



**ACTUALIZACIÓN EN EL TRATAMIENTO DE LA
DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS:
EXPERIENCIAS DE INVESTIGACIÓN DESDE
EL PLAN ANDALUZ SOBRE DROGAS Y ADICCIONES.**

Francisco González Saiz.
Médico Psiquiatra.
Área de Sistemas de Información e Investigación de la
Fundación Andaluza para la Atención a las Drogodependencias.
Dirección General de Drogodependencias
Junta de Andalucía.

INTRODUCCIÓN

A pesar de los cambios ocurridos en los últimos años en los perfiles de consumo de sustancias, el abuso y la dependencia de opiáceos continúan siendo un problema socio-sanitario de primer orden en los servicios de atención a las drogodependencias. En el momento actual, la mayoría de los usuarios de los centros de tratamiento del Plan Andaluz Sobre Drogas y Adicciones (PASDA) participan en los programas de tratamiento con metadona (PTM).

Hay un gran acumulo de evidencia científica en torno a la eficacia y la efectividad de los PTM (Ward et al., 1998). No obstante, el impacto de estos programas, en términos de consumo de heroína y tasas de retención, es desigual. Sabemos que estos resultados dependen tanto de determinadas características de los pacientes como de factores relacionados con el programa. Uno de estos factores viene dado por el perfil pronóstico tan heterogéneo de las personas que inician el tratamiento. En este sentido, sabemos que no todos los pacientes se benefician por igual. A pesar de los distintos abordajes psicosociales, hasta el momento, la metadona es el único fármaco opiáceo utilizado en Andalucía en los programas de mantenimiento. Por ello, la tendencia general actual es la diversificación de la prescripción de sustitutivos opiáceos. El objetivo último es establecer una adecuada indicación de determinados fármacos opiáceos a determinados perfiles de pacien-

tes, con lo que se aumentaría la efectividad de estas intervenciones. No se trata de buscar una única alternativa, sino de adecuar la oferta terapéutica a la diversidad de usuarios que demandan tratamiento en nuestros centros.

En la Figura 1 se esquematiza un hipotético algoritmo que trataría de integrar los distintos fármacos agonistas para el tratamiento de la dependencia de opiáceos desde el paradigma de la medicina basada en la evidencia.

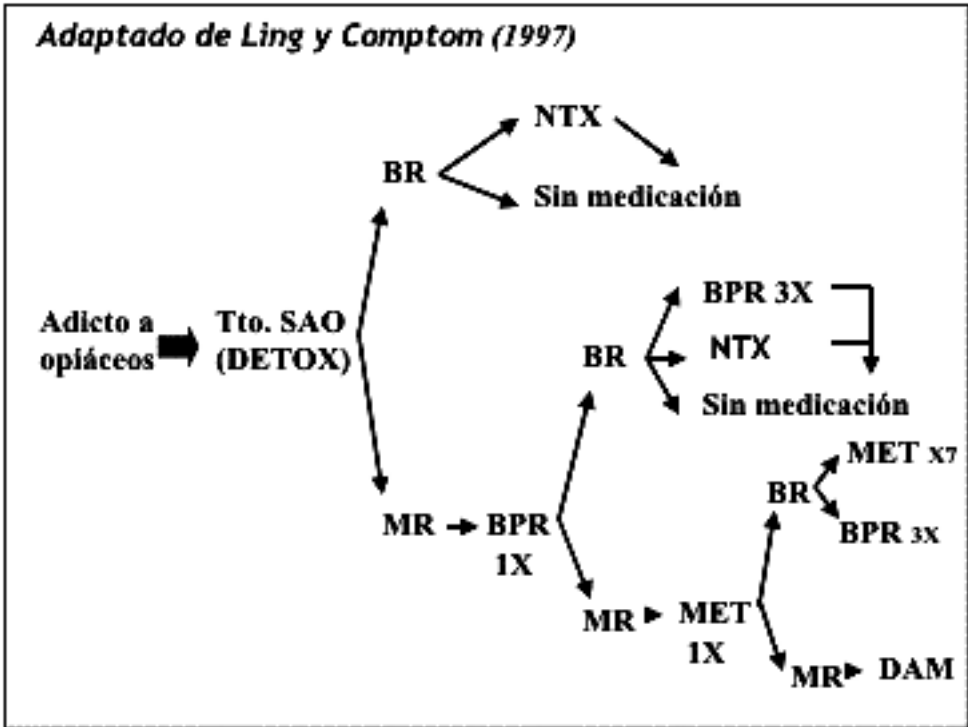


Figura 1. (SAO: Síndrome de Abstinencia a opiáceos; DETOX: desintoxicación; BR: buena respuesta al tratamiento; MR: mala respuesta al tratamiento; 1X: administración diaria; 3X: administración a días alternos; X7: dispensación semanal; NTX: naltrexona; DAM: diacilmorfina o heroína)

En el momento actual, además de la metadona, son varios los fármacos opiáceos que están siendo estudiados para el tratamiento de la dependencia de heroína, tales como la diacetilmorfina y la buprenorfina. En este contexto, el Plan Andaluz Sobre Drogas y Adicciones (PASDA) viene impulsando y desarrollando desde hace tiempo estudios de investigación sobre la eficacia y la efectividad de diversos fármacos agonistas para el tratamiento de la dependencia de opiáceos.

El objetivo de este módulo es presentar los resultados de tres estudios de evaluación de distintas modalidades de tratamiento con sustitutivos opiáceos (metadona, buprenorfina y heroína), impulsados desde la Dirección General de Drogodependencias de Andalucía, coordinados por la Fundación Andaluza para la Atención a las Drogodependencias y desarrollados en colaboración con otras instituciones (Comunidades Terapéuticas de la FADA, Universidad de Cádiz, Centro Provincial de Drogodependencias de Cádiz, Escuela Andaluza de Salud Pública y Asociación Antaris).

ESTUDIO SOBRE LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO CON BUPRENORFINA (SUBUTEXR)

La buprenorfina es un fármaco opiáceo inicialmente indicado para el tratamiento del dolor. Desde 1978 se viene proponiendo su indicación como fármaco para el tratamiento del síndrome de abstinencia a opiáceos y para el mantenimiento de pacientes con dependencia de los mismos. La buprenorfina presenta algunas ventajas sobre la metadona, derivadas de su perfil farmacológico como agonista parcial; mayor seguridad en caso de sobredosis, “efecto techo”, facilidad de su retirada, menor potencial de abuso entre consumidores, síndrome de abstinencia más leve y “cómodo”, etc.

La buprenorfina es hoy un tratamiento habitual y normalizado en muchos países para los pacientes con dependencia de opiáceos, tales como Estados Unidos, Reino Unido, Francia, etc. En el caso de Francia, la buprenorfina es el principal opiáceo usado como fármaco de mantenimiento, muy por encima de la metadona.

La investigación clínica no ha aportado aún la suficiente evidencia para determinar qué tipo de pacientes consumidores de heroína responden mejor a

buprenorfina que a metadona. Los ensayos clínicos que comparan la eficacia estos dos fármacos indican que, a dosis equivalentes, ambos tratamientos son igualmente eficaces en términos de retención en el programa y en reducción del consumo de heroína (Barnett et al., 2001; Ling y Wesson, 2003). No obstante, tanto la experiencia clínica acumulada con el uso de este fármaco, como los datos aportados por estudios con diseños observacionales, señalan algunas situaciones clínicas que aconsejan el tratamiento con buprenorfina frente al de metadona (Lintzeris, 2004). Una de estas situaciones viene representada por aquellos pacientes actualmente en tratamiento con metadona, con una respuesta variable al mismo, y que serían candidatos a ser transferidos a un tratamiento con buprenorfina (aparición de efectos secundarios con metadona, metabolizadores rápidos, interacciones farmacológicas, desarrollo de anticuerpos anti-metadona, rechazo de dosis eficaces, prejuicios hacia el programa de metadona asociados a mal cumplimiento, percepción del programa de buprenorfina como menos estigmatizante, expectativas y curiosidad por un nuevo opiáceo, mayor facilidad de retirada del programa de metadona a través de la toma de buprenorfina).

A pesar de la evidencia aportada por los ensayos clínicos aleatorios, pensamos que aún son necesarios más estudios sobre la efectividad diferencial del tratamiento con buprenorfina, para distintos perfiles de pacientes, mediante diseños cuasi-experimentales, en condiciones próximas a la realidad clínica y adaptados al contexto en el que se desarrollan (Giacomuzzi et al., 2003). Estos diseños observacionales tienen un papel decisivo en el campo de las adicciones, en muchos superior al de los diseños experimentales clásicos. Esto es así debido a las características de estos pacientes, a la naturaleza biopsicosocial de la propia conducta adictiva y a la multidimensionalidad de los factores relacionados con el proceso de tratamiento y reinserción, lo que conduce a un desfase significativo entre los resultados de los tratamientos obtenidos en condiciones “de laboratorio” y los obtenidos en condiciones clínicas reales (Rehm, 2003). De hecho, el grueso de la evidencia sobre la efectividad de los programas de metadona procede de la suma de los resultados convergentes de un gran número de estudios observacionales y de seguimiento (cuasi-experimentales pre-post con o sin grupo control aleatorio) (Ward et al., 1998).

En nuestro país se han realizado previamente dos estudios de este tipo (Pérez de los Cobos et al., 2002; Baño et al., 2003). Estos trabajos se han centrado en algu-

nos aspectos de la seguridad del fármaco, en su impacto sobre la reducción del consumo y en la comparación de distintos aspectos de la prescripción.

En este contexto, hay tres aspectos que nos parecen interesantes. En primer lugar, y dado el carácter de cronicidad de la dependencia de opiáceos, un objetivo fundamental de su tratamiento debe ser la mejora de la calidad de vida del paciente. Este indicador de resultado está siendo cada vez más utilizado en estudios que evalúan los programas de metadona, pero aún son muy escasos los trabajos que lo emplean en los tratamientos con buprenorfina (Giacomuzzi et al., 2003). No obstante, aún no existe una definición consensuada sobre el concepto de “calidad de vida relacionada con la salud” en población drogodependiente. El concepto de “salud” utilizado por estas escalas valora en gran medida su aspecto más “orgánico” (muy distinto de un paciente a otro) y no tiene en consideración los aspectos psicológicos relacionados con la conducta adictiva. Por esta razón, y ante la ausencia de instrumentos de evaluación específicos en drogodependencias validados, hemos considerado como variable principal de nuestro estudio la mejora en el aspecto psicológico de la calidad de vida.

En segundo lugar, sabemos que un elemento importante de los programas de tratamiento ambulatorio con buprenorfina es la posibilidad de su dispensación en farmacias. Esto, junto a las características propias del fármaco y al perfil de los pacientes en los que está indicado, hace que este programa sea más “normalizado” y menos estigmatizante, lo cual favorece el proceso de incorporación social tras el tratamiento con metadona.

Finalmente, aunque la mayor parte de la evidencia sobre la efectividad de los tratamientos con metadona procede de estudios realizados en centros de carácter ambulatorio, nuestra experiencia clínica con este fármaco dentro de las comunidades terapéuticas es muy satisfactoria. Por ello nos planteamos la posibilidad de estudiar la efectividad del tratamiento con buprenorfina dentro de este tipo de centros. Aunque hay alguna experiencia con buprenorfina en centros penitenciarios (Deveaux y Vignau, 2002), aún no se han publicado hasta el momento trabajos que evalúen la idoneidad del tratamiento con buprenorfina en comunidades terapéuticas. Nuestra hipótesis es que este fármaco podría ser de utilidad como alternativa para algunos de los pacientes en tratamiento con metadona en comunidad terapéutica por distintas razones. Por un lado vemos que muchos de los pacientes que

entran en CT tomando metadona van a necesitar dosis menores de la misma. Esto puede explicarse desde el paradigma del condicionamiento clásico; el número de estímulos condicionados externos se reduce drásticamente como consecuencia del cambio desde los escenarios de consumo. Así, el craving se reduce también y por tanto, la necesidad subjetiva de una determinada dosis de metadona. La buprenorfina es un fármaco que tiene un efecto menos reforzador (menor sedación-euforia) debido a su perfil farmacocinético, por lo que podría ser bien tolerado por estos pacientes. Por otro lado, la mayor comodidad sintomatológica experimentada durante la retirada de la buprenorfina, hace que estos pacientes puedan, en muchos casos, salir con el alta y tomando naltrexona.

Colateralmente, la realización del estudio en un régimen cerrado nos va a permitir monitorizar de forma más estrecha algunos parámetros farmacológicos que de otra forma pueden ser más difíciles de valorar. Durante el proceso de evaluación y diagnóstico del paciente al inicio del programa se identificarán las necesidades de la persona en función de la gravedad de los problemas relacionados con el consumo. En base a esto se propondrá al paciente un tratamiento individualizado que se adaptará a las posibilidades reales del paciente.

Para la contrastación de estas hipótesis se diseñó un estudio observacional, descriptivo, longitudinal, prospectivo y abierto de 3 meses de duración. Se realizaron dos estudios paralelos, uno de ellos en las Comunidades Terapéuticas públicas de la Fundación Andaluza para la Atención a las Drogodependencias (Los Palacios, Tarifa, Cartaya, Almonte y Mijas) y otro en un Centro de Tratamiento Ambulatorio de la Asociación Antaris de Dos Hermanas (Sevilla). La muestra total la constituye un total de 70 pacientes con Dependencia de Opiáceos según criterios DSM-IV en tratamiento con metadona y con la indicación de retirada progresiva de este fármaco. El objetivo principal es la evaluación de la efectividad de este fármaco en términos de calidad de vida relacionada con la salud, no obstante, también se evaluaron distintas variables relacionadas con el proceso de inducción del tratamiento y otros indicadores de respuesta al mismo. A lo largo del módulo se expondrán detalladamente todos los resultados de este estudio. En las Figuras 1 y 2 se esquematizan el protocolo de valoración de los pacientes antes de la inducción con buprenorfina y la pauta de tratamiento con buprenorfina durante el primer día.

Figura 2. Protocolo de evaluación de los pacientes previo a la inducción con buprenorfina

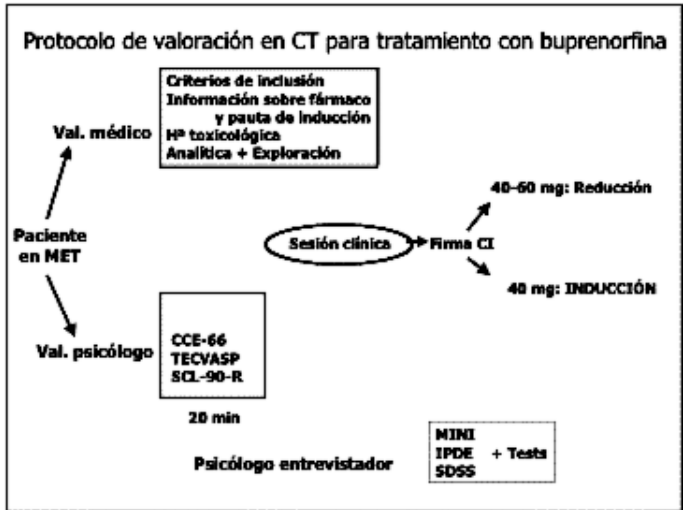
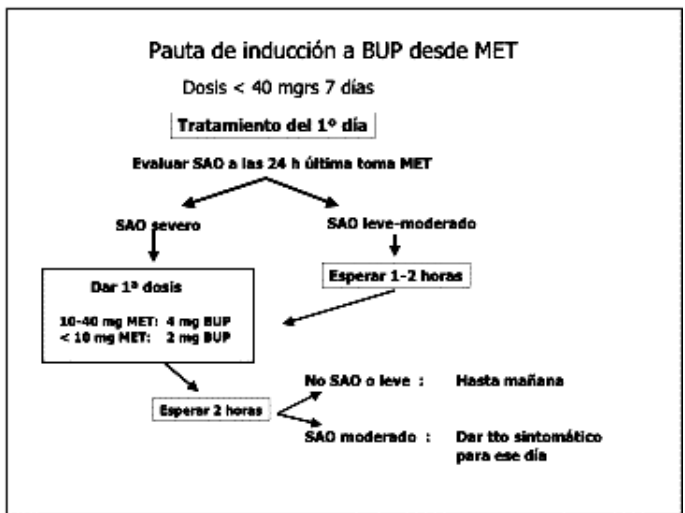


Figura 3. Protocolo de inducción de metadona a buprenorfina (pauta del primer día).



ESTUDIO DE EVALUACIÓN DEL AJUSTE Y LA ADECUACIÓN CLÍNICA DE LAS DOSIS DE METADONA: RELACIÓN CON LOS NIVELES PLASMÁTICOS.

La determinación de niveles plasmáticos de metadona y su utilidad en la optimización de las dosis ha venido siendo un tema de estudio desde hace algunos años por parte de distintos grupos de investigación. Estos trabajos se centraron en la definición de las características farmacocinéticas de la metadona, en el estudio de la relación entre dosis y niveles plasmáticos y en la influencia tanto de la dosis como de los niveles sobre la efectividad de los programas¹. El propósito último de estos estudios es contribuir a una optimización de las pautas de prescripción. Sin embargo, el análisis bioquímico de estos niveles plasmáticos requería de una tecnología reservada a determinados centros hospitalarios o de investigación, lo que limitaba claramente su utilidad clínica. Sin embargo, en estos momentos contamos con técnicas de enzimoimmunoensayo fiables que aumentan la accesibilidad y la rapidez de estas determinaciones a un coste aceptable.

Es característica del perfil de niveles plasmáticos de metadona, a lo largo de un período interdosis, la existencia de un "pico" o concentración máxima entre las 3 y 4 horas tras la toma de la dosis. Tras el mismo, se produce un decline paulatino que llega a una concentración mínima ("valle") en los minutos previos a la toma de la dosis siguiente. Una concentración mínima de 150 - 600 ng/ml se acepta como válida generalmente para suprimir el "craving" mientras que para producir una adecuada tolerancia cruzada, la concentración idónea estaría próxima a los 400 ng/ml o superior.

Una aproximación más completa que la proporcionada por una concentración puntual es aquella que nos relaciona lo que sucede durante el período interdosis. Se ha observado que la estimación del cociente entre las concentraciones "pico" y "valle" permitiría identificar el perfil farmacocinético de estos pacientes. Así, si este ratio es mayor o igual a 2, estaríamos ante un sujeto "metabolizador

¹ Wolff K, Hay A. Methadone concentration in plasma and their relationship to drug dosage. Clin Chem 1992; 38:438-9.

rápido”, que se caracterizaría por tener niveles plasmáticos ineficaces, lo que se asocia a una peor respuesta terapéutica².

El problema es que en la práctica no se puede proceder a un número elevado de flebotomías para las tomas de muestras. Es por ello que se precisa completar la información que proporciona una determinación aislada (preferiblemente el “valle”) con la evaluación clínica del paciente, estimando la existencia de signos de sobremedicación a las pocas horas de la toma del comprimido.

Se ha observado la existencia de una amplia variabilidad en el rango de niveles plasmáticos para una determinada dosis de metadona. Esto depende de factores de diversa índole tales como enfermedades propias de esta población, interacciones farmacológicas, policonsumo de drogas e idiosincrasias metabólicas. En este sentido, algunos autores han relativizado la utilidad de la determinación de los niveles plasmáticos como una herramienta para el ajuste de las dosis. Sin embargo, muchos de los estudios previos que analizaron la relación entre estos dos parámetros emplearon poblaciones muy heterogéneas, lo que restaba valor predictivo a estas determinaciones. Por ello, hipotetizamos que el análisis de esta relación en poblaciones más homogéneas puede aportar resultados más fiables.

El propósito de este estudio es analizar la relación entre las dosis de metadona y sus niveles plasmáticos en una muestra de pacientes en tratamiento con metadona en fase de mantenimiento, una vez superada la fase de inducción. Para ello se ha seleccionado una muestra de 300 pacientes seleccionados aleatoriamente procedentes de los distintos Centros de Tratamiento Ambulatorio del Centro Provincial de Drogodependencias de Cádiz. En este módulo se expondrán los principales resultados de dicho estudio.

² - Payte JT, Zweben JE. Opioid maintenance therapies. In: Graham AW, Schultz TK, editors. Principles of addiction medicine. 2nd ed. Chevy Chase (MD): American Society of Addiction Medicine; 1998.pp.557-570

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Baño Rodrigo MD, López García ML, Guillén Llera JL (2003) De metadona a buprenorfina. La inducción del tratamiento, *Trastornos Adictivos* 5 (4): 295-302.

26

2. Baño Rodrigo, MD (2003) Tratamiento de sustitución con buprenorfina (SubutexR): modelo de aplicación de una experiencia piloto en la Comunidad de Madrid, *Trastornos Adictivos* 5 (4): 303-308.

3. Barnett PG, Rodgers JH, Bloch A (2001) A meta-analysis comparing buprenorphine to methadone for treatment of opiate dependence, *Addiction* 96: 683-690.

4. Deveaux M, Vignau J (2002) Buprenorphine maintenance treatment in primary care. An overview of French experience and insight into the prison setting, En; *Buprenorphine Therapy of Opioid Addiction*, Paskal Kintz, Pierre Market (Humana Press).

5. Giacomuzzi SM, Riemer Y, Ertl M, Kemmler G, Rössler H, Hinterhuber H, Kurz (2003) Buprenorphine versus methadone maintenance treatment in an ambulant setting: a health-related quality of life assessment, *Addiction* 98: 693-702.

6. Gimeno, C. et al. (2002) Mejoría de la gravedad de la adicción en los tratamientos con metadona, *Adicciones* 14(2): 151-60.

7. Goldberg G, Hillier VF (1979) A scaled version of the General Health Questionnaire, *Psychological Medicine*, 9: 139-145.

8. González Saiz F. (1997) Estandarización de un instrumento de evaluación en los trastornos adictivos. Tesis Doctoral. Universidad de Cádiz.

9. Huestis M (2002) Controlled drug administration studies of high-dose buprenorphine in humans, En; Buprenorphine Therapy of Opioid Addiction, Paskal Kintz, Pierre Market (Humana Press).
10. Ling W, Wesson DR (2003) Clinical efficacy of buprenorphine: comparisons to methadone and placebo, *Drug and Alcohol Dependence* 70: 49-57.
11. Lintzeris N et al. (2001) Clinical guidelines: buprenorphine treatment of heroin dependence. National Expert Advisory Committee on Illicit Drugs (NEACID).
12. Lintzeris N (2004), Induction and transfer. Ponencia en la Reunión Científica "Safer Options in the Treatment of Opioid Dependence". Rome, 2004.
13. Lobo A, Pérez-Echevarría MJ, Artal J (1986) Validity of the scaled version of the General Health Questionnaire ((GHQ-28) in a Spanish population, *Psychological Medicine*, 16: 135-140.
14. Pérez de los Cobos J, Martín S, Etcheberrigaray A, Trujols J, Batlle F, Tejero A, Queraltó J, Casas M (2000), A controlled trial of daily versus thrice-weekly buprenorphine administration for the treatment of opioid dependence, *Drug and Alcohol Dependence* 59; 223-233.
15. Rehm J (2003) Scientific Evaluations of Opioid-Assisted Substitution Treatment, En: Kuntze MF, Müller-Spahn F, Ladewig D, Bullinger AH (eds.), *Basic and Clinical Science of Opioid Addiction*. Bibl Psychiatr. Basel, Karger.
16. Rodrigo Parra A (2003) Evaluación de un programa de intervención en drogodependencias. Tesis Doctoral. Universidad de Granada.
17. Ward J, Mattick RP, Hall W (1998) Methadone maintenance treatment and other replacement therapies (Australia, Harwood Academic Press).