupo B)	1 1 1 1 1 1
Probablemente relacionado - sobredosis de droga (ingreso en hospital; grupo B)	1
Definitivamente relacionados - accidente de auto bajo efectos de opiáceos y benzodiazepina (ingreso hospital; grupo B)	1
Desconocido	1
Total	40

Los cuatro eventos clasificados como graves y que se consideraron que podían estar relacionados con la ejecución del estudio concernían a un caso de agresión verbal (definitivamente relacionado con el estudio), un caso de agresión física (definitivamente relacionado), un caso de infracciones reincidentes de las normas internas (posiblemente relacionado) y un intento de contrabando de heroína fuera del centro de tratamiento (posiblemente relacionado). Aunque la cantidad de heroína en cuestión fue inferior a la dosis diaria total del paciente, este último evento se clasificó como grave dado que el sujeto perdió el control al ser acusado de intentar hacer contrabando de heroína fuera del centro de tratamiento.

Con respecto al resto de intentos de hacer contrabando de heroína fuera del centro de tratamiento, la gravedad de otro de los eventos se clasificó como moderada. Los 13 intentos restantes de hacer contrabando de heroína se consideraron leves. En todos los casos la cantidad de heroína con la que se pretendía hacer contrabando fue inferior al total de la dosis diaria del participante (véase el párrafo 2.10.2).

#### *Eventos observados durante los dos meses posteriores a la interrupción del tratamiento con heroína*

Un total de 55 pacientes finalizaron el tratamiento con prescripción conjunta de heroína inyectable de 12 meses. Durante los dos meses posteriores a la interrupción de dicho tratamiento tuvo lugar un evento relacionado con el área del orden público y la seguridad. Este evento estuvo relacionado con un intento de hacer contrabando con una pequeña cantidad de heroína (inferior a la dosis diaria de un sujeto) fuera de la unidad de tratamiento. El evento se clasificó como leve y se consideró como definitivamente relacionado con la ejecución del estudio. En el ensayo con heroína inyectable no tuvo lugar

ningún evento fuera de la unidad de tratamiento durante los dos meses posteriores a la interrupción del tratamiento con heroína.

#### 9.4 Eventos observados en el ensayo con heroína inhalada

##### *Eventos observados durante la fase del estudio experimental de doce meses*

En el ensayo con prescripción conjunta de heroína inhalada ocurrieron un total de 135 eventos entre los 236 pacientes de los grupos de tratamiento con prescripción conjunta de heroína B y C combinados. En dichos 135 eventos se vieron involucrados un total de 81 pacientes (véase la Tabla 26). Por tanto, de forma similar a lo que ocurriera con el ensayo con heroína inyectable, aproximadamente un tercio de los pacientes de la población a la que iba dirigido el tratamiento de los grupos B y C había estado involucrado en al menos un evento relacionado con el área del orden público y la seguridad.

Tabla 26. Eventos relacionados con el área del orden público y la seguridad durante la fase experimental del ensayo (heroína inhalada)

<i>Grupo de tratamiento</i>	<i>nº Eventos</i>	<i>nº Pacientes con evento(s)</i>
B (n = 117)	89	50
C (n = 119)	46	31
Total (n = 236)	135	81

De los 135 eventos, 35 estuvieron relacionados con (intentos de) hacer contrabando con la medicación de heroína fuera del centro de tratamiento, 33 implicaron amenazas o agresiones verbales, 18 agresiones físicas, 28 estuvieron relacionados con el consumo de drogas ilegales o prohibidas y/o tráfico de drogas, y 21 estuvieron relacionados con infracciones de otras normas internas.

En total, 19 de los 135 eventos (atribuidos a 17 pacientes) del ensayo con heroína inhalada tuvieron lugar fuera del centro. Entre estos se incluían, por ejemplo, el consumo de cocaína en la misma zona de la unidad de tratamiento, el fumar heroína ilegal en el tranvía, la venta de drogas fuera de la unidad de tratamiento y las discusiones de los participantes en frente de la unidad. Ninguno de los 19 eventos fue considerado como grave, nueve fueron clasificados como moderados y 10 como leves.

Con respecto a la relación causal entre el evento y la ejecución del estudio, se consideró que 18 de los 135 eventos no estaban relacionados con el estudio, 23 estaban posiblemente relacionados, siete probablemente relacionados y 79 definitivamente relacionados. No se pudo establecer una relación con la ejecución del estudio en ocho de los eventos (véase la Tabla 27).

Los 12 eventos clasificados como graves y posiblemente relacionados con la ejecución del estudio estaban relacionados con un caso de consumo y/o tráfico de drogas ilegales (posiblemente relacionado con el estudio), ocho casos de agresión verbal (dos posiblemente

relacionados, uno probablemente relacionado y cinco definitivamente relacionados), y tres casos de agresión física (todos posiblemente relacionados).

Tabla 27. Relación entre los eventos relativos al área del orden público y la seguridad y la ejecución del estudio durante la fase experimental del ensayo (heroína inhalada)

<i>Relación con el estudio</i>	<i>Leve</i>	<i>Moderada</i>	<i>Grave</i>	<i>Total</i>
Sin relación	10	5	3	18
Posiblemente relacionados	10	7	6	23
Probablemente relacionados	6	0	1	7
Definitivamente relacionados	59	15	5	79
Relación desconocida	7	1	0	8
Total	92	28	15	135

Con respecto a los intentos (35) de hacer contrabando de heroína fuera del centro de tratamiento, ninguno de ellos se consideró grave. La gravedad de los cinco intentos fue calificada como moderada. Los 30 intentos restantes de hacer contrabando de heroína se consideraron como leves. En la totalidad de los casos, la cantidad de heroína de los intentos fue inferior al total de la dosis diaria del participante (véase el párrafo 2.10.2).

*Eventos observados durante los dos meses posteriores a la interrupción del tratamiento con heroína*

En el ensayo con prescripción conjunta de heroína inhalada, un total de 80 pacientes finalizaron el tratamiento con prescripción conjunta de heroína de doce meses y un total de 82 el tratamiento con prescripción conjunta de heroína de seis meses. En este grupo de 162 pacientes que finalizaron el tratamiento, se registraron cinco eventos relacionados con el área del orden público y la seguridad. Tres de estos eventos, todos ellos relacionados con agresiones físicas, fueron clasificados como graves (dos posiblemente relacionados y uno probablemente relacionado con el estudio). Los dos eventos restantes se clasificaron como leves. En el ensayo con heroína inhalada dos de los eventos observados durante los dos meses posteriores a la interrupción del tratamiento con heroína tuvieron lugar fuera de la unidad de tratamiento.

*Contexto de los eventos relacionados con el área del orden público y la seguridad observados en ambos ensayos*

En ambos ensayos combinados, el número total de 191 eventos registrados en el área del orden público y la seguridad (de los cuales se consideró que 152 estaban al menos posiblemente relacionados con la ejecución del estudio) relativos a 109 sujetos, y los 28 eventos que no se pudieron atribuir a ningún participante en particular del estudio, tuvieron lugar en un contexto en el que se había dispensado un número aproximado de 140.000 prescripciones de heroína.

- En ambos ensayos combinados, un total de 16 eventos relativos al área del orden público y la seguridad observados durante el período experimental de 12 meses fueron considerados graves y al menos posiblemente relacionados con la ejecución del estudio. Durante los dos meses posteriores a la interrupción del tratamiento con heroína, tres eventos fueron clasificados como graves y al menos posiblemente relacionados con la ejecución del estudio.
- Los eventos graves y al menos posiblemente relacionados con el estudio deben considerarse en un contexto de aproximadamente 140.000 dispensaciones de heroína a más de 300 pacientes.
- Cuatro eventos de orden público graves tuvieron lugar en la misma zona de la unidad de tratamiento.
- Dada la naturaleza de los eventos graves, la prescripción médica conjunta de heroína no creó problemas de orden público o de seguridad ni en la unidad de tratamiento ni en el vecindario.

## Capítulo 10

### Dermatitis de contacto

En el transcurso del estudio el CCBH recibió indicaciones de distintos centros de tratamiento de que algunos miembros del personal de las unidades de tratamiento (en particular los enfermeros que dispensaban la heroína a los pacientes) habían desarrollado una dermatitis de contacto, posiblemente debido al contacto de la piel con la base de heroína. Las exploraciones *in situ* iniciales acerca de la incidencia de dermatitis de contacto y de los procedimientos utilizados para dispensar la heroína inhalada indicaron que las reacciones alérgicas cutáneas observadas podían deberse a la presencia de pequeñas cantidades de base de heroína en el exterior de las cápsulas de los medicamentos, las cuales servían de “paquete farmacéutico” de la base de heroína en polvo durante los primeros años del estudio. Los enfermeros de algunas unidades de tratamiento se encargaban de preparar la medicación del estudio para la posterior autoadministración por vía inhalada de los pacientes, abriendo ellos mismos las cápsulas y vaciando el contenido en un envase de medición de medicamentos. Es probable que durante este procedimiento entraran en contacto con pequeñas cantidades de base de heroína.

En el transcurso del año 2001 las cápsulas fueron sustituidas por sobrecitos que servían como “paquete farmacéutico” de la base de heroína en todas las unidades de tratamiento. De forma paralela a la introducción de los sobrecitos, el CCBH desarrolló e implementó el procedimiento denominado “sin contacto” con el propósito de minimizar el contacto de la piel con la base de heroína. De acuerdo con este procedimiento “sin contacto”, el enfermero entregaba el sobrecito cerrado al paciente y, una vez que el paciente se había autoadministrado la base de heroína, éste debía depositar todo el material utilizado para la inhalación (incluyendo el sobrecito vacío, el papel de aluminio y el tubito) en una bolsita de plástico que más tarde se sellaba con un cierre de plástico.

Además del procedimiento “sin contacto”, se prestó especial atención al equipo de ventilación que se utilizó para crear presión de aire negativa en la sala de administración de la heroína inhalada con objeto de evitar que el personal del tratamiento inhalara de forma pasiva los vapores de la heroína. En algunas unidades de tratamiento se tuvo que reajustar el equipo de ventilación.

Tras la introducción del procedimiento “sin contacto” y la sustitución de las cápsulas por los sobrecitos, la incidencia de dermatitis de contacto disminuyó. Para recabar mayor información acerca de la incidencia y gravedad de la dermatitis de contacto entre el personal y los pacientes del tratamiento, en la actualidad se está llevando a cabo un estudio complementario.

## Capítulo 11

### Costes de la prescripción médica conjunta de heroína

En la actualidad los tratamientos no sólo se evalúan en términos de eficacia y seguridad, sino también en términos de costes y efectos. Para la prescripción médica conjunta de heroína a adictos a la heroína es conveniente llevar a cabo una evaluación de costes y efectos. Al igual que otros tratamientos médicos innovadores, la prescripción conjunta de heroína supone inicialmente unos costes altos, los cuales pueden verse compensados mediante una reducción de los costes externos al enfoque del tratamiento inicial. Además, de forma similar a otros tratamientos, se deben evaluar los costes del tratamiento en función de la salud física y mental y los beneficios sociales de todos los pacientes involucrados.

En este capítulo se presentan los resultados del análisis financiero de los costes del tratamiento. Esta primera evaluación económica se centró en los costes médicos directos del tratamiento. La posible reducción de los costes, como resultado de la prescripción médica conjunta de heroína, y la investigación del balance entre los costes y los efectos serán materia de futuros informes.

Las estimaciones del análisis se basaron en los costes de tres centros de tratamiento. En cada centro de tratamiento se llevaron a cabo entrevistas con el médico y el gestor financiero. Aunque los tres centros de tratamiento variaban con respecto al número de pacientes, las estimaciones se basaron en la capacidad de personal requerida para proporcionar tratamiento al mayor número de pacientes posible.

La relación entre el número de pacientes y los costes varía entre los diferentes tipos de costes. Por ejemplo, mientras que los costes de la medicación experimental (la heroína) guardan una enorme relación con el número de pacientes de un centro de tratamiento, los costes relativos a la seguridad no guardan apenas relación con el número de pacientes. En consecuencia, los costes por paciente dependen del tamaño del centro de tratamiento. Con objeto de establecer la relación entre los costes y el tamaño de la unidad de tratamiento, se estimaron los costes diarios de un centro de tratamiento con capacidad para 25, 50 y 75 pacientes. Para realizar los cálculos se estableció una distinción entre los costes de personal y los de material. Los costes indirectos, cobrados por la organización a la que pertenecía el centro de tratamiento, se excluyeron del análisis.

#### *Costes de personal*

La Tabla 28 ofrece un resumen de las estimaciones de la totalidad de los costes médicos directos que se incluyeron en el análisis. Los costes de personal incluyen la coordinación y administración, el personal médico, el personal de seguridad y el farmacéutico local del proyecto.

En función del centro de tratamiento, era el médico u otro especialista el responsable de la coordinación del proyecto. Se estimó que para la coordinación del proyecto era necesario un coordinador empleado a 0,5 tiempo completo en un centro con 25 pacientes, a 0,75 tiempo completo en una unidad con 50 pacientes y a 1,0 tiempo completo en una unidad con 75 pacientes. Como se muestra en la Tabla 28, estas equivalencias a tiempo completo corresponden a una estimación de 25.000, 37.500 y 50.000 euros por unidad de tratamiento y año, respectivamente. De manera similar, se estimó que la administración del proyecto involucraría a un administrador empleado a 0,5 tiempo

completo (12.500 euros), a 0,75 tiempo completo (18.750 euros) y a 1,0 tiempo completo (25.000 euros), respectivamente.

Los costes estimados del médico del centro de tratamiento se basaron en una ocupación de 16 horas semanales para una unidad con 25 pacientes, de 24 horas semanales para una unidad con 50 pacientes y de 32 horas semanales para una unidad con 75 pacientes. Se estimó que los costes ascendían a 22.000, 33.000 y 44.000 euros, respectivamente.

Tabla 28. Estimación de los costes de la prescripción médica de heroína por año y unidad de tratamiento

	<i>Costes por año (en €)</i>		
	<i>Unidad de 25 pacientes</i>	<i>Unidad de 50 pacientes</i>	<i>Unidad de 75 pacientes</i>
<b>Costes de personal:</b>			
<i>Coordinación del proyecto</i>	25.000	37.500	50.000
<i>Médicos</i>	22.000	33.000	44.000
<i>Enfermeros-as</i>	210.000	315.000	315.000
<i>Admin. Proyecto</i>	12.500	18.750	25.000
<i>Seguridad</i>	90.000	110.000	130.000
<i>Farmacéutico-a</i>	5.718	5.718	5.718
<b>Sub-total</b>	<b>365.218</b>	<b>519.968</b>	<b>569.718</b>
<i>Prestaciones sociales</i>	113.217	161.190	176.612
<i>Bajas de enfermedad</i>	21.913	31.198	34.183
<b>Sub-total</b>	<b>500.348</b>	<b>712.356</b>	<b>780.513</b>
<b>Coste de materiales:</b>			
<i>amortización acondicionamiento</i>	28.000	37.000	46.000
<i>Otras inversiones</i>	6.000	7.500	9.000
<i>Alquileres</i>	45.000	60.000	75.000
<i>Limpieza</i>	6.000	8.000	10.000
<i>Energía, calefacción</i>	7.500	10.000	12.500
<i>Mantenimiento</i>	12.000	16.000	20.000
<b>Sub-total</b>	<b>104.500</b>	<b>138.500</b>	<b>172.500</b>
<b>Materiales para el tratamiento</b>			
<i>Heroína</i>	45.000	90.000	135.000
<i>Otros suministros médicos</i>	20.000	40.000	60.000
<b>Sub-total</b>	<b>65.000</b>	<b>130.000</b>	<b>195.000</b>
<b>Costes totales</b>	<b>669.848</b>	<b>980.856</b>	<b>1.148.013</b>
<i>Costes totales por paciente</i>	26.794	19.617	15.307

Basándose en la existencia mínima de dos enfermeros durante las horas de funcionamiento de un centro de tratamiento con un horario de 7:30 a.m. a 8:30 p.m. y teniendo en cuenta



fin de semana, permisos/vacaciones y bajas por enfermedad, son necesarios un mínimo de siete enfermeros a tiempo completo incluso en un centro de tratamiento pequeño. Se anticipó que la existencia de dos enfermeros durante las horas de funcionamiento sería suficiente para centros de tratamiento con una capacidad máxima de 40 pacientes al día. Se anticipó también que en un centro con más de 40 pacientes serían necesarios tres enfermeros en lugar de dos. En ese caso, el número total de enfermeros a tiempo completo aumentaría de 7 a 10,5 enfermeros. Se estimó que los costes anuales del personal de enfermería, teniendo en cuenta la existencia de dos enfermeros con mayores responsabilidades y, en consecuencia, con sueldos más altos, serían de 210.000 euros para una unidad con 25 pacientes, y 315.000 euros tanto para una unidad con 50 pacientes como para una unidad con 75 pacientes.

El personal de seguridad estaba presente en todo momento durante las horas de funcionamiento de los centros de tratamiento. Como se ha mencionado con anterioridad, los costes relativos al personal de seguridad apenas guardaron relación con el tamaño del centro de tratamiento. Se estimó que los costes ascendían a 90.000, 110.000 y 130.000 euros para una unidad con 25, 50 y 75 pacientes, respectivamente.

Se estimó que los costes del farmacéutico local ascendían a 5.718 euros al año, independientemente del número de pacientes del centro de tratamiento.

Dichos costes de personal aumentaron con prestaciones del 31% y bajas por enfermedad del 6%. Además, se reservaron anualmente 1.500 euros por enfermero y médico en concepto de costes de contratación.

#### *Costes de materiales*

Los centros de tratamiento tuvieron que modificarse para adaptar los edificios a las necesidades del estudio, para lo cual fue necesario realizar obras de reconstrucción. Por ejemplo, el edificio debía disponer de una sala de espera para los pacientes, salas independientes para la inyección e inhalación de la heroína, cada una con necesidades técnicas específicas, salas para el personal y salas con un sistema de seguridad especial para el almacenamiento de la medicación. Los costes por reconstrucción variaban considerablemente entre los centros de tratamiento, oscilando de 300.000 a 1.500.000 euros dependiendo del estado y las características de la infraestructura existente. El promedio de los costes de reconstrucción fue de 1.500 euros por m<sup>2</sup>. Se estimó que una unidad de tratamiento para 25 pacientes requería una extensión aproximada de 300 m<sup>2</sup>. En el caso de unidades para 50 y 75 pacientes eran necesarios 400 y 500 m<sup>2</sup>, respectivamente. Considerando un período de amortización de 30 años e incluyendo los intereses, se estimó que los costes anuales de reconstrucción ascendían a 28.000 euros para una unidad de 25 pacientes, a 37.000 para una unidad de 50 pacientes y a 46.000 para una unidad de 75 pacientes.

Otras inversiones necesarias concernían al inventario, y al hardware y software informático. Se estimó que los costes totales de dichas inversiones ascendían a 50.000, 60.000 y 70.000 euros para una unidad de 25, 50 y 75 pacientes, respectivamente. Para dichas inversiones se utilizó un período de amortización de 10 años. Basándose en este período de amortización e incluyendo los intereses, se estimó que los costes anuales ascendían a 6.000, 7.500 y 9.000 euros para una unidad de 25, 50 y 75 pacientes, respectivamente.

Entre los costes adicionales, los cuales guardan una estrecha relación con el tamaño

del centro de tratamiento, se incluyeron los gastos de alquiler, limpieza, luz y mantenimiento. Se estimó que los costes anuales de alquiler ascendían a 150 euros por m<sup>2</sup> (es decir, 45.000 euros para una unidad de tratamiento de 25 pacientes y un área de 300 m<sup>2</sup>). Se estimó que los costes anuales de limpieza ascendían a 20 euros por m<sup>2</sup>, de luz a 25 euros por m<sup>2</sup> y de mantenimiento a 40 euros por m<sup>2</sup>.

#### *Costes de material relacionados con el paciente*

Entre los costes de material relacionados con el paciente se incluían los de la medicación experimental, heroína, y los del material médico (p. ej., suministros médicos, desinfectantes y jeringuillas). Los costes de heroína se estimaron en función de un promedio de dosis diaria de 500 mg por paciente, una adherencia al tratamiento del 100% (es decir, tres prescripciones diarias durante 365 días), e incluían los costes de la medicación y, para los pacientes de heroína inhalada, los sobrecitos (véase el párrafo 2.8.3). En función de dichos supuestos (es decir, un total de 185 gramos de heroína por paciente al año y 1.100 sobrecitos por paciente al año), el coste de heroína total ascendía a aproximadamente 1.750 euros anuales por paciente de heroína inhalada. Para los pacientes de heroína inyectada se utilizaron los mismos supuestos con respecto a la dosis y a la adherencia al tratamiento. Además se incorporó al cálculo una pérdida de un 10% de la medicación de heroína al final de cada jornada de tratamiento debido al uso de ampollas de dosis múltiples (véase el párrafo 2.8.3). Los costes de las jeringuillas y otros materiales necesarios para la inyección se excluyeron del cálculo, dado que fueron incorporados en la categoría de “otros suministros médicos” (véase la Tabla 28). En función de dichos supuestos (es decir, un total de 205 gramos de heroína por paciente al año y 68 ampollas de dosis múltiples –cada una de tres gramos de heroína– por paciente al año), los costes totales de heroína ascendían a aproximadamente 2.000 euros anuales por paciente de heroína inyectada. En la Tabla 28 los costes notificados se basan en un promedio de 1.800 euros anuales por paciente debido al número superior de pacientes de heroína inhalada que de heroína inyectada en todas las unidades de tratamiento. En consecuencia, se estimó que los costes anuales de heroína por centro de tratamiento ascendían a 45.000 euros por unidad de 25 pacientes, a 90.000 por unidad de 50 pacientes y a 135.000 por unidad de 75 pacientes.

Se estimó que los costes del resto del material médico (jeringuillas, desinfectantes, etc., para los pacientes de heroína inyectada, y el papel de aluminio, los tubitos, etc., para los de heroína inhalada) ascendían a 800 euros anuales por paciente, lo que tiene como resultado una estimación de costes anuales de 20.000, 40.000 y 60.000 euros por cada centro de tratamiento de 25, 50 y 75 pacientes, respectivamente.

En total se estimó que los costes de personal, material y los costes de materiales relacionados con los pacientes ascendían a 669.848 euros por unidad de 25 pacientes, a 980.856 por unidad de 50 pacientes y a 1.148.013 por unidad de 75 pacientes. En consecuencia, se estimó que los costes anuales por paciente ascendían a 26.794 euros por cada unidad de 25 pacientes, a 19.617 por cada unidad de 50 pacientes y a 15.307 por cada unidad de 75 pacientes.

- Los costes de la prescripción médica de heroína dependen del tipo de ejecución del tratamiento. Se estimó que los costes por paciente y año de tratamiento ascendían aproximadamente a 27.000 euros para una unidad con capacidad para 25 pacientes, a 20.000 para una unidad con capacidad para 50 pacientes y a 15.000 para una unidad con capacidad para 75 pacientes.
- En los presentes ensayos la mayoría de las unidades de tratamiento tenían una capacidad diaria de 50 a 75 pacientes.

## PARTE V

# CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES

## Capítulo 12

### Conclusiones

En este capítulo se resumen y debaten las conclusiones principales del estudio, las cuales se basan en los datos de los ensayos expuestos en los capítulos anteriores, es decir, dos ensayos clínicos aleatorizados en los que se comparan los resultados de un tratamiento durante 12 meses basado en la prescripción médica de metadona administrada por vía oral junto con heroína inyectada o inhalada, con un tratamiento también de doce meses basado en la prescripción médica de sólo metadona administrada por vía oral. Los objetivos del estudio fueron comprobar la eficacia y seguridad de la prescripción conjunta de heroína en una población de pacientes dependientes crónicos de heroína que recibían tratamiento con metadona y eran resistentes a los tratamientos, y los efectos de una interrupción planificada de la prescripción médica conjunta de heroína en dicha población.

#### Conclusión 1.

El estudio se ejecutó y analizó con éxito.

Esta conclusión pone de manifiesto que los datos presentados en los capítulos anteriores son el resultado de un proceso de reclutamiento satisfactorio, unos firmes procedimientos de estudio desde el punto de vista metodológico y unas sólidas estrategias de análisis en términos estadísticos.

El éxito del proceso de reclutamiento queda demostrado por el número de pacientes incluidos en el estudio (inyección n=174, dividido en dos secciones de estudio; inhalación: n=375, dividido en tres secciones de estudio), el alto porcentaje de pacientes aptos aleatorizados e incluidos en la población a la que iba dirigido el tratamiento (>85%) y la dependencia crónica de la heroína y resistencia a los tratamientos de la población del estudio (promedio de edad de 39 años; promedio de consumo de heroína de 16 años; promedio de consumo de metadona de 12 años; altos niveles de disfunciones físicas, mentales y sociales). Un alto porcentaje de la población del estudio (>90%) había consumido grandes cantidades de cocaína durante muchos años. En esta población la cocaína se inhalaba (base de cocaína) o se consumía por vía intravenosa y, en raras ocasiones, se esnifaba. Los resultados demuestran que fue posible reclutar un número suficiente de pacientes de la población meta.

Se debe tener en cuenta que no se pudo reclutar el número suficiente de pacientes de heroína por vía inyectada, como vía de administración predominante, para el ensayo con tres secciones de tratamiento. Durante la última década el consumo de drogas por vía intravenosa se ha convertido en una forma de consumo muy poco frecuente (un 15% aproximadamente) y una parte cada vez más numerosa de la población que consume drogas ahora lo hace por vía inhalada.

La calidad metodológica del estudio queda demostrada por la exitosa aleatorización de los pacientes y el alto índice de adherencia a la totalidad de las evaluaciones de seguimiento. El procedimiento de aleatorización fue realizado de manera eficaz por una organización de investigación contratada para este fin y que trabajaba de forma independiente del personal y el equipo de investigación del tratamiento. La aleatorización tuvo como resultado grupos de tratamiento cuyas características iniciales eran similares. La adherencia durante la evaluación de resultados principal realizada 12 meses después de la aleatorización fue de

un 91% en el grupo de tratamiento con sólo metadona oral durante 12 meses (A), un 96% en el grupo con prescripción conjunta de heroína durante 12 meses (B) y un 94% en el grupo con prescripción conjunta de heroína durante 6 meses (C). La totalidad de estos logros descartan la posibilidad de que la selección se realizase de forma subjetiva y de que esa posible parcialidad en la selección pusiera en riesgo la validez interna de los resultados.

Sin embargo, no se pudo excluir del todo una posible parcialidad de la información. Por los motivos descritos en el capítulo 3 del presente informe, no se pudo disponer de un diseño ciego o de doble ciego. Además, todos los parámetros de resultados se basaron en los datos de los autoinformes. Sin embargo, la documentación de la investigación indica que los datos de autoinformes recopilados por los investigadores son por lo general verdaderos, fiables y válidos siempre que se garantice la confidencialidad y no existan sanciones asociadas al contenido de las respuestas (p. ej., Rounsaville, 1993). En el presente estudio los datos de todos los parámetros de resultados principales fueron recopilados por colaboradores de investigación independientes del personal del tratamiento y que habían recibido una amplia formación en el manejo de los instrumentos de evaluación. Además, la validación de los datos de autoinformes sobre los cargos policiales, al compararse con los registros policiales, y la validación de los datos de autoinformes sobre el consumo de cocaína ilegal, al compararse con los datos de los análisis de orina, indicaron que los datos de los autoinformes del presente estudio coincidían en buena medida con las evaluaciones objetivas. No se advirtió una falta de información sistemática con respecto a los cargos policiales, si bien se advirtió cierta falta de información sistemática con respecto al consumo de cocaína. De hecho, en el ensayo con heroína por vía inhalada, la falta de información sobre el consumo de cocaína del grupo experimental (B) fue significativamente superior a la del grupo control (A).

Con objeto de investigar la influencia de una posible parcialidad de la información debido a las diferencias por falta de información acerca del consumo de drogas ilegales en los resultados principales del estudio, se llevó a cabo un análisis complementario en el que se eliminó el componente relativo al consumo de drogas ilegales del índice de resultados principal. Los resultados de dicho análisis fueron similares a los obtenidos mediante el índice de resultados principal estándar, lo que indica que no se puede atribuir a las diferencias por falta de información los efectos positivos observados de la prescripción médica de heroína. Todos estos procedimientos, observaciones y análisis complementarios parecen descartar la posibilidad de que la información no fuese fiable y que por lo tanto pusiera en riesgo la validez interna de los resultados del estudio.

Existe un asunto metodológico final relativo a la diferencia entre los escenarios de tratamiento de las distintas condiciones de tratamiento. La prescripción y dispensación de metadona tuvo lugar en centros de tratamiento existentes y se realizó a través del personal de tratamiento existente, mientras que la prescripción de metadona y heroína combinadas tuvo lugar en los nuevos centros establecidos cuyo personal fue especialmente seleccionado para dicho fin. Como consecuencia, no se puede descartar por completo que las diferencias entre los centros y el personal de tratamiento sean en parte responsables de las diferencias de respuesta observadas entre la condición del grupo control y el grupo experimental. Un importante aspecto relacionado con este asunto es la diferencia potencial en cuanto a la motivación del personal de tratamiento de los distintos centros, dándose un mayor grado de entusiasmo entre los miembros del personal de las unidades de dispensación de heroína. Se espera, no obstante, que dicha diferencia inicial en cuanto al entusiasmo manifestado por el personal de los centros desaparezca con el tiempo. Mediante un análisis que compara la

magnitud del efecto del primer período de reclutamiento (inicio: 1998) y el segundo período de reclutamiento (inicio: 2000) en Amsterdam y Rotterdam, no se observaron diferencias, lo que indica que los efectos de "Luna de miel" no pueden explicar las diferencias de respuesta observadas entre los grupos control y experimental.

En el presente estudio se aplicaron diferentes estrategias estadísticas con objeto de analizar la solidez de los resultados. A fin de explicar la ausencia de datos, se aplicó el procedimiento LOCF estándar y se tomó por escenario uno imaginario que contemplaba los peores resultados posibles. Además, se llevó a cabo un análisis de la población a la que iba dirigido el tratamiento y de los pacientes que lo habían finalizado. Se utilizaron diferentes variaciones del parámetro de resultados principal con objeto de analizar la estabilidad de los resultados entre los parámetros de resultados. El hecho de que los resultados de los diferentes análisis apuntaran en una misma dirección es indicativo de la validez de los resultados del presente estudio.

Los índices de finalización del tratamiento de 12 meses fueron bastante altos en ambas condiciones de tratamiento, aunque fueron en cierta medida superiores en las condiciones del grupo control (86%) que en las del grupo experimental (70%). Este último porcentaje es idéntico al de los índices de finalización del tratamiento de 12 meses del estudio suizo a gran escala acerca de la prescripción médica de heroína (Rehm et al., 2001).

En el presente estudio hubo varios motivos para no finalizar el tratamiento en las condiciones del grupo experimental. Algunos pacientes nunca participaron en el tratamiento experimental (7%); otros fueron expulsados del programa por incumplir reiteradamente las normas internas o por no poder seguir visitando el programa por haber sido encarcelados (11%); por último, algunos pacientes decidieron voluntariamente abandonar el programa (12%). Muchos de dichos pacientes permanecieron o volvieron al programa de mantenimiento con metadona. Por otro lado, en la condición del grupo control, los pacientes no tenían alternativa, dado que el tratamiento con metadona era ya su última opción de tratamiento. La diferencia en los índices de finalización del tratamiento entre las condiciones del grupo control y del grupo experimental se evaluó teniendo en cuenta estos antecedentes.

## Conclusión 2.

La prescripción conjunta y controlada de heroína a dependientes de heroína crónicos que reciben tratamiento con metadona y son resistentes a los tratamientos es más eficaz que la continuación del tratamiento con sólo metadona.

La conclusión principal del estudio es que el tratamiento con metadona y heroína fue más eficaz que el tratamiento con sólo metadona oral en una población de pacientes dependientes crónicos de heroína que recibían tratamiento con metadona y eran resistentes a los tratamientos, independientemente de la vía de administración, la población del análisis (población a la que iba dirigido el tratamiento; pacientes que habían finalizado el tratamiento), el parámetro de resultados utilizado después de 12 meses de la aleatorización (respuesta sobre el índice de resultados en múltiples áreas del tratamiento; respuesta continua sobre el índice de resultados en múltiples áreas del tratamiento; que ya no cumplían los umbrales de inclusión del ensayo) y el centro del estudio. En el parámetro de resultados principal, la magnitud del efecto correspondió a una diferencia de respuesta de un 25% entre los pacientes que se inyectaban la heroína del grupo control y el grupo

experimental (cociente de posibilidades=2,99) y de un 23% entre los pacientes que inhalaban la heroína (cociente de posibilidades=2,77). En una población de dependientes crónicos de la heroína que son resistentes a los tratamientos, una diferencia de respuesta al tratamiento superior a un 20% se considera, por lo general, bastante significativa. No se observaron diferencias significativas en cuanto a la magnitud del efecto entre los análisis de resultados a los 10 y a los 12 meses, lo que indica que los efectos de anticipación del grupo experimental durante la evaluación a los 12 meses no se pueden considerar responsables de los efectos observados a los 12 meses. Los datos revelan que se observaron efectos positivos similares en el resto de los Países Bajos y que tanto los que se inyectan como los que inhalan la heroína pueden beneficiarse de esta opción de tratamiento.

El CCBH concluye, por tanto, que se observó un efecto del tratamiento constante en los dos ensayos y en todos los centros de tratamiento, y que dicho efecto se debía atribuir a las diferencias en el tratamiento y/o el contexto de tratamiento, es decir, metadona y heroína conjuntamente, dispensada en las nuevas unidades de tratamiento establecidas de 0 a 21 veces por semana por los nuevos enfermeros reclutados, en comparación con el contexto de tratamiento con sólo metadona oral, dispensada de 2 a 7 veces por semana en las unidades de tratamiento ya existentes por enfermeros ya disponibles. Es obvio que la prescripción conjunta de heroína implicaba un mayor contacto entre los pacientes y el personal de tratamiento, y una cierta estructura diaria en cuanto a las horas de funcionamiento de la unidad de dispensación de heroína. Dichos factores de conducta del tratamiento experimental no se pueden separar de los efectos farmacológicos de la prescripción conjunta de heroína. Más aún, es importante subrayar que un gran número de pacientes del grupo control obtenían cantidades de heroína similares en el mercado ilegal. Es por tanto probable que los efectos observados de la prescripción conjunta de heroína estén estrechamente relacionados con los cambios de conducta asociados y resultantes de dicha prescripción conjunta de heroína, los cuales no podrían haberse manifestado en esta población de pacientes crónicos y resistentes a los tratamientos mediante la prescripción de sólo metadona oral. Se debe tener en cuenta que este efecto no parece ser producto exclusivo del entusiasmo inicial del nuevo personal de tratamiento reclutado dado que, como se ha mencionado anteriormente, la magnitud de los efectos del tratamiento en cohortes de pacientes consecutivas no disminuyó entre la primera y la segunda cohorte de pacientes.

Otro aspecto de debate es el índice de respuesta relativamente alto en los grupos control a los 12 meses (un 32% entre los que se inyectaban la heroína; un 25% entre los que la inhalaban), es decir, pacientes crónicos de metadona resistentes a tratamientos que continuaron el tratamiento de mantenimiento sin que resultase eficaz antes de los ensayos. Antes de debatir los motivos posibles de estos índices relativamente altos de respuesta en los grupos control, se debe considerar el hecho de que la respuesta de los grupos control fue generalmente menos integral, con un número relativamente bajo de pacientes que respondieron a múltiples áreas del tratamiento. Además, sólo un pequeño porcentaje de los pacientes de las condiciones del grupo control mejoraron hasta el punto de dejar de cumplir los umbrales de inclusión a los 12 meses (pacientes que se inyectaban: un 13%; pacientes que inhalaban: un 9%). Asimismo, el porcentaje de pacientes que respondieron de forma continua resultó ser bastante bajo en las condiciones del grupo control (pacientes que se inyectaban: un 18%; pacientes que inhalaban: un 9%), lo que indica que las mejoras estables fueron bastante escasas en las condiciones del grupo control.



Los posibles motivos de la respuesta de los grupos control son: la participación en un estudio con evaluaciones frecuentes, la vuelta al nivel de función promedio en una población seleccionada por su disfunción actual, y la selección del criterio de respuesta. El efecto de las distintas definiciones de respuesta se ha debatido con anterioridad y parece ser, al menos en parte, responsable del “efecto placebo” observado. El efecto de las frecuentes evaluaciones sobre la respuesta en las condiciones del grupo control es probablemente bastante pequeño dada la intensidad limitada de dichas evaluaciones (de 4 a 6 horas en un período de 12 meses). La selección de una población que es altamente disfuncional al inicio del estudio puede influir considerablemente en la incidencia de respuesta del grupo control. Sin embargo, en el presente estudio no se puede considerar la relativa contribución de estos diferentes mecanismos. Basándose en estas consideraciones, se concluye que el porcentaje de respuesta estable e integral en las condiciones del grupo control fue bastante limitado y que la población del estudio fue ciertamente resistente al tratamiento.

### Conclusión 3.

**La prescripción conjunta y controlada de heroína a dependientes de heroína crónicos que reciben tratamiento con metadona y son resistentes a los tratamientos arroja ventajas para la salud de relevancia clínica.**

Los resultados de ambos ensayos demostraron que la prescripción conjunta y controlada de heroína a pacientes crónicos de metadona resistentes a los tratamientos provocó mejoras en todas las áreas de resultados relativas a la salud: la salud física, el estado mental y la función social. El tratamiento experimental con metadona y heroína no sólo produjo un mayor número de pacientes que respondieron al tratamiento que el tratamiento del grupo control con sólo metadona oral, sino que también tuvo como resultado un mayor número de pacientes que respondieron a múltiples áreas del tratamiento, lo que indica una respuesta más integral en los grupos de tratamiento experimental. Además, los índices relativamente altos de pacientes que respondieron a múltiples áreas del tratamiento implican mejoras de relevancia clínica en al menos una de las áreas de resultados médicos (salud física o estado mental).

La relevancia clínica de los resultados del presente estudio queda demostrada por la magnitud de las mejoras en las diferentes áreas de resultados entre los pacientes que respondieron al tratamiento en las condiciones del grupo experimental. Considerados como grupo, estos pacientes que respondieron al tratamiento demostraron considerables mejoras en el área de la salud física y el estado mental, alcanzando puntuaciones promedio en la escala MAP-HSS y en el listado SCL-90 durante la evaluación realizada a los 12 meses muy similares a los de las muestras de la población general. Además, los pacientes que respondieron al tratamiento demostraron una considerable reducción en el número de actividades ilegales, una moderada mejora en cuanto a su integración social y una moderada reducción del consumo de cocaína. En este contexto se debe tener en cuenta que se observaron también considerables reducciones en el número de actividades ilegales entre los pacientes que no respondieron al tratamiento en las condiciones del grupo experimental, si bien, al contrario que en el caso de los pacientes que respondieron al tratamiento del grupo experimental, esta reducción no vino acompañada de ninguna otra ventaja para la salud. Asimismo, el estudio demostró que los porcentajes más altos de mejoras de

relevancia clínica de algunos pacientes en las condiciones del grupo experimental no se produjeron a expensas de un aumento en los porcentajes de deterioro de relevancia clínica en otros pacientes.

Por último, el estudio puso de manifiesto que el porcentaje de pacientes que había dejado de cumplir los umbrales de inclusión a los 12 meses en las condiciones del grupo experimental fue significativamente superior al observado en las condiciones del grupo control (pacientes que se inyectaban: un 33% frente a un 13% (diferencia de un 20%; cociente de posibilidades=3,3); pacientes que inhalaban: un 27% frente a un 9% (diferencia de un 17%; cociente de posibilidades=3,5). Se obtuvieron resultados similares al considerar la respuesta continua como criterio de resultados representativo de la estabilidad de las mejoras de salud logradas.

Todos estos resultados demuestran que los efectos de la prescripción conjunta de heroína no fueron temporales ni se limitaron a las mejoras en el área social o a la reducción de la delincuencia, sino que los efectos del tratamiento fueron a menudo estables e integrales, incluyendo las mejoras de relevancia clínica en el área social, así como en las áreas de la salud que han sido definidas con mayor exhaustividad: la salud física y el estado mental.

#### Conclusión 4.

Los efectos beneficiosos de la prescripción conjunta y controlada de heroína están relacionados con la continuación del tratamiento.

Ambos ensayos demostraron que los efectos del tratamiento con prescripción conjunta de heroína parecieron tener lugar en una fase muy temprana del proceso de tratamiento, es decir, durante los dos primeros meses del tratamiento. Al mismo tiempo, los datos demostraron un aumento del porcentaje de pacientes que respondieron al tratamiento y de la integridad del efecto que se observó hasta el final de la fase de tratamiento aleatorizado del estudio. Se observó que los que se inyectaban respondieron en cierto modo con mayor rapidez que los que inhalaban la heroína. Entre los pacientes que se inyectaban, el máximo efecto en términos del porcentaje de los que respondieron al tratamiento se alcanzó prácticamente a los dos meses, sin embargo la calidad de la respuesta (porcentaje de los que respondieron a múltiples áreas del tratamiento y porcentaje de los que respondieron y que habían dejado de cumplir los umbrales de inclusión) continuó mejorando durante el transcurso del tratamiento de 12 meses. Entre los que inhalaban, se apreció un aumento del porcentaje de los que respondieron al tratamiento durante el período de 12 meses de tratamiento, y se observó que la relativa contribución de los que respondieron a múltiples áreas del tratamiento a los 12 meses fue inferior (32%) a la observada entre los que se inyectaban (47%), lo que sugiere que el tratamiento continuado en esta población de pacientes que inhalaban la heroína pudo continuar mejorando la integridad del efecto del tratamiento.

Sin embargo, no se observaron diferencias significativas entre los que inhalaban la droga entre el tratamiento planificado de 12 meses con metadona y heroína y el de seis meses, ni con respecto al índice de respuesta ni en relación a la integridad de respuesta del tratamiento. Este resultado es coherente con las observaciones del ensayo clínico aleatorizado realizado entre 444 pacientes adictos a la heroína asignados bien al tratamiento de tres o seis meses en una comunidad terapéutica modificada (McCusker et al., 1996). En el presente estudio tampoco se asoció la duración planificada con ninguno de los

parámetros de resultados, pero sí se asoció una estancia más prolongada con las mejoras observadas en numerosos parámetros de resultados, como son el estado de ánimo y el consumo de drogas en la etapa de seguimiento.

Por último, el presente estudio demostró que la mayoría de los pacientes que respondieron al tratamiento en las condiciones del grupo experimental (81-87%) sufrieron un deterioro sustancial tras la interrupción de la prescripción de heroína. La gravedad de dicho deterioro queda demostrada por el hecho de que los promedios de puntuación obtenidos dos meses después de la interrupción de la prescripción conjunta de heroína volvieron a indicar los niveles de disfunción observados justo antes del inicio de la intervención.

Todos estos resultados, considerados en conjunto, sugieren que las ventajas de la prescripción conjunta y controlada de heroína del presente estudio a pacientes con adicción crónica a la heroína y resistentes a tratamientos estuvieron relacionadas con la continuación del tratamiento. Es importante subrayar que durante los ensayos no se permitieron diferencias en cuanto a la oferta de intervenciones psicosociales entre las condiciones de tratamiento. Ciertos pacientes de la condición del grupo experimental ya habían demostrado mejoras estables al comienzo del estudio, y las actividades adicionales de asesoramiento, psicoterapia o rehabilitación con dichos pacientes podrían haber evitado con éxito algunos de los graves deterioros sufridos tras la interrupción planificada de la prescripción conjunta de heroína. Se debe analizar esta posibilidad en observaciones clínicas futuras o en estudios especialmente diseñados para abordar este tema.

#### Conclusión 5.

La prescripción conjunta médica y controlada de heroína es recomendable siempre y cuando no se produzca un número excesivo de eventos adversos médicos graves y la cantidad de problemas de orden público controlables sea limitada.

Durante el período de tratamiento de 12 meses, un 9,5% de la población a la que iba dirigido el tratamiento de ambos ensayos combinados (n=549) experimentó al menos un EAG (total de 58 EAG: 47 ingresos hospitalarios, 8 eventos potencialmente mortales, 3 defunciones). Las tres defunciones notificadas tuvieron como resultado un índice de mortalidad anual de 5,5 por cada 1.000 personas (condiciones del grupo experimental: 4,0 muertes anuales por cada 1.000 personas; condiciones del grupo control: 6,8 muertes anuales por cada 1.000 personas). Este índice de mortalidad es inferior al observado entre los pacientes de mantenimiento con metadona de Amsterdam (14,2 muertes anuales por cada 1.000 personas) e inferior también al observado en otras poblaciones europeas de heroínómanos en tratamiento (del caso de Viena, con 9,1 muertes anuales por cada 1.000 personas al de Barcelona, con 23,4 muertes anuales por cada 1.000 personas) (Buster et al., 2002).

La incidencia de EAG fue comparable en las condiciones del grupo experimental y el grupo control (12% frente a 7-8%) y no se observó una diferencia estadística significativa entre dichas condiciones de tratamiento. Se debe tener en cuenta que los 34 EAG en las condiciones del grupo experimental tuvieron lugar en un contexto de aproximadamente 140.000 dispensaciones de heroína. Además, sólo 10 de los EAG (17%) estuvieron posiblemente relacionados con la medicación del estudio, mientras que sólo dos

(3,5%) estuvieron probable o definitivamente relacionados con la medicación del estudio. No se consideró que ninguno de los EAG mortales estuviera probable o definitivamente relacionado con la prescripción conjunta de heroína. Como se indicó anteriormente, los resultados de los ensayos demostraron también que las mejoras de relevancia clínica en las condiciones del grupo experimental de algunos pacientes no se produjeron a expensas de un grave deterioro en otros pacientes. Una observación final relevante para la seguridad de la prescripción conjunta de heroína concierne a los efectos de la interrupción del tratamiento con heroína al final del período de tratamiento experimental. Tras la interrupción de la prescripción de heroína tuvieron lugar siete eventos adversos graves, si bien ninguno de ellos estuvo relacionado con la (interrupción de) la prescripción conjunta de heroína. Asimismo, no se observaron problemas graves entre los pacientes y el personal del tratamiento.

Los siguientes dos asuntos merecen especial atención: el primero hace referencia a la detección de problemas pulmonares no graves entre los participantes del estudio. Se consideró la posibilidad de que la inhalación de heroína pudiera contribuir a la aparición o empeoramiento de los problemas pulmonares existentes. Sin embargo, en un estudio realizado con un grupo compuesto por 120 adictos a la heroína que se administraban la droga bien por inyección o por inhalación, reclutados de un programa de mantenimiento con metadona independiente de los ensayos con heroína, se demostró que la mayoría de estos pacientes eran fumadores de tabaco empedernidos y que la inhalación de heroína no suponía una contribución tan significativa a la incidencia de problemas pulmonares objetivos o subjetivos (Buster et al., 2000).

El segundo asunto tiene relación con la incidencia de dermatitis de contacto entre los miembros del personal debido al contacto de la piel con pequeñas cantidades de base de heroína concentradas en el exterior de las cápsulas de los medicamentos. Tras la introducción del procedimiento denominado “sin contacto” y la sustitución de las cápsulas por sobrecitos, disminuyó la incidencia de dermatitis de contacto. En un estudio complementario se investigó la incidencia y gravedad de la dermatitis de contacto entre los pacientes y el personal del tratamiento, prestando una atención especial a los procedimientos de entrega (“con contacto” y “sin contacto”) y a los paquetes farmacéuticos (cápsulas frente a sobrecitos).

Si consideramos todos estos factores en conjunto, parece justificable concluir que la prescripción médica conjunta y controlada de heroína a pacientes dependientes crónicos de heroína que reciben tratamiento con metadona es posible siempre y cuando no se produzca un número excesivo de eventos adversos médicos graves entre los participantes y no se ocasionen daños graves para la salud del personal de tratamiento.

La evaluación del orden público y la seguridad de la prescripción médica conjunta de heroína se limitó a la población a la que iba dirigido el tratamiento en las condiciones del grupo experimental (n=312) y a la fase de tratamiento experimental de 12 meses de la totalidad de los pacientes. Además, durante los dos primeros meses posteriores a la interrupción de la prescripción conjunta de heroína se llevó a cabo una evaluación de aquellos pacientes que habían recibido y finalizado el tratamiento experimental con prescripción conjunta de heroína (n=217). Como se ha mencionado con anterioridad, el número de eventos adversos relacionados con el orden público y la seguridad se deben considerar en un contexto de aproximadamente 140.000 dispensaciones de heroína. Durante los primeros 12 meses posteriores a la aleatorización se notificaron un total de 191 eventos relacionados con 109 pacientes, lo que indica que se puede responsabilizar a

aproximadamente uno de cada tres pacientes de al menos un evento adverso relacionado con el orden público. Los 191 eventos se dividieron en (intentos de) contrabando de drogas (n=50), agresiones verbales (n=45), agresiones físicas (n=26), (intentos de) consumo o tráfico de drogas ilegales (n=38) e infracciones de las normas internas (n=32). De estos 191 eventos adversos sólo 16 (8%) fueron considerados como graves y posiblemente relacionados con el estudio: (intentos de) hacer contrabando con las drogas (n=1), agresiones verbales (n=9), agresiones físicas (n=4), (intentos de) consumo o tráfico de drogas ilegales (n=1) e infracciones de las normas internas (n=1). Durante los dos meses posteriores a la interrupción de la prescripción médica conjunta de heroína en 217 pacientes, sólo se notificaron seis eventos adversos de orden público. De dichos seis eventos, tres se consideraron graves y todos estos eventos graves estaban relacionados con agresiones físicas.

Durante el transcurso de los ensayos, un total de 28 eventos graves de orden público no se atribuyó a ninguno de los pacientes de uno de los ensayos: quejas de los residentes del vecindario (n=20), pequeñas irregularidades en los formularios de responsabilidad ante las drogas (n=6), la ausencia de una llave de la puerta principal (n=1) y la desaparición de dinero de un armario cerrado con llave (n=1). Sólo tres de los 28 eventos fueron clasificados como graves.

En resumen, estos datos indican que la prescripción médica de heroína a pacientes dependientes de heroína crónicos que son resistentes a los tratamientos no estuvo totalmente exenta de problemas de orden público y seguridad, aunque los datos demuestran también que la mayoría de los eventos adversos relacionados con el orden público no fueron graves y se pudieron resolver en la misma unidad de tratamiento sin que ello ocasionara grandes problemas al personal y en ausencia de un aumento de los desórdenes públicos en el vecindario. Parece por tanto justificable concluir que la prescripción médica conjunta y controlada de heroína a pacientes dependientes de la heroína crónicos no creó serios problemas de orden público o seguridad ni para el personal del tratamiento ni para el vecindario. Asimismo, los datos sugieren que es necesario establecer niveles adecuados de control y seguridad y que estas necesidades se deben tener en cuenta en la planificación de futuras unidades de tratamiento.

#### Conclusión 6.

Los costes de la prescripción médica de heroína dependen del tipo de ejecución del tratamiento.

El presente estudio demuestra que los costes de la prescripción médica conjunta de heroína oscilaron de aproximadamente 15.000 euros por paciente y año de tratamiento en una unidad con capacidad para 75 pacientes, a aproximadamente 20.000 euros por paciente y año de tratamiento en una unidad con capacidad para 50 pacientes, y hasta una cantidad aproximada de 27.000 euros por paciente y año de tratamiento en una unidad con capacidad para 25 pacientes. En nuestra investigación científica, la mayoría de las unidades de tratamiento podían albergar entre 50 y 75 pacientes aproximadamente. Los costes de la producción y distribución de la medicación del estudio (base de heroína en sobrecitos e hidrocloreto de heroína en ampollas de dosis múltiples) ascendieron aproximadamente a 2.000 euros por paciente y año de tratamiento, lo que representa de un 7 a un 12% de los costes de tratamiento totales dependiendo de la capacidad de la unidad de tratamiento.

Las cuestiones de mayor interés, si la prescripción médica de heroína resulta costosa o no, o si el costo de tratamiento con heroína es rentable a la vista de los resultados, no se pueden contestar aún. Para averiguarlo se debe llevar a cabo un análisis costo-efectividad y costo-beneficio exhaustivo y detallado. En el presente estudio se recopilieron datos para llevar a cabo estos análisis, aunque en el momento en que se redactó este informe no se disponía aún de los resultados de dichos análisis.

## Capítulo 13

### Recomendaciones

En función del presente estudio y de los resultados de otros estudios relativos a la eficacia de la prescripción médica de heroína a pacientes dependientes crónicos de la heroína (Uchtenhagen et al, 1997; Perneger et al., 1998; Rehm et al., 2001), el CCBH concluye que la prescripción médica conjunta y controlada de heroína constituye un complemento útil del sistema de tratamiento existente contra el abuso del consumo de drogas, el cual debe incluir un programa de tratamiento de mantenimiento con metadona bien desarrollado e innovador. De acuerdo a esta conclusión y a las experiencias de los ensayos holandeses, el CCBH ha formulado cinco recomendaciones para los Países Bajos.

#### Recomendación 1.

Introducir en los Países Bajos la prescripción médica conjunta y controlada de heroína a dependientes de heroína crónicos que reciben tratamiento con metadona y son resistentes a los tratamientos como opción farmacoterapéutica de último recurso y bajo estrictas condiciones.

La coherencia de los resultados entre los ensayos holandeses por un lado, y entre estos últimos y los estudios llevados a cabo en Suiza por otro, son argumentos suficientes para el desarrollo de la opción farmacoterapéutica relativa a la prescripción de heroína como último recurso a pacientes dependientes de la heroína crónicos que reciben tratamiento con metadona y son resistentes a los tratamientos. Con objeto de garantizar la seguridad de dicha opción de tratamiento se deben llevar a cabo una serie de acciones.

Una de ellas tiene como propósito el desarrollo de las directrices y protocolos específicos del tratamiento. Esta importante labor se puede beneficiar de los requisitos existentes relativos a una amplia gama de tratamientos y aspectos de seguridad que se encuentran disponibles en el manual de estudio de los ensayos holandeses (CCBH, 2000), y de las directrices para tratamientos ya existentes creadas por orden de La Oficina Federal Suiza de Salud Pública (Bundesamt für Gesundheit, 2000). Es importante resaltar que la prescripción médica conjunta de heroína, como opción de tratamiento de último recurso, debería componerse de la combinación integrada de una oferta de tratamiento psicosocial bien desarrollada, farmacológica e innovadora que incluya facilidades para el asesoramiento, la psicoterapia y la rehabilitación. Estos programas de tratamiento integrados pueden arrojar índices de respuesta incluso superiores a los observados en las intervenciones llevadas a cabo en los presentes ensayos. Además, un programa de estas características puede reducir la probabilidad de que se produzcan graves deterioros después de la interrupción de la prescripción médica conjunta de heroína, al tiempo que eliminan la necesidad de prescribir heroína conjuntamente y de forma prolongada a al menos algunos de los pacientes crónicos resistentes a los tratamientos.

La otra acción tendrá por finalidad determinar la población meta de la prescripción médica conjunta de heroína y establecer los criterios de asignación de tratamientos específicos. En opinión del CCBH (fundamentada en el presente estudio) la definición de la población meta no debe sufrir cambios importantes. Sin embargo, determinados criterios de inclusión y exclusión relevantes de los ensayos no resultan muy apropiados ni significativos para la selección y asignación de tratamientos (p. ej., una edad mínima de 25

años; estar registrado en la actualidad en un programa de mantenimiento con metadona; tener una corta esperanza de vida; dominio total del holandés; consumir dosis de metadona diarias por vía oral superiores a 150 miligramos). Nótese que la definición operativa del criterio de "resistencia a tratamientos" puede cambiar con el paso del tiempo y conforme se obtenga un mayor conocimiento sobre la función de los diferentes componentes del tratamiento y su eficacia con respecto a esta población. Dos ejemplos de cómo los Países bajos están cada vez mejor informados sobre este tema son los próximos resultados del ensayo clínico aleatorizado relativo a la eficacia de la desintoxicación mediante naltrexona con o sin anestesia, y los resultados del ensayo clínico aleatorizado relativo a la eficacia de altas dosificaciones de metadona (>85 mg al día) en comparación con bajas dosificaciones (<85 mg al día). Si las dosificaciones superiores a 85 mg diarios de metadona resultan ser más eficaces que las dosificaciones inferiores, la definición de tratamiento fallido o de resistencia a tratamientos se deberá modificar consecuentemente. En general sólo se puede diagnosticar la resistencia a tratamientos de forma válida si dicho diagnóstico está basado en el resultado negativo de un tratamiento de un programa de mantenimiento con metadona innovador que incluya una oferta integrada de tratamientos de farmacoterapia (p. ej., dosificaciones de metadona adecuadas), somáticos y psiquiátricos de alta calidad y una amplia oferta de actividades de asesoramiento, psicoterapia y rehabilitación (Woody et al, 1984; McLellan et al, 1993; Arndt et al., 1997). La existencia de programas de mantenimiento con metadona de alta calidad es por tanto una condición *sine qua non* para el desarrollo de programas con prescripción médica conjunta de heroína.

Es también importante tener en cuenta que en el estudio alemán relativo a la eficacia de la prescripción médica de heroína se estudiaron dos poblaciones meta: (a) pacientes de mantenimiento con metadona resistentes a tratamientos y (b) pacientes que (en la actualidad) no están en contacto con el sistema de tratamiento existente. Con el paso del tiempo los resultados relativos a esta última población meta pueden justificar ciertas reconsideraciones acerca de la población meta de la prescripción conjunta de heroína. Sin embargo, un programa controlado con prescripción conjunta de heroína es sólo justificable en presencia de un programa de mantenimiento con metadona atractivo, accesible e innovador.

Una tercera acción estará orientada a determinar las condiciones psicosociales y médicas previas. La prescripción conjunta y controlada de heroína a pacientes dependientes de heroína crónicos y resistentes a los tratamientos constituye un complejo tratamiento de potentes compuestos farmacológicos para pacientes con altos niveles de comorbilidad somática y psiquiátrica. Por lo tanto, un tratamiento innovador requiere una adecuada formación médica relativa a las adicciones, y un personal médico apropiado en lo que se refiere a médicos y enfermeros. Además, se debe garantizar una adecuada responsabilidad ante las drogas. Por último, se debe disponer de las posibilidades adecuadas para la labor de asesoramiento, psicoterapia y rehabilitación.

La última acción deberá consistir en la consolidación de la producción y distribución de la base de heroína y el hidrocloreto de heroína como fármacos con fines terapéuticos. La producción de hidrocloreto de heroína inyectable ha resultado bastante sencilla, sin embargo la elaboración del formato de presentación de la droga para su administración por vía inhalada fue un tanto dificultoso. El paquete actual de base de heroína de administración por vía inhalada en sobrecitos ha sido investigado lo suficiente como para estandarizarlo. Sin embargo, las técnicas disponibles son bastante nuevas y el proceso de producción, por lo general, no se encuentra disponible. Por consiguiente se



deben llevar a cabo acciones que consoliden este importante requisito previo de la prescripción médica de heroína.

### Recomendación 2.

Tomar decisiones a corto plazo acerca de la prescripción médica conjunta y controlada de heroína como opción farmacoterapéutica de último recurso.

Existen varias razones por las que se debe tomar lo antes posible una decisión para crear una oferta de tratamiento con prescripción médica conjunta de heroína de último recurso. En primer lugar es necesario adoptar una decisión rápida respecto a aquellos pacientes que respondieron al tratamiento en uno de los ensayos y que en la actualidad reciben prescripción médica conjunta de heroína como forma de consumo compasivo. Es necesaria una pronta decisión con objeto de poder continuar, o disminuir e interrumpir, el tratamiento con heroína. En segundo lugar es necesario tomar una rápida decisión para permitir la admisión de nuevos pacientes en las unidades de tratamiento y de dispensación de heroína existentes. Aunque los ensayos han demostrado ser claramente eficaces, no todos los pacientes respondieron al tratamiento ni todos los que lo hicieron sufrieron un deterioro importante durante los dos meses posteriores a la interrupción del tratamiento con heroína. Como consecuencia, casi la totalidad de las unidades de tratamiento disponían de plazas vacantes y por lo tanto los costes por paciente resultaron relativamente altos. Asimismo, existen nuevos candidatos para tratamientos con prescripción médica conjunta de heroína en espera de esta opción de tratamiento. El reclutamiento de nuevos pacientes para cubrir dichas vacantes puede resolver los problemas tanto de índole económica y sanitaria como de carácter ético. En tercer lugar, es necesario que se tome una decisión rápida para iniciar el proceso que conduce al registro de la base de heroína y el hidroclicorido de heroína como fármaco que se pueda comercializar. Por último, es necesaria una decisión rápida para resolver las cuestiones acerca de la financiación de una oferta de tratamiento con prescripción médica conjunta de heroína.

### Recomendación 3.

Solicitar el registro de heroína como fármaco.

La heroína no se ha registrado como fármaco para el tratamiento de adictos a la heroína de los Países Bajos (crónicos y resistentes a los tratamientos), y su producción y distribución continúa dependiendo de permisos oficiales relacionados con la investigación científica. Para crear instalaciones que permitan a los médicos que trabajan en unidades especiales de tratamientos con heroína prescribir los medicamentos y garantizar el seguimiento normalizado de la seguridad de dicha medicina, se debe obtener la aprobación oficial del registro de la base de heroína y el hidroclicorido de heroína de las autoridades competentes. Para presentar una solicitud de registro se deberán llevar a cabo algunos estudios adicionales y la solicitud deberá ser presentada por una organización que se responsabilice del seguimiento de la seguridad del fármaco tras su registro.

**Recomendación 4.**  
**Desarrollar un sistema de control de calidad.**

Esta recomendación pretende únicamente hacer hincapié en los asuntos ya mencionados en la primera recomendación. Recientemente los centros de tratamiento contra adicciones de los Países Bajos han tomado el liderazgo en el desarrollo de una oferta de tratamiento, basada en evidencias, para pacientes dependientes del alcohol y las drogas y pacientes con un diagnóstico de ludopatía patológica. En el marco de esta iniciativa, el control de calidad, entre otros asuntos, se basa en la selección de tratamientos de eficacia probada, los cuales se implementan junto con procedimientos de asignación a tratamientos explícitos con objeto de llegar a la población meta, y con protocolos de tratamiento adecuados que garanticen servicios de tratamiento apropiados. Este proceso de control de calidad es esencial para obtener resultados positivos tanto en el tratamiento con prescripción médica conjunta de heroína como en los ensayos que se describen en el presente informe. De nuevo, es importante resaltar que en el tratamiento de pacientes dependientes de la heroína que son resistentes a los tratamientos, ya no existen limitaciones formales ni restricciones con respecto a la oferta de tratamientos psicosociales. Las intervenciones psicosociales han demostrado ser un componente esencial de los programas de mantenimiento con metadona eficaces (Woody et al, 1984; McLellan et al, 1993; Arndt et al., 1997) y es posible que contribuyan a la eficacia de la prescripción médica conjunta de heroína. Las mejoras de función iniciales que resultan de la prescripción conjunta de heroína pueden crear nuevas oportunidades para la labor de psicoterapia y rehabilitación con nuevos objetivos de tratamiento y perspectivas a largo plazo. Por consiguiente, se deberían elaborar directrices de tratamiento para este componente de un programa integrado con prescripción conjunta de heroína. Por último, el sistema de control de calidad debería incluir algún tipo de sistema de seguimiento a largo plazo que disponga de evaluaciones periódicas de la calidad de los programas de mantenimiento con metadona y con prescripción conjunta de heroína, y de las interacciones potenciales de estos programas en términos de participación, derivaciones mutuas y resultados.

**Recomendación 5.**  
**Implementar el seguimiento del presente estudio.**

Con objeto de difundir los resultados principales de los ensayos clínicos aleatorizados y los estudios que están directamente relacionados con los mismos, el CCBH tiene el propósito de publicar estos resultados en publicaciones científicas revisadas por especialistas (peer reviewed scientific journals). Los profesionales que trabajan en centros de tratamiento contra adicciones de los Países Bajos también deberían estar informados de los resultados de estos estudios. A fin de llegar a este público el CCBH distribuirá un resumen ejecutivo de este informe en holandés. Además, se prepararán publicaciones para revistas de prácticas médicas y otros documentos.

El presente estudio sobre la eficacia de la prescripción médica de heroína ha tenido como resultado una evaluación con una descripción detallada de la población de estudio y con un alto índice de seguimiento a los 12 meses de la aleatorización. Sin embargo, en la mayoría de los casos la dependencia constituye un trastorno crónico cuyo curso se desconoce al pasar de los 40 años de edad y sobre el que apenas existen datos acerca de los resultados a

largo plazo en pacientes que reciben tratamiento con prescripción conjunta médica de heroína. Un seguimiento naturalístico a largo plazo de los pacientes del presente estudio puede aportar nueva información acerca del índice de seguimiento del tratamiento y la trayectoria a largo plazo de tanto los pacientes que respondieron al tratamiento como de los que no lo hicieron en los ensayos de nuestro estudio. Los datos de este estudio de seguimiento serán únicos en términos científicos y serán de gran ayuda para la planificación de las vacantes y de los requisitos del tratamiento.

Se espera que de la publicación del presente informe y de los resultados del estudio en publicaciones científicas revisadas por especialistas y en revistas de prácticas médicas surjan numerosas cuestiones, peticiones y actividades. Asimismo, se prevé que se planteen numerosas cuestiones durante el desarrollo de los procedimientos de asignación de tratamientos y de los protocolos de tratamientos. El proceso de registro de heroína como fármaco también dará lugar a nuevas cuestiones de investigación de diversa índole y a numerosas peticiones de información más clara y exhaustiva. Por último, aún quedan por concluir y publicar muchos de los proyectos de investigación relacionados con el estudio principal (véase el Apéndice 9).

Se recomienda, por lo tanto, que se disponga de una organización independiente que cuente con suficiente experiencia científica y un profundo conocimiento de los ensayos holandeses durante el proceso de publicación de los resultados del estudio principal y de los proyectos de investigación adicionales, así como durante el proceso de registro de la heroína como fármaco y el proceso de implementación del sistema para el tratamiento de adicciones en los Países Bajos.

PARTE VI  
REFERENCIAS

## Referencias

- Alterman AI; McDermott PA; Cook TG; Cacciola JS; McKay JR; McLellan AT; Rutherford MJ (2000). Generalizability of the clinical dimensions of the Addiction Severity Index to nonopioid-dependent patients. *Psychol Addict Behav*, 14 (3): 287-294.
- American Psychiatric Association (1994). *Diagnostic and statistical manual of the mental disorders (fourth edition)*. Washington DC: American Psychiatric Association.
- Armitage P; Berry G (1987, 1990). *Statistical methods in medical research*. Oxford: Blackwell Scientific Publications.
- Arndt IO, McLellan AT, Metzger D, Woodey G, O'Brien C (1997). Substitution treatment and psychological services. In: Rihs-Middel, M (editor) *The medical prescription of narcotics: scientific foundations and practical experiences*. Bern, Hogrefe & Huber.
- Arrindel WA; Ettema H (1986). *SCL-90: Handleiding bij een multidimensionele psychopathologie indicator* [Manual for a multidimensional psychopathology indicator (versión traducida al inglés)]. Lisse: Swets & Zeitlinger.
- Bammer G; Dobler-Mikola A; Flemming PM; Strang J; Uchtenhagen A (1999). The heroin prescribing debate: Integrating science and politics. *Science*, 284 (5418): 1277-1278.
- Barendregt C; Blanken P; Christiaanse R (1995). *De achterkant van drugsoverlast* [The other side of drug-related nuisance (versión traducida al inglés)]. Rotterdam: Stichting Odyssee.
- Benschop A; Hendriks VM; Blanken P (1997). Te verwachten effecten van experimentele heroïneverstrekking op de toedieningswijze en het gebruik van middelen [Anticipated effects of experimental prescription of heroin on self-administration pattern and concomitant use of other substances (versión traducida al inglés)]. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 141 (6): 292-295.
- Bieleman B; Snippe J; de Bie E (1995). *Drugs binnen de grenzen: Harddrugs en criminaliteit in Nederland, schattingen van de omvang* [Drugs within the borders: Hard drugs and criminality in the Netherlands, prevalence estimates (versión traducida al inglés)]. Groningen, Rotterdam: Intraval.
- Blanken P; Hendriks VM; Pozzi G et al. (1994). *European Addiction Severity Index EuropASI: A guide to training and administering EuropASI interviews*. European Commission: COST-A6.
- Blanken P; Barendregt C; Hendriks VM (1996a). Het cocaïneprobleem onder gemarginaliseerde opiaatgebruikers [The cocaine problem among marginalized opiate users (versión traducida al inglés)]. *Rotterdams Bulletin voor Verslavingsonderzoek*, 1 (2): 6-7.
- Blanken P; Barendregt C; Vollemans L; Hendriks VM (1996b). *Druggebruikers in Feijenoord* [Drug users in Feijenoord (versión traducida al inglés)]. Rotterdam: Erasmus University Rotterdam/ Addiction Research Institute.
- Blanken P; Barendregt C; Zuidmulder L (1999). The evolution of crack and basing cocaine in the Rotterdam heroin scene. *Journal of Drug Issues*, 29 (3): 609-626.
- Bronner GM (1997). *Ontwikkeling rookvorm van heroïne: Eindrapport* [Development of an inhalable form of heroin: Final report (versión traducida al inglés)]. Amsterdam: Apotheek Slotervaartziekenhuis.

- Brussel GHA van; Buster MCA; van der Woude DH (1996). *Dovend vuur: Jaarbericht drugsafdeling 1994-1995* [Annual report drug department 1994-1995 (versión traducida al inglés)]. Amsterdam: GG&GD.
- Brussel GHA van (1997a). The morphine distribution program in Amsterdam: Practical experiences. In: Rihs-Middel M (ed.). *The medical prescription of narcotics: Scientific foundations and practical experiences*, 160-166. Seattle: Hogrefe & Huber.
- Brussel GHA van (1997b). *Evaluatieverslag Palfium behandeling voor langdurig heroïneverslaafden* [Evaluation report Palfium treatment for long-term heroin addicts (versión traducida al inglés)]. Amsterdam: GG&GD.
- Bundesamt für Gesundheit (2000). *Heroingestützte Behandlung. Richtlinien, Empfehlungen, Information*. [Heroin-assisted treatment. Guidelines, recommendations, information (versión traducida al inglés)]. Bern: Bundesamt für Gesundheit.
- Buster MCA; van Brussel GHA (1996). *Selectie van druggebruikers voor heroïne experiment: Een vooronderzoek* [Selection of drug users for a heroin experiment: A preliminary study (versión traducida al inglés)]. Amsterdam: GG&GD.
- Buster MCA; Reurs H (1997). *Methadonverstrekking in Amsterdam 1997* [Methadone distribution in Amsterdam 1997 (versión traducida al inglés)]. Centrale Methadon Registratie. Amsterdam: GG&GD.
- Buster MCA, Rook L, Brussel GHA van, Ree JM van, Brink W van den (2002). Chasing the dragon, related to the impaired lung function among heroin users? (Enviado para su publicación).
- Buster M, Sperati A, Brink W van den (2002). Comparing mortality rates of opiate addicts in European cities: the need for an SMR with the European population of opiate addicts as the reference category (Enviado para su publicación).
- Central Bureau of Statistics (1999). *Etniciteit* [Ethnicity (versión traducida al inglés)] ([www.cbs.nl](http://www.cbs.nl)).
- Central Committee on the Treatment of Heroin Addicts (1997). *Investigating the medical prescription of heroin*. Utrecht: Central Committee on the Treatment of Heroin Addicts.
- Central Committee on the Treatment of Heroin Addicts (1999a). *Investigating the medical prescription of heroin. Second, revised edition*. Utrecht: Central Committee on the Treatment of Heroin Addicts.
- Central Committee on the Treatment of Heroin Addicts (1999b). *The effectiveness of medically prescribed heroin: Statistical analysis plan*. Utrecht: Central Committee on the Treatment of Heroin Addicts.
- Central Committee on the Treatment of Heroin Addicts (1999c). *Onderzoek naar heroïne op medisch voorschrift: Addendum bij de tweede druk* [Investigating the medical prescription of heroin: Addendum of the second, revised edition (versión traducida al inglés)]. Utrecht: Central Committee on the Treatment of Heroin Addicts.
- Central Committee on the Treatment of Heroin Addicts (2000). *Manual 'Onderzoek naar heroïne op medisch voorschrift'* [Manual 'Study medical prescription of heroin' (versión traducida al inglés)]. Utrecht: Central Committee on the Treatment of Heroin Addicts.
- Central Committee on the Treatment of Heroin Addicts (2001). *Amendments to the Statistical analysis plan*. Utrecht: Central Committee on the Treatment of Heroin

## Addicts.

- Cohen J (1977). *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. New York: Academic Press.
- Cook CE; Jeffcoat AR (1990). Pyrolytic degradation of heroin, phencyclidine, and cocaine: Identification of products and some observations on their metabolism. In: Chiang CN; Hawks RL (eds.). *Research findings on smoking of abused substances*, 97-120. NIDA Research Monograph 99. Baltimore MD: National Institute on Drug Abuse.
- Cramer EASM; Schippers GM (1994). *Zelfcontrole en ontwenning van harddrugs* [Self-control and getting off hard drugs (versión traducida al inglés)]. Nijmegen: University of Nijmegen Research Group on Addictive Behaviors.
- Cruts AAN; Ouwehand AW; van de Wijngaard GF (1997). *Trendmatig: Trendcijfers verslavingszorg 1986-1996 en prognoses voor het jaar 2006 op basis van het Landelijke Alcohol en Drugs Informatie Systeem (Ladis)* [Trends in the addiction care 1986-1996 and prognoses for the year 2006 on the basis of the National Alcohol and Drugs Information System (Ladis) (versión traducida al inglés)]. Houten: IVV.
- Darke S; Ward J; Zador D; Swift G (1991). A scale for estimating the health status of opioid users. *British Journal of Addiction*, 86: 1317-1322.
- Darke S; Hall W; Wodak A; Heather N; Ward J (1992). Development and validation of a multi-dimensional instrument for assessing outcome of treatment among opiate users: The Opiate Treatment Index. *British Journal of Addiction*, 87: 733-742.
- D'Aunno T; Vaughn TE (1992). Variations in methadone treatment practices: Results from a national study. *Journal of the American Medical Association*, 267: 253-257.
- Derks JTM (1984). De verstrekking van injecteerbare opiaten: Doelstelling van het morfine-verstrekkingsexperiment [The distribution of injectable opiates: Objectives of the morphine dispensing experiment (versión traducida al inglés)]. *Tijdschrift voor Sociale Gezondheidszorg*, 12: 496-498.
- Derks JTM (1990). *Het Amsterdamse morfine-verstrekkingsexperiment* [The Amsterdam morphine dispensing experiment (versión traducida al inglés)]. Doctoral dissertation. Utrecht: University of Utrecht.
- Derks JTM (1997). The dispensing of injectable morphine in Amsterdam: Experiences, results and implications for the Swiss project for the medical prescription of narcotics. In: Rihs-Middel M (ed.). *The medical prescription of narcotics: Scientific foundations and practical experiences*, 167-180. Seattle: Hogrefe & Huber.
- Derogatis LR (1983). SCL-90-R: *Administration, scoring and procedures*. Manual II. Clinical Psychometric Research. Towsen, MD.
- Driessen FMHM (1990). *Methadonverstrekking in Nederland* [Methadone dispensing in the Netherlands (versión traducida al inglés)]. Utrecht: Bureau Driessen.
- Driessen FMHM (1992). *Methadoncliënten in Nederland* [Methadone clients in the Netherlands (versión traducida al inglés)]. Utrecht: Bureau Driessen.
- Driessen FMHM; Völker BGM; Kregting J; Van der Lelij B (1999). *De ontwikkeling van de situatie van methadoncliënten gedurende twee jaar* [The developments in the situation of methadone clients in the course of two years (versión traducida al inglés)]. Den Haag, Utrecht: Bureau Driessen.
- Driessen FMHM (2000). *Effecten van hoge doses methadon in Nederlandse methadon onderhoudsprogramma's: voorlopige resultaten* [Effects of high methadone doses

- in Dutch methadone maintenance programs: preliminary results (versión traducida al inglés)]. Utrecht: Bureau Driessen.
- Drucker E; Vlahov D (1999). Controlled clinical evaluation of diacetyl morphine for treatment of intractable opiate dependence. *The Lancet*, 353 (9164): 1543-1544.
- Edwards G; Arif A; Hodgson R (1981). Nomenclature and classification of drug and alcohol related problems. *Bulletin of the World Health Organization*, 59: 225-242.
- Eland-Goossensen MA (1997). *Opiate addicts in and outside of treatment: Different populations?* Doctoral dissertation. Rotterdam: Erasmus University Rotterdam/ Addiction Research Institute.
- European College of Neuropsychopharmacology (1995). Clinical relevance of response and improvement in psychopharmacology: A statement from the European College of Neuropsychopharmacology. Report of consensus meeting. *European Neuropsychopharmacology*, 5: 531-533.
- Fleiss (1981). *Statistical methods for rates and proportions*. New York: Wiley.
- Franken IHA; Hendriks VM (2001). Screening and diagnosis of anxiety and mood disorders in substance abuse patients. *The American Journal on Addictions*, 10: 30-39.
- Gageldonk A van; De Zwart W; van der Stel J; Donker M (1997). *De Nederlandse verslavingszorg: Overzicht van de kennis over aanbod, vraag en effect* [The Dutch addiction care: Overview of the knowledge with regard to availability, demand, and effect (versión traducida al inglés)]. Utrecht: Trimbos Instituut.
- Grönbladh L; Ohlund LS; Gunne LM (1990). Mortality in heroin addiction: impact of methadone treatment. *Acta Psychiatr Scand*, 82: 223-227.
- Grund J-PC; Blanken P (1993). *From chasing the dragon to chinezen: The diffusion of heroin smoking in the Netherlands*. Rotterdam: Erasmus University Rotterdam/ Addiction Research Institute.
- Hartnoll RL; Mitcheson MC; Battersby A (1980). Evaluation of heroin maintenance in a controlled trial. *Archives of General Psychiatry*, 37: 877-884.
- Health Council of the Netherlands: Committee on Pharmacological Interventions in Heroin Addicts (1995). *The prescription of heroin to heroin addicts*. The Hague: Health Council of the Netherlands; publication no. 1995/12E.
- Hendriks VM; Kaplan C; Van Limbeek J; Geerlings P (1989). The Addiction Severity Index: Reliability and validity in a Dutch addict population. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 6: 133-141.
- Hendriks VM (1990a). Psychiatric disorders in a Dutch addict population: Rates and correlates of DSM-III diagnosis. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 58 (2): 158-165.
- Hendriks VM (1990b). *Addiction and psychopathology: A multidimensional approach to clinical practice*. Doctoral dissertation. Rotterdam: Erasmus University Rotterdam/ Addiction Research Institute.
- Hendriks VM; Van den Brink W; Blanken P; Bosman I; Van Ree JM (2001). Heroin self-administration by means of 'chasing the dragon': Pharmacodynamics and bioavailability of inhaled heroin. *European Neuropsychopharmacology*, 11: 241-252.
- Hoekstra MJ; Derks J (1991). Verslaving, verslavingszorg en verslavingsbeleid in Nederland: Een overzicht. In: Derks J; Hoekstra MJ (eds.). *Verslavingszorg: Een vak apart* [Addiction, addiction care and addiction policy in the Netherlands: An



- overview (versión traducida al inglés)]. In: Derks J; Hoekstra MJ (eds.). *Addiction care: A special job*. Utrecht: NcGv.
- Hser YI; Hoffman V; Grella CE; Anglin MD (2001). A 33-year follow-up of narcotic addicts. *Archives of General Psychiatry*, 58 (5): 503-508.
- Huizer H (1987). Analytical studies on illicit heroin. V. Efficacy of volatilization during heroin smoking. *Pharmaceutisch Weekblad, Scientific Edition*, 9: 203-211.
- International Conference on Harmonisation (1994). *International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use: Guideline for Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting*. ICH Steering Committee.
- International Conference on Harmonisation (1996). *International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use: Guideline for Good Clinical Practice*. ICH Steering Committee.
- International Conference on Harmonisation (1998). *International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use: Statistical Principles for Clinical Trials: Note for Guidance on Statistical Principles for Clinical Trials*. ICH Steering Committee.
- International Conference on Harmonisation (2000). *International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use: Good Manufacturing Practice Guideline for Active Pharmaceutical Ingredients*. ICH Steering Committee.
- IVV (Stichting Informatievoorziening Verslavingszorg) (2000). *Kerncijfers verslavingszorg 1999: Landelijk Alcohol en Drugs Informatiesysteem* [Core figures addiction treatment 1999: National Alcohol and Drugs Information System (versión traducida al inglés)]. Houten: IVV.
- Jongerius J; Hull H; Derks J (1994). *Hoe scoort de verslavingszorg* [How does the addiction care perform (versión traducida al inglés)] Utrecht: NcGv.
- Kokkevi A; Hartgers C (1995). European adaptation of a multidimensional assessment instrument for drug and alcohol dependents. *European Addiction Research*, 1, 208-210.
- Korf DJ (1995). *Dutch treat: Formal control and illicit drug use in the Netherlands*. Amsterdam: Thesis Publishers.
- Korf DJ; Lettink D; Bouma H (1998). *Methadondosering in Nederland: Een exploratief onderzoek onder verstrekkers en cliënten naar hoge en lage doseringen methadon* [Methadone dosages in the Netherlands: An exploratory study among dispensers and clients into high and low dose levels of methadone (versión traducida al inglés)]. Amsterdam: Bureau voor Onderzoek en Statistiek.
- Laar MW van; Van Ooyen-Houben M; Spruit IP (1995). *Fact sheet on hard drug policy: Opiates*. Utrecht: Netherlands Institute for Alcohol and Drugs.
- Langendam MW; van Brussel GH; Coutinho RA; van Ameijden EJ (2001). The impact of harm-reduction-based methadone treatment mortality among heroin users. *American Journal of Public Health*, 91 (5): 774-780.
- Lelij B van der; Driessen FMHM (1998). *Psychosociale hulpverlening voor de doelgroep van het heroïneverstrekkingsexperiment* [Psychosocial treatment for the target population of the heroin trial (versión traducida al inglés)]. Utrecht: Bureau Driessen.
- Marsden J; Gossop M; Stewart D; Best D; Farrell M; Lehmann P; Edwards C; Strang J

- (1998). The Maudsley Addiction Profile (MAP): A brief instrument for assessing treatment outcome. *Addiction*, 93 (12): 1857-1867.
- Martindale (1997). *The Extra Pharmacopoeia: Incorporating squire's companion, 27th edition*.
- McCusker J; Stoddard A; Frost R; Zorn M (1996). Planned versus actual duration of drug abuse treatment. Reconciling observational and experimental evidence. *Journal of Nervous and Mental Disease*, 148: 482-489.
- McLellan AT, Arndt IO, Metzger DS (1993). The effects of psychosocial services in substance abuse treatment. *JAMA*, 269: 1953-1959.
- McLellan AT; Kushner H; Peters F; Smith I; Corse SJ; Alterman AI (1992). The Addiction Severity Index ten years later. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 9: 199-213.
- McLellan AT; Luborsky L; Cacciola J; Griffith J; McGahan P; O'Brien CP (1985). *Guide to the Addiction Severity Index: Background, administration, and field testing results* (NIDA Treatment Research Monograph Series). Rockville, MD: National Institute on Drug Abuse.
- Metrebian N; Shanahan W; Wells B; Stimson GV (1998). Feasibility of prescribing injectable heroin and methadone to opiate-dependent drug users: Associated health gains and harm reductions. *Medical Journal of Australia*, 168 (12): 590-591.
- Metrebian N (2000). *The history of medically prescribed heroin in the United Kingdom*. Presentation held at the conference The prescription of heroin and reduction of harm: European experiences. France: Paris: November 16, 2000.
- Ministry of Health, Welfare and Sports (1995). *Drugs policy in the Netherlands: Continuity and change*. Ministry of Health, Welfare and Sports, Ministry of Foreign Affairs, Ministry of Justice, Ministry of Internal Affairs. The Hague: SDU Uitgeverij.
- Ministry of Health, Welfare and Sports (1998). WMO: *De wet medisch-wetenschappelijk onderzoek met mensen* [WMO: The Dutch Law on medical-scientific research in humans (versión traducida al inglés)]. Den Haag: Ministry of Health, Welfare, and Sports.
- Mitcheson M (1994). Drug clinics in the 1970's. In: Strang J; Gossop M (eds.). *Heroin addiction and drug policy: The British system*, 178-191. Oxford: Oxford University Press.
- National Safety Committee (1998). *Rapportage Landelijke Veiligheidscommissie* [Report of the National Safety Committee (versión traducida al inglés)]. Utrecht: November 1998.
- National Committee on Public Order and Controllability (1998). *Rapportage Landelijke Commissie Beheersaspecten* [Report of the National Committee on Public Order and Controllability (versión traducida al inglés)]. Utrecht: November 1998.
- NDM (Nationale Drug Monitor) (2001). *Jaarbericht NDM 2001* [Annual report NDM 2001 (versión traducida al inglés)]. Utrecht: Bureau NDM.
- Parino MW (Consensus Panel Chair) (1992). *State Methadone Maintenance Treatment Guidelines*. Rockville, Maryland: U.S. Department of Health and Human Services, Center for Substance Abuse Treatment.
- Perneger TV; Giner F; del Rio M; Mino A (1998). Randomized trial of heroin maintenance programme for addicts who fail in conventional drug treatments. *British Medical Journal*, 317: 13-18.
- Pocock SG (1983, 1995). *Clinical trials: A practical approach*. New York: Wiley.

- Prochaska JO; Diclemente CC (1983). Stages and processes of self-change and smoking: Towards a more integrative model of change. *Journal of Consulting and Clinical Psychology*, 51: 390-395.
- Rehm J; Gschwend P; Steffen T; Gutzwiller F; Dobler-Mikola A; Uchtenhagen A (2001). Feasibility, safety, and efficacy of injectable heroin prescription for refractory opioid addicts: a follow-up study. *The Lancet*, 358: 1417-1420.
- Robins LN; Wing J; Wittchen HU et al. (1988). The Composite International Diagnostic Interview: An epidemiologic instrument suitable for use in conjunction with different diagnostic systems and in different cultures. *Archives of General Psychiatry*, 45: 1069-1077.
- Rounsaville BJ (1993). Rationale and guidelines for using comparable measures to evaluate substance abusers: an overview. In: Rounsaville BJ, Tims FM, Horton AM, Sowder BJ (eds). *Diagnostic source on drug abuse research and treatment*. Rockville: U.S. Department of Health and Human Services.
- Schreuder RF; Broex VMF (1998). *Verkenning drugsbeleid in Nederland: Feiten, opinies en scenarios* [Exploration of drugs policy in the Netherlands: Facts, opinions and scenarios (versión traducida al inglés)]. Zoetermeer: STG.
- Seidenberg A; Honegger U (1998). Methadon, Heroin und andere Opioide. Medizinisches Manual für die ambulante opioidgestützte Behandlung. Bern: Verlag Hans Huber.
- Strang J; Ruben S; Farrell M; Gossop M (1994). Prescribing heroin and other injectable drugs. In: Strang J; Gossop M (eds.). *Heroin addiction and drug policy: The British system*, 192-206. Oxford: Oxford University Press.
- Strang J; Sheridan J; Barber N (1996). Prescribing injectable and oral methadone to opiate addicts: results from the 1995 national postal survey of community pharmacies in England and Wales. *British Medical Journal*, 313: 270-272.
- Strang J; Griffiths P; Gossop M (1997). Heroin smoking by 'chasing the dragon': origins and history. *Addiction*, 92 (6): 673-683.
- Bundesamt für Gesundheit (2000). *Heroingestützte Behandlung. Richtlinien, Empfehlungen, Information*. [Heroin-assisted treatment. Guidelines, recommendations, information (versión traducida al inglés)]. Bern: Bundesamt für Gesundheit.
- Toet J (1990). *Het RODIS nader bekeken* [The Rotterdam Drug Information System in detail (versión traducida al inglés)]. Rotterdam: GGD.
- Toet J (1996). *Tabellenboek RODIS: De verslavingszorg in Rotterdam van 1991 tot 1995* [Tables RODIS: The addiction care in Rotterdam from 1991 to 1995 (versión traducida al inglés)]. Rotterdam: GGD.
- Uchtenhagen A; Gutzwiller F; Dobler-Mikola A; Blätter R (1996a). *Program for a medical prescription of narcotics: Interim report of the research representatives*. Zürich: Institut für Suchtforschung in Verbindung mit der Universität Zürich.
- Uchtenhagen A; Gutzwiller F; Dobler-Mikola A (1996b). *Versuche für eine ärztliche Verschreibung von Betäubungsmitteln: Zweiter Zwischenbericht der Forschungsbeauftragten*. Zürich: Institut für Suchtforschung in Verbindung mit der Universität Zürich.
- Uchtenhagen A; Gutzwiller F; Dobler-Mikola A (1997). *Versuche für eine ärztliche Verschreibung von Betäubungsmitteln: Abschluss-bericht der Forschungsbeauftragten*. Zürich: Institut für Suchtforschung in Verbindung mit der Universität Zürich.

- Uchtenhagen A; Dobler-Mikola A; Steffen T; Gutzwiller F; Blätter R; Pfeifer S (1999). *Prescription of narcotics for heroin addicts: Main results of the Swiss national cohort study*. Karger: Basel.
- Ward J, Hall W, Mattick RP (1999). Role of maintenance treatment in opioid dependence. *The Lancet*, 352: 221-226.
- Wodak A (1998). Prescribing heroin: Nothing else to fear but fear itself? Illicit drug policy based on punitive measures has failed, and it is time to seek a health care approach. *The Medical Journal of Australia*, 168: 590-591.
- Woody GE, McLellan AT, Luborsky L (1984). Severity of psychiatric symptoms as a predictor of benefits from psychotherapy: the Veterans Administration-Penn Study. *American Journal of Psychiatry*, 141: 1172-1177.
- World Health Organization (1996). *Composite International Diagnostic Interview: Version 2.0*. Geneva: World Health Organization: Mental Health Division.
- World Health Organization (1999). *Report of the external panel on the evaluation of the Swiss scientific studies of medically prescribed narcotics to drug addicts*. Geneva: World Health Organization.
- Zador D (2001). Injectable opiate maintenance in the UK: Is it good clinical practice? *Addiction*, 96: 547-553.
- Zwart WM de; van Wamel AL (1998). *Jaarboek Verslaving 1997: Over gebruik en zorg in cijfers* [Annual report addiction 1997: Figures on use and treatment (versión traducida al inglés)]. Houten: Bohn Stafleu van Loghum.

# PARTE VII

# APÉNDICES

## Apéndice 1

Decisión acerca de la constitución del Comité Central  
para el Tratamiento de Adictos a la Heroína

## Apéndice 2

### Decisión acerca de la reconstitución del Comité Central para el Tratamiento de Adictos a la Heroína

## Apéndice 3

### Miembros del Comité Central para el Tratamiento de Adictos a la Heroína y observadores y asesores del Comité Central para el Tratamiento de Adictos a la Heroína

Miembros del Comité Central para el Tratamiento de Adictos a la Heroína:

Prof. Dr. J.M. van Ree, Presidente  
Dr. B.J. van Zwieten-Boot, Vicepresidente  
Prof. Dr. H.F.L. Garretsen  
Drs. E. Leuw  
Dr. J. van Limbeek  
Prof. Dr. W.A. Nolen  
Drs. E.A. Noorlander  
Dr. A.C.A. Paalman (hasta abril de 1999)  
Dr. P.J. Roos (desde mayo de 1999)  
Prof. Dr. G.M. Schippers

I.A. Huijsman, LL.M., Secretario

Observadores y asesores del Comité Central para el Tratamiento de Adictos a la Heroína.

Drs. A.F.W. Kok  
Dr. R.J.J. Ch. Lousberg  
Drs. A.A.M. Vloemans  
Dr. J. Wakelin



## Apéndice 4

### Miembros de la Junta de Investigación Nacional del Comité Central para el Tratamiento de Adictos a la Heroína

Prof. Dr. W. van den Brink, Director  
I.A. Huijsman, LL.M., Coordinador del estudio  
Dr. V.M. Hendriks, Investigador sénior  
Drs. P. Blanken, Investigador  
H.J.F. van de Giessen-Deutschman, Secretario

## Apéndice 5

### Miembros del Comité de Seguridad Nacional y Miembros del Comité Nacional sobre Orden público y Seguridad

Miembros del Comité de Seguridad Nacional:

Prof. Dr. H. Wesseling, Presidente

Prof. Dr. F. Zitman

Drs. P.J. Geerlings

Prof. R. van Strik

Dr. B.J. van Zwieten-Boot (Observador en representación del CCBH)

Miembros del Comité Nacional sobre Orden Público y Seguridad:

Drs. H.G. Ouwerkerk, Presidente

Drs. H.J. Albert (1998-2000)

N.J.A. van der Arend, LL.M. (2000-2001)

C.K. Bakker (2000-2001)

W. Boonstra, LL.M. (1998-2000)

T.P.L. Bot, LL.M. (1998-2001)

R. Houben (desde 2001)

L.H. Erkelens (desde 2001)

Drs. E. Leuw (Observador en representación del CCBH)

## Apéndice 6

### Asesores internacionales

Dr. Gabriele Bammer  
National Centre for Epidemiology and Population Health  
The Australian National University  
Canberra, Australia

Prof. Dr. Michael Gossop  
National Addiction Centre  
The Maudsley / Institute of Psychiatry  
Londres, Reino Unido

Prof. Dr. Michael Krausz  
Zentrum für Interdisziplinäre Suchtforschung  
Universität Hamburg  
Hamburgo, Alemania

Prof. Dr. Mary Jeanne Kreek  
Laboratory of the Biology of Addictive Diseases  
The Rockefeller University  
Nueva York, EE.UU.

Prof. Dr. Jean Pierre Lepine  
Hôpital Fernand Widal  
París, Francia

Prof. Dr. Charles O'Brien  
Department of Psychiatry  
Treatment Research Centre  
University of Pennsylvania  
Filadelfia, EE.UU.

Prof. Dr. Ulf Rydberg  
Karolinska Institute  
Neurotec / Psychiatry  
Estocolmo, Suecia

## Apéndice 7

### Declaración del Comité de Seguridad Nacional

## Apéndice 8

### Declaración del Comité Nacional sobre Orden Público y Seguridad

## Apéndice 9

### Proyectos de investigación relacionados con el estudio

#### *Proceso de cambio durante el tratamiento con prescripción conjunta de heroína y aceptación por parte de los pacientes*

En dos de las seis ciudades participantes en los ensayos con heroína se seleccionó a un total aproximado de 45 participantes del estudio principal para realizar un estudio cualitativo acerca de la trayectoria del proceso de cambio durante el período de 12 meses de prescripción conjunta de heroína y los dos meses posteriores a la interrupción planificada del tratamiento con heroína al final de la fase del estudio experimental. Con respecto a la aceptación del tratamiento por parte de los pacientes, se citó para una entrevista cualitativa a la totalidad de los pacientes de los ensayos principales que no habían comenzado el tratamiento con prescripción conjunta de heroína o que lo habían abandonado de forma prematura. Los resultados de dicho estudio se presentarán en futuros informes/artículos.

#### *Intensidad y curso del "craving" de heroína entre los pacientes de los ensayos con heroína*

En dos de las ciudades participantes se llevó a cabo un estudio cuantitativo y cualitativo paralelo acerca de la intensidad y curso del "craving" o ansia de heroína entre los participantes de los ensayos con heroína. En el estudio cuantitativo el "craving" de heroína se midió cada dos meses mediante un autoinforme compuesto por un cuestionario estructurado acerca del "craving" de heroína y una Escala Analógica Visual (VAS, por sus siglas en inglés). En el estudio cualitativo se llevó a cabo una entrevista abierta con una selección de pacientes "con altos niveles de craving" y "bajos niveles de craving" durante diversas de las evaluaciones del proceso de evaluación de los ensayos con heroína. Los resultados de dicho estudio se presentarán en futuros informes/artículos.

#### *Efectos farmacodinámicos y biodisponibilidad de la heroína inhalada*

En un estudio clínico controlado se evaluaron la biodisponibilidad y los efectos farmacodinámicos de la heroína inhalada y se compararon entre la inhalación mediante el método de "fumarse un chino" y la inhalación mediante un dispositivo para calentar, con tres niveles de dosificación: 25, 50 y 100 mg. de heroína. Entre los métodos de inhalación no se detectaron diferencias en ninguna de las mediciones de conducta o fisiológicas. De manera subjetiva, los participantes mostraron una fuerte predilección por el método de fumarse un chino. En los tres niveles de dosificación la heroína produjo un aumento, relacionado con la dosis, de la afición subjetiva a las drogas, la temperatura corporal y el ritmo cardíaco y una disminución, relacionada con la dosis, del tiempo de reacción. Se observaron diferencias (directamente relacionadas con la dosis) en la cantidad total de morfina presente en la orina, la cual alcanzaba un promedio de un 45% de la base de heroína matriz recibida inicialmente (Hendriks et al., 2001).

### *Dermatitis de contacto*

Teniendo en cuenta la incidencia de dermatitis de contacto entre los miembros del personal de las unidades de tratamiento con heroína, provocada por el contacto de la piel con pequeñas cantidades de base de heroína concentradas en el exterior de las cápsulas de los medicamentos, se llevará a cabo un estudio complementario para determinar la incidencia y gravedad de la dermatitis de contacto entre el personal y los pacientes del tratamiento. En dicho estudio se prestará especial atención a los procedimientos de entrega y los paquetes farmacéuticos. Los resultados de dicho estudio se presentarán en futuros informes/artículos.

### *Efectos de la variación del nivel de dosificación de heroína entre los pacientes de los ensayos con heroína*

En un estudio clínico aleatorizado, cuyos participantes eran pacientes de heroína por inyección y pacientes de heroína por inhalación en la fase III de los ensayos con heroína, se definieron los parámetros farmacocinéticos de la heroína y sus metabolitos 6 monoacetil morfina, morfina y glucuronidas. Asimismo, se investigaron los efectos farmacodinámicos (fisiológicos, cognitivos y subjetivos) de un doble ciego y el aumento y reducción del nivel de dosificación de heroína, así como la influencia del nivel de dosificación de metadona sobre los efectos farmacodinámicos de la heroína. Los resultados de dicho estudio se presentarán en futuros informes/artículos.

### *Farmacocinética de la población de diacetil morfina*

En este estudio llevado a cabo con un número aproximado de 100 participantes durante la fase III de los ensayos con heroína, se desarrolló un modelo farmacocinético de la población de diacetil morfina y sus metabolitos, y de metadona. Las diferencias entre los parámetros farmacocinéticos se investigan mediante la incorporación de diversas covariables en el modelo farmacocinético de la población. Entre estas covariables se incluyen: sexo, edad, peso, origen étnico, vía de administración de heroína, función renal, función hepática, medicación conjunta, y consumo de alcohol y cocaína. Los resultados de dicho estudio se presentarán en futuros informes/artículos.

### *Tratamiento psicosocial de la población meta de los ensayos con heroína*

Con objeto de determinar si era necesario crear más plazas para el tratamiento (en caso de que los pacientes en la condición del tratamiento con prescripción conjunta de heroína requirieran una mayor asistencia social durante el transcurso del tratamiento con heroína), se llevó a cabo un estudio piloto antes del inicio de los ensayos. En cada ciudad seleccionada para participar en los ensayos con heroína se solicitó al programa local de tratamiento para adicciones que proporcionara un resumen de sus servicios de asistencia para las adicciones en términos de tamaño, estructura y tipo de oferta de tratamiento psicosocial disponible para la población meta de los ensayos con heroína. El estudio piloto indicó que la cantidad y diversidad de plazas adicionales para el tratamiento psicosocial eran suficientes como para que todos los programas de tratamiento participantes pudieran

hacer frente a un posible aumento de las necesidades de tratamiento, por lo que no se anticiparon listas de espera (Van der Lelij and Driessen, 1998).

#### *Niveles de dosificación de metadona en los Países Bajos*

Antes de que comenzaran los ensayos con heroína se llevó a cabo un estudio exploratorio para examinar el modo en que se determinaban las dosificaciones de metadona en los programas de tratamiento de mantenimiento con metadona de los Países Bajos. Con esta finalidad se entrevistó a los dispensadores, los médicos y los pacientes de los programas con metadona de cuatro ciudades candidatas a participar en los ensayos con heroína. Uno de los resultados que arrojó dicho análisis exploratorio es que la iniciativa de aumentar la dosis de metadona de un paciente era con frecuencia responsabilidad del médico, al tiempo que los participantes eran reacios a que se aumentase la dosis para evitar sentirse "adictos a la metadona" o porque una dosis de metadona superior no les permitiría experimentar el efecto de euforia que la heroína provoca (Korf et al., 1998).

#### *Problemas pulmonares entre los consumidores de heroína*

Con objeto de investigar la incidencia de problemas pulmonares entre los consumidores de heroína se llevó a cabo un estudio con un grupo compuesto por 120 adictos a la heroína que se administraban la droga tanto por vía intravenosa como por vía inhalada, todos ellos reclutados de un programa de mantenimiento con metadona independiente de los ensayos con heroína. En el estudio se evaluaron los problemas pulmonares en base al autoinforme y midiendo el Volumen Expiratorio Forzado por segundo (FEV1, por sus siglas en inglés) mediante una espirometría. El estudio indicó que la mayoría de los pacientes eran fumadores de tabaco empedernidos y que la inhalación de heroína no suponía una contribución significativa a la incidencia de problemas pulmonares objetivos o subjetivos (Buster et al., 2000).

#### *Función pulmonar entre los participantes de los ensayos con heroína*

Se llevó a cabo un estudio complementario a fin de investigar la relación entre la inhalación de los vapores de heroína mediante el método de "fumarse un chino" y la incidencia de problemas pulmonares entre los participantes de los ensayos con heroína. Con esta finalidad se recopilaron los datos iniciales y los correspondientes a 12 meses desde el inicio del tratamiento mediante una espirometría de la función pulmonar de los participantes del ensayo con heroína inyectable y del ensayo con heroína inhalada de ambos centros de tratamiento. Los resultados de dicho estudio se presentarán en futuros informes/artículos.

#### *Presentaciones farmacéuticas de la diacetil morfina*

En el momento de la redacción del presente documento se está llevando a cabo un estudio acerca del desarrollo y la producción de las diferentes presentaciones farmacéuticas de la diacetil morfina. En el caso de la heroína inyectable, el estudio se centró, entre otros aspectos, en las características del hidróclorido de heroína, el desarrollo de un proceso de liofilización y la estabilidad del producto final. En el caso de la heroína inhalada, el estudio



se centra en las características de la base de heroína, las características químicas de la mezcla en polvo, el desarrollo de un proceso de producción y la estabilidad del producto final. Los resultados de dicho estudio se presentarán en futuros informes/artículos.

*Costo-efectividad de la prescripción médica conjunta de heroína*

En el presente informe se presentó un análisis de los costes del tratamiento con prescripción conjunta de heroína en una unidad de tratamiento con capacidad para 25, 50 y 75 pacientes. En un estudio complementario se llevará a cabo un análisis costo-efectividad del tratamiento con heroína, el cual se basará en los datos ya recopilados relativos al estudio principal. Los resultados del análisis costo-efectividad se presentarán en futuros informes/artículos.

## Apéndice 10

### Publicaciones

- Central Committee on the Treatment of Heroin Addicts (1997). *Investigating the medical prescription of heroin. A randomized trial to evaluate the effectiveness of medically co-prescribed heroin and oral methadone, compared to oral methadone alone, in chronic, treatment-refractory heroin addicts*. Utrecht: Central Committee on the Treatment of Heroin Addicts.
- Central Committee on the Treatment of Heroin Addicts (1999). *Investigating the medical prescription of heroin. A randomized trial to evaluate the effectiveness of medically co-prescribed heroin and oral methadone, compared to oral methadone alone, in chronic, treatment-refractory heroin addicts. Second, revised edition*. Utrecht: Central Committee on the Treatment of Heroin Addicts.
- Hendriks VM; Van den Brink W; Blanken P; Van Ree JM (1999). Het heroïne-onderzoek: Opzet en stand van zaken. In: *Nieuwsbrief Steun- en Informatiepunt*, 6, april 1999.
- Hendriks VM; Van den Brink W; Blanken P; Bosman IJ; Van Ree JM (2000). 'Chasing the dragon': *Bioavailability and pharmacodynamic effects of inhaled heroin*. Utrecht: Centrale Commissie Behandeling Heroïneverslaafden.
- Hendriks VM; Van den Brink W; Blanken P; Bosman I; Van Ree JM (2001). Heroin self-administration by means of 'chasing the dragon': Pharmacodynamics and bioavailability of inhaled heroin. *European Neuropsychopharmacology*, 11: 241-252.
- Hendriks VM; Van den Brink W; Blanken P; Van Ree JM (2000). Heroïne op medisch voorschrift: achtergrond en opzet van het Nederlandse onderzoek naar de effectiviteit van behandeling met heroïne bij chronische, therapieresistente methadonpatiënten. *Handboek Verslaving*. Houten: Bohn Stafleu Van Loghum.
- Hendriks VM; Van den Brink W; Blanken P; Van Ree JM (2000). Heroïne op medisch voorschrift: achtergrond en opzet. *Epidemiologisch Bulletin*, 35 (1): 13-19.
- Hendriks VM; Van den Brink W; Blanken P; Van Ree JM (2000). Heroïne op medisch voorschrift in Nederland. *Neuropraxis*, 4 (6): 195-199.
- Krausz M; Uchtenhagen A; Van den Brink W (1999) Medizinisch indizierte Heroïnverschreibung in der Behandlung Drogenabhängiger: Klinische Versuche und Stand der Forschung in Europa. *Sucht*, 45, 171-186
- Van den Brink W; Hendriks VM; Van Ree JM (1999). Medical co-prescription of heroin to chronic, treatment-resistant methadone patients in the Netherlands. *Journal of Drug Issues*, 29 (3), 587-608.
- Van den Brink W; Van Ree JM; Hendriks V (1999). The medical co-prescription of heroin to chronic treatment-resistant heroin dependent patients in methadone maintenance treatment: A randomized clinical trial in The Netherlands. In: Westermann B., Bellmann, U. & Jellinek C. (Hrsg) *Heroïnverschreibung: Wirkungen und Nebenwirkungen* (pp. 31-43). Weinheim, Deutscher Studien Verlag.
- Van den Brink W; Hendriks VM; Blanken P; Van Ree JM (2000). Het Nederlandse onderzoek naar de effectiviteit van heroïne op medisch voorschrift: achtergronden, onderzoeksopzet en eerste ervaringen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*,

144 (3), 108-112.

Van den Brink W; Hendriks VM; Van Ree JM (2000). Arztliche Verschreibung von Heroin an chronische, therapieresistente methadonpatienten in den Niederlanden.

*Suchttherapie*, 1: 71-82.

Van den Brink, W (2000). Die Substitutionsbehandlung mit Heroin bei therapieresistenten opiatabhängigen Patienten in Methadonbehandlungsprogrammen: Bericht über eine Niederländische Studie. *Sucht*, 46, 195-196.