
Muerte por sobredosis: de la reacción aguda tras consumo de opiáceos a la muerte asociada al policonsumo

CÉSAR PEREIRO GÓMEZ*, ANA BERMEJO BARRERA**, BENITO LÓPEZ DE ABAJO***

* Médico Psiquiatra. Unidad Asistencial de Drogodependencias de A Coruña (ACLAD). Plan de Galicia sobre Drogas.

** Profesora Titular de Toxicología. Facultad de Medicina. Universidad de Santiago de Compostela.

***Médico Forense. Instituto de Medicina Legal. Santiago de Compostela.

Enviar correspondencia a: cesarpereiro@telefonica.net

RESUMEN

El consumo de drogas de abuso es una de las causas más importantes de muerte entre jóvenes de la Unión Europea, bien sea por SIDA o reacción aguda al consumo de las mismas. El registro de la mortalidad es un indicador de prevalencia del consumo de drogas, siendo implantado en nuestro país en el año 1987 por el SEIT, y que desde la creación del Observatorio Europeo de la droga y toxicomanías, permite la comparación de la información obtenida de los distintos países de la UE.

En los diez últimos años el número total de muertes anuales por RAD registrado oscila entre 7000 y 9000, con tendencias que varían según el país, aunque en general se puede decir que se aprecia una estabilización de la prevalencia del consumo problemático de drogas en algunos países, a la vez que disminuye el consumo por vía parenteral.

La ratio de mortalidad anual por sobredosis de opiáceos se sitúa hoy en día entre el 1 y el 3%, producida por diferentes mecanismos, siendo el más importante el policonsumo de drogas, particularmente depresores del SNC como el alcohol o las benzodiazepinas. Los hombres de mediana edad representan la mayoría de las víctimas de sobredosis, no encontrándose diferencias significativas en los días de la semana en que se producen.

Según datos del Observatorio Europeo las muertes causadas por sobredosis de cocaína o éxtasis, sin intervención de los opiáceos, son poco frecuentes en Europa, aunque existe una clara tendencia al alza.

La presencia de metadona en fluidos biológicos del fallecido es significativa en los últimos años, pero se cree mas probable que la muerte esté mas relacionada con el consumo de metadona ilegal y no prescrita en un centro terapéutico, de hecho se ha demostrado que el tratamiento con esta sustancia reduce hasta un 75 % la mortalidad asociada a sobredosis de opiáceos.

Palabras clave: *sobredosis, opiáceos, uso de drogas, mortalidad, reacción aguda.*

ABSTRACT

Drugs consumption is one of the main causes of death in young people from the European Union, either by an acute reaction to their consumption or because of AIDS. Mortality rates register is a prevalence indicator of drugs consumption, being introduced in our country in 1987 by the SEIT, and from the establishment of the European Observatory for drugs and addictions it allows comparison between the information obtained from European Union different countries. In the last ten years the total number of deaths per year by RAD ranges between 7000 and 9000, with trends differences between countries, although generally it can be said that a stabilization in the prevalence of problematic consumption is observed in some countries, along with a decrease in endovenous consumption. Mortality per year rate as a result of opiates overdoses is nowadays between 1 and 3%, and is caused by different mechanisms, being the main of them (drugs policonsumption?) (the consumption of several drugs), specially when includes SNC depressors as alcohol or benzodiazepines. Medium age men represent most of the overdoses victims, without significant differences on the day of the week in which occurs. According to European Observatory data, deaths caused by cocaine or éxtasis overdoses, without simultaneous opiates consumption, are not common in Europe, although there is a clear rising trend. In last years the presence of methadone in biological fluids of the deceased is significant, but probably death is more related to consumption of methadone not prescribed in a therapeutic setting or illegal; in fact, treatment with this substance has proved to diminish up to 75% the mortality associated with opiates overdoses.

Key words: *overdose, opiates, mortality, drug use, acute reaction.*

INTRODUCCIÓN.

Según se recoge en el Informe Anual del Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías para el año 2003¹, los consumidores problemáticos de drogas representan menos del 1 % de la población adulta de la Unión Europea, pero este pequeño grupo de la población concentra importantes problemas sanitarios y sociales.

Los estudios sobre la mortalidad de cohortes muestran que la mortalidad entre los consumidores problemáticos de drogas es 20 veces superior a la mortalidad de la población en general de la misma edad. Gran parte de esta alta mortalidad puede atribuirse a muertes por sobredosis accidentales, y a otras causas, como el sida, enfermedades infecciosas, los accidentes y los suicidios. Las muertes accidentales y por sobredosis explican una parte significativa de esta mortalidad en aquellas zonas en que la prevalencia del VIH es baja entre los consumidores de drogas, en tanto que el sida desempeña un papel destacado en los países que presentan una alta prevalencia del VIH relacionada con el consumo de drogas por vía parenteral.

En nuestro país los problemas derivados del consumo de drogas son bien conocidos. En España el uso de sustancias psicoactivas representa un problema de salud pública de primer orden. Así, si se suman las muertes por SIDA en inyectores de drogas y las muertes por reacción aguda a estas sustancias ("sobredosis"), se llega a la conclusión de que el consumo de drogas es actualmente una de las causas de muerte más importantes entre los jóvenes de muchas grandes ciudades españolas^{2,3} y ha llegado a ser en algún momento el factor responsable de una ruptura en la tendencia descendente de la mortalidad juvenil⁴.

La forma de consumo de las drogas juega un importante papel en las complicaciones asociadas al consumo de drogas y sabemos que la mortalidad entre los consumidores de drogas por vía parenteral es cuatro veces más alta que la de los consumidores problemáticos por otras vías y hasta hace poco la

mortalidad entre los consumidores de drogas infectados por el VIH era entre dos y seis veces más alta que la de los consumidores no infectados. Con las recientes mejoras del tratamiento del VIH y la introducción de la terapia antirretroviral más actual esta diferencia parece ir en descenso.

LA MORTALIDAD POR REACCIÓN AGUDA A DROGAS EN LOS SISTEMAS DE INFORMACIÓN.

Aunque muchos de los problemas graves de salud derivados del consumo de drogas continúan asociados a la heroína y al uso de la vía parenteral⁵, también es cierto que en los últimos años se han producido cambios importantes en las drogas que se consumen así como en las formas de administración de las mismas.

Sin duda, tal como refiere Georges Estievenart⁶, una información epidemiológica de suficiente calidad y relevancia permite a los responsables políticos hacer un seguimiento de la repercusión de sus intervenciones, determinar cuáles son las necesidades no cubiertas y los factores de riesgo, evaluar la relación coste-eficacia de las opciones para responder a dichas necesidades y asignar los recursos correspondientes. Esta aseveración se entiende como especialmente indicada en el caso de las drogodependencias, en donde las estrategias de intervención requieren un conocimiento lo más exacto posible de la realidad para poder influir sobre ella positivamente.

Históricamente, una vez conocidas las devastadoras consecuencias sociales producidas por el consumo de drogas, se observó la necesidad de tratar de determinar la cantidad de consumidores, con el fin de poder tomar decisiones encaminadas a disminuir las consecuencias derivadas del consumo⁷ Para ello, se propusieron una serie de indicadores, que, de alguna manera, pudiesen reflejar, de forma fidedigna, el número de drogodepen-

dientes para determinar la magnitud real del problema.

Es preciso reconocer como cuestión previa que, en su aplicación a las drogodependencias, la epidemiología es una ciencia relativamente joven y evaluar las toxicomanías a nivel mundial viene a sumar un factor de complejidad, habida cuenta de la necesidad de que los datos sean compatibles entre los países o regiones que se pretendan estudiar. A ello hay que añadir otros problemas metodológicos: la evaluación de la prevalencia de las pautas de consumo de droga, más intensas y problemáticas y menos frecuentes, exige habitualmente la aplicación de métodos alternativos para estudiar poblaciones ocultas⁶.

Tradicionalmente, los datos más utilizados para evaluar el consumo de drogas son los registros de las solicitudes de tratamiento, el número de fallecimientos relacionados con las drogas, las detenciones e incautaciones de droga, así como las encuestas realizadas a nivel domiciliario y en los colegios.

Si bien es cierto que las técnicas o procedimientos utilizados presentan problemas metodológicos, también lo es que, utilizados en conjunto y de forma continuada, permiten monitorizar de una manera bastante precisa cuál es en cada momento la realidad del problema que nos ocupa, de ahí que se les pueda considerar "indicadores" de la evolución del mismo. El estudio de la mortalidad forma parte del grupo de indicadores denominados indirectos y del que también forman parte el número de adictos que solicitan tratamiento, las urgencias relacionadas con el consumo, los registros de enfermedades asociadas al consumo (SIDA o Hepatitis), la cantidad de drogas de abuso decomisadas o pureza de las mismas, o el número de detenciones relacionadas directamente con el consumo de drogas.

Como señalan Roca y col.⁷ la principal ventaja del registro de la mortalidad en el colectivo de toxicómanos, reside en que ésta es un fenómeno universal y relativamente fácil de monitorizar. Hay incluso autores⁸ que lo consideran como el reflejo más definitivo de la importancia del abuso de drogas en cuanto a sus consecuencias sobre la salud de una

determinada comunidad. Esta característica obviaría las críticas de los que opinan que este indicador podría estar reflejando, además, cambios en la riqueza de la droga⁹, variaciones en los hábitos del consumo¹⁰, partidas de drogas con adulterantes¹¹, disminución de la tolerancia¹² y otros muchos parámetros¹³.

En España los indicadores de la prevalencia del consumo de drogas se desarrollaron a partir de 1987, año en el que se implantó el Sistema Estatal de Información sobre Toxicomanías (S.E.I.T.), nacido en el seno del Plan Nacional Sobre Drogas y basado fundamentalmente en los sistemas CODAP y DAWN americanos¹⁴, con el fin de monitorizar el consumo de opiáceos y cocaína.

El sistema español integró inicialmente tres aspectos de la información relacionada con el consumo de drogas¹⁵⁻²²: el indicador de tratamiento, el indicador de urgencias y el indicador de mortalidad, recabando los casos a nivel de cada Comunidad Autónoma y centralizándolos, posteriormente a nivel nacional.

La creación del Observatorio Europeo de la Droga y las Toxicomanías, en funcionamiento operativo desde la primavera de 1995, supone la puesta en marcha de un instrumento muy valioso para comparar la información sobre drogas procedente de los países que forman la Unión Europea. En este sentido cabe destacar que evaluar las toxicomanías en nuestro entorno más próximo, a nivel europeo, representa una gran complejidad, habida cuenta de la necesidad de que los datos sean compatibles entre los Estados miembros de la Unión Europea.

En lo relativo al tema que ahora nos ocupa, la mortalidad asociada a reacción aguda tras consumo de drogas, es preciso destacar que se utilizan diversas definiciones y criterios para recoger datos sobre distintas muertes y la compatibilidad de los resultados entre los países de la UE es, por ahora, limitada si bien se están dando pasos muy importantes para armonizar toda la información existente y establecer criterios que permitan que los datos registrados sean realmente comparables¹.

Es necesario insistir en que las comparaciones directas entre estadísticas nacionales deben hacerse con cautela debido a las diferencias entre definiciones, calidad de las notificaciones y cobertura. Sin embargo, si se mantienen métodos coherentes de notificación a lo largo del tiempo dentro de un país, el número de muertes relacionadas con la droga puede resultar un indicador útil de las tendencias que presentan las formas más graves de consumo de drogas, sobre todo si se analiza junto con otros indicadores.

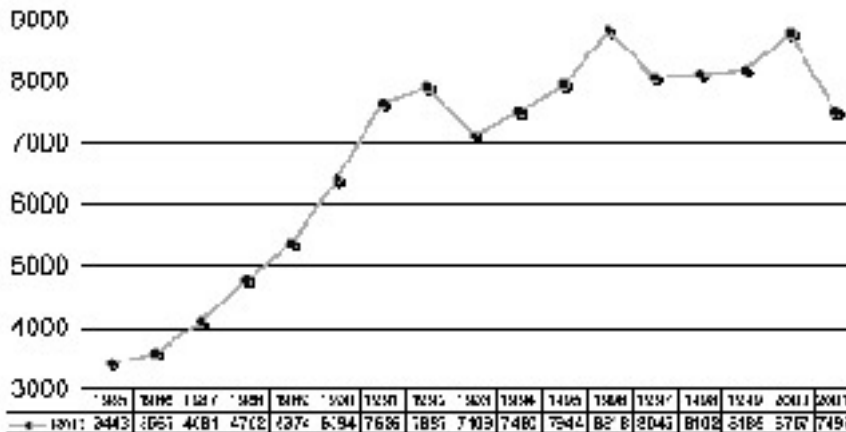
MUERTES RELACIONADAS CON LAS DROGAS Y SOBREDOSIS: TENDENCIAS.

En la mayoría de los países de la UE las denominadas sobredosis de drogas constituyen una importante causa de muerte entre los jóvenes, en especial los hombres. Las muertes debidas al SIDA y a otras causas (violencia, accidentes, etc.) representan una mortalidad añadida relacionada con la droga, que presenta diferencias significativas entre países o zonas geográficas aunque, por lo general, estas muertes son notificadas por diferentes fuentes de información.

Durante los últimos diez años, el número total de muertes anuales por reacción aguda con drogas registrado en los países de la UE ha oscilado entre 7000 y 9000 (Gráfico 1). Estas cifras deben considerarse estimaciones mínimas, ya que es probable que en la mayoría de los países no se notifiquen todas estas muertes (y la diferencia puede ser considerable). La mayoría de las víctimas son jóvenes y, además, muchas de estas muertes se podrían haber evitado.

A pesar de algunos resultados alentadores que indican una estabilización o disminución del número de muertes relacionadas con la droga en algunos países de la UE, las muertes por sobredosis siguen aumentando en muchos otros países de la UE (y en otras partes del mundo). De hecho, las tendencias de las muertes relacionadas con la droga varían de un país a otro, e incluso de una región a otra y una ciudad a otra dentro del mismo país. Con estas limitaciones podemos describir algunas tendencias generales en los países de la UE. Durante los años ochenta y principios de los noventa se observó un notable aumento del número de muertes relacionadas con la droga. Durante el período 1990-2000, la tendencia general al aumento

Gráfico 1. Casos notificados de reacción aguda a drogas en países de la Unión Europea (1985-2001)



Datos: Observatorio europeo de las drogas y las toxicomanías, 2003.

NOTA: Elaboración propia, los retrasos en la notificación de algunos países puede condicionar los datos del último año registrado.

continuó, pero a un ritmo inferior. En 2000, se notificaron 8731 muertes por reacción aguda con drogas en toda la UE, en comparación con las 6394 en 1990 (lo que representa un aumento del 36,5 %).

Esta tendencia general pudo reflejar un rápido aumento del consumo de heroína por vía parenteral en muchos países europeos durante los años ochenta y principios de los noventa. Las tendencias recientes podrían estar relacionadas con la aparente estabilización de la prevalencia del consumo problemático de drogas en algunos países, la disminución del consumo por vía parenteral en otros, y quizá el aumento de la oferta de tratamiento, incluyendo los programas de sustitución. Por otra parte, la mayor edad de los consumidores problemáticos de drogas y el consumo de varias drogas puede contribuir a aumentar el número de decesos.

Cabe destacar que existen distintas tendencias nacionales, en ocasiones divergentes, dentro de la UE. Muchos países siguen señalando hasta ahora o hasta hace poco un aumento de las muertes relacionadas con la droga, mientras que otros indican que se ha producido una estabilización o una disminución. Siempre deben tenerse en cuenta las modificaciones de los procedimientos de notificación y de la calidad de las notificaciones a la hora de interpretar tendencias nacionales o locales. Varios países señalaron que se había producido una estabilización o una tendencia a la baja en el número de muertes por reacción aguda con drogas durante el segundo quinquenio de los años noventa. En Francia y España se observó una tendencia a la baja aparentemente constante. Aunque estos resultados pueden estar influidos por el hecho de que no se notifican todas las muertes (como en el caso de Francia) o de que la cobertura es limitada, es de suma importancia seguir investigando las causas de estas tendencias. Los cambios en la vía de administración de la heroína y una extensión considerable de los programas de tratamiento (en particular, del tratamiento de sustitución) podrían influir en dichas tendencias²³. En otros países (Alemania, Italia y Austria), el número

de muertes relacionadas con las drogas ha fluctuado en los últimos años y, de este modo, aunque parece haberse estabilizado, si bien a un nivel alto, no existe garantía alguna de que una disminución durante dos o tres años no vaya seguida de un aumento.

¿SOBREDOSIS POR OPIÁCEOS O REACCIÓN AGUDA TRAS EL CONSUMO DE VARIAS DROGAS?

Ya se ha comentado que está bien documentado que los consumidores de heroína tienen un riesgo sustancialmente mayor de fallecer prematuramente que sus pares no usuarios de esta droga. Estudios longitudinales indican que las ratios de mortalidad anual se sitúan entre el 1% y el 3% para los heroínómanos²⁴⁻³². Este exceso de mortalidad ha sido estimado entre 6 y 20 veces mayor que los pares de iguales condiciones de edad y sexo. Las causas del mismo son muy variadas, incluyendo entre las mismas la infección VIH/SIDA, las hepatitis y la violencia. Sin embargo, tal como antes señalábamos, a pesar de la epidemia VIH entre inyectores de drogas, las muertes atribuidas a sobredosis permanecen como la principal causa de mortalidad y en muchos países lideran las causas de muerte conocidas.

Aunque es común utilizar la denominación de sobredosis en cualquier fallecimiento repentino asociado al consumo de sustancias, en realidad esto no es correcto. En la actualidad son cuatro hipótesis que se manejan en relación con lo que habitualmente denominamos sobredosis y que en realidad tiene que ver con cuatro mecanismos distintos que acaban provocando la muerte:

1. Contaminantes. Esta hipótesis mantiene que la muerte no es consecuencia de ninguna actividad farmacológica de la heroína por sí misma pero sí que es debida a la presencia de tóxicos contaminantes^{33,34}. Los análisis toxicológicos han detectado la presencia de contaminantes, usualmente quinina, en la mayoría de las muestras procesadas^{11,33,35} en

Estados Unidos. Su presencia va desde un 19 a un 57% pero sin embargo, los mismos estudios afirman que los niveles detectados en las autopsias de la mayor parte de los casos no suponen toxicidad.

En otros países, en general, los estudios toxicológicos realizados no muestran la presencia de adulterantes o impurezas de la heroína³⁶⁻⁴¹ que puedan ser considerados como causa del fallecimiento de los usuarios de drogas. De hecho, se consideran excepcionales los casos en los que esto sucede.

Hoy sabemos con absoluta certeza que muy al contrario de lo que continuamente se publica o se afirma en distintos medios de comunicación, las drogas distribuidas de manera ilícita casi nunca están adulteradas con sustancias tóxicas. Si es cierto que están adulteradas de manera fraudulenta, para obtener mayores beneficios económicos, pero cafeína, piracetam, sales u otros adulterantes no son tóxicos en las cantidades detectados. Dicho de otra manera, el uso de contaminantes participa de manera excepcional en la mortalidad asociada al consumo de drogas.

2. Verdadera sobredosis. La clásica descripción de sobredosis fatal es el resultado de la cantidad o la calidad (pureza) de la heroína en exceso en personas con tolerancia actual a la droga. Si esto fuese el caso, se podría esperar el hallazgo de niveles relativamente elevados de morfina en la autopsia de personas con tolerancia no disminuida. Sin embargo, los niveles de morfina en diversos estudios muestran datos contradictorios^{42,35,38-43}: hasta en un 74% de casos de sobredosis fatal los rangos de los niveles plasmáticos no son tan altos como los detectados en grupos similares de usuarios de heroína que fallecieron por causas distintas a la sobredosis (traumas, homicidios, etc.). Esto lleva a afirmar a algún autor, que en la mayoría de las ocasiones, la muerte atribuida a sobredosis no es el resultado de una cantidad tóxica de morfina en sangre³⁵. Otros autores afirman que en un tercio de los casos, los niveles de morfina están por debajo de los contemplados habitualmente como tóxicos en los análisis toxicológicos. Además, la mayoría de los casos fatales de

sobredosis no están relacionados con niveles de morfina tan altos como los detectados en supervivientes a una sobredosis^{39,44,45}.

Por lo que respecta a las dosis de opiáceos capaces de causar la muerte, prácticamente todos los trabajos son coincidentes en cuanto a la variabilidad de los hallazgos realizados. Así, para la morfina total detectada en sangre los rangos estarían entre un mínimo de 0.001 microgramos/ml y un máximo de 2.4. Así, se dan paradojas como la siguientes: en sobredosis no mortales atendidas en servicios de urgencias, algunos sujetos fueron dados de alta, tras realizar una antagonización rápida con naloxona, teniendo unas concentraciones de morfina en sangre muy superiores a las de otros sujetos que ingresaron con niveles inferiores de morfina y en estado de coma profundo.

Nosotros pensamos que la verdadera sobredosis sería precisamente la asociada a este mecanismo y se produce casi siempre en situaciones conocidas por todos, después de un período de disminución de la tolerancia con motivo de un tratamiento en Comunidad Terapéutica, estancia en Programa de Mantenimiento con Naltrexona, prisión, Programa libre de Drogas, etc. Es ilustrativo el artículo de Tagliaro y col.⁴⁶ publicado en *The Lancet*, en el año 1998 referido al análisis de cabello en sujetos fallecidos y un grupo control; estos autores concluían que el riesgo de fallecer por sobredosis se multiplica por seis en sujetos que acaban de salir de un programa de CT. En la práctica clínica ordinaria es común, en Galicia, la presentación de una sobredosis al regresar los adictos de "una marea" después de haber estado embarcado cierto tiempo y sin consumir opiáceos.

Más raras son las situaciones asociadas a un cambio de proveedor o a la irrupción en el mercado de drogas con gran pureza ya que esta no suele variar de manera tan brusca como para comprometer la vida en relación con la tolerancia.

3. Anafilaxia. Para algunos autores⁴⁷ la muerte por sobredosis vendría derivada de una reacción de tipo inmunológico grave que provocaría en los consumidores un shock

anafiláctico mortal. Para hacer esta afirmación se basan en la detección en algunos pacientes de cantidades elevadas de enzimas que participan en la degradación de células que participan en este tipo de mecanismos inmunológicos. Nosotros seguimos pensando que si bien este tipo de situaciones pudieran darse en algunos consumidores de drogas, en ningún caso servirían para explicar la mayoría de los fallecimientos que se producen y que están ligados a situaciones como las descritas anteriormente relacionadas con la tolerancia farmacológica.

4. Policonsumo de drogas. La teoría que parece tener cada vez mayor aceptación en el estudio de las muertes por sobredosis atribuidas a la heroína es la del uso simultáneo de varias drogas. El uso concomitante de otras sustancias, particularmente depresores del sistema nervioso central tales como el alcohol o las benzodiazepinas, aparece como práctica común entre los usuarios de heroína. La coadministración de otras drogas depresoras puede incrementar sustancialmente la probabilidad de un suceso fatal tras la administración de heroína debido a la potenciación de los efectos depresores a nivel respiratorio que ésta produce. Así, en presencia de otras sustancias con estas características una dosis "normal" o usual de heroína puede resultar fatal.

Como soporte del mecanismo o la hipótesis del poliuso de drogas, habitualmente se documentan hallazgos de casos en los que la presencia aislada de morfina en la autopsia representa una minoría entre las muertes atribuidas a la heroína^{29,35,37,38,40,48-51}. De esta manera se ha comunicado su presencia en un porcentaje que va del 23% al 48%. Considerando el patrón habitual de uso concomitante de varias sustancias, estos hallazgos no deberían sorprendernos^{52,53}. Sin embargo, son también numerosos los estudios que han notificado el hallazgo de varias drogas en el momento de la muerte. De este modo, la proporción de fallecimientos atribuidos a sobredosis, en los que se detectó también alcohol, van desde un 29% a un 75%^{11,35-37,41,48,54,55,56-58}. Curiosamente, los niveles de morfina detectados en presen-

cia de alcohol son sustancialmente más bajos que cuando éste está ausente^{48,33,38,50,51}. Tanto es así que varios autores llegan a correlacionar de manera inversa los niveles de alcohol y morfina. La benzodiazepinas también han sido un hallazgo habitual en las autopsias, en un grado que va del 12% al 55% de las muertes estudiadas^{38,39,48,50}.

Si atendemos a los datos conocidos tanto a nivel nacional como en el caso concreto de la Comunidad Gallega, en la que realizamos nuestras investigaciones, si tuviésemos que describir en pocas palabras lo más llamativo de los cambios producidos en la mortalidad en los últimos años es la presencia cada vez mayor del policonsumo en los fallecidos, con la presencia de heroína, cocaína, tranquilizantes y alcohol. Dato este que por otra parte se corresponde con la tipología habitual de consumidor.

Tanto es así que en este momento, si tuviésemos que señalar cual es el mecanismo que intervienen en mayor medida en la mortalidad por reacción aguda tras consumo de drogas, el policonsumo sería probablemente el primero a tener en cuenta, casi con toda seguridad por encima de la propia sobredosis asociada a la tolerancia farmacológica o verdadera sobredosis.

En nuestras series de fallecidos estudiados estos datos están claros, de manera que en aquellos casos en los que los análisis toxicológicos detectaron el consumo en solitario de heroína, las determinaciones cuantitativas ofrecen mayores valores medios de morfina total en sangre que para aquellos otros en los se encontraron otras drogas⁵⁹. Esto es significativo en el caso de dos sustancias con efectos depresores, el alcohol y las benzodiazepinas. De modo similar, cuando se trata del alcohol, las concentraciones medias detectadas son menores en sujetos en los que existe consumo asociado de otras sustancias, aunque no hemos podido demostrar una correlación inversa entre ambas tal como hiciera Rutenber.

CARACTERÍSTICAS DE LAS MUERTES ATRIBUIDAS A SOBREDOSIS.

Habitualmente, los hombres representan la mayoría de las muertes atribuidas a sobredosis^{42,60,61}, con porcentajes que llegan al 80% de los casos en numerosos estudios. Esto no sorprende si tenemos en cuenta que los varones son también usuarios de heroína en todo el mundo en mucho mayor grado que las mujeres^{48,52}. No obstante, en muchos casos el porcentaje de víctimas masculinas de sobredosis es superior al porcentaje de hombres entre los pacientes admitidos a tratamiento. Contrariamente a las creencias populares, la víctima típica de sobredosis no es un joven novicio o sin experiencia en el uso de drogas. A menudo, la media de edad de los fallecidos está próxima o supera los treinta años⁶²⁻⁶³. En consistencia con este dato, son numerosos los estudios que relacionan la mortalidad con una larga carrera en el uso de la heroína. Está claro que el paso de los años propicia un deterioro físico que incrementa el riesgo de fallecer a consecuencia de una sobredosis pero también por el contrario nos concede un margen de tiempo si queremos poner en marcha acciones o estrategias de tipo preventivo.

Varios autores^{42,64} clasificaron los casos de muerte según su estatus en relación con la dependencia. El 80% de los fallecidos fueron clasificados como dependientes, usuarios regulares de la sustancia. La media de edad notificada en numerosos estudios es aproximadamente de 30 años, y el consumo de drogas fue iniciado típicamente en la adolescencia tardía, de manera que en muchos casos, el consumo de heroína se mantuvo regularmente largo tiempo antes del fallecimiento. Por el contrario, en el grupo de fallecidos, no aparecen habitualmente usuarios noveles. Las muertes ocurren en menor medida entre usuarios recreacionales de la heroína. En estudios realizados sobre fallecimientos que tienen lugar el fin de semana, han sido notificados casos de muerte aunque todos los datos apuntan a que la proporción

de usuarios recreacionales es baja y no llega al 20% en los estudio revisados^{54,62,63,65}.

En nuestros estudios los datos sobre la temporalidad de las muertes por RAD son coincidentes con los publicados en la literatura existente. Así, aunque observamos una mayor presencia de fallecimientos en los fines de semana (37% del total), los tests estadísticos no muestran diferencias significativas entre los días de la semana en que se producen los episodios.

Quizás esta observación sirva para reforzar la hipótesis constatada por distintos autores de que los fallecidos no son consumidores de drogas "de fin de semana" (usuarios recreacionales) y sí son, por el contrario, consumidores habituales, adictos que no varían sustancialmente el consumo de drogas a lo largo de toda la semana aunque podrían aumentar durante el sábado u otros días el consumo del alcohol u otras sustancias que facilitasen la producción de un episodio de RAD.

En lo que a edad de los fallecidos se refiere, los últimos datos publicados sobre los distintos países de la UE por el OEDT, muestran como la edad media de las víctimas de muertes relacionadas con la droga oscila entre 30,2 y 40 años, y tiende a aumentar en la mayoría de ellos. Algunos países extraeuropeos también apuntan esta tendencia. No obstante, en Finlandia y, en menor grado, en el Reino Unido, hubo un aumento de la proporción de víctimas más jóvenes, un dato que merece especial atención, pues podría indicar un aumento de la incidencia del consumo por vía parenteral o de opiáceos en los últimos años, y en Grecia y Suecia, no se manifestaban tales tendencias al aumento en la edad de las víctimas.

CIRCUNSTANCIAS DE LAS MUERTES ATRIBUIDAS A SOBREDOSIS.

La mayoría de los estudios focalizan su interés en la toxicología y la epidemiología de las muertes atribuidas a sobredosis. A menudo, sin embargo, algunos estudios examinan

también las circunstancias y el entorno en que tuvo lugar el fallecimiento^{36,55}. Así, existen evidencias claras de que en la mayoría de las ocasiones la muerte atribuida a una sobredosis tiene lugar en presencia de otros. Los distintos autores documentan esta presencia en un grado que va del 58% al 79%. Desgraciadamente, las personas presentes a menudo no son capaces de ayudar o no están dispuestos a ello debido a su falta de conocimientos o al temor de una intervención policial.

Otra variable de interés, el intervalo de tiempo entre la última inyección de heroína y la muerte, ha sido estimada en varios estudios. El instante de la muerte como continuación inmediata de la administración de heroína no es un hallazgo que podamos considerar como norma. Desde un 14% a un 22% de los casos notificados cumplirían esta circunstancia según diversos estudios^{42,54}. Un intervalo de más de 3 horas ha sido notificado en más de la mitad de los casos estudiados^{37,55}. De hecho, este aspecto tiene gran interés ya que es, precisamente el retraso en producirse la muerte tras la administración de la droga, la circunstancia que permite intervenir para impedir que aquella tenga lugar. De este modo, la no presencia de una intervención médica se constata en la mayoría de las muertes producidas mientras que en los casos en los que ésta ha tenido lugar, los fallecimientos se producen en mucho menor grado^{34,66}.

A propósito del retraso en el fallecimiento tras el consumo, siguiendo las indicaciones de Goldberger, a través de determinaciones toxicológicas, tanto nuestro grupo como otros autores hemos podido establecer un dato muy importante, el referido al tiempo transcurrido entre el consumo y el fallecimiento, que supera a las tres horas en la mayor parte de los casos, lo que proporciona un margen temporal muy importante de cara por ejemplo a una posible resucitación.

La fórmula se establece en función de las cantidades de morfina libre y conjugada que detectamos en sangre y en orina, partiendo de la hipótesis de que el fallecimiento se

habría producido en menos de 3 horas post-consumo si el cociente entre la primera y la segunda es mayor que 2. La ausencia o valores bajos de morfina en orina ayudarán a confirmar este dato y servirán para aproximarnos más o menos a la posible muerte instantánea pero sin que podamos hacer, en muchos casos, esa afirmación de forma contundente, y menos aún atribuir la causa de muerte sólo al consumo de heroína.

En un estudio⁵⁹ dispusimos de datos para calcular el intervalo probable de supervivencia en 243 sujetos y de ellos 76, es decir el 31.3%, mostraron un cociente superior a 2, lo que nos orienta en principio a afirmar que su muerte se produjo en las 3 primeras horas.

MUERTES CAUSADAS POR SUSTANCIAS DISTINTAS DE LOS OPIÁCEOS.

Según los datos que publica el Observatorio Europeo, por ahora, las muertes causadas por sobredosis de cocaína, anfetaminas o éxtasis, sin intervención de opiáceos, son poco frecuentes en Europa. No obstante, varios países (España, Francia, Italia, Países Bajos y Reino Unido) indican que se ha producido un aumento a escala nacional o local del número de víctimas en que se encontró cocaína, generalmente junto con otras sustancias, si bien esta información se publica de manera heterogénea. Algunos países (como España y Portugal) señalan que a menudo las víctimas de sobredosis por opiáceos presentan cocaína en sangre. Además, la cocaína puede contribuir a la muerte por causas cardiovasculares y dichas muertes pueden pasar inadvertidas. De hecho nosotros pensamos que puede existir un cierto grado de infranotificación en este sentido.

Aunque las muertes relacionadas con el consumo de éxtasis son motivo de una considerable inquietud entre el público por el grado de alarma social que ha representado la difusión de esta modalidad de consumo a través de los medios de comunicación, resultan comparativamente escasas si las

comparamos con las muertes relacionadas con el consumo de opiáceos, a pesar de que el consumo de éxtasis está muy extendido. El número de casos en los que los resultados toxicológicos dan positivo para el éxtasis se ha incrementado a medida que el consumo de éxtasis se ha popularizado, pero a menudo están presentes otras sustancias y no resulta obvio que la muerte pueda atribuirse exclusivamente al éxtasis. Los datos que poseemos en nuestro país muestran fluctuaciones temporales que por ahora no permiten extraer conclusiones claras más allá del relativo bajo número de fallecidos hasta el momento actual.

Merecen un comentario especial la participación de benzodiacepinas y alcohol en los fallecimientos por reacción aguda a drogas a los que ya se ha hecho referencia al hablar de policonsumo. Respecto a las benzodiacepinas es preocupante el papel que puede estar jugando el alprazolam en el origen de muchos fallecimientos. La amplia difusión en el uso de este fármaco, del que dependen o abusan muchos usuarios de otras drogas o pacientes incluidos en programas de mantenimientos con sustitutivos es preocupante. Algunos estudios nos advierten sobre la mayor gravedad y/o la permanencia en Unidades de Cuidados Intensivos si comparamos los sujetos que toman alprazolam con respecto a los que abusan de otras benzodiacepinas⁶⁷. Intentar una sustitución por éstas últimas es un objetivo prioritario a conseguir para reducir los riesgos sino somos capaces de lograr una reducción general del consumo de benzodiacepinas.

PRESENCIA DE METADONA EN LAS MUERTES POR RAD.

Los estudios revelan claramente que los tratamientos de sustitución reducen el riesgo de mortalidad por sobredosis entre los participantes en estos programas. No obstante, en varios países y ciudades de la UE se ha detectado metadona en un número signifi-

cativo de víctimas de muertes relacionadas con la droga. Varios estudios han puesto de manifiesto que es más probable que la muerte esté relacionada con el consumo de metadona ilegal y no de metadona obtenida bajo prescripción en un centro de tratamiento, mientras que otros han observado un mayor riesgo durante las fases iniciales del tratamiento de sustitución con metadona.

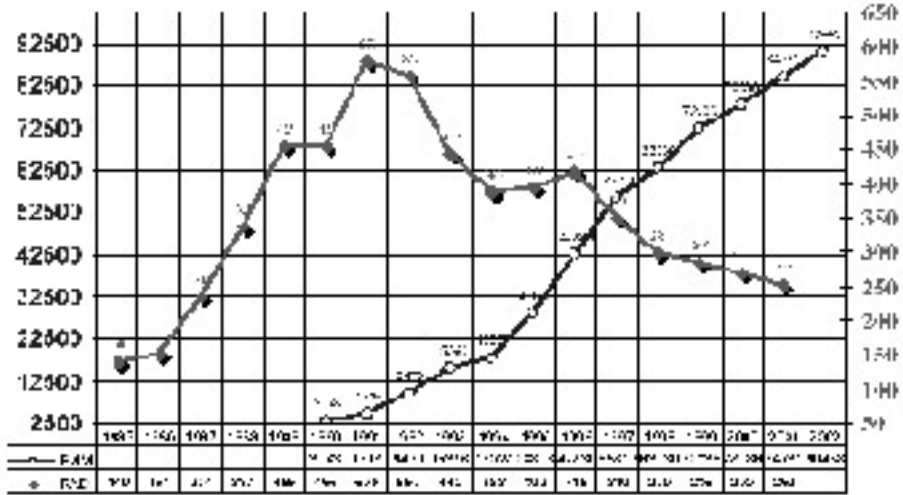
Merece la pena comentar la presencia de metadona en sangre de los fallecidos, que refleja como en los últimos años el acceso a esta sustancia se ha incrementado de forma muy importante por la liberalización que los programas de sustitución han tenido en nuestro país.

Especialmente preocupantes son las muertes accidentales producidas en el caso de niños (familiares de adictos) que deben ayudarnos a tomar la decisión de extremar las precauciones en los casos de take-home. En este sentido está claro que es necesario garantizar un alto nivel de calidad en los programas de sustitución. La masificación de algunos programas de metadona puede considerarse desde nuestro punto de vista una situación de riesgo que se habrá de evitar dotando a los servicios de suficiente personal cualificado con la adecuada formación para llevar acabo las tareas requeridas minimizando los riesgos.

A pesar de los riesgos de sobredosis que pueda suponer para algún usuario de drogas la administración de metadona coincidimos con otros autores que propugnan el uso de los sustitutivos y que llegan a afirmar, tras seguimiento de 15 años de tratamiento, que la probabilidad de fallecer por cualquier causa para un adicto es cuatro veces mayor fuera de un programa de tratamiento con metadona. Es ilustrativo en este sentido el artículo publicado por Caplehorn⁶⁸, que realiza un metaanálisis sobre tratamientos de metadona y que concluye que el tratamiento con esta sustancia reduce hasta en un 75% la mortalidad asociada a la sobredosis.

Para tratar de ilustrar gráficamente (Gráfico 2) la posible relación entre la administración de metadona y sobredosis, podemos observar

Cráfico 2. Muerte por RAD - Pacientes en tratamiento con metadona.



Datos: DGPNSD. **Nota:** los datos de sobredosis se corresponden a los de las 5 grandes ciudades que notifican al SEIT.

Gráfica: elaboración propia

las tendencias inversas entre el incremento en el número de sujetos incorporados a programas de metadona y las notificaciones de mortalidad por reacción aguda notificadas en nuestro país. El año 1991 supone el techo de la mortalidad que desde entonces desciende de forma continuada mientras por el contrario es en esas fechas cuando la incorporación de adictos a los programas de tratamiento con derivados opiáceos se incrementa de forma sostenida hasta la actualidad. Es obvio que otras variables intervienen en este resultado pero consideramos que la aportación de la metadona a la disminución de la muerte por sobredosis es fundamental aún a pesar de los riesgos existentes y ya comentados.

CONFIRMACIÓN DE LA MUERTE POR REACCIÓN AGUDA TRAS CONSUMO DE DROGAS.

Las investigaciones realizadas hasta ahora ponen de manifiesto las dificultades existentes para confirmar que una muerte sospe-

chosa de haber sido causada por consumo de drogas, realmente ha tenido esta causa⁶⁹. Claro que, como ya mencionamos, las cosas se complican al usar diferentes metodologías de registro o al profundizar en las verdaderas causas de la muerte. Las dificultades para determinar la causa de la muerte son especialmente complejas en algunos casos y en los estudios que realizamos para el registro de mortalidad gallego de forma ocasional se nos plantean estos problemas. Por ejemplo, para un individuo, que presuntamente había fallecido por una reacción aguda a drogas, las determinaciones toxicológicas mostraron la presencia de varias sustancias en los fluidos analizados, pero sin embargo la autopsia reveló la existencia de un hemotórax producido por una fractura costal; el hallazgo de una jeringuilla junto al cadáver orientó hacia una muerte inmediatamente posterior al consumo, aunque el cociente morfina libre/morfina conjugada no parecía indicarlo; la presencia de morfina en bilis nos hacía pensar en un consumidor crónico y los niveles de morfina total detectados (0.08 µg/ml) no parecían ser suficientes para causar la muerte. Así pues,

se concluyó que la causa principal de la muerte fue realmente el hemotórax (de 2.5 litros), quizás debido a una caída por los efectos de las drogas consumidas. Está claro que en este caso la no realización de la autopsia nos privaría de datos básicos para la certificación de la muerte aún poseyendo resultados toxicológicos. En consecuencia, al margen de consideraciones legales, recomendamos siempre la realización de la autopsia y de análisis toxicológicos.

Mayor complejidad tiene, en numerosas ocasiones, determinar si la muerte en relación con el consumo de drogas es de etiología accidental o suicida. Quizás los casos debidos a un shock anafiláctico podrían certificarse como accidental, tal y como comenta Edson⁴⁷; aunque según él mismo reconoce los resultados de sus estudios todavía necesitan confirmaciones posteriores. Sin embargo, de nuevo la realidad dificulta la determinación de la causa de la muerte, haciendo precisas investigaciones muy minuciosas para esclarecer un fallecimiento en consumidores de drogas. Por ejemplo, en una muerte supuestamente accidental (accidente de tráfico con precipitación de un vehículo al mar) la autopsia corroboró que se trataba de un ahogamiento por inmersión, sin embargo los análisis toxicológicos mostraron datos compatibles con una muerte inmediata al consumo; suponemos que la depresión del sistema nervioso central y disminución de conciencia ligada a ésta, provocaron la pérdida de control sobre el vehículo y que éste se precipitase al agua, donde se produjo el ahogamiento posterior. Cabría preguntarse en este caso si la administración de drogas fue con fines suicidas. No se trata de casos excepcionales y las series que estudiamos en nuestras investigaciones que realizamos así lo demuestran. Así por ejemplo, en otra ocasión un adicto fue encontrado muerto en la bañera, ahogado, después de haberse inyectado drogas; de nuevo cabría preguntarse si el consumo se realizó para preparar el suicidio o realmente el consumo provocó un accidente que causó la muerte del sujeto. Hay casos mucho más claros que ilustran las dificultades de las que

hablamos: por ejemplo una muerte debida a un disparo por arma de fuego efectuado por el propio sujeto; la presencia de drogas y útiles de inyección así como los resultados toxicológicos demostraron el consumo previo de cocaína, pero no se pudo relacionar éste con el fallecimiento ante el desarrollo de tolerancia. No sería osado en este caso pensar en un consumo facilitador del acto suicida. Varios autores^{70,71} plantean que algunos antecedentes psiquiátricos, a veces de difícil acceso, pueden orientarnos en la intencionalidad suicida de los consumos.

A modo de conclusión podríamos afirmar, tal como han sugerido otros autores^{68,72}, que las dificultades para certificar las muertes en relación con el consumo de drogas son numerosas; el rigor de la certificación va a depender de una investigación minuciosa en la escena de la muerte, la sala de autopsias y el laboratorio. También es interesante conocer los antecedentes del sujeto y de manera especial los relativos a su historia toxicológica y a su estado mental previo. La coordinación entre distintas instituciones y recursos asistenciales es vital para obtener todos estos datos y proporcionar de este modo una mayor validez y homogeneidad a los registros de mortalidad y sistemas de información.

REFERENCIAS

1. El Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. Informe anual 2003. El problema de la drogodependencia en la Unión Europea y en Noruega. Luxemburgo: Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas 2003.
2. Sánchez J, Rodríguez B, De la Fuente, Barrio G, Vicente J, Roca J, Royuela L and the State System on Drug Abuse (SEIT) Working Group. Opiates or cocaine mortality form acute reactions in six major Spanish cities. J Community Health 1995; 49: 54-60.
3. De la Fuente L, Barrio G, Vicente J, Bravo MJ, Santacreu J. The impact of drug related deaths on mortality among young adults in Madrid. Am J Public Health 1995; 85: 102-105.

4. Segura A, Olivares O, Oñorbe JA, Mata M. Evolución de las diferencias en salud en los últimos años por comunidades autónomas. En: Navarro C, Cabasés JM, Tormo MJ (Eds). La Salud y el sistema sanitario en España. Informe SESPAS 1995. Barcelona. SG Editores, S.A., 1995. p. 4-17.
5. Barrio G, De la Fuente L. Evolución del consumo de drogas en España. Los nuevos patrones de consumo de heroína y cocaína desde una perspectiva de salud pública privado. En: Roldán G (Coordinador). La formación de los terapeutas y la adaptación de los tratamientos a los nuevos perfiles de consumo de drogas. Itaca, 1995: 15-20.
6. EMCDDA. Annual Report on the State of the Drugs Problems in the European Unión. Edit. EMCDDA. Lisboa, 1997.
7. Roca y Antó J. El sistema estatal de información sobre toxicomanías. Comunidad y Drogas, 1987; 5/6: 9-38.
8. Barr H, Ottemberg D and Rosen A. A mortality of treated alcoholics and drug addict: the benefit of abstinence. J. Stud Alcohol 1984; 45: 440-452.
9. Huber D, Stivers S and Howard L. Heroin-overdose deaths in Atlanta; an epidemic. JAMA 1974; 228: 319-322.
10. Hartnoll R.; Daviaud E.; Lewis R. and Mitcheson M. Drug problems: Assesing Needs. London Drug Indicators Project, Birkbeck College. University of London, 1982
11. Cherubin CH, McCuster J, Baden M, Kavalier F. and Amsel Z. The epidemiology of death in narcotic addicts. Am J Epidemiol 1972 96: 11-22.
12. Ortí Lucas R, MacFarlane D y Domingo A. Obtención de una cohorte de adictos a opiáceos a partir de la conexión de registros confidenciales. Gaceta Sanitaria 1994; 8: 229-238
13. Garner R. Deaths in United Kingdom opioid users 1965-69. Lancet 1970; 2: 650-653.
14. Kozel N. Epidemiología del abuso de drogas en los Estados Unidos de América: resumen de métodos y observaciones. Bol. of Sanit Panam 1989; 107: 531-540.
15. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD). Sistema Estatal de información sobre Toxicomanías (SEIT). Informe año 1987. Madrid, 1988.
16. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD). Sistema Estatal de información sobre Toxicomanías (SEIT). Informe año 1988. Madrid, 1989.
17. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD). Sistema Estatal de información sobre Toxicomanías (SEIT). Informe año 1989. Madrid, 1990.
18. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD). Sistema Estatal de información sobre Toxicomanías (SEIT). Informe año 1990. Madrid, 1991.
19. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD). Sistema Estatal de información sobre Toxicomanías (SEIT). Informe año 1991. Madrid, 1992.
20. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD). Sistema Estatal de información sobre Toxicomanías (SEIT). Informe año 1992. Madrid, 1993.
21. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD). Sistema Estatal de información sobre Toxicomanías (SEIT). Informe año 1993. Madrid, 1994.
22. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (DGPNSD). Sistema Estatal de información sobre Toxicomanías (SEIT). Informe año 1994. Madrid, 1995.
23. El Problema de la Drogodependencia en la Unión Europea y en Noruega. Informe Anual 2003. OEDT. Luxemburgo, 2002.
24. Bucknall A.B., Robertson J.R. Deaths of heroin users in a general practice. Journal of the Royal College of General Practitioners; 1986 (36): 120-122.
25. Engtsrom A., Adamsson C.M., Allebeck P, Rydberg. Mortality in patients with substance abuse: a follo-up in Stockolm County, 1973-1984. International Journal of Adiccions 1991; 26: 91-106.
26. Haarstrup S, Jepson P.W. Eleven year follow-up of 300 young opioid addict. Acta Psychiatr Scandinavica 1988; 77: 22-26.
27. Joe G.W., Lehman W, Simpson D.D. Addict death rates during a four-years posttreatment follow-up. Am J Public Health 1982; 72: 703-709.
28. Joe G.W., Simpson D.D. Mortality rates among opioid addicts in a longitudinal study. Am J Public Health; 1987 77: 347-348.

29. Oppenheimer E, Tobutt C, Taylor C, Andrew T. Deaht and survival in ah cohort of heroin addicts from London clinics: a 22 years follow-up. *Addiction* 1994; 89: 1200-1308.
30. Segest E, Mygind O, Bay H. The influence of prolonged stable methadone maintenance treatment on mortality and employment: an eight year of follow-up. *International Journal of Addicti3ns* 1990 25: 53-63.
31. Tunving K. Fatal outcome in drug addiction. *Acta Psychiatr Escandinavica* 1988; 77: 551-566.
32. Vaillant G, A 20 year follow-up of New York narcotic addicts. *Arch Gen Psychiatry* 1973; 29: 237-241.
33. Ruttenber A.J., Luke J.L. Heroin-related deaths: new epidemiologic insights. *Science* 1984; 226: 14-20.
34. Louria D.B. Hensle T, Rose J. The major medical complications of heroin addiction. *Ann Intern Med* 1967; 67: 1-22.
35. Monforte J.R. Some observations concerting blood morphine concentrations in narcotic addicts. *J Forensic Sci* 1977; 22: 718-724.
36. Walsh R.A. Opioid drug accidental deaths in the Newcastle area of New South Wales, 1970-1987. *Drug Alcohol Rev* 1991; 10: 79-83.
37. Nakamura G.R. Toxicological assessments in acute heroin fatalities. *Clinical Toxicology* 1977; 13: 718-724.
38. Chan L.T., Prolov T., Verma S.C. Morphine tissue concentrations in fatal cases in New South Wales, 1986-1987. Paper presented at the 9th Australian and New Zealand Forensic Science Society Symposium. Brisbane, 1988.
39. Fugelstad A. Heroin deaths in Stockholm, 1986-1991. Paper presented at the Fifth International Conference on the Reduction of Drug Related Harm. Toronto, 1994.
40. Wahbah W, Winek C.L., Rozin L. Distribution of morfine in body fluids of heroin users. *J Anal Toxicol* 1993; 17: 123-124.
41. Risser D, Schneider B. Drug related deaths between 1985 and 1992 examined at the Institute of Forensic Medicine in Vienna, Austria. *Addiction* 1994; 89: 851-857.
42. Zador D, Sunjic S, Darke S. Heroin-related deaths in New South Wales, 1992: toxicologic findings and circumstances. *Med J Aust* 1996; 164: 204-207.
43. Kintz P, Mangin P, Lugnier A.A, Chaumont A.J. Toxicological data after heroin overdose. *Human Toxicology* 1989; 8: 487-489.
44. Aderjan R, Hoemann S, Schmitt G, Skopp G. Morphine and morphine glucuronides in serum of heroin consumers and in heroin-related deaths determined by HPLC with native fluorescence detection. *J Anal Toxicol* 1995; 19: 163-168.
45. Gutierrez-Cebollada J, de la Torre R, Ortuno J, Garc3s J, Cam3 J. Psychotropic drug consumption and other factors associated with heroin overdose. *Drug Alcohol Depend* 1994; 35: 169-174.
46. F. Tagliaro, Z. De Batisti, F. Smith, M. Marigo. *The Lancet* 1998; 35: 1923-1925.
47. Edson E., Van Hage H. Anaphylactoid shock – a common cause of death in heroin addicts?. *Allergy* 1997; 52: 950-954.
48. Ball J.C., Ross A. The effectiveness of Methadone Maintenance Treatment. 1991. Baltimore, Springer-Verlag.
49. Mannig F.J., Ingraham L.H. Drug Overdoses among U.S. Soldiers in Europe, 1978-1979. Demographics and toxicology. *International Journal of Addiction* 1983; 18: 89-98.
50. Richards R.G., Reed D, Cravey R.H. Death from intravenously administered narcotics: a study of 114 cases. *J Forensic Sci* 1976; 21: 467-482.
51. Steentoft A, Worm K, Christenson H. Morphine concentrations in autopsy material from fatal cases after intake of morphine and/or heroin. *J Forensic Sci* 1988; 28: 87-94.
52. Darke S, Hall W. Levels and correlates of polydrug use among heroin users and regular anphetamine users. *Drug Alcohol Depend* 1995; 39: 231-235.
53. Clayton R.R. Multiple drug use epidemiology, correlates and consequences. *Recent Developments in Alcoholism* 1986; 4: 7-38.
54. Mannig F.J., Ingraham L.H., Derouin E.M, Vaughn M.S., Kukura F.C., Michel G.R. Drug Overdoses among U.S. Soldiers in Europe, 1978-1979. Psychological autopsies following deaths an near-deaths. *International Journal of Addiction* 1983; 18: 153-156.
55. Garriot J.C., Sturner W.Q. Morphine concentrations and survival periods in acute heroin fatalities. *N England J Med* 1973; 289: 1276-1278.

56. Baden M.M. Narcotic Abuse: a medical examiner view. Legal Medicine Annual. Appleton Century Crofts. New York, 1991.
57. Baselt R, Allison D, Wright J, Scannel J.R. Acute heroin fatalities in San Francisco. Western Journal of Medicine 1975; 122: 455.
58. Goldberger B.A., Cone E.J., Grant T.M., Caplan Y.H., Levine B.S., Smialek J.E. Disposition of heroin and its metabolites in heroin-related deaths. Journal of Anal Toxicol 1994; 18: 22-28.
59. Pereiro C, Bermejo A, Fernández P y Tabernero MJ. Deaths from drug abuse in northwestern Spain, 1992 – 97 Addiction Biol 2003 ;8: 89-95.
60. Frischer M, Bloor M. Goldberg D, Clark J, Green S, McKegany N. Mortality among injecting drug users: a critical reappraisal. Journal of Epidemiology and Community Health 1993; 47: 56-63.
61. NIDA. Epidemiologic Trends in Drug Abuse, December 1994. Rockville, US Department of Health and Human Services.
62. Swensen G. Opioid deaths in Western Australia: 1974-1984. Australian Drug and Alcohol Review 1988; 7: 118-185.
63. Eskild A, Magnus P, Samuelson S.O., Sohlberg C, Kittelsen P. Differences in mortality rates and causes of death between HIV positive and HIV negative intravenous drug users. Int J Epidemiol 1993; 22: 315-320.
64. Kandel D.B., Logan J.A. Patterns of drug use from adolescence to young adulthood: period of risk for initiation, continued use and discontinuation. Am J Public Health 1984; 74: 660-666.
65. Harlow K.C.. Patterns of rates of mortality from narcotics and cocaine overdose in Texas, 1976-1987. Public Health Reports 1990; 195:455-462.
66. Darke S, Zador D. Fatal Heroin Overdose: a Review. Addiction 1996; 91: 1765-1772.
67. Isbister GK, O'Regan L, Sibbritt D, Whyte IM. Alprazolam I relatively more toxic than other benzodiazepine in overdose. Br J Clin Pharmacol 2004; 58: 88-95.
68. Caplehorn JR, Dalton MS, Haldar F, Petrenas AM, Nisbet JG.. Methadone maintenance and addicts' risk of fatal heroin overdose. Subst Use Misuse 1996; 31:177-96.
69. Pereiro C. Muerte por reacción aguda tras consumo de drogas en Galicia (1992-1997). Edit. Universidad de Santiago, 1999.
70. Farrell M., Neeleman J. et al. Suicide and overdose among opiate addicts. Addiction 1996; 91: 321-323
71. Kjelsberg E., Winther M., Dahl A. Overdose deaths in young substance abusers: accidents or hidden suicides? Acta Psychiatr Escandinavica 1995; 91: 236-242.
72. Camí J., Gutierrez J, Ortuño J. y de la Torre R. Sobredosificación por heroína: condicionantes farmacológicos y no farmacológicos. Actas del Congreso Español de la SET. Victoria, 1989.

