

Aspectos farmacológicos en programas de deshabituación con antagonistas.

Elizagarate E.*, Jiménez-Lerma J.M..**

*Médico-Psiquiatra.

Hospital Santiago Apóstol de Vitoria-Gasteiz.
Osakidetza. Servicio Vasco de Salud.

**Médico.

Centro de Tratamiento a Toxicómanos
de Álava y Alto Deba.
Osakidetza. Servicio Vasco de Salud.

Antecedentes históricos de los antagonistas.

Los primeros estudios sobre la farmacología de los antagonistas opiáceos llevados a cabo por J. Pohl (1915), ya evidenciaron el antagonismo de la nalilnorcodeína a los efectos depresores respiratorios ocasionados por la heroína y la morfina. Posteriormente, en 1940 se sintetizó la nalorfina que fue utilizada en el tratamiento de la intoxicación por morfina. Sin embargo, los efectos disfóricos del tratamiento no permitieron una utilización amplia. En 1960 se sintetizó la naloxona, más potente que la nalorfina y menos tóxica. Se utiliza para revertir las sobredosis e intoxicaciones de opiáceos. Por su escasa absorción oral y su corta duración no la hace adecuada para bloquear los efectos eufóricos de los opiáceos.

Como resultado de las investigaciones orientadas a encontrar un antagonista potente de los opiáceos, activo por vía oral y con duración de acción prolongada, en el año 1965 Blumberg y Dayton sintetizan la naltrexona.

En 1976 se lleva a cabo el primer estudio clínico con naltrexona en EEUU auspiciada por el NIDA. En 1984 se comercializa el fármaco en EEUU.

Características de la Naltrexona y su farmacología.

La naltrexona es un antagonista competitivo de los receptores opiáceos: desplaza los opiáceos del receptor. De acción prolongada, bloquea las respuestas objetivas y subjetivas ocasionadas por la administración de opiáceos. Así se suprimen los efectos gratificantes de los opiáceos, evitando el refuerzo positivo ocasionado por la autoadministración repetida.

El uso de la naltrexona en el tratamiento de la dependencia de opiáceos se basa generalmente en la contribución que puede hacer en la prevención de recaídas en el consumo. Facilita la extinción de la conducta de búsqueda o “deseo” de droga a través del bloqueo de la euforia y el refuerzo que produce el consumo.

La farmacología de la naltrexona se caracteriza por los siguientes aspectos:

- * Es un antagonista competitivo de los receptores opiáceos.
- * No posee actividades morfínicas y exhibe una mínima actividad farmacológica.
- * No produce tolerancia, ni dependencia psicológica o física, incluso tras administraciones repetidas.
- * Buena absorción oral. Alcanza concentraciones máximas en plasma en una hora.
- * Metabolismo hepático en 95%, su principal metabolito es el 6 beta naltrexol es de más de 13 horas, por lo que el efecto antagónico puede prolongarse durante varias horas.

Pautas de inducción y mantenimiento.

Los tratamientos con naltrexona deben ser desarrollados por profesionales experimentados en el tratamiento de la dependencia de opiáceos y deben seguir un control médico.

En algunos casos, la medicación puede ser suministrada por la familia, si colabora junto con los profesionales en el tratamiento. No se debe administrar nunca bajo coacción ni amenaza, ni por cuenta de ninguna persona que no conozca el tratamiento.

En la desintoxicación es mejor utilizar fármacos agonistas adrenérgicos (clonidina, guanfacina) sobre todo en el paso de PMM a PMA en régimen hospitalario.

Conceptos generales.

No debe iniciarse la administración de naltrexona hasta que el paciente haya demostrado estar libre de opiáceos durante 7 a 10 días antes del inicio del tratamiento.

Si el paciente no abandona el consumo de opiáceos e inicia el tratamiento con naltrexona, se desencadenará un síndrome de abstinencia intenso y agudo.

Este puede aparecer a los cinco minutos y durar más de 24 horas.

Los pacientes que toman naltrexona puede ser que no se beneficien con otro fármaco que contengan opiáceos, tales como preparaciones para la tos y resfriados, antidiarreicos y analgésicos opioides.

Se debe advertir a los pacientes en tratamiento con naltrexona que a pesar de ser un bloqueo reversible, si quieren superar con dosis altas de opiáceos el bloqueo de la naltrexona, pueden desencadenar una depresión respiratoria y una sobredosis fatal.

Pautas de inducción.

La inducción con naltrexona sólo se puede iniciar cuando los pacientes se encuentran libres del consumo de opiáceos: mínimo de 7 días para la heroína y de 10 días para la metadona. La información facilitada por el paciente puede confirmarse mediante la determinación de opiáceos en orina.

Para corroborar la ausencia de opiáceos es aconsejable realizar un test de naloxona. Para ello se puede administrar una dosis única de naloxona subcutánea (0,8 mgr) y valorar si aparecen o no síntomas de abstinencia opiácea. En caso de que aparezca algún signo o síntoma de abstinencia, se debe posponer la inducción durante 24 horas, y repetir el test de naloxona. En el caso de que el test sea negativo, es decir, no aparezcan signos de abstinencia, puede iniciarse la inducción con un lento aumento de la dosis de naltrexona.

El primer día se administran 25 mgr. de naltrexona. El segundo día, 50 mgr y a partir del tercer día hasta el séptimo día, se mantendrá la dosis de 50 gr. Existen otras pautas en la fase de inducción que se realizan de forma mas progresiva.

La duración del bloqueo de la naltrexona es la siguiente:

- | | | |
|---|----------|-----------|
| * | 50 mgr. | 24 horas. |
| * | 100 mgr. | 48 horas. |
| * | 150 mgr. | 72 horas. |

Pauta de mantenimiento.

La pauta más utilizada es la segunda, porque mejora el cumplimiento de la medicación y los posibles efectos indeseables.

Todas estas pautas para ser eficaces han de ser de 350 mgr. por semana.

Estudios clínicos realizados y pacientes candidatos.

En la mayoría de los estudios realizados existe un acuerdo común en que el éxito del tratamiento está relacionado con:

- * Selección estricta de los pacientes.
- * Correcta desintoxicación.
- * Necesidad de tratamiento psicoterapéutico coadyuvante junto con la toma del fármaco.
- * Asegurar el buen cumplimiento de la medicación.

En líneas generales, la eficacia de este tipo de tratamiento, al igual que en otras modalidades terapéuticas se valora en función de:

- * Tasa de retención.
- * Abstinencia a opiáceos mediante controles de orina.
- * Capacidad de reducción del “craving” o ansia de droga durante el tratamiento.

Se han realizado muchos trabajos donde se ha evaluado la acción farmacológica pero la eficacia clínica no está bien estudiada en trabajos controlados.

Los criterios de admisión se realizaron a posteriori después del estudio del NIDA, en función de éxito o fracaso.

Haremos referencia al estudio multicéntrico realizado en España por primera vez en 1986, promovido conjuntamente por la Dirección General de Farmacia y productos Sanitarios, la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional de Drogas y ocho centros de toxicomanías de toda España y que presentaba las siguientes características:

- * 113 dependientes de opiáceos con una historia de más de 18 meses y menos de 4 años de uso regular de opiáceos y que no estuvieran en tratamiento con metadona.
- * 37 consumidores esporádicos, sin dependencia manifiesta, con una historia de menos de 18 meses.

- * Desintoxicación con clonidina en régimen hospitalario durante 7 días. Test Naloxona e inducción y mantenimiento en el mismo centro.
- * Durante los 6 meses de tratamiento se realizaron conjuntamente visitas periódicas, así como controles de orina tres veces por semana.
- * El criterio fundamental para evaluar la eficacia fue la tasa de retención a los diferentes períodos de tiempo.

Los resultados muestran que no existen diferencias estadísticas en las curvas de retención. La retención media es de 12,5 semanas en los dependientes de 12 semanas en los abusadores. El 40% de ambos grupos permaneció en el estudio al menos 10 meses desde el inicio del tratamiento con naltrexona

Los buenos resultados obtenidos se debieron a:

- * Las limitaciones metodológicas de este estudio no permitieron una clara distinción entre la psicoterapia y la influencia de la naltrexona.
- * Los investigadores estaban altamente motivados.
- * No había pacientes procedentes de PMM.
- * Existen grandes expectativas por ser la primera vez que se usaba naltrexona de forma pautada.

En nuestro Servicio se realizó un estudio publicado en European Psychiatry (1995) que examinó la posible relevancia de las razones citadas en los resultados anteriormente alcanzados, comparando las tasas de retención en dos programas con naltrexona similares, desarrollados en una misma área administrativa sanitaria (Vitoria), aunque con algunas diferencias importantes entre ambos. El primer programa fue un estudio piloto desarrollado bajo condiciones restrictivas (muestra hospitalaria), y los estudios fueron también incluidos en el Estudio Multicéntrico español (EME), comprendiendo el 37% de la muestra total. El segundo programa fue desarrollado con menos restricciones (muestra ambulatoria) y empezó 2 años después. Este programa fue conducido por un equipo clínico diferente en un entorno distinto y cuando la comercialización de la Naltrexona había ya sido aprobada por la autoridad competente. Por lo tanto ya no podían esgrimirse la mayoría de variables confundentes incluidas como nuevo sesgo terapéutico, anteriormente citadas para explicar la alta retención. Básicamente la hipótesis nula de este estudio es que la eficacia del tratamiento con heroíno dependientes, evaluada como una función de las tasas de retención a los 6 meses, sería significativamente peor en el programa ambulatorio que en el hospitalario.

De los 56 individuos incluidos en la muestra hospitalaria, 34 fueron abandonos, 18 terminaron con éxito las 24 semanas de tratamiento con naltrexona,

y 4 fueron derivados a otro programa terapéutico. Por lo que respecta a los 67 individuos incluidos en la muestra ambulatoria, 39 fueron abandonos, 19 terminaron con éxito en período de mantenimiento, y 7 fueron derivados a otro programa (3 a comunidad terapéutica), continuando 2 el tratamiento cuando finalizó el estudio. En cuanto a las tasas de retención y curvas de supervivencia de las dos muestras, la única diferencia significativa apareció a las doce semanas de tratamiento. En dicho momento, la muestra hospitalaria mostró una tasa de retención más alta que la de la muestra ambulatoria. Tras 4 semanas de tratamiento la retención de la muestra hospitalaria fue solamente un 2% superior a la de la muestra ambulatoria, mientras que al finalizar el estudio la retención de la muestra hospitalaria fue un 2% inferior a la de la muestra ambulatoria. Ambas muestras en conjunto arrojan una tasa de retención a las 24 semanas de un 37%.

De todos estos resultados se deduce que la hipótesis nula realizada al comienzo de este estudio -la eficacia del tratamiento con naltrexona medida en tasas de retención sería significativamente peor en el programa ambulatorio que en el hospitalario- pudo ser rechazada. Además la tasa de retención ambulatoria es compatible con el resultado global del EME (García Alonso et al., 1989). Parece que los argumentos citados allí para explicar altas tasas de retención y basados en el factor nuevo tratamiento, probablemente no explican dicho resultado. Los resultados del mencionado EME y nuestros propios hallazgos no son inusuales, sino comparables a informes preliminares de otros estudios españoles, con tasas de retención tras seguimiento similares que llegan al 30 % e incluso lo rebasan (López-Ibor et al 1990; Forteza Rei et al 1991). Estudios italianos recientes también informan sobre tasa similares. Tal como previamente puntualizaron los autores del EME, estos resultados parecen ser mejores que los informes clásicos sobre la eficacia de la naltrexona en población heroinodependiente no seleccionada. El principal estudio más citado, el Informe del Comité de Investigación americano sobre Evaluación Clínica de Antagonistas Narcóticos (Report, 1978), dio una tasa de retención a los 6 meses de sólo 209 individuos sobre 1500 individuos.

Otro estudio hecho en el ámbito de la Comunidad Autónoma Vasca (Landabaso et al 1993) evalúa la evolución de 90 pacientes adictos a la heroína que iniciaron un programa ambulatorio de Antagonistas, así como las diferencias de su situación al final del estudio (febrero de 1993) en relación a la toma de Naltrexona. Destaca que el 75,47% de los pacientes permanecían en tratamiento en algún sistema sanitario al final de la evaluación. Así mismo los pacientes que realizaron un programa de Naltrexona de duración mayor de 6 meses permanecieron un número de meses de abstinencia mayor siendo muy escasas las recaídas.

Se distribuyeron los pacientes para su evaluación en tres grupos:

- * Grupo A: aquellos pacientes que realizaron uno o más tratamientos con naltrexona de duración mayor de 6 meses.
- * Grupo B: aquellos pacientes que realizaron uno o más tratamientos

con Naltrexona de duración menor o igual a 6 meses.

- * Grupo C: aquellos pacientes que realizaron algún tratamiento con Naltrexona de duración mayor de 6 meses y otro menor de 6 meses.

Los pacientes del grupo A y C (programas largos de Naltrexona) realizaron un bajo número de tratamientos (menos recaídas) y mantuvieron un alto número de meses de abstinencia, permitiendo un trabajo psicoterapéutico sobre aquellos aspectos que intervienen en el proceso adictivo (funcionamiento social, familiar, conflictos internos,...) dentro del ecosistema en el que el paciente vive.

Por los resultados obtenidos en este estudio, parece confirmarse que a mayor tiempo de permanencia en tratamiento (en programa largo de Naltrexona, grupo A y C) mejor resultado global. Otro dato importante es el hecho de la disminución progresiva del tiempo entre la recaída y el reinicio de un nuevo tratamiento con Naltrexona, en el sentido de que aquellos pacientes que realizaron 4 tratamientos fue reduciéndose de los 12,5 meses de media entre el primer tratamiento y el segundo a 2,5 meses de media entre el segundo y el tercero y a 1 mes de media entre el tercero y el cuarto tratamiento. Los autores concluyen que fijar la atención en el índice de retención en un programa único y corto en el tiempo, aunque necesario para valorar la eficacia de cualquier programa, no refleja la realidad de la evolución de un proceso adictivo, con repetidas recaídas, abandonos, reinicios, no siendo valorados suficientemente en las estadísticas aquellos pacientes que reinician o pasan a otros programas. Así en este estudio de tiempo relativamente largo, se aprecia como los índices de retención aumentan progresivamente en los tratamientos con Naltrexona repetidos y sobre todo el alto tanto por ciento de pacientes que en la fecha de evaluación se encontraban en tratamiento en algún programa sanitario con la consiguiente posibilidad de control orgánico y psíquico de los pacientes.

Un último estudio realizado en el C.T.T. de Vitoria (en prensa) presenta mediante análisis de supervivencia, la adherencia a un programa de antagonistas opiáceos realizado sobre un total de 481 casos tratados en el Dispensario de Toxicomanías de Álava y Alto Deba (actual CTT). En este estudio se relativiza los criterios de estimación de los niveles de retención que se utilizan en los estudios de seguimiento. Se apuesta por un modelo de seguimiento basado en el análisis de supervivencia. Se estimaron tres funciones de supervivencia: abandono del programa, recaída a opiáceos y recaída a estimulantes. Las curvas de supervivencia caen de manera más brusca y se mantienen durante todo el seguimiento por debajo de la curva de abandono; indicando adherencia al programa a pesar de las recaídas. Se puso de relieve en este estudio que el tiempo de adherencia no tiene que ir parejo con la abstinencia a sustancias de abuso por las que se hace la demanda. En esta muestra se comprobó que el uso de opiáceos y/o estimulantes se produce con una alta probabilidad en los primeros meses de tratamiento, si bien

esto no indica el abandono del mismo. Terminan los autores abordando el tema de la comparabilidad entre los diversos estudios de retención. Consideran que no todos los estudios siguen un mismo método/diseño de seguimiento: en muchos de ellos no es posible diferenciar entre observaciones completas y observaciones incompletas aleatorias. En algunos también se echan en falta o no se tienen en cuenta índices de dispersión ni error típico. Abogan los autores por unificar criterios respecto a lo que se considera "retención" y cómo estimarla, y segundo, unificar el diseño y metodología a emplear en este tipo de evaluaciones.

La experiencia acumulada por los estudios clínicos ha permitido seleccionar de forma adecuada al colectivo apropiado a este tipo de tratamiento. Los 6 grupos de pacientes candidatos son:

- 1º. Pacientes heroínómanos con una breve historia toxicológica (menos de 8 meses de adicción a la heroína).
- 2º. Pacientes que se han mantenido abstinentes coincidiendo con su estancia en un hospital, comunidad terapéutica, o que salen de prisión para entrar en un programa de trabajo protegido.
- 3º. Profesionales sanitarios, como médicos, enfermeras o farmacéuticos, que se han convertido en adictos por la disponibilidad de narcóticos en razón de su trabajo.
- 4º. Pacientes procedentes de programas de mantenimiento con metadona que están muy estabilizados.
- 5º. Pacientes que presentan un consumo de heroína muy esporádico, que nunca hayan adquirido una clara dependencia física.
- 6º. Pacientes que se hayan mantenido abstinentes durante un período mínimo de 6 meses y que hayan recaído recientemente.

Resumen.

Se ha hecho un paso importante en la incorporación de una nueva alternativa terapéutica. Es importante hacer énfasis en la necesidad de ir precisando sobre la indicación terapéutica, es decir, qué personas son más candidatas a qué tipo de tratamiento y porqué. La Naltrexona parece ser un medicamento relativamente seguro. En el plano clínico no se han descrito efectos secundarios importantes. Según nuestros estudios y otros realizados en nuestro medio parecen constatar resultados alentadores obtenidos con programas de naltrexona en diferentes entornos, lo cual abre nuevas vías de desarrollo en abordajes específicos para heroíno dependientes. En cualquier caso, el desarrollo de programas basados en

naltrexona se fundamenta no sólo en el efecto farmacológico de competición con los opiáceos en los respectivos receptores, sino también en las posibilidades teóricas y prácticas que ofrece tal antagonismo. Entre otras, el empleo de abordajes terapéuticos concomitantes se dirige principalmente al manejo de los estímulos ambientales asociados a recaídas en adictos a opiáceos en tratamiento.

Bibliografía.

Bedate J., Bobes J., Ochoa E. y Sole J (1995). Evaluación del tratamiento de los heoinómanos con Naltrexona. Estudio Multicéntrico. En M. Casas, M. Gutiérrez y L. San (Eds). *Avances en Drogodependencias. Tratamientos farmacológicos*. 129-168. Barcelona. Ediciones en Neurociencias.

Cibin M. (1990). *Naltrexone, farmacoterapia, psicoterapia, socio-reabilitazione e comuntia terapéutica*. Serie Monografie, Adiction Research Fundation of Italy.

De León G. Wexler H.K. y Jainchils N. (1982). The therapeutics community: success and improvement rates five years treatment. *International Journal of Adiction*. 17. 703-747.

Dixon W.J. (DE) (1992). *BMDP Statistical software Manual. Release 7*. Vols, 1 y 2. Berkeley, University of California Press.

Doménech J.M. (1992). Una aplicación del análisis de la supervivencia en ciencias de la Salud. *Anuario de Psicología*. 55.109-141.

Doménech J. M. y Sarria A. (1993). Análisis de la supervivencia. En J. Doménech y A. Sarria (Eds). *Análisis Multivariante en ciencias de la salud. Modelos de Refresión*. Barcelona, Signo.

Forteza-Rey J., Mestre L., Serra J., Gallo J., Altes J. (1991). Nuestra experiencia en 100 tratamientos con naltrexona. *Adicciones*, 1, 2., 83-93.

García A. y Ezquiaga E. (1991). Estudio descriptivo de 433 drogodependientes que acudieron a un centro de Salud Mental. *Adicciones*, 3. 167-180.

García-Alonso F., Gutiérrez M., San L. y cols (1989). A multicenter study to introduce Naltrexone for opiate dependence in Spain. *Drug Alcohol Depend*, 23, 117-121.

Goldstein A. (1995). *Adicción*. Ediciones en Neurociencias, Barcelona.

Gossop M., Green L., Phillips G. y Braley B (1989). Lapse, relapse and survival among opiate addicts after treatment. A prospective follow-up study. *British Journal of Psychiatry*, 154, 348-353.

Guardia J. y González S. (1983). Estudio de seguimiento (un año) de adictos a la heroína. *Revista del Dpto. de Psiquiatría de la Facultad de Medicina de Barcelona*, 10, 357-381.

Guardia J., Masip J. y Viladrich C. (1987) Estudio de seguimiento de adictos a la heroína a los tres años de su admisión a tratamiento. *Comunidad y Drogas*. 3. 61-79.

Guirado V., Freixa M., Guardia J., Salafranca I y Turnany J. (1994). Predicción del riesgo de recaída en tratamientos de drogodependientes. *Adicciones*, 6. 453-463.

Gutiérrez M., Ballesteros J., González Oliveros R., Ruiz de Apodaca J.(1995): Tasa de retención en dos programas de naltrexona para heroinodependientes en Vitoria, España. *Eur. Psychiatry (1995). Revv. Psiquiatría Fac. Med. Barna*, 22, 7, 215-225.

Kaplan E.L., Meier P. (1958). Nonparametric estimation from incomplete observations. *Journal of the American Statistical Association*, 53. 457-481.

Landabaso M.A., Sanz J., Aizpuru J.M., Jiménez-Lerma J.M., Ruiz de Apodaca J., Fernández de Corres B., Pérez B., Murua F. y Gutiérrez Fraile M. (1995). Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) en adictos a opiáceos. *Revista de Psiquiatría Biológica*, 2, 5. 166-170.

Landabaso M. A., Jiménez-Lerma J.M. anz J. y cols (Marzo 1996). Inhibidores selectivos de recaptación de serotonina en deshabituación a la heroína. *XXIII Jornadas de Sociodrogalcohol*. Oviedo.

Landabaso M. A., Fernández B., Sanz J., Ruiz J., Pérez B. y Gutiérrez M. (1996). Estudio de la evolución (1990-1993) de adictos a opiáceos en programas de antagonistas. *Adicciones*, 8, 1. 67-74.

Mantel N., Haenszel W. (1959) Statistical aspects if the analysis of data from retrospective stadies of disease. *Journal of the National Cancer Institute*, 22. 719-748.

Melgarejo M., Sanahuja P., Masferrer J., Sala L., Pérez F y Piña L. (1988). Tratamiento de 182 heroinómanos y resultados: seguimiento a un año. *Fons Informatiu*, 13. 1-140.

Norusis M. J./ SPSS Inc (1992). *Statistical Package for the Social Sciences/PC+4.0*. Chicago, SPSS Inc.

Ochoa E., Arias F., Somoza J.C., Vicente N. y Jordá L. (1992). Retención en un programa de mantenimiento con Naltrexona: dos años de seguimiento. *Adicciones*, 4. 3, 207-214.

Osborns E., Greye E., Reznikoff M. (1986). Psychosocial adjustment, modality

choice and outcome in naltrexone versus methadone treatment. *American Journal of Drugs and Alcohol Abuse* 12, 383-388.

Palmer A. (1993) M-estimadores de localización como descriptores de las variables de consumo. *Adicciones* 5, 2, 171-184.

San L., Pomarol G., Peri J.M., Olle J.M. y Cami J. (1991). Follow-up after a six-month maintenance period on naltrexone versus placebo in heroin addicts. *British Journal of Adiction*, 86, 983-990.

Sánchez-Carbonell J. (1993). La evaluación de la eficiencia del tratamiento ambulatorio con heroínómanos. *Adicciones*, 5, 4, 359-370.

Sánchez-Carbonell J., Brigos B. y Camí J. (1989). Evolución de una muestra de heroinómanos dos años después del inicio del tratamiento. Proyecto EMETYST. *Medicina Clínica*, 92, 135-139.

Sirvent C. (1985). La evaluación y el seguimiento de toxicómanos. *XIII Jornadas de Sociodrogalcohol*. Palma de Mallorca, noviembre 1985.