



Planes docentes Centrales 3

4 de junio de 2007

Alternativas a la metadona en el tratamiento de la dependencia a opiáceos

Programas de sustitución con agonistas opiáceos

Cecilia Calvo Pita

Centro de Evaluación e Información del Medicamento
ceciliacalvo@ibsalut.caib.es



Govern de les Illes Balears

Conselleria de Salut i Consum



**Consejo Interterritorial
SISTEMA NACIONAL DE SALUD**

OPIÁCEOS

- Naturales (derivados del opio, látex de la especie *Papaver somniferum*): MORFINA, CODEÍNA
- Derivados semisintéticos/sintéticos: METADONA, HEROÍNA, FENTANILO

Inicialmente empleados para usos terapéuticos: analgésicos, tranquilizantes, antitusígenos, antidiarreicos,...



	España (n = 12.033)		
	Prevalencia 12 últimos meses	Intervalo confianza 95 %	
		Inferior	Superior
Tabaco	47,8	46,91	48,69
Alcohol	76,6	75,84	77,36
Hipnosedantes*	3,1	2,79	3,41
Cannabis	11,3	10,73	11,87
Éxtasis	1,4	1,19	1,61
Alucinógenos	0,6	0,46	0,74
Anfetaminas	0,8	0,64	0,96
Cocaína en polvo	2,7	2,41	2,99
Cocaína base	0,1	0,04	0,16
Heroína	0,1	0,04	0,16
Otros opiáceos	0,1	0,04	0,16
Inhalables volátiles	0,1	0,04	0,16

* Tranquilizantes o somníferos sin receta médica.

Consumo ilícito de opiáceos en España

Uso no terapéutico, como
droga de abuso

dependencia a opiáceos

Asociada a muertes por
sobredosis, a contagio de
enfermedades infecciosas por
vía parenteral, a desórdenes
psiquiátricos y a conductas
delictivas

Programas de sustitución con agonistas

Tienen como finalidad estabilizar al adicto y modificar sus hábitos de consumo de una **sustancia ilegal** a **otra controlada médicamente**

Objetivos:

- Aumentar el control sanitario de los adictos
- Reducir la administración endovenosa
- Prevenir las sobredosis y los síndromes de abstinencia
- Disminuir el consumo de otras sustancias
- Reducir la transmisión de VIH, VHC y otras enfermedades infecciosas
- Mejorar la salud física, mental y psicosocial de los pacientes
- Estabilizar el estilo de vida del paciente
- Disminuir los actos delictivos
- Favorecer la incorporación al mundo laboral
- Reducir la mortalidad



Marco legal del tratamiento de la dependencia a opiáceos

Requisitos referentes a la prescripción ,elaboración, conservación, dispensación, administración y formulación en los centros acreditados por cada Comunidad Autónoma de los fármacos autorizados para el tratamiento de la dependencia a opiáceos

- RD 75/1990, de 19 de enero, por el que se regulan los tratamientos con opiáceos de personas dependientes de los mismos
- RD 5/1996, de 15 de enero, por el que se modifica el RD 75/90
- Circular 06/2003 de la AEMPS: informativa sobre condiciones de distribución de especialidades farmacéuticas conteniendo estupefacientes o psicotrópicos autorizadas para el tratamiento de la dependencia de opiáceos

BUPRENORFINA

BUTORFANOL
CODEÍNA
DEXTRORPROXIFENO
DIHIDROCODEÍNA
ETILMORFINA
FOLCODINA

LAAM

METADONA

MORFINA
NOSCAPINA
OPIO EXTRACTO
PENTAZOCINA
PETIDINA
TILIDINA

Criterios de selección de medicamentos

Demostrar **superioridad de relevancia clínica** sobre las mejores **alternativas terapéuticas** en los siguientes criterios de selección:

Criterios primarios:

- **EFICACIA**
- **SEGURIDAD**

Relación Beneficio-Riesgo

Criterios secundarios:

- **ADECUACIÓN**
- **COSTE**

Relación Adecuación-Coste

Relación Coste-Efectividad

Valoración de los criterios de selección

•EFICACIA

- Correcto desarrollo del tratamiento de sustitución: eliminación del consumo de heroína (u otros opiáceos empleados como droga de abuso), menor sensación de *craving*, retención en el tratamiento,...
- Deshabitación y paso a un programa libre de drogas
- Calidad de vida y mejora de la situación socioeconómica del paciente: eliminación de la criminalidad, consecución de un empleo, rehabilitación social,..
- Reducción de la morbimortalidad asociada (SIDA, hepatitis C, muerte por sobredosis,...)

•SEGURIDAD

- Depresión respiratoria, afectación del intervalo QT, intoxicaciones accidentales (niños), interacciones con otros fármacos

•ADECUACIÓN

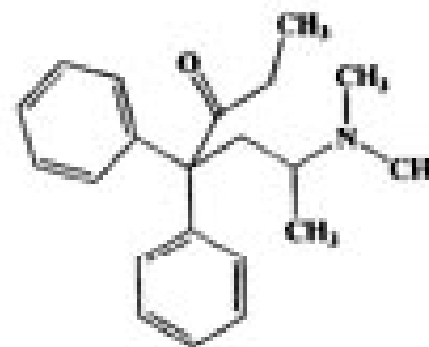
- Frecuencia de administración, formulación oral sólida en lugar de solución extemporánea, posibilidad de dispensación en oficina de farmacia, imposibilidad de uso ilícito

•COSTE

- Coste para el Sistema Nacional de salud o cada una de las CCAA (tratamientos con financiación pública)

El gold standard...

METADONA



Programas de mantenimiento con metadona (PMM)

- Se iniciaron en los años 60 en EEUU, en el marco de las comunidades terapéuticas
- En nuestro país tuvieron desarrollo a finales de los años 80
- La metadona es el fármaco empleado en nuestro país, pues de momento no hay otro medicamento comercializado con la indicación de tratamiento de mantenimiento sustitutivo de la dependencia a opiáceos
- Es la intervención terapéutica más evaluada y mejor conocida
- Debe emplearse dentro de un programa más global de apoyo, tanto médico, como psicológico y social

Características de la metadona

- Es un **agonista de receptores μ** , como opiáceo sustitutivo reduce la sensación de ansiedad (*craving*) por consumir heroína
- Presenta una buena absorción por vía oral
- Es menos euforizante que la heroína inyectada
- Su relativamente larga vida media permite la administración diaria, proporcionando una menor variabilidad de las concentraciones plasmáticas que la heroína y evitando así el síndrome de abstinencia
- La evidencia de la eficacia proviene más de **estudios observacionales** que de ensayos clínicos. Se sabe que el tratamiento con metadona proporciona: una elevada tasa de retención en el tratamiento, reduce el consumo de heroína, reduce la tasa de criminalidad, reduce los episodios de sobredosis, reduce la transmisión de enfermedades infecciosas (VIH)
- Los efectos secundarios más frecuentes: aturdimiento, mareo, sedación, náuseas, vómitos y sudoración. Menos frecuente, pero grave, es la depresión respiratoria
- Contraindicaciones: insuficiencia respiratoria o EPOC grave, enfisema, asma bronquial, cor pulmonale, hipertrofia prostática o estenosis uretral, hipertensión craneal

Condiciones de empleo

En solución oral (10 mg/mL) como fórmula magistral o en comprimidos (Metasedín®), en una única toma diaria

Indicación clínica (ficha técnica Metasedín®): tratamiento sustitutivo de mantenimiento de la dependencia a opiáceos, dentro de un programa de mantenimiento con control médico y conjuntamente con otras medidas de tipo médico y psicosocial

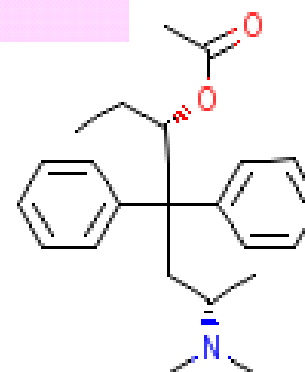
- **Dosis inicial** entre 20-30 mg diarios
- **Ajuste posológico y dosis de mantenimiento:** aumentar progresivamente la dosis, según necesidades del paciente, con dosis entre 60-100 mg, mediante incrementos semanales de 10 mg diarios; no se recomienda superar la dosis de 120 mg diarios si no se dispone de la posibilidad de determinar concentraciones plasmáticas
- **Reducción de dosis y conclusión del tratamiento:** reducción gradual en descensos semanales de 10 mg/día, y suspensión del tratamiento en casos favorables

Inconvenientes de la metadona

- Produce cierto grado de dependencia, y por ello puede desencadenar un **síndrome de abstinencia** si el paciente pierde una dosis diaria
- No presenta techo para la **depresión respiratoria**, por lo que puede resultar mortal en caso de sobredosis por inadecuada titulación de la dosis o en ingestiones accidentales (niños)
- Presenta **interacciones farmacocinéticas** de relevancia clínica con fármacos que se metabolizan a través del CYP3A4: los inhibidores enzimáticos (imidazoles, inhibidores de la proteasa) pueden incrementar los niveles sanguíneos, y los inductores (rifampicina), reducirlos
- Inconvenientes de la **administración diaria** –acudir al centro dispensador- que limita la vida diaria del paciente
- La necesidad de emplear una **fórmula magistral**
- Existe un **uso ilegal** del fármaco y un comercio paralelo

El primer intento, fallido...

LEVACETILMETADOL



LEVACETILMETADOL-Orlaam® comercialización y retirada

Tratamiento de mantenimiento sustitutivo de la adicción a opiáceos en adultos, previamente tratados con metadona, como parte de un programa completo que incluye atención médica, social y psicológica

Su **elevada duración de acción** permite la administración en días alternos, con teóricas ventajas en el cumplimiento ya que evita las visitas diarias al centro en el que se realice la dispensación

- Autorización de la comercialización concedida por la EMEA en julio de 1997
- Comercialización en España en 1998, en forma de solución oral de LAAM (10 mg/mL), como especialidad de uso hospitalario
- En diciembre de 2000, la EMEA recomienda a los prescriptores, como medida transitoria, no iniciar nuevos tratamientos con LAAM
- El 19 de abril de 2001 la AEMPS suspende la comercialización de LAAM en nuestro país, siguiendo las recomendaciones de la EMEA



The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products
Evaluation of Medicines for Human Use

London, 19 April 2001
EMEA/8776/01

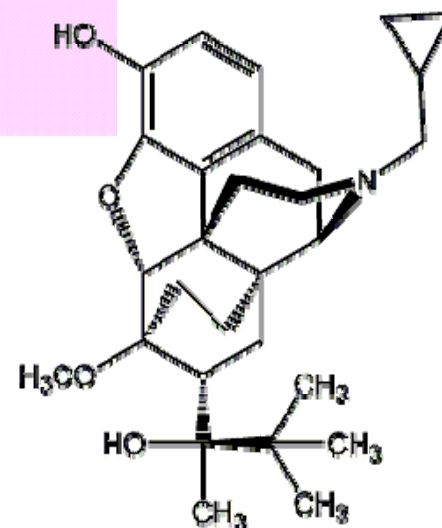
**EMEA PUBLIC STATEMENT ON THE RECOMMENDATION TO SUSPEND THE
MARKETING AUTHORISATION FOR ORLAAM (LEVACETYLMETHADOL) IN THE
EUROPEAN UNION**

**LAAM presenta un potencial arritmogénico debido a su capacidad de
alargar de forma significativa el intervalo QTc**

- En diciembre de 1999 se comunican dos casos de *torsade de points* y un caso de muerte súbita en pacientes tratados con LAAM
- En diciembre de 2000 se comunica la existencia de 10 casos de alteraciones cardíacas potencialmente mortales, incluyendo arritmias ventriculares del tipo *torsade de points*, en pacientes tratados con LAAM
- En abril de 2001 se decide su retirada ya que se considera que no existe ninguna indicación terapéutica en la que el beneficio del tratamiento pudiese compensar el riesgo de aparición de estas reacciones adversas cardíacas graves e impredecibles

Una posible alternativa, pero sin comercializar...

BUPRENORFINA



Características de la buprenorfina y supuestas ventajas a la metadona

Es un agonista parcial de los receptores opioides μ , con una actividad intrínseca sobre el receptor menor que la de la metadona

- Mejor perfil de seguridad gracias al “efecto techo” en la depresión respiratoria
- Menor efecto eufórico y sedante
- Menor dependencia física y síndrome de abstinencia más leve, por lo que sería más fácil la fase de retirada
- Permite la administración de dosis mayores (por ejemplo en pautas de días alternos o tres veces semana), con poco riesgo

Debido a su lenta cinética de disociación del receptor opioide, sus efectos son más duraderos que los de la metadona

- Administración a días alternos o tres veces por semana

Presenta efecto de primer paso, por lo que su absorción oral no es buena

- En caso de ingestión por accidente (niños) no es potencialmente mortal

BUPRENORFINA-Subutex® **autorización de la comercialización**

Tratamiento de sustitución de la dependencia mayor de opiáceos, en el marco de un amplio tratamiento médico, social y psicológico

- Comprimidos sublinguales de 2 mg y 8 mg, envases de 7 comprimidos
- Autorizado en Francia desde 1996, también en otros países de la UE, EEUU y Australia
- Autorizado por la AEMPS en el año 2000, como estupefaciente y de uso hospitalario
- En 2003 se modifican las condiciones de dispensación: con receta médica de psicótropo → dispensación desde oficina de farmacia
- El laboratorio propietario de la autorización (Schering-Plough) no lo tiene comercializado en España

¿No se ha llegado a acuerdo de precio con la DGFPs?, ¿se ha retirado por la negativa del Ministerio de financiarlo a cargo del SNS?

Condiciones de empleo

Administración sublingual: dejar debajo de la lengua entre 5 a 10 minutos hasta su disolución

- **Dosis inicial** entre 0,8 mg y 4 mg, administrados en una única toma diaria
- **Ajuste posológico y dosis de mantenimiento:** aumentar progresivamente la dosis, según necesidades del paciente, hasta un máximo de 16 mg diarios,
- **Reducción de dosis y conclusión del tratamiento:** reducción gradual y suspensión del tratamiento en casos favorables

Contraindicada en insuficiencia hepática grave, insuficiencia respiratoria grave e intoxicación alcohólica aguda

Investigación clínica

➤ Estudios con dosis fijas

- Cuatro metaanálisis de ensayos clínicos concluyen que dosis fijas de metadona permiten una mayor retención en el tratamiento que dosis fijas de buprenorfina
- Cuatro revisiones sistemáticas comparan el uso ilícito de opiáceos durante el tratamiento de sustitución (según notificación del paciente) con dosis fijas de metadona y buprenorfina: las dosis altas de metadona (50 mg diarios o más) son más eficaces que las dosis bajas de buprenorfina (menores de 8 mg diarios)

➤ Estudios con dosis flexibles

- Revisión Cochrane:

Incluye siete ensayos clínicos con 976 pacientes adictos a opiáceos

Compara los tratamientos de sustitución con dosis flexibles de metadona (20-120 mg diarios) o buprenorfina (2-16 mg diarios)

Se mide como variable principal la retención en el tratamiento, que fue mayor para metadona

También se mide el consumo ilícito de opiáceos, que no presenta diferencias entre ambos fármacos

Perfil de seguridad

- Los efectos adversos más comunes: náuseas, estreñimiento, sedación, cefalea, insomnio, astenia, vómitos, hipotensión ortostática y sudoraciones
- Debido a su actividad antagonista puede causar síntomas de abstinencia, si se administra a pacientes que han consumido heroína o morfina en las últimas 4 horas o metadona en las últimas 24 horas (tras reducir la dosis a menos de 30 mg diarios)
- Se han descrito casos de depresión respiratoria, sobre todo si se asocia con benzodiazepinas, por lo que no se debe asociar con éstas, ni con alcohol
- Se han descrito casos de intoxicación letales en personas que han administrado los preparados sublinguales por vía endovenosa
- Se han notificado casos de necrosis hepática y hepatitis, por lo que a los pacientes se les debe hacer un seguimiento periódico de la función hepática
- No se han observado alteraciones en la conducción cardíaca
- Al igual que metadona, se metaboliza por el CYP3A4, y por tanto presenta similares **interacciones farmacocinéticas**

Buprenorfina como droga

ACCUEIL
LE FIGARO · fr

ACTUALITÉ ÉCO-BOURSE SPORTS CULTURE LOISIRS madame PATRIMOINE

Actualité | France

La France, plaque tournante du trafic de Subutex

MARIE-CHRISTINE TABET. Publié le 19 mai 2007

Actualisé le 19 mai 2007 : 21h28

COLONNES T- T+ RSS €

Au total, 24 personnes, dont des médecins, sont suspectées d'avoir participé à un vaste trafic qui aurait coûté plus de 500 000 euros à la Sécurité sociale.

LA POLICE mauricienne n'est pas mécontente de sa prise. En début de semaine, un steward français de la compagnie Air France a été arrêté à Port Louis en possession de 51 863 comprimés de Subutex, un produit de substitution de l'héroïne, pour une valeur de 1,2 million d'euros (1,6 million de dollars). Il s'agit de la plus grosse quantité de Subutex jamais saisie à Maurice, où cette substance est considérée comme une drogue et est interdite.

À Paris, en fin de semaine dernière, ce sont quelque 24

200M

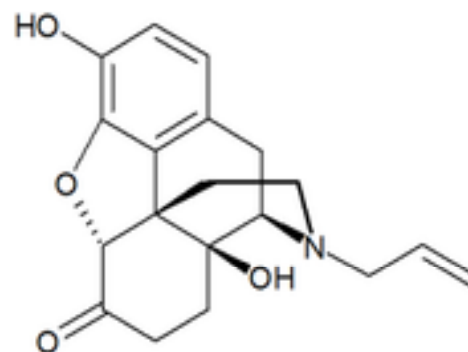
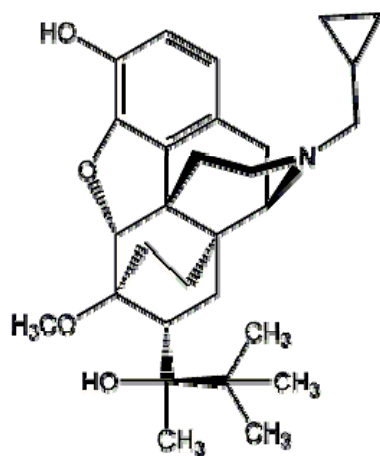


Le Subutex, traitement de substitution de l'héroïne, délivré par les généralistes, se revend à l'unité au marché noir.
Deniau/AFP.

Subutex® es más atractivo que Buprex®: comprimidos de 2/8 mg frente a 0,2 mg

El intento de evitar el tráfico ilegal...

BUPRENORFINA
+
NALOXONA



BUPRENORFINA+NALOXONA **autorización de la comercialización de Suboxone®**

**Tratamiento de sustitución de la dependencia a opiáceos, en
el marco de un amplio tratamiento médico, social y
psicológico**

**La función de la naloxona es impedir su administración
incorrecta por vía intravenosa**

- Comprimidos sublinguales de buprenorfina + naloxona 2/0,5 mg y 8/2 mg, envases de 7 comprimidos
- Autorizado en por la EMEA en octubre de 2006
- Autorizado por la AEMPS en diciembre de 2006, pero sin acuerdo de precio ni financiación por parte de la DGFP, al menos por el momento
- El laboratorio propietario de la autorización es Schering-Plough Europe, y aún no lo tiene disponible en nuestro país

¿ocurrirá lo mismo que con el Subutex®?

Condiciones de empleo

Administración sublingual: dejar debajo de la lengua entre 5 a 10 minutos hasta su disolución

El médico debe advertir al paciente de que la vía sublingual es la única eficaz y segura

- **Dosis inicial:** uno o dos comprimidos de 2/0,5 mg, más uno o dos comprimidos adicionales el primer día, si son necesarios. Iniciar sólo con buprenorfina si son evidentes los signos de abstinencia

- **Ajuste posológico y dosis de mantenimiento:** aumentar progresivamente la dosis con incrementos de 2-8 mg, según necesidades del paciente, hasta un máximo de 24 mg diarios. Se puede disminuir la frecuencia de administración del medicamento a días alternos (administrando el doble de la dosis diaria) o a tres veces a la semana (el viernes el triple de dosis), sin superar los 24 mg diarios

- **Reducción de dosis y conclusión del tratamiento:** reducción gradual (para 0,4 mg utilizar comprimidos de buprenorfina), y suspensión del tratamiento en casos favorables

Investigación clínica

➤ ECA frente a placebo

- Ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de 4 semanas de duración
- Con 323 pacientes con dependencia a opiáceos
- Tres brazos de tratamiento: placebo, buprenorfina 16 mg diarios, buprenorfina/naloxona 16/4 mg diarios, por vía sublingual; los dos tratamientos activos frente a placebo
- Variable de valoración primaria: uso ilícito de opiáceos (medido como presencia de trazas en la orina a las 4 semanas) y sensación de *craving* (autovalorado por el paciente mediante una escala)
- Variable secundaria: retención en el tratamiento
- Mejores resultados con buprenorfina y la combinación buprenorfina+naloxona que con placebo:

	placebo	buprenorfina	Buprenorfina + naloxona
Orina libre de opiáceos	17,8%	20,7%	5,8%
Sensación de <i>craving</i>	62 → 30	66 → 33	66 → 55
Retención	85%	84%	77%

EPAR de la EMEA; Fudala, 1998

➤ **No se ha realizado un ensayo clínico comparativo entre buprenorfina/naloxona y metadona**

Perfil de seguridad

Perfil de efectos adversos, contraindicaciones e interacciones similares a los de la buprenorfina en monoterapia

- En el ensayo clínico, la incidencia global de efectos adversos no difiere significativamente entre los grupos: 78% buprenorfina/naloxona, 85% buprenorfina, 80% placebo
- La naloxona no se absorbe por vía oral/sublingual, pero cuando se inyecta por vía intravenosa a adictos dependientes de opiáceos provoca síndrome de abstinencia agudo → problemática de un posible error en el uso inadecuado
- Debido a la presencia de naloxona se debe tener especial precaución al inicio de los tratamientos: puede causar síntomas de abstinencia si se administra a pacientes que han consumido heroína en las últimas 6 horas, o metadona en las últimas 24 horas, o en pacientes con drogodependencia importante

SELECCIÓN: ¿Metadona o buprenorfina?





Mantenimiento con buprenorfina versus placebo o mantenimiento con metadona para la dependencia de opiáceos

Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M

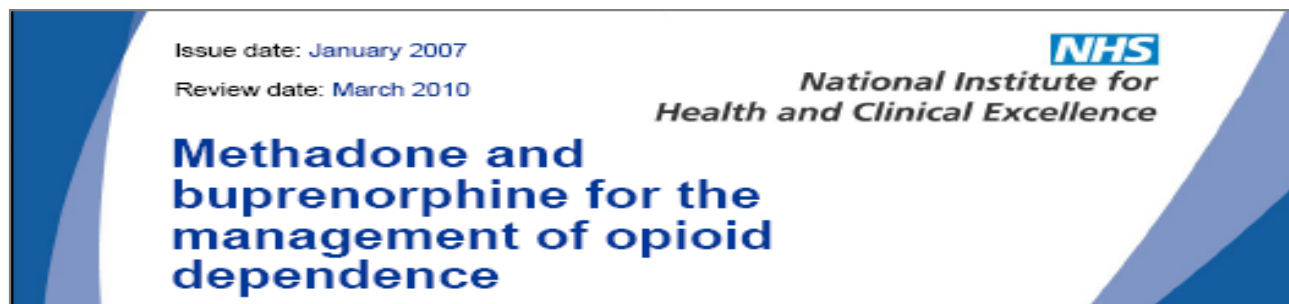
Reproducción de una revisión Cochrane, traducida y publicada en *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2007, Número 2

•Objetivos

Evaluar los efectos del tratamiento de mantenimiento con buprenorfina comparada con placebo y con el tratamiento de mantenimiento con metadona para la **retención de pacientes en tratamiento** y para la **abstinencia del uso de drogas ilegales**

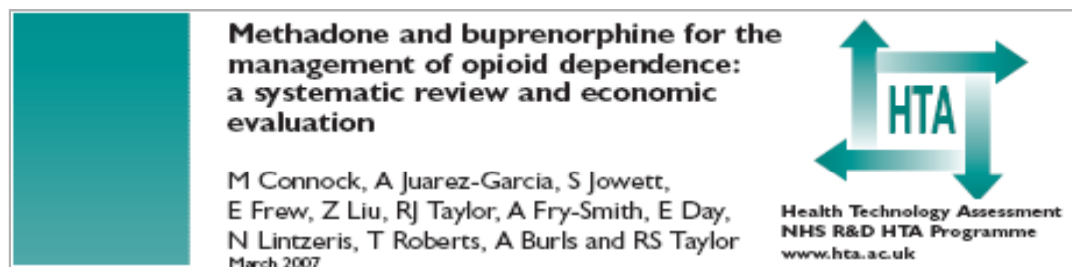
•Conclusiones de los autores

La buprenorfina es una intervención efectiva para ser empleada en el tratamiento de mantenimiento de la dependencia de la heroína, pero **no es más efectiva que la metadona en dosis adecuadas**



Conclusiones:

- Las formulaciones orales de metadona y buprenorfina, empleadas en regímenes de dosis flexibles, son las opciones recomendadas para el tratamiento de sustitución con agonistas en pacientes dependientes a opiáceos
- La decisión de seleccionar uno de los dos fármacos debe apoyarse en varios factores: la historia de dependencia del paciente, su compromiso con iniciar un tratamiento de larga duración, y la estimación realizada por el médico de los beneficios y los riesgos para cada paciente en particular, contando con la opinión de éste
- Ambos fármacos únicamente deben emplearse en el marco de un amplio tratamiento médico, social y psicológico



➤Evaluación económica

Se evalúa la relación coste-efectividad para cada uno de los programas de sustitución: con metadona o buprenorfina a dosis flexibles (mayor similitud con la práctica clínica real), en el ámbito del NHS

- Ambos programas de sustitución son clínicamente más efectivos y más coste-efectivos que no emplear ninguna terapia de sustitución, en pacientes dependientes de opiáceos
- Los programas de sustitución con dosis flexibles de metadona (dosis diarias entre 20-120 mg) resultan más efectivos para asegurar la retención de los pacientes en el tratamiento que los programas de sustitución con dosis flexibles de buprenorfina (4-16 mg diarios), estando asociados a un mayor beneficio en salud y un menor coste

En caso de que esté disponible buprenorfina, ¿sería necesario un análisis económico por parte de clínicos y economistas de la salud para la totalidad del Sistema Nacional de Salud español?

CONCLUSIONES

- ✓ Por el momento no existe evidencia clara de la superioridad de buprenorfina sobre metadona en los programas de sustitución con agonistas
- ✓ **Metadona** cuenta con mayor experiencia, y por ello debe seguir siendo **el fármaco de elección**
- ✓ No obstante, se deben identificar subgrupos de pacientes que pudieran beneficiarse en mayor medida de buprenorfina que de metadona
- ✓ Buprenorfina todavía no se encuentra disponible en el mercado español, y existe incertidumbre acerca de si finalmente se comercializará
- ✓ En caso de que ambos fármacos estén disponibles en nuestro país, y financiados a cargo del Sistema Nacional de Salud, sería conveniente la realización de estudios de coste-efectividad adaptados a la situación española



Gracias