

Nota clínica

¿Es la hora de diversificar?

Is time to diversity?

Salvador Rodríguez Rus, Médico; Marta Roldán Mesa, D.U.E.

Centro Provincial de Drogodependencias.
Recinto del Hospitalario Neurotraumatológico. Jaén.

Introducción

La dependencia de opiáceos es una enfermedad multifactorial, crónica y con reagudizaciones¹, pero tratable, en el que se consiguen resultados óptimos aplicando un enfoque que combine intervenciones farmacológicas y psicosociales². Los beneficios del tratamiento integral (psicosocial y fármacos) se manifiestan en términos de reducción de uso de drogas ilegales, de la transmisión de enfermedades asociadas al consumo, de la morbilidad y mortalidad de estos pacientes y de la criminalidad relacionada con las drogas. La OMS incluye buprenorfina y metadona en su lista de medicamentos esenciales y el acceso a estos productos forma parte del derecho humano a la salud³.

Las estrategias de tratamiento médico pueden ir orientadas hacia el mantenimiento con agonistas totales o parciales, o al tratamiento del síndrome de abstinencia con agonistas u otros fármacos. El tratamiento de mantenimiento, cuando se combina con intervenciones psicosociales, resulta ser la opción terapéutica más eficaz para los consumidores de ese tipo de drogas. En comparación con un tratamiento de desintoxicación o con ningún tratamiento, los tratamientos con metadona o buprenorfina en dosis altas obtienen resultados significativamente mejores en lo que respecta al consumo de droga, las actividades delictivas, las conductas de riesgo y transmisión del VIH, las sobredosis y la mortalidad global, así como mejores tasas de retención en el tratamiento⁴.

Actualmente, además de metadona, existe en España la posibilidad de diversificar los tratamientos de mantenimiento usando una combinación de buprenorfina y naloxona, comercializada como Suboxone®, en condición de psicotropeo (no estupefaciente). Esta presentación conserva la eficacia, flexibilidad y seguridad demostrada por buprenorfina (agonista parcial), añadiendo la protección frente al mal uso y desviación al mercado ilegal que confiere naloxona (antagonista). Cuando el producto se usa sublingualmente, la naloxona no actúa por su baja disponibilidad por esta vía, y el paciente recibe buprenorfina. Sin embargo, si la combinación se inyecta, la naloxona limita el efecto opioide o incluso desencadena síndrome de abstinencia en determinadas condiciones⁵.

La combinación de buprenorfina/naloxona a dosis adecuadas ha demostrado ser eficaz en el mantenimiento de pacientes dependientes de opiáceos reduciendo el *craving*, el consumo de heroína y los síntomas de abstinencia⁶. También se ha mostrado en ensayos clínicos randomizados⁷ tan eficaz como la metadona en términos de retención y orinas libres de drogas, e incluso los datos apuntan a que muestra mejores resultados en términos de calidad de vida⁸ y rendimiento cognitivo⁹.

En relación a la seguridad, por ejemplo en Francia, donde buprenorfina tiene un uso muy extendido, metadona se ha asociado con un número de muertes hasta 10 veces mayor que buprenorfina por cada 1.000 pacientes tratados en Francia¹⁰. Con

buprenorfina se han notificado menos interacciones farmacológicas que con metadona¹¹, y gracias a su efecto techo, los pacientes presentan menor riesgo de depresión respiratoria que con otros opiáceos¹². Respecto a la posibilidad de desviación y mal uso de buprenorfina, la presencia de naloxona reduce significativamente el valor en la calle y las tasas de abuso^{13,14}.

Por otra parte, la satisfacción de los pacientes con el uso de buprenorfina/naloxona es muy elevado¹⁵ y estudios fármaco económicos adaptados a la realidad española han demostrado su excelente relación coste/beneficio, por el bajo impacto presupuestario que supone su inclusión en los programas de mantenimiento opiáceo¹⁶.

1. Historia clínica

Paciente varón de 22 años de nacionalidad española, soltero, residente en Jaén. Acude al Centro Provincial de Drogodependencias (CPD) por un trastorno por dependencia de heroína más cocaína y cannabis, sin una clara motivación al cambio, presionado por la familia, realizando una demanda de tratamiento sin especificar. Acude a consulta por indicación de su hermano de 28 años y la pareja de éste que es la que siempre le acompañó en las primeras fases del tratamiento. Nunca ha tenido un empleo estable. Se incorpora al mercado laboral a los 17 años. Es ferrallista de profesión. En la actualidad está en paro, aunque realiza un curso de soldador no remunerado. Habita con sus padres y su abuela materna. No ha tenido relaciones afectivas estables. No tiene problemas judiciales.

Antecedentes

• Familiares

Es el segundo hijo de una familia con 2 varones. Su hermano, una figura clave en la vida del caso clínico, ya conocía nuestro recurso por tener antecedentes de consumo de sustancias (cannabis y cocaína). De hecho, a los 21 años ingresó un mes en prisión preventiva por un delito contra la salud pública. A los 3 meses de este ingreso acudió al CPD por un trastorno por consumo de cannabis, demandando ayuda profesional para abandonar el consumo con el objetivo de obtener beneficios legales. La madre destaca por tener un trastorno distímico y el padre resulta ser un sujeto periférico y ausente en el sistema familiar.

• Médico-quirúrgicos

Apendicectomía a los 11 años y varios accidentes de tráfico con hospitalización (lesión residual en mano derecha). No existen antecedentes de alergias medicamentosas.

• Exploración y pruebas de laboratorio

En la exploración por órganos y aparatos no aparecen hallazgos destacables. El hemograma y la bioquímica eran normales. Los marcadores hepáticos y el VIH fueron negativos.

• Psicopatológicos

Cuando el paciente tenía 5 años, sus padres consultan con un psicólogo y después con un psiquiatra por problemas conductuales: refieren “un niño demasiado inquieto, travieso, un torbellino, no podían con él”. Se considera un fracaso escolar (3º de la ESO sin concluir). Intenta realizar formación profesional pero abandona al inicio del curso. Estos datos hacen sospechar un posible TDAH en la infancia-adolescencia que no fue diagnosticado. El paciente se define como “ágil, pero despistado” y refiere que su hermano y él son “raros”, distintos a los demás

Dependencias

A los 16 años inicia el consumo de tabaco (10 cigarrillos/día) y también de cocaína esnifada con una frecuencia de 1 ó 2 veces al mes como consumo lúdico, con su grupo de iguales. A los 18 se inicia en el consumo de alcohol con una pauta de 1 caña de cerveza/día (dice no gustarle el alcohol) y cannabis consumo diario de 2 ó 3 porros de marihuana (que él mismo cultiva). Consumo muy esporádico de drogas de diseño con 20 años. Ha consumido benzodiazepinas en 2 ó 3 ocasiones a lo largo de su vida.

2. Tratamiento de la drogodependencia

No se refieren tratamientos previos por adicción a sustancias antes de acudir a nuestro centro. El primer contacto del paciente se produce en Mayo de 2008 por consumo de mezcla de heroína y cocaína en pauta de dependencia. Se le prescriben estabilizadores del humor y naltrexona que abandona a los pocos días. El sujeto pierde contacto con el centro.

En la reacogida, en Enero de 2009, refería llevar alrededor de tres meses consumiendo 0,5 gra-

mos diarios de heroína más cocaína inhaladas aunque, hacía 4 ó 5 días, había tomado por primera vez 10 mg de metadona del mercado ilegal.

Se trata de un consumidor de alcohol muy ligero, fuma alrededor de 2-3 cigarrillos al día y presenta un consumo de cannabis de 2-3 porros al día. No consume benzodiazepinas, ni MDMA ni cafeína. Nunca ha tenido consumos por vía parenteral ni intoxicaciones que requirieran atención médica urgente.

3. Tratamiento con buprenorfina/naloxona

El paciente tiene unas características óptimas para iniciar un tratamiento con buprenorfina/naloxona: persona con una historia de consumo muy corta, 3 meses, de moderada intensidad y con pocos problemas relacionados, buen estado físico y sin interacciones clínicas a nivel farmacocinético. Los criterios manejados en este caso para la utilización de buprenorfina/naloxona fueron:

1. El fracaso, meses antes, de un programa libre de drogas.
2. La iniciación en el consumo de metadona de la calle.
3. El que no consumiera benzodiazepinas.
4. Sin consumo de alcohol en exceso.
5. Consumo no demasiado elevado de heroína más cocaína.
6. La juventud del sujeto.
7. Su escasa relación con el grupo de adictos de su localidad.
8. Una adecuada implicación familiar.

Además, los ensayos clínicos que comparan la eficacia de metadona y buprenorfina indican que son igualmente eficaces en cuanto a la retención en el programa y en la reducción del consumo de heroína¹⁷. Interesó en este caso especialmente, dada la juventud del paciente y la corta trayectoria de consumo, aspectos no meramente farmacológicos, como es el menor grado de estigmatización que tienen los programas con buprenorfina¹⁸.

Fase de Inducción

Previo a la inducción se informó al paciente y a su familia de las características del fármaco y de los

objetivos del tratamiento. Para ello se dedicó una consulta y se facilitó material escrito con las características del tratamiento aportado por la empresa que comercializa buprenorfina/naloxona.

Se indicó una fecha óptima para la inducción no cercana al fin de semana (se eligió un miércoles) y la necesidad de permanecer en el centro varias horas para poder monitorizar bien la evolución. Se expidió receta a nombre del paciente para que fuera recogida por su madre en la farmacia.

La inducción fue realizada en el CPD por personal médico y de enfermería. Momentos antes al inicio con buprenorfina se realizó un test rápido de orina mediante tira reactiva que resultó ser positivo a heroína y negativo a metadona. Como es lógico se insistió mucho en los efectos antagonistas de la buprenorfina en caso de consumo reciente de opioides.

Para la evaluación del síndrome de abstinencia a opiáceos (SAO) se utilizó la Escala Breve de Abstinencia a Opiáceos o Short Opiate Withdrawal Scale (SOWS)¹⁹. Este es un instrumento diseñado para evaluar la intensidad de la sintomatología de abstinencia de opiáceos. Se trata de una entrevista semiestructurada de 10 ítems, en los que se evalúan diferentes signos y síntomas relacionados con la abstinencia a opiáceos. Cada signo/síntoma posee una escala de intensidad de 4 puntos. Es un instrumento heteroaplicado. Proporciona una puntuación total que se obtiene sumando las puntuaciones en los 10 signos y síntomas explorados. En cada signo y síntoma evaluado las puntuaciones oscilan entre 0 y 3, por lo tanto el rango de puntuación oscila entre 0 y 30. No existen puntos de corte establecidos; a mayor puntuación; mayor gravedad del síndrome de abstinencia.

Dificultades para la inducción

El primer día se administró una dosis de 2 mg de buprenorfina/naloxona (buprenorfina 2 mg + naloxona 0,5 mg) sublingual a las 11 AM y otros 2 mg dos horas más tarde, a las 13 horas. El paciente refirió una ligera sensación nauseosa y cefalea que remitieron antes de marcharse. Al día siguiente se repitió la administración de 4 mg que el paciente percibió como confortable. No existía deseo de opioides, no hubo insomnio y refería aumento de apetito.

Fase de estabilización y mantenimiento

Al cuarto día continuaba con la dosis de 4 mg, en la misma situación y quedó establecida la dosis de mantenimiento, en la que se encuentra a día de hoy, 4 meses después. El estado de paciente, por ahora no ha hecho preciso el escalado de dosis y únicamente hay que relatar que a veces el paciente hace coincidir un cigarrillo de hachís con la toma simultánea de buprenorfina/ naloxona lo que le ha provocado náuseas. Se aconsejó que no hiciera coincidir la toma de cannabis con el fármaco y las náuseas han desaparecido.

Seguimiento del tratamiento

Nuestras primeras experiencias con buprenorfina/naloxona, si se tienen en cuenta sus características diferenciales (agonismo parcial), no representan más dificultad que una inducción con agonistas puros^{20,21,22}. Aunque la literatura relata similar eficacia a dosis equivalentes entre metadona²³ y buprenorfina creemos que es pronto para ofrecer datos a poco más de 4 meses de la inducción.

Hasta la fecha, a nivel clínico se aprecia que ha habido una clara mejoría sustentada en las analíticas de detección de opioides y cocaína negativos, en la mejoría del estado general y en la opinión de la familia que refiere satisfacción con el tratamiento. El seguimiento realizado desde la fecha de la inducción ha contado con un mayor número de consultas presenciales tanto médicas (alrededor de 10) como psicológicas (4) y telefónicas, dada la novedad del tratamiento.

El abordaje psicológico, en la fase de mantenimiento, ha tenido como primer objetivo la realización del diagnóstico psicopatológico y se ha iniciado *screening* de trastornos de personalidad y de TDHA mediante los Cuestionarios Salamanca de Trastornos de Personalidad y ASRS-V1.1 respectivamente. La responsabilidad de la administración del fármaco ha sido asumida por la madre. Actualmente el sujeto se encuentra en un ambiente muy controlado desde el punto de vista social y familiar y no se tienen noticias de que haya pasado el fármaco al mercado ilegal.

4. Comentarios

A pesar del impacto positivo que sobre la salud pública tienen los programas de metadona (incremento de la expectativa y de la calidad de vida, incremento del cumplimiento y de la adherencia, mejora del funcionamiento social y económico) creemos que ha llegado la hora de iniciar la administración controlada de otros opioides.

Estamos observando que a los dispositivos de drogodependencias acuden personas consumidoras de heroína y cocaína que demandan dosis de metadona casi homeopáticas y que en la primera entrevista sugieren finalizar con gran prontitud el programa, echando por tierra la idea de los programas de metadona a largo plazo y con dosis óptimas, lo que quizás refleje cierto “agotamiento” o “saciación” del mantenimiento clásico. Existen terapias, que conscientes de este desgaste, empiezan a plantearse porqué no utilizar otras sustancias de la misma índole con el objetivo de mejorar la calidad de la oferta asistencial y diversificarla, clave en un abordaje de reducción de daños y riesgos.

Conclusiones

- La buprenorfina, siempre que como premisa se tenga en cuenta que es un agonista parcial, se muestra como un fármaco de fácil administración cuando se induce y en el mantenimiento.
- No existen diferencias netas con metadona en la percepción del efecto agonista durante la fase de inducción.
- El seguimiento biopsicosocial se puede realizar en condiciones similares a los mantenimientos clásicos con metadona.
- Tanto la inducción como el mantenimiento han precisado de dosis bajas para ser eficaz quizás debido a las características individuales del paciente y a que no se necesitó comentar con él en ningún momento la existencia de dosis en teoría óptimas.
- A lo largo del mantenimiento el fármaco se ha mostrado seguro y eficaz en la mejoría global del sujeto.

Contacto:

Salvador Rodríguez Rus • Centro Provincial de Drogodependencias
Recinto del Hospitalario Neurotraumatológico. Jaén • Tel. 686 556 026 • 953 89 46 14

Bibliografía

- McLellan AT et al. Drug dependence, a chronic medical illness. *Journal of American Medicine Association* Vol 284, October 4, 2000.
- United Nations Office on Drugs and Crime and World Health Organisation. Principles of drug dependence treatment. Discussion paper March 2008.
- Herget G Methadone and buprenorphine added to the WHO list of essential medicines. *HIV AIDS Policy Law Rev.* 2005; 10(3):23-24.
- Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. Organización Mundial de la Salud, Ginebra. OMS, 2009.
- Suboxone®, Ficha Técnica.
- Fudala et al. for the Buprenorphine/Naloxone Collaborative Study Group. Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. *N Engl J Med.* 2003; 349:949-958.
- Kamien et al, Buprenorphine-Naloxone Versus Methadone Maintenance Therapy: A Randomised Double-Blind Trial With Opioid-Dependent Patients Heroin *Addict Relat Clin Probl* 2008; 10(4): 5-18.
- Maremmani et al, Improvement in the Quality of Life in Heroin Addicts: Differences Between Methadone and Buprenorphine Treatment Heroin *Addict Relat Clin Probl* 2008; 10(1):39-46.
- Rapeli et al, Methadone vs. buprenorphine/ naloxone during early opioide substitution treatment: a naturalistic comparison of cognitive performance relative to healthy controls. *BMC Clinical Pharmacology* 2007, 7:5.
- Auriacombe et al.. Deaths attributable to methadone vs buprenorphine (letter). *J Am Med Assoc.* 2001; 285(1):45.
- McCance et al, Drug Interactions of Clinical Importance among the Opioids, Methadone and Buprenorphine, and Other Frequently Prescribed Medications: A Review. *The American Journal on Addictions*, 19: 4-16, 2009.
- Walsh et al. Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses. *Clin Pharmacol Ther.* 1994; 55(5):569-580.
- Alho et al. Abuse liability of buprenorphine-naloxone tablets in untreated IV drug users. *Drug Alcohol Depend.* 2007; 88(1):75-78.
- Degenhardt et al. Injection of medications used in opioid substitution treatment in Australia after the introduction of a mixed partial agonist-antagonist formulation. *MJA.* 2009; 191:161-165.
- Barry et al, Patient Satisfaction with Primary Care Office-Based Buprenorphine/Naloxone Treatment. *Society of General Internal Medicine* 2007; 22: 242-245.
- Martínez-Raga et al. Suboxone® (Buprenorphine/Naloxone) as an Agonist Opioid Treatment in Spain: A Budgetary Impact Analysis. *Eur Addict Res* 2010;16: 31-42.
- Barnett PG, Rodgers JH & Bloch DA . A meta-analysis comparing buprenorphine to methadone for treatment of opiate dependence. *Addiction.* (2001) 96, 683-690.
- González-Sáiz F, Gutiérrez Ortega J, Bilbao Acedos I, Ballesta Gómez R, Lozano Rojas O. Inducción a buprenorfina sublingual desde metadona: estudio clínico descriptivo en una muestra de pacientes tratados en una comunidad terapéutica. *Trastornos Adictivos.* 2008; 10(1): 49-64.
- García-Portilla MP, Bascarán MT, Sáiz PA, Parellada M, Bousoño M, Bobes J. Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica. 2008. 5ª Edición.
- Johnson R, Strain E, Amass L. Buprenorphine: how to use it right. *Drug and Alcohol Dependence* 70 (2003) S59/S77.
- Roncero C, Casas M. Eficacia clínica de la buprenorfina. *Trastornos adictivos.* 2005; 7:23-6.
- Roncero C, Sáez-Francás N, X. Castells X, Casas M. Eficacia y manejo clínico de la buprenorfina. *Trastornos Adictivos.* 2008;10(2):77-87.
- West SL, Oneal KK & Gram. CW. A meta-analysis comparing the effectiveness of buprenorphine and methadone. *Journal of Substance Abuse.* (2000) 12,405-414.

• Aceptado: 8-2-2011.