

## **Hacia la diversificación de los tratamientos con agonistas opiáceos**

### ***Toward the diversification of opiate-agonist treatments in opiate dependent patients***

La sociedad española no percibe la verdadera magnitud del problema de las drogas hasta la aparición de la heroína. En tan sólo una década, el consumo de esta sustancia se convirtió en uno de los problemas que más preocupaban a los ciudadanos, provocando una gran alarma y crispación social a finales de la década de los 70 y principios de los 80. La heroína se asocia primero con delincuencia e inseguridad ciudadana y después con el sida<sup>1</sup>. Los heroínómanos eran los responsables de gran parte de los males que sufría la sociedad en estos momentos, representando un verdadero problema de salud pública.

A pesar de ello, hemos titubeado mucho a la hora de actuar; ha sido durante los últimos años cuando el abordaje farmacológico de los pacientes dependientes a opiáceos ha experimentado cambios importantes. La metadona empieza a utilizarse en España a finales de los años 70, a través de los carnés extradosis, siendo a principios de la década de los 80<sup>2a,2b</sup> cuando se producen las primeras regulaciones que sólo permiten su uso en programas cortos de deshabituación, es decir, dirigidos a la abstinencia como único objetivo. No es hasta 1990<sup>2c</sup> cuando se regula por primera vez su utilización, y la de otros agonistas opiáceos, en programas de mantenimiento ni hasta 1996<sup>2d</sup> cuando estos tratamientos adquieren su verdadero carácter preventivo. Podemos decir que sólo a partir de 1993<sup>3</sup>, estos programas extienden de forma importante su prescripción de manera que hasta la mitad de la década de los 90 no podemos hablar de su implantación homogénea en todo el país. El importante retraso en la correcta utilización y extensión de los tratamientos de mantenimiento con metadona se debió fundamentalmente a un predominio de los criterios de opinión pública<sup>4</sup>, en contra de la evidencia científica que empezaba a imperar.

Desde su inicio en 1964, por Dole y Nyswander, múltiples estudios y la experiencia sobre miles de pacientes en todo el mundo han contrastado la eficacia de la metadona en el tratamiento de la dependencia a opiáceos; sin embargo, tuvo que ser el VIH-SIDA quien nos hizo vislumbrar este problema desde perspectivas de tratamiento más amplias. La OMS, en 1986, al igual que el Advisory Council on the Misuse of Drugs, en 1988<sup>5</sup>, eran claras en este sentido. No tenían dudas al concluir que para la salud individual y para la salud pública la transmisión del VIH es un peligro mayor que el abuso de drogas por lo que no debe permitirse que las políticas dirigidas a la reducción del uso de sustancias interfieran las medidas contra la transmisión del SIDA. A pesar de todo ello, estos tratamientos siguen teniendo sus detractores y su aceptación todavía no es unánime.

En 1997, en una reunión de consenso sobre el tratamiento médico efectivo de la adicción a la heroína celebrada por el NIH (National Institutes of Health), los expertos concluyeron que el estudio de la historia natural y las investigaciones genéticas, moleculares, neuronales y epidemiológicas de los heroínómanos han demostrado que la adicción a este opiáceo es un desorden médico con síntomas y signos predecibles. La dependencia a la heroína es una enfermedad crónica y recidivante, es decir, que cursa con períodos de remisión o recaída, sean espontáneos o no. Además, todos los expertos coincidían en que existen agentes farmacológicos eficaces para tratar esta enfermedad y que de ellos, la metadona es la que mejores resultados aporta<sup>6</sup>.

Sabemos que, por diversas circunstancias, no todos los pacientes toleran bien la metadona y que entre un 20 y un 30% de ellos, incluso en programas de máxima calidad, abandonan el tratamiento y quedan desprotegidos en términos de salud<sup>7</sup>. Es necesario ampliar las posibilidades de tratamiento para estos pacientes incluyendo otros agonistas opiáceos, incluso la prescripción de la propia heroína cuando las características individuales aconsejen su prescripción.

Existen experiencias internacionales que han demostrado la efectividad de otros agonistas opiáceos, distintos a la metadona, en este tipo de tratamientos<sup>8</sup>. Muchos de ellos tienen regulada su utilización en nuestro país<sup>2c</sup> y se constituyen como interesantes alternativas terapéuticas. El informe anual del Observatorio Europeo de la Droga y las Toxicomanías (OEDT) sobre el problema de la drogodependencia en la Unión Europea correspondiente al año 2000<sup>9</sup> hace una revisión de los tratamientos de sustitución y de las sustancias utilizadas en los distintos países europeos. Después de la metadona, utilizada en todos los estados miembros de la Unión Europea, la *buprenorfina* es la sustancia que ha registrado su uso en el mayor número de países.

Las primeras referencias sobre la indicación de la buprenorfina en el tratamiento de la dependencia a opiáceos aparecen a principios de los años 80<sup>10</sup> siendo Reisinger en 1985<sup>11</sup> quien lo comunica, por primera vez, en Europa. Sin embargo, su aceptación a nivel internacional ha sido mucho más tardía.

Francia fue el primer país en promover el uso extensivo de la buprenorfina para el tratamiento de la adicción a opiáceos siendo, desde la autorización de su uso en 1996, la sustancia de elección para casi el 90% de los pacientes. No es de extrañar que en el presente monográfico se incluya una revisión de la amplia experiencia francesa en la prescripción de este fármaco.

En Estados Unidos, tras más de una década de investigación avalada por el National Institute on Drug Abuse (NIDA) y la Substance Abuse and Mental Health Services Administration (SAMHSA) y la experiencia terapéutica sobre más de 2000 pacientes, la Food and Drug Administration (FDA) aprobó en octubre de 2002 la utilización de la buprenorfina para tratar la dependencia a la heroína y otros opiáceos<sup>12</sup>. Las características farmacocinéticas y farmacodinámicas de la buprenorfina la convierten en una sustancia de manejo clínico fácil y seguro, que provoca una dependencia física o psicológica menor que otros agonistas opiáceos y tiene un riesgo de sobredosis muy bajo<sup>13</sup>. Por estos motivos la FDA y el Department of Health and Human Services recomendaron a la Drug Enforcement Administration (DEA) clasificar el principio activo buprenorfina en la Lista III del Controlled Substances Act (CSA) y no con el grupo de drogas clasificadas en la Lista II (tales como la morfina, oxycodona, fentanilo o metadona). Esto implica que la buprenorfina se pueda utilizar con controles menos restrictivos. Las sustancias clasificadas en la Lista II, como la metadona, sólo se pueden prescribir y dispensar en centros y servicios debidamente acreditados para ello (especializados en el tratamiento de las drogodependencias) lo que limita la accesibilidad de los pacientes al mismo tiempo que los estigmatiza. La buprenorfina, clasificada en la Lista III como sustancia psicotrópica, puede ser prescrita por cualquier médico de Atención Primaria, tras un mínimo entrenamiento, y dispensada en cualquier oficina de farmacia. Eso sí, los médicos prescriptores deberán derivar a estos pacientes a los servicios sociales y psicológicos adecuados para atender todas sus necesidades y demandas<sup>13</sup>.

La buprenorfina es una medicación que no viene a sustituir al tratamiento con metadona, que tan eficaz y tan buenos resultados nos ha dado, sino a complementarlo, a ampliar y diversificar la oferta terapéutica que podemos ofrecer a nuestros pacientes según sus características. Sin embargo, en nuestro país, seguimos hablando indistintamente de tratamientos con agonistas opiáceos o de tratamientos con metadona porque, salvo ciertas excepciones como la corta utilización temporal del LAAM o la realización de algunos ensayos clínicos con otras sustancias, la metadona ha sido, y es, el único fármaco utilizado en España en las terapias de mantenimiento de los pacientes dependientes a opiáceos.

La buprenorfina se comercializó por primera vez en España en 1985, como analgésico, pero no es hasta el año 2001 cuando se autoriza su uso con indicaciones y posología adecuadas para ser utilizada en los tratamientos de mantenimiento con agonistas opiáceos. Hasta el momento actual y por diversas circunstancias no se ha producido su comercialización.

Aunque se respeten las listas internacionales en cuanto a la clasificación de la buprenorfina como psicótropo y no como estupefaciente, la normativa que ha regulado en nuestro país este tipo de tratamientos ha sido única para todos los principios activos autorizados, como se desprende del Real Decreto 75/1990 y su anexo<sup>2c</sup>. Ello implica que, desde un principio, las mismas normas que rigen la utilización de la metadona como estupefaciente le sean aplicadas también a la buprenorfina como psicótropo en el marco de este tipo de tratamientos. Por ello, al igual que ocurrió con los preparados comerciales de metadona (metasedin<sup>®</sup> 30 y 40 mg) la autorización de las especialidades farmacéuticas con buprenorfina (subutex<sup>®</sup> 2 y 8 mg) tienen también restringido su uso con la calificación de «Uso Hospitalario».

Tenemos que esperar hasta este mismo año para que se subsanen en nuestro país estas deficiencias. Con fecha 6 de abril de 2003 la Agencia Española del Medicamento emite una circular informativa (Circular N.º 06/2003

de 6 de abril) sobre las condiciones de distribución de especialidades farmacéuticas conteniendo estupefacientes o psicotrópicos autorizadas para el tratamiento de la dependencia a opiáceos. En ella se aclara que durante los últimos años se han autorizado especialidades farmacéuticas para este tipo de tratamientos restringiendo su uso con la calificación de «Uso Hospitalario» por no existir una denominación que se adapte específicamente a las condiciones especiales de dispensación a las que están sujetas estas especialidades. Con esta circular se pretende aclarar que dicha calificación de «Uso Hospitalario» sólo pretende restringir la prescripción y dispensación de estas especialidades farmacéuticas para el tratamiento de deshabituación de los pacientes afectados de un trastorno por dependencia a opiáceos, exclusivamente a los Centros y Oficinas de Farmacia acreditados por las autoridades sanitarias de las Comunidades Autónomas.

En estos momentos, en nuestro país, está totalmente autorizada la utilización de la buprenorfina en el marco de los tratamientos de deshabituación para los pacientes que sufren un trastorno por dependencia a opiáceos. El avance es importante aunque seguimos quedándonos cortos. Por un lado, seguimos restringiendo a un número reducido de centros y servicios la utilización de una sustancia cuyas características clínico-farmacológicas le confieren un mayor índice de seguridad en su manejo y permiten una mayor normalización de unos tratamientos que tan selectivos, y a veces tan denigrantes, han sido para nuestros pacientes. Por otro lado, seguimos sin poder utilizar la buprenorfina, ni siquiera en los centros acreditados para ello, por no disponer de dicha especialidad farmacéutica en el mercado. Por ello, es grato leer en el presente número de *Trastornos Adictivos*, el estudio controlado de tratamiento con buprenorfina realizado en la Comunidad de Madrid, con la esperanza de que sea el inicio de la instauración normalizada de este tratamiento a nivel nacional.

No debemos caer en los mismos errores. Por basarnos en opiniones y creencias alejadas de los criterios clínicos hemos titubeado mucho en el tratamiento de uno de los problemas que más han preocupado a nuestros ciudadanos. Desde que fuimos capaces de basar nuestras decisiones en la evidencia científica hemos podido, al menos, controlar este problema. En ningún proceso patológico existe un tratamiento efectivo para el 100% de los afectados. En los trastornos por dependencia a sustancias la situación no es diferente. Si los pacientes con depresión o con hipertensión arterial presentan respuestas variadas según el tipo de inhibidor selectivo de la recaptación de la serotonina o de inhibidor de la enzima convertidora de la angiotensina, los pacientes dependientes a opiáceos también presentan respuestas diferentes al único fármaco que podemos utilizar en el ámbito de los tratamientos de mantenimiento, la metadona. Es necesario ampliar nuestra oferta terapéutica y tener a nuestra disposición cualquier elemento terapéutico cuya eficacia haya sido científicamente demostrada.

Ojalá, en otro tipo de dependencias (pensemos en estos momentos en la cocaína) dispusiéramos de elementos terapéuticos tan efectivos y seguros como los tenemos para tratar la adicción a la heroína y los tuviéramos, además, en número suficiente para abarcar los distintos perfiles de nuestros pacientes.

**Miguel Castellano Gómez**

Dirección General de Atención a la Dependencia. Consellería de Sanitat. Generalitat Valenciana  
Avda. de la Alameda, 16. 46010 Valencia. España E-mail: castellano\_mig@gva.es

## Bibliografía

1. Evolución del fenómeno del consumo. Leído en red (3 de septiembre de 2003): [http://www.risolidaria.org/canales/canal\\_drogadicción/8\\_evolución/evolución4.jsp](http://www.risolidaria.org/canales/canal_drogadicción/8_evolución/evolución4.jsp).
2. Distintas regulaciones de los tratamientos con metadona y/o agonistas opiáceos en España:
  - 2a. Orden de 20 de mayo de 1983 que regula los tratamientos con metadona. BOE n.º 127, de 28/05/83.
  - 2b. Orden 31 de octubre de 1985 por la que se regulan los tratamientos de deshabituación con metadona dirigidos a toxicómanos dependientes de opiáceos. BOE n.º 269, de 09/11/85.  
Resolución de 22 de noviembre de 1985, de la Dirección General de Salud Pública, sobre dosificación y criterios de aplicación de los tratamientos de metadona a toxicómanos dependientes de opiáceos. BOE n.º 284, de 27/11/85.
- 2c. Real Decreto 75/1990, de 19 de enero, del Ministerio de Sanidad y Consumo, que regula los tratamientos con opiáceos de personas dependientes de los mismos. BOE n.º 20, de 23/01/90 (p. 2102).
- 2d. Real Decreto 5/1996, de 15 de enero, del Ministerio de la Presidencia, por el que se modifica el RD 75/1990, de 19 de enero, que regula los tratamientos con opiáceos de personas dependientes de los mismo y de ampliación de su anexo. BOE n.º 44, de 20/02/96 (p. 6082).
3. Parras Vázquez FJ. Programas de sustitución y SIDA. En: Fundación de Ciencias de la Salud: Las drogas a debate: Ética y programas de susti-

- tución. Madrid: Doce Calles, 1999; p. 178-89.
4. Barbero J. Los programas de sustitución a la luz de los enfoques éticos consecuencialistas: ¿Opinión Pública o Salud Pública? En: Fundación de Ciencias de la Salud: Las drogas a debate: Ética y programas de sustitución. Madrid: Doce Calles, 1999; p. 190-219.
  5. Advisory Council on the Misuse of Drugs (ACDM). AIDS and DRUG Misuse. Parte I. London: Department of Health and Social Security, 1988.
  6. Consensus Development Statement. Effective medical treatment of heroin addiction. National Institutes of Health. 1997 (Revised Draft 11/19/97) (<http://www.nih.gov/>).
  7. Markez I, et al. Los Programas de Mantenimiento con Metadona en la Comunidad Autónoma del País Vasco. Valoración tras tres años de funcionamiento. Consejo de Colegios Farmacéuticos de Euskadi, 2000.
  8. Observatorio Europeo de la Droga y las Toxicomanías (OEDT/EMCDDA). Insights Series 3. Reviewing current practice in drug-substitution treatment in the European Union. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities-EMCDDA, 2000.
  9. Observatorio Europeo de la Droga y las Toxicomanías (OEDT). Informe anual sobre el problema de la drogodependencia en la Unión Europea. Lisboa: OEDT, 2000.
  10. Mello N, Mendelson JH, Kuehnle JC. Buprenorphine effects on human self-administration: operational analysis. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 1982;223:30-9.
  11. Reisinger M. Buprenorphine as new treatment for heroin dependence. *Drug and Alcohol Dependence*, 1985;16:257-62.
  12. SAMHSA. Press Releases NIDA/SAMHSA de 9 octubre 2002. [http://www.samhsa.gov/news/newsreleases/021009ma\\_bupe\\_wNIDA.htm](http://www.samhsa.gov/news/newsreleases/021009ma_bupe_wNIDA.htm) (leído el 15/08/2003).
  13. FDA Talk Pappers. T02-38Media Inquiries: 301-827-6242. October 8, 2002 Consumer Inquiries: 888-INFO-FDA. <http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2002/ANS01165.html>. (leído el 05/08/2003).