

**COLABORACIÓN ESPECIAL****REVISIÓN DE LA EVIDENCIA CIENTÍFICA SOBRE LAS ALTERNATIVAS  
A LA METADONA EN EL TRATAMIENTO PSICOFARMACOLÓGICO  
DE LA DEPENDENCIA A OPIÁCEOS**

Álvaro Iruín (1), Íñigo Aizpurua (2), Joseba Ruiz de Apodaka (3), Edurne Zapiraín (4) y Antón Aizpuru (5)

- (1) Asistencia psiquiátrica y Salud Mental. Servicios Centrales. Osakidetza.
- (2) Subdirección de Farmacia. Departamento de Sanidad. Eusko Jauriaritza. Gobierno Vasco.
- (3) Salud Mental Extrahospitalaria. Araba. Osakidetza.
- (4) Salud Mental Extrahospitalaria. Gipuzkoa. Osakidetza.
- (5) Salud Mental Extrahospitalaria. Bizkaia. Osakidetza.

**RESUMEN**

**Fundamento:** El establecimiento de los programas de mantenimiento con metadona supuso un auténtico hito en el tratamiento de aquellos pacientes dependientes a opiáceos que habían fracasado con las diferentes alternativas terapéuticas existentes en su momento. En este trabajo se hace una revisión de la evidencia científica sobre las ventajas e inconvenientes de las diferentes alternativas farmacológicas de sustitución a la metadona en personas dependientes de opiáceos. Para identificar los ensayos clínicos realizados se llevaron a cabo búsquedas en Medline (1966-1999), el sistema IDIS (Iowa Drug Information System)(1985-1999) y la base de datos de ensayos clínicos de la Cochrane Library 1999 (3er trimestre). Selección y síntesis de la literatura. De la revisión realizada se concluye que metadona es el fármaco de elección en el tratamiento sustitutivo de pacientes dependientes a opiáceos. LAAM aparece como una alternativa a la metadona en pacientes estables que no requieran un seguimiento estrecho, si bien desde marzo de 2001 ha sido suspendida la autorización de comercialización por recomendación del Comité Científico de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos. Buprenorfina puede ser una alternativa a la metadona, pero todavía no se conoce su régimen óptimo de dosificación. La heroína es la alternativa menos estudiada; si bien, los escasos estudios existentes indican que podría ser una alternativa útil en heroínómanos en los que otros tratamientos de mantenimiento hayan fracasado.

**Palabras clave:** Metadona. Heroína. LAAM. Buprenorfina.

Correspondencia:  
Álvaro Iruín  
Osakidetza  
Álava, 45  
01071 Vitoria-Gasteiz

**ABSTRACT****A Review of the Scientific Evidence  
Regarding Alternatives to Methadone in  
the Psychopharmacological Treatment  
of Opiate Dependence**

The implementation of the methadone maintenance treatment programs marked a true milestone in the treatment of those opioid-dependent patients who had met with failure in the different treatment alternatives which had existed up until that time. The purpose of this paper is that of reviewing the scientific evidence regarding the advantages and drawbacks involved in the different drug-related alternatives for use in lieu of methadone for opioid-dependent individuals. To pinpoint the clinical tests conducted, searches were run on Medline (1966-1999), the IDIS (Iowa Drug Information System (1985-1999) and the Cochrane Library 1999 clinical testing database (3<sup>rd</sup> quarter). Screening and summarization of the literature. Based on the review made, the conclusion was reached that methadone is the chosen drug in substitution treatment for opiate-dependent patients. LAAM came forth as an alternative to methadone for stable patients not requiring close monitoring, although marketing approval was suspended at the recommendation of the Scientific Committee of the European Agency for the Evaluation of Medical Products as of March 2001. Buprenorphene may be one alternative to methadone, however the optimum dosage pattern is as yet unknown. Heroine is the alternative studied to the least degree, although the highly limited number of existing studies indicate that this could be a useful alternative for heroine addicts for whom other maintenance treatments have failed.

**Keywords:** Methadone. Heroine. LAAM. Buprenorphene.

## INTRODUCCIÓN

El modelo de tratamiento de las toxicomanías, en particular el de la dependencia a opiáceos, ha experimentado oscilaciones radicales a lo largo del tiempo entre dos extremos caracterizados por orientarse a conseguir la «abstinencia a ultranza» o la simple «limitación de riesgos».

A partir de 1963 se promovieron en Manhattan las *Comunidades Terapéuticas*, organizadas sobre un modelo análogo al programa de *Alcohólicos Anónimos*. Paralelamente, la Universidad Rockefeller encomendó a Dole un estudio del que se concluyó que la simple combinación de abstinencia y psicoterapia, único tratamiento entonces disponible, rara vez bastaba para conseguir la rehabilitación de los toxicómanos. A raíz de estos trabajos, Dole formuló su modelo basado en relegar la abstinencia sistemática a un segundo plano y centrar los objetivos del tratamiento en la reinserción; para lo cual proponía sustituir la heroína por metadona, bajo tres premisas básicas:

1. Altas dosis de metadona
2. Larga duración del tratamiento
3. Utilización de servicios intensivos de rehabilitación.

Ante la creciente alarma pública suscitada por la extensión y gravedad del consumo de drogas con sus secuelas de marginalidad, delincuencia y morbilidad, el presidente Nixon extendió en 1971, a todos los EEUU y bajo pautas regladas por la *Food and Drug Administration (FDA)*, el programa de mantenimiento con metadona propuesto por Dole, el cual se venía aplicando en la ciudad de Nueva York desde 1967. Desde entonces han proliferado los modelos de tratamiento enmarcados dentro de una política general de reducción de daños, entendiendo como tal aquella política social que da prioridad al objetivo de disminuir los efectos negativos del uso de drogas favoreciendo la accesibilidad a la red asistencial de estos pacientes y

mejorando su calidad de vida. Así, los programas de tratamiento con metadona están presentes en no menos de 35 países.

En la mayoría de los países europeos los programas de reducción de riesgos han experimentado un notable desarrollo en la última década, llevando a efecto una política de acercamiento del usuario de drogas al medio sanitario, con intervenciones no sólo en el ámbito asistencial sino también en el ámbito preventivo o rehabilitador. Sin embargo, existe una gran variabilidad de criterios en cuanto a su funcionamiento dependiendo de condicionamientos de tipo social, legal, político, ético, etcétera en cada zona. Realizaremos aquí una somera descripción de la situación en el ámbito europeo<sup>1</sup>.

En Inglaterra la heroína ha estado durante décadas a disposición del centenar de psiquiatras autorizados por el Ministerio del Interior para aquellos casos en los que la abstinencia provocaba síntomas no tratables o en los que el sujeto drogodependiente era incapaz de llevar una vida normalizada sin drogas. En los últimos cinco años se han producido algunos cambios de orientación, sustituyendo la dispensación controlada de heroína por programas de metadona. En el momento actual, hay un desbordamiento de recursos, motivado por el aumento del uso de drogas que ha llevado a plantear el uso de los médicos de familia, reservando los especialistas para casos complejos, política que está teniendo numerosas dificultades para su desarrollo.

En Holanda la actividad de los movimientos alternativos que, en los años sesenta, propugnaban la necesidad de aceptar el consumo de tóxicos como una realidad social, llevó a las instituciones oficiales a ofertar la metadona como modalidad terapéutica en 1968, revisando la Ley de Estupefacientes en 1976 y promoviendo diversas iniciativas para la distribución de heroína. La política de drogas en Amsterdam es fundamentalmente pragmática, con un sistema de ayuda plural que intenta abarcar todo el espectro

terapéutico. Desde el año 1998, 1600 adictos se encuentran participando en varios programas de tratamiento como parte de un ensayo clínico que finalizará en el año 2001.

En Suiza la situación se caracteriza por la diversidad de tratamientos existente, con una orientación hacia la reducción de problemas asociados al uso de drogas mediante tratamientos de mantenimiento y sustitución. Aunque se ha dado mucha publicidad al proceso suizo de heroína, cuya experiencia se inició en 1994, no debemos olvidar la también amplia experiencia suiza con metadona como sustitutivo opiáceo, del que se ha manifestado que es científicamente sólido, eficiente y beneficioso. En el momento actual, se calcula que unos 14.000 individuos toxicómanos utilizan los programas de metadona y unos 1.500 la heroína.

En Dinamarca los programas con metadona se introdujeron en los años 70, experimentando un gran auge en la década de los 80. En los últimos años existe un mayor control sobre los usuarios, con oferta de soporte socioeconómico y planes de tratamiento individual en los que empiezan a apreciarse tendencias hacia comportamientos moralizantes y discriminatorios

En Francia, tras un debate sobre la metadona y los programas de reducción de daños durante los años 93-94, en 1995 se introdujeron dos productos (metadona y buprenorfina) para el tratamiento sustitutivo de opiáceos. En el momento actual unas 30.000 personas se benefician de algún tipo de programa de sustitución

En Alemania a lo largo de la década de los 90 se fueron desarrollando diferentes programas de reducción de riesgos y daños, con codeína y metadona inicialmente, sustituyendo a los programas previos orientados a la abstinencia. En 1995 se inició el establecimiento de las «salas de la salud», en las que se permitía el consumo de heroína con material de inyección estéril y sin riesgo de problemas legales. Pese a ello y a la existen-

cia de potenciales programas de heroína, la orientación del Ministerio de Sanidad apunta hacia la administración de metadona como programa principal

En Portugal, en 1993, el 30% de los pacientes en tratamiento ambulatorio, no utilizaban ningún medicamento, el 26% utilizaba naltrexona, un 11,5% metadona y el resto tomaban otros psicotropos. En mayo de 1994 se utilizó por primera vez en Europa el tratamiento con LAAM en el *Centro das Tapias* de Lisboa, en coordinación con el *Philadelphia V. A. Hospital*.

En España no es hasta los años 90 cuando se diseñan programas que realmente recogían el concepto de reducción de riesgos. Desde ese momento hasta la actualidad, tanto la legislación como las intervenciones sanitarias han ido flexibilizándose, permitiendo la inclusión en los programas de metadona de un número cada vez mayor de usuarios pasando de 1.248 en 1989 a 42.230 en 1996: De igual forma, en los centros penitenciarios, de 90 pacientes en 1992 se ha pasado a 5.828 en 1996. En la actualidad el número de usuarios en *Programas de Mantenimiento con Metadona* (PMM) en España supera las 70.000 personas.

Vistas las diferentes situaciones existentes y la evolución de las tendencias a lo largo de estos años se pensó que era conveniente efectuar una revisión de la evidencia científica sobre las alternativas a la metadona en el tratamiento psicofarmacológico de la dependencia a opiáceos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se han tratado de identificar los ensayos clínicos comparativos de metadona con LAAM, heroína o buprenorfina en pacientes dependientes a opiáceos. Para ello, se han realizado búsquedas bibliográficas en *MEDLINE* (1966-1999), el sistema *IDIS* (*Iowa Drug Information System*) (1985-1999) y la base de datos de ensayos clínicos de la *Cochrane Library 1999* (3er trimestre), con las siguientes

palabras clave: *opioid-related disorders* (que abarca los términos heroin dependence y morphine dependence), *clinical trials*, *buprenorphine*, *heroin*, *methadone* y *methadyl acetate (laam)*.

Únicamente se seleccionaron los ensayos clínicos comparativos con metadona. Así, se identificaron dos ensayos clínicos en los que se comparaba la eficacia de la metadona *versus* la de la heroína; 12 ensayos clínicos y un meta-análisis de metadona *versus* LAAM y 4 ensayos clínicos comparativos de metadona *versus* buprenorfina.

En el caso concreto de la heroína, debido en primer lugar a la existencia de sólo 2 ensayos clínicos comparativos frente a metadona y en segundo lugar por la gran repercusión internacional que han tenido los estudios suizos (aunque no se tratan de ensayos clínicos sino que su diseño es cuasi-experimental), se ha decidido seleccionarlos y comentarlos. En la misma línea, también se ha incluido la evaluación externa de dichos estudios suizos realizada por la OMS por su relevancia en el ámbito internacional.

## RESULTADOS

### Metadona

Los tratamientos con metadona constituyen el modelo más evaluado e investigado de programa de mantenimiento en personas adictas a opiáceos. La metadona es un potente agonista opiáceo sintético que, a altas dosis, reduce la «ansiedad» (craving) por la heroína y bloquea los efectos euforizantes de la heroína inyectada. De igual forma que la morfina y la heroína, la metadona actúa principalmente en el receptor  $\mu$ , el cual interviene activamente en la analgesia, euforia, depresión respiratoria, tolerancia y dependencia<sup>2</sup>. La metadona se absorbe bien por vía oral y tiene una vida media en plasma entre 16 y 48 horas<sup>3</sup>. La razón fundamental de su uso es la posibilidad de administración oral, eliminando la necesidad de inyectarse; si bien, la toma de metadona oral es considerablemente menos euforizante que la

heroína inyectada. La larga vida media de la metadona y por consiguiente la menor variación en las concentraciones plasmáticas con la administración diaria previene la aparición de síntomas de abstinencia, que con frecuencia son los precursores de nuevos consumos.

En los 35 años de vida de los programas de mantenimiento con metadona, únicamente se han llevado a cabo 5 ensayos clínicos aleatorizados<sup>4</sup>. Todos ellos incluían un número reducido de pacientes, siendo la duración del seguimiento raramente superior a un año. Sin embargo, y aún con estas limitaciones, todos los estudios generaron resultados positivos corroborados por numerosos estudios observacionales, llevados a cabo durante este tiempo en que los programas de mantenimiento con metadona han sido los más extendidos en el ámbito mundial, razón por la cual también esta sustancia se ha convertido en referencia obligada en cualquier estudio comparativo sobre la efectividad de programas de mantenimiento en pacientes adictos a opiáceos (tabla 1).

El primer intento de regulación de los tratamientos con metadona tuvo lugar, en nuestro país en 1983, mediante Orden Ministerial. Posteriormente, en 1985, mediante Orden del Ministerio de Sanidad y Consumo y Resolución de la Dirección General de Salud Pública, se estableció la necesidad de que los centros dispensadores de metadona contaran con autorización previa, creándose las «comisiones de metadona» en las diferentes Comunidades Autónomas y aplicándose restrictivos criterios de entrada a los programas (3 años de dependencia mínima, ausencia de politoxicomanía, dos tratamientos previos, no patología psiquiátrica). Mediante el Real Decreto 75/1990 se estableció un nuevo marco conceptual y jurídico para los tratamientos con metadona, flexibilizando tanto la legislación como las intervenciones sanitarias, el cual se completó con el Real Decreto 5/1996, haciendo posible la accesibilidad real a este tipo de tratamientos y, por tanto, al concepto de reducción de daños.

Tabla 1

Resultados y aspectos no resueltos de los PMM<sup>5</sup>

<ul style="list-style-type: none"> <li>• Los PMM proporcionan tasas muy elevadas de retención de los pacientes, que oscilan entre el 65% y el 95%, constituyendo las tasas más altas de las diferentes alternativas de tratamiento.</li> <li>• Reducciones significativas del consumo de heroína y de actividades delictivas.</li> <li>• Disminución de los episodios de sobredosis, con reducción significativa de la mortalidad asociada.</li> <li>• Existen variaciones entre las tasas de retención de los programas en los diferentes estudios; así como en las tasas de consumo de heroína y otras sustancias.</li> <li>• Los PMM previenen la transmisión de la infección por HIV.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Desvío de una parte de la sustancia al mercado «gris».</li> <li>• Incremento del consumo de otras sustancias como benzodiazepinas, alcohol, o cocaína.</li> <li>• Persistencia de consumos endovenosos.</li> <li>• Intoxicaciones accidentales, etc.</li> </ul>
--	--

Además de los ensayos clínicos, existen extensas evaluaciones y numerosos estudios observacionales de programas de metadona, entre los que destacan el *Drug Abuse Reporting Program (DARP)*, el *Treatment Reporting Program (TOPS)* y el reciente estudio elaborado por Stenbacka et al. (1998). Sin embargo, dado que la finalidad de esta revisión es conocer la evidencia científica sobre las alternativas a la metadona en el tratamiento psicofarmacológico de la dependencia a opiáceos, no utilizaremos los datos aportados por los mismos, aún reconociendo que han mostrado un considerable cuerpo de evidencia sosteniendo la eficacia de los PMM.

En cuanto a los costes, los PMM son la opción de tratamiento más atractiva además de ser altamente costo-efectiva. Estimaciones realizadas por *United States National Institute on Drug Abuse* revelan que el coste del tratamiento de mantenimiento con metadona es menor que la décima parte del coste que supone para la sociedad los daños y cuidados de un heroínomano no tratado<sup>6</sup>. El coste anual del tratamiento de mantenimiento con metadona en Estados Unidos ha sido estimado en 325.000 pesetas por paciente ambulatorio, mientras que en comunidad terapéutica está entre 1.036.000 ptas. y 1.180.000 pesetas<sup>7</sup>, constituyendo la adquisición de metadona de 7.400 a 14.800 ptas. de este total.

Un análisis detallado del costo medio de tratamiento comparado con el costo para la sociedad muestra una relación beneficio/costo de 4 : 1.<sup>8</sup>

Pese a ello, el mantenimiento con metadona no es la panacea en el tratamiento de las adicciones a opiáceos debido, entre otras causas a un inadecuado cumplimiento de criterios de entrada, dosificaciones insuficientes, etc., como se puso en evidencia en los informes realizados en España sobre las características de los centros con tratamientos de mantenimiento con metadona en España en los años 1994 y 1997 por el Instituto Municipal de Investigaciones Médicas (IMIM) de Barcelona y el Plan Nacional de Drogas<sup>9,10</sup>.

## Heroína

La heroína es un derivado diacetilado de la morfina que, administrada por vía intravenosa y debido a su elevada liposolubilidad, atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y, una vez en el cerebro, es desacetilada a morfina que es su forma activa. A causa de su elevada liposolubilidad llega antes al cerebro que la morfina, alcanzando allí concentraciones mayores; lo que puede explicar su gran acción euforizante. La acción de la morfina se debe principalmente a su actividad agonista sobre los receptores

opiáceos  $\mu$  y también parece actuar sobre los receptores kappa y delta.

A pesar de que en el Reino Unido se ha venido prescribiendo la heroína desde antes de 1968<sup>11</sup> en el tratamiento de heroínómanos que no deseaban o no podían alcanzar la abstinencia, apenas existen ensayos clínicos realizados con heroína en el tratamiento de pacientes dependientes a opiáceos:

Hartnoll y cols. realizaron un ensayo clínico aleatorizado<sup>12</sup> en el que participaron 96 personas adictas a la heroína, las cuales recibieron, de forma aleatoria, heroína inyectable (44 sujetos) o metadona oral (56 sujetos). Los principales resultados al año de tratamiento se exponen en la tabla 2.

En 1994, en Suiza, se iniciaron una serie de estudios<sup>13</sup> con un total de 1.035 individuos adictos a heroína que habían fracasado previamente en programas de mantenimien-

to. Se comparaban heroína intravenosa, morfina intravenosa y metadona intravenosa, solas o en combinación con metadona oral. Además, los pacientes recibían un gran apoyo psicosocial durante el estudio (tabla 3).

Sólo uno de estos estudios, el realizado por Perneger y cols en Ginebra, es un ensayo clínico aleatorizado<sup>14</sup>. En él participaron 51 heroínómanos con historia antigua de adicción (la media era de 12 años) y con dos o más fracasos terapéuticos previos en programas de mantenimiento, a los que se suministró de forma aleatoria heroína intravenosa (27 sujetos) o metadona oral o similares (24 sujetos). Todos los participantes recibieron tratamiento psicológico, consejos de prevención del Sida, y soporte social legal. A los pacientes del grupo control se les dio prioridad para ser admitidos en el programa de heroína tras los 6 meses de duración del ensayo (tabla 4).

**Tabla 2**

**Resultados del estudio de Hartnoll y cols.**

- La adhesión al tratamiento fue del 74% para el grupo de heroína y del 29% para el grupo de metadona. No obstante, del grupo que ya no continuaba el tratamiento con metadona, el 40% ya no consumía opiáceos de forma habitual.
- Mayor tasas de abstinencia en el grupo de metadona.
- Mayor dependencia de heroína ilegal en el grupo de metadona.
- No diferencias significativas en cuanto a empleo, salud y consumo de medicamentos no opiáceos

**Tabla 3**

**Resultados de los estudios suizos**

- El grado de participación y adherencia al tratamiento es mayor con heroína inyectable que con morfina y metadona inyectables.
- El uso de la heroína inyectable es útil en el tratamiento de mantenimiento con opiáceos en este tipo de pacientes.
- El Índice de retención a los 6 meses fue del 89%, y a los 18 meses del 69%
- Mejoras en el estado de salud.
- Disminución de conductas delictivas.
- Reducción del consumo de heroína ilegal.
- Un beneficio económico neto de 45 francos suizos por paciente y día (Ahorros debidos a gastos de investigación criminal, gastos de prisión y ahorros médicos debido a un mejor estado de salud).

**Tabla 4**  
**Conclusiones del estudio de Perneger y cols.**

<i>RESULTADOS</i>	<i>LIMITACIONES</i>
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducción significativa del consumo de heroína ilegal.</li> <li>• Mejoras significativas en el grupo de heroína en cuanto a salud mental, problemas emocionales y funcionamiento social.</li> <li>• Menores actos delictivos en el grupo de heroína.</li> <li>• No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en cuanto a empleo, domicilio estable, y uso de otros medicamentos.</li> <li>• Inexplicablemente, únicamente el 38% de los pacientes del grupo de metadona solicitaron a los 6 meses recibir tratamiento con heroína.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Reducido número de participantes.</li> <li>• Los resultados son comunicados por los propios pacientes, por lo que no se puede descartar la posibilidad de que exista un sesgo.</li> <li>• No se puede determinar si el beneficio del ensayo se debe a la administración de heroína, a los servicios médicos y sociales suministrados o a ambas razones.</li> <li>• Los autores comentan que son necesarios más ensayos clínicos que incluyan un número de pacientes más elevado para aclarar aspectos como la contribución de los servicios psicosociales a los beneficios del programa y una medición indirecta y objetiva de los resultados.</li> </ul>

En 1994, la Junta Internacional de Control de Narcóticos, preocupada por la prescripción de heroína dentro de los estudios suizos, recomendó al gobierno suizo que invitara a la OMS a participar en una evaluación externa de dichos proyectos. De esta forma, la OMS realizó un panel de expertos para evaluar los estudios suizos de prescripción médica de opiáceos a drogadictos siendo éstas sus principales conclusiones<sup>15</sup>:

- Los tratamientos de mantenimiento con heroína inyectable son factibles. La permanencia de los pacientes dentro del programa fue elevada, 89% a los 6 meses y 69% a los 18 meses. Sin embargo, no se puede establecer si los beneficios de estos estudios son debidos a la heroína o a los servicios médicos y sociales que se incluían en el programa.
- Debido al diseño cuasi-experimental de la mayoría de los estudios suizos, las conclusiones de los mismos hay que tomarlas con mucha precaución. En este sentido, debido a las limitaciones metodológicas, no se puede determinar si la prescripción de heroína es más coste-efectiva que los tratamientos con otros opiáceos como la metadona oral.
- Los estudios suizos sugieren que el tratamiento con heroína podría ser útil en

pacientes en los que haya fracasado la metadona u otros tratamientos. En opinión del panel de expertos no existe suficiente evidencia para afirmar esto. De hecho, en el ensayo clínico realizado en Ginebra<sup>12</sup>, de los pacientes que estuvieron durante 6 meses en tratamiento con metadona, únicamente el 38% solicitó recibir heroína.

- El ensayo se realizó en Suiza (país con un gran desarrollo de los servicios de salud y servicios sociales), en unas condiciones muy especiales, con gran apoyo de servicios psicosociales. No se sabe qué hubiera ocurrido en otras condiciones.
- Son necesarios más ensayos clínicos controlados para determinar cual sería el opiáceo y la vía de administración de elección en el tratamiento de pacientes adictos a la heroína. Estos ensayos deben cumplir los requisitos éticos, médicos, científicos y legales. También deben incluir tratamientos con opiáceos orales de larga vida media, así como terapia adicional que incluya apoyo psicosocial y deben permitir evaluar en cuánto contribuyen estos servicios psicosociales a los beneficios de los diferentes tratamientos farmacológicos.

### Levo-Alfa-Acetil-Metadol

El levo-alfa-acetil-metadol (LAAM), también conocido como levacetilmetadol, fue sintetizado en 1948<sup>16</sup> caracterizado en 1949<sup>17</sup>, aprobado en julio de 1993 por la *Food and Drug Administration (FDA)* para el tratamiento de la dependencia de opiáceos y comercializado en Estados Unidos en agosto del mismo año<sup>18,19</sup>. En la Comunidad Económica Europea fue aprobado por la Agencia Europea del Medicamento en Julio de 1997. En España el 20 de Febrero de 1996 se publicó en el Boletín Oficial del Estado el Real Decreto 75/1996, que incluía en la lista de principios activos el LAAM, confirmando la autorización del fármaco en febrero de 1998 como tratamiento de mantenimiento substitutivo de la adicción a opiáceos, en adultos previamente tratados con metadona, como parte de un programa completo de tratamiento que incluye atención médica, social y psicológica<sup>20</sup>.

El LAAM es un agonista opiáceo sintético estructuralmente relacionado con el clorhidrato de metadona con acciones cualitativamente similares a otros agonistas opioides  $\mu$ 21-23. A diferencia del clorhidrato de metadona, cuya vida media plasmática es de aproximadamente 30 horas<sup>24-26</sup>, el LAAM tiene una vida media en plasma estimada de aproximadamente 62 horas. Además, debido a que el LAAM presenta un inicio de acción más lento no produce tanta sensación de euforia como otros agonistas opiáceos<sup>27</sup>.

Mientras la metadona es metabolizada principalmente en metabolitos inactivos como son pirrolidina y pirrolina<sup>28</sup> el LAAM es convertido en dos compuestos farmacológicamente activos, nor-LAAM y dinor-LAAM, por n-desmetilación hepática secuencial y, posteriormente, a compuestos inactivos<sup>29,30</sup>. Es la prolongada vida media de los metabolitos nor-LAAM y dinor-LAAM, aproximadamente 48 y 96 horas respectivamente, lo que aumenta la duración de la actividad del fármaco, permitiendo que el LAAM pueda ser tomado con

efectividad en protocolos de tres días a la semana o en días alternos<sup>31-36</sup>. La presencia de un grupo éster en su estructura molecular le confiere un perfil propio que hace que su actividad farmacológica se prolongue hasta las 72-96 horas. En cuanto a sus potenciales limitaciones, debemos señalar la limitación de uso en mujeres embarazadas

Hemos localizado 12 ensayos clínicos randomizados que comparan la eficacia de LAAM y metadona en el tratamiento de pacientes dependientes a opiáceos. El número de personas que participaron en dichos ensayos varía de 10 a 636 pacientes y la duración de los mismos de 3 a 52 semanas.

Merece la pena resaltar 2 ensayos clínicos multicéntricos, realizados por Ling y colaboradores<sup>37, 38</sup> y publicados en 1976 y 1978 respectivamente, debido al elevado número de pacientes que participaron y a la duración de los mismos(40 semanas).

El primero de ellos<sup>37</sup> es un ensayo clínico randomizado doble-ciego en el que participaron 330 pacientes adictos a opiáceos a los que se les administró metadona 50mg/día, metadona 100mg/día u 80mg de LAAM tres veces por semana. Al finalizar el ensayo, las tasas de respuesta al tratamiento fueron similares en cuanto a eficacia y seguridad. Sin embargo la permanencia de los pacientes en tratamiento fue significativamente mayor en los que tomaban metadona 100mg/día que en los que tomaban LAAM. No hubo diferencias significativas en cuanto a la retención de los pacientes al tratamiento entre el grupo de la metadona 50mg/día y el LAAM.

El segundo<sup>38</sup> es un ensayo clínico randomizado abierto, en el que participaron 636 pacientes adictos a opiáceos a los que se administró metadona diariamente o LAAM tres veces por semana. Este estudio fue concebido como una extensión del ensayo anterior. Ambos fármacos resultaron ser similares en cuanto a seguridad y eficacia (midiendo el uso de drogas ilegales, retención

de los pacientes dentro del ensayo, mejora a juicio de los clínicos).

En 1997 se publicó un meta-análisis<sup>39</sup> que engloba otros 10 ensayos clínicos randomizados, además de los 2 ensayos clínicos anteriores, en los que se compara el tratamiento con LAAM *versus* metadona. Las variables que se midieron en el meta-análisis fueron: el consumo de drogas ilegales durante los ensayos, la permanencia de los pacientes dentro de los ensayos y los abandonos del tratamiento a causa de los efectos adversos. Sus resultados se observan en la tabla 5. Los mismos indican que al comparar la utilización de LAAM y metadona en el tratamiento de pacientes dependientes a opiáceos no existen diferencias en cuanto al consumo de drogas ilegales, existiendo pequeñas aunque significativas diferencias que favorecen a la metadona en cuanto al mantenimiento de los pacientes dentro de los programas de tratamiento y en cuanto al abandono de los tratamientos debido a los efectos adversos.

Una de las razones que se dan para explicar el que la tasa de retención de los pacientes dentro del tratamiento sea menor para el LAAM que para la metadona, es el hecho de que el LAAM produzca menos sensación de euforia, lo que hace que muchos pacientes prefieran el tratamiento con metadona. Otra razón que sugieren algunos autores es que

debido a que el LAAM tiene un inicio de acción más lento, y la dosificación inicial es compleja, los primeros días algunos de los pacientes pueden presentar síntomas de abstinencia, por lo que pueden solicitar un cambio a metadona<sup>39,40</sup>.

Pese a las buenas expectativas que se deducían de los ensayos clínicos y de los estudios observacionales existentes, en diciembre del año 2000 el Comité Europeo de Especialidades Farmacéuticas de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA) llevó a cabo una nueva evaluación de la relación beneficio-riesgo del LAAM, debido a la notificación de diez casos de alteraciones cardíacas potencialmente mortales, incluyendo arritmias cardíacas ventriculares tales como «torsade de pointes». De dicha evaluación surgió como medida de precaución la recomendación transitoria de no iniciar nuevos tratamientos con dicho fármaco. Finalmente, en marzo de 2001 ha sido suspendida la autorización de su comercialización por recomendación del Comité Científico de la Agencia Europea de Evaluación de Medicamentos.

En cuanto al precio del tratamiento, con relación al coste del fármaco para nuestras Organizaciones de Servicios, éste fue aproximadamente 100.000 pesetas al año por paciente.

Tabla 5

Resultados del metaanálisis con LAAM

- No existen diferencias significativas en cuanto a la proporción de pacientes que habían utilizado drogas ilegales aunque el porcentaje era mayor en el grupo de la metadona (% de pacientes que habían ingerido drogas ilegales en tratamiento con LAAM menos % de pacientes que habían ingerido drogas ilegales en tratamiento con metadona = -0,02.) (95% CI: -0,07 a 0,02; p < 0,35).
- En cuanto a la retención de los pacientes dentro de los programas, la retención fue significativamente superior en los pacientes en tratamiento con metadona que en aquellos que estaban en tratamiento con LAAM (% de pacientes retenidos en el programa con LAAM menos % de pacientes retenidos en el programa con metadona = -0,17) (95%CI: -0,21 a -0,12; p < 0,003).
- Con relación al cumplimiento del tratamiento, hubo significativamente menos pacientes que abandonaron el tratamiento debido a los efectos adversos en el grupo de la metadona que en el del LAAM (% de pacientes que discontinuaron el tratamiento con LAAM debido a efectos adversos menos la % de pacientes que discontinuaron el tratamiento con metadona debido a efectos adversos = 0,04) (95% CI: 0,02 a 0,05; p < 0,0001)

## Buprenorfina

La buprenorfina es un potente analgésico opiáceo sintético derivado de la tebaína. Posee actividad agonista parcial sobre los receptores opiáceos. Principalmente actúa sobre los receptores  $\mu$  del sistema nervioso central y periférico, aunque también actúa sobre los receptores  $\kappa$  y  $\delta$ . Comparte con el resto de los agonistas opiáceos los efectos típicos de analgesia, sedación, depresión respiratoria y miosis<sup>27</sup>. Debido a que la buprenorfina es un agonista parcial, si se administra dentro de las 4 horas tras haber tomado otro agonista opiáceo (morfina, heroína), puede provocar un síndrome de abstinencia ya que, a causa de su alta afinidad por los receptores opiáceos, desplazaría a la morfina o heroína de los mismos. Por otra parte, la buprenorfina es un fármaco muy seguro y apenas existe riesgo de depresión respiratoria, incluso en caso de sobredosis<sup>41</sup>.

En España, la Agencia Española del Medicamento ha dado en diciembre de 2000 el visto bueno para la comercialización de la buprenorfina (Subutex®) como tratamiento sustitutivo en pacientes dependientes a opiáceos. Previamente, existían 2 especialidades farmacéuticas que contenían buprenorfina (Buprex® y Profin®), indicadas para el tratamiento del dolor moderado e intenso de cualquier etiología. En Estados Unidos para el tratamiento sustitutivo en pacientes adictos a los opiáceos la buprenorfina está aprobada como medicamento huérfano (bajo un protocolo experimental) tanto sólo como en combinación con naloxona<sup>40</sup>. En Francia, sin embargo, desde 1996 está aprobada dicha indicación para la buprenorfina, y se estima que 25.000 personas están siendo tratadas con buprenorfina a través de consultas de medicina general con esta indicación<sup>11,41</sup>.

A pesar de que desde los años 70 se conoce la posible utilidad de la buprenorfina como tratamiento en pacientes dependientes a opiáceos, y además de que se ha utilizado ampliamente en esa indicación en Francia, apenas existen ensayos clínicos

comparativos de buprenorfina con metadona publicados.

Bickel y colaboradores<sup>42</sup> realizaron un ensayo clínico randomizado doble ciego con doble enmascaramiento, en el que participaron 45 pacientes adictos a la heroína, con el objetivo de conseguir la desintoxicación. Los pacientes eran tratados con 2 mg de buprenorfina sublingual o 30 mg de metadona por vía oral durante 3 semanas. A continuación se fueron reduciendo dosis de ambos fármacos durante 4 semanas, y posteriormente se administró a todos los pacientes un placebo durante 6 semanas. No se observaron diferencias significativas entre ambos tratamientos en cuanto a retención de los pacientes al tratamiento, síntomas de abstinencia y consumo de drogas. Buprenorfina ha mostrado una eficacia similar a metadona en la desintoxicación de adictos a la heroína.

Johnson RE y colaboradores<sup>43</sup>, realizaron un ensayo clínico randomizado doble ciego en el que participaron 162 heroínómanos a los que se administró buprenorfina sublingual 8mg/día, metadona 60 mg/día o metadona 20 mg/día durante 17 semanas (tratamiento de mantenimiento), seguidas de otras 8 semanas de desintoxicación en la que se fueron reduciendo las dosis. Buprenorfina sublingual fue tan eficaz como metadona 60mg/día en cuanto a la retención de los pacientes dentro del tratamiento, y el consumo de drogas ilegales. Sin embargo, los pacientes a los que se administró metadona a dosis de 20mg/día obtuvieron resultados significativamente peores.

En otro ensayo, Kosten y cols.<sup>44</sup>, participaron 125 heroínómanos a los que se administró buprenorfina sublingual a dosis de 2 o 6 mg/día o metadona vía oral a dosis de 35 o 65 mg/día, durante 24 semanas. La metadona fue significativamente más eficaz a ambas dosis que buprenorfina en cuanto al mantenimiento de los pacientes (20 semanas *versus* 16 semanas, de media) y al consumo de drogas ilegales<sup>43</sup>.

Strain y colaboradores<sup>45</sup> realizaron otro ensayo clínico con una duración de 26 semanas, en el que participaron 164 heroínómanos a los que se administró inicialmente buprenorfina sublingual 8 mg/día o metadona oral 50 mg/día, pudiendo modificarse las dosis durante las primeras 16 semanas. Se observó que no había diferencias estadísticamente significativas entre buprenorfina 9 mg/día y metadona 54 mg/día en cuanto al consumo de drogas ilegales y la retención de los pacientes en el ensayo.

Por otra parte, queda todavía por establecer la dosificación óptima de buprenorfina en el tratamiento sustitutivo de pacientes dependientes a opiáceos. De hecho, en un ensayo recientemente publicado participaron 14 pacientes dependientes a opiáceos, a los que se les administró buprenorfina sublingual diariamente hasta alcanzar la dosis de mantenimiento. Posteriormente, se les administró la buprenorfina a dosis diarias, dosis doble cada 2 días, dosis triple cada 3 días y dosis cuádruple cada 4 días. Todas las dosis fueron seguras y no se produjeron efectos adversos; por otra parte, los pacientes no sufrieron síndrome de abstinencia. Los autores concluyen afirmando que la administración de buprenorfina sublingual 2 veces por semana es segura en el tratamiento sustitutivo para pacientes dependientes de opiáceos<sup>46</sup>.

En cuanto a los costes, el tratamiento con 8 mg/día de buprenorfina sublingual por paciente y año en las farmacias francesas supone 200.000 pesetas aproximadamente<sup>47</sup>.

### CONCLUSIONES

Tras haber revisado la evidencia científica existente sobre la utilización de metadona, heroína, LAAM y buprenorfina en el tratamiento de pacientes dependientes a opiáceos podemos concluir que:

1. Sobre la base de la gran experiencia existente, la eficacia demostrada y bajo coste, la metadona es el fármaco de elección en el tratamiento sustitutivo de pacientes dependientes a opiáceos.
2. La heroína es la alternativa menos estudiada. Los escasos estudios existentes indican que podría ser una alternativa útil en heroínómanos en los que otros tratamientos de mantenimiento hayan fracasado. Por ello, sería necesaria la realización de ensayos clínicos bien controlados que despejasen la duda en cuanto a su validez como alternativa en este subgrupo de pacientes. Por el momento es una alternativa en fase de investigación.
3. El LAAM, con una eficacia similar o algo menor que la metadona, y la ventaja de administrarse 3 veces por semana, parecía una alternativa en pacientes estables que no necesitaran un seguimiento tan estrecho. Sin embargo, tras los últimos acontecimientos es una alternativa no viable.
4. La buprenorfina, también parece una alternativa prometedora a la metadona con una eficacia similar o algo inferior, pero todavía son necesarios más ensayos clínicos para establecer la dosis óptima, así como la posibilidad de poder administrarla en días alternos o incluso 2 días por semana.

A todo lo hasta aquí expresado debemos, además, añadir la disparidad de planteamiento existente entre los objetivos de bienestar social que inspiran los programas asistenciales y los objetivos que persiguen los propios pacientes, los cuales gravitan sobre la solución del conflicto personal que experimenta cada uno de ellos. Esta dualidad constituye una dificultad adicional para la evaluación de la efectividad de los diferentes tratamientos y, en especial, de los tratamientos de mantenimiento con agonistas opiáceos.

Todo ello nos orienta hacia un aspecto insuficientemente valorado, cual es el de la diferente motivación de cada sujeto a la hora de buscar y solicitar asistencia, las dificultades que está dispuesto a afrontar y, en consecuencia, la definición de diferentes grupos

subsidiarios de intervenciones diferenciadas. Parece, pues, incuestionable, que debido a la complejidad de los mecanismos biopsicosociales implicados en la adicción, la línea directriz, en cuanto a tratamientos, debería ser una combinación de enfoques terapéuticos individualizados que graviten sobre evidencias bien documentadas; debiéndose impulsar por tanto la realización de ensayos clínicos con aquellas sustancias para cuyo uso terapéutico, en la actualidad, no exista evidencia suficiente.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Drogodependencias: reducción de daños y riesgos en la Comunidad Autónoma del País Vasco. 1.ª ed. Vitoria-Gasteiz. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco; 2000
2. Christie MJ, Harvey AI. Pharmacological options for management of opioid dependence. *Drug and Alcohol Review* 12:71-80, 1993.
3. Kreek MJ. Rationale for maintenance pharmacotherapy of opioid dependence. In O'Brien CP & Jaffe JH (Eds) *Addictive states*. New York: Raven Press; 1992. p. 205-230.
4. Hall W, Ward J, Mattick RP. The effectiveness of methadone maintenance treatment: heroin use and other crime. In Ward J, Mattick RP, Hall W, eds. *Methadone maintenance treatment and other opioid replacement therapies*. Amsterdam: Harwood Academic; 1998. p. 17-58.
5. Markez I, Póo M. Drogodependencias: disminución de riesgos y programas de sustitución. *GOZE* 1999; 3: 41-8.
6. Ling W, Rawson RA. American Opiate Substitution Treatment Programs: from methadone to LAAM and buprenorphine. En: Rihs-Middel, editor. *Swiss Federal Office of Public Health. The Medical Prescriptions of Narcotics*. Scientific Foundations and Practical Experiences. Seattle: Hogrefe and Huber Publishers; 1997.
7. Senay E. Methadone and public policy. *British Journal of Addiction* 1988; 83: 257-263,
8. Lowinson JH, Marion IJ, Joseph la & Dole VP. 1992. Methadone maintenance, in: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB & Langrod, J.G.(eds) *Substance Abuse a Comprehensive text-book*, 2nd Edn. London: Williams and Wilkins.
9. Domingo-Salvany A, Pérez K, Alonso J, Bravo MJ, Torrens M, Barrio G, Antó JM, García P, Ruiz de Apodaka J. Características de los centros con tratamientos de mantenimiento con metadona en España, 1995. Barcelona: Institut Municipal d'Investigació Medica (IMIM) y Plan Nacional sobre Drogas; 1995.
10. Domingo-Salvany A, Alonso J, Bravo MJ, Torrens M, Barrio G, Antó JM, García P, Ruiz de Apodaka J. Características de los centros con tratamientos de mantenimiento con metadona en España, 1997. Barcelona: Institut Municipal d'Investigació Medica (IMIM) y Plan Nacional de Drogas; 1999.
11. Hevia A, Zunzunegui MV. Perspectivas de Intervención Terapéutica en un Programa de Mantenimiento con opioides. *GOZE* 1999; 3:31-8.
12. Hartnoll RL, Mitcheson MC, Battersby A et al. Evaluation of heroin maintenance in a Controlled Trial. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37:877-84.
13. Uchtenhagen A. Programme for a medical Prescription of Narcotics: A synthesis report; July 1997. Información suministrada por la Comisión Mixta para el Estudio y Análisis de la Evidencia Científica de los Ensayos Clínicos con Heroína y sus aspectos Sanitarios, Éticos y Sociales; 1999.
14. Perneger TV, Giner F, del Río M, Mino A. Randomized Trial of Heroin Maintenance Programme for Addicts who Fail in Conventional Drug Treatments. *BMJ* 1998; 317:13-18.
15. Report of the external panel on the evaluation of the swiss scientific studies of medically prescribed narcotics to drug addicts. Research Summary. Información suministrada por la Comisión Mixta para el Estudio y Análisis de la Evidencia Científica de los Ensayos Clínicos con Heroína y sus aspectos Sanitarios, Éticos y Sociales; 1999.
16. May EL, Mosettig E. Some reactions of amidone. *Org Chem* 1948; 13: 459-464.
17. Pohland A, Marshall FJ, Carney TP «Optically active compounds related to methadone». *J Am Chem Soc* 1949; 71: 460-462.
18. Food and Drug Administration (FDA) «Levo-alpha-acetyl-methadol (LAAM) in maintenance. Revision of conditions for use in the treatment of addiction». *Federal Register* 1993; 58: 38704-38711.
19. Nightingale SL, (1993) Levomethadyl approved for treatment of opiate dependence. *JAMA* 270:1290.

20. Ficha técnica de ORLAAM® LAAM. Laboratorio Sipaco Internacional.
21. Chen KK «Pharmacology of methadone and related compounds». *Ann NY Acad Sci* 1948; 51:83-97.
22. Fraser HF, Isbell H. «Actions and addiction liabilities of alpha-acetyl-methadols in man». *J Pharmacol Exp Ther* 1952. 105 : 458-465.
23. Fraser HF, Nash TL, Vanhorn GD, Isbell H «Use of miotic effect in evaluating analgesic drugs in man». *Arch Inter Pharmacodyn Ther* 1954; 98: 443-451.
24. Inturrisi CE, Verebely K «The levels of methadone in the plasma in methadone maintenance». *Clin Pharmacol Ther* 1972; 13:633-637.
25. Inturrisi CE, Colburn WA, Kaiko RF, Houde RW, Foley KM» Pharmacokinetics and pharmacodynamics of methadone in patients with chronic pain». *Clin Pharmacol Ther* 1987; 41: 392-401.
26. Sawe J. High-dose morphine and methadone in cancer patients. Clinical pharmacokinetic considerations of oral treatment. *Clin Pharmacokin* 1986; 11: 87-106.
27. Mac Evoy GK, editor. American Hospital Formulary Service Drug Information 1999. Bethesda: American Society of Health-System Pharmacists; 1999. p. 1789-90.
28. Sullivan HR, Due SL «Urinary metabolites of dl-methadone in maintenance subjects». *J Med Chem* 1973; 16: 909-913.
29. Billings RE, Booker R, Smits S, Pehland A, McMahon RE «Metabolism of acetyl methadol. A sensitive assay for nor acetyl methadol and the identification of a new active metabolite». *J Med Chem* 1973; 16: 305-306.
30. McMahon RE, Calp HW, Marshall FJ «The metabolism of alpha-dl-acetyl methadol in the rat: The identification of a probable active metabolite». *J Pharmacol Exp Ther* 1965; 149: 436-445.
31. Freedman RR, Czertko G «A Comparison of thrice weekly LAAM and daily methadone in employed heroin addicts». *Drug Alcohol Depend* 1981; 8:215-222.
32. Fudala PJ «LAAM. Perspectivas de su utilidad clínica en el tratamiento de la dependencia de opiáceos». En : Casas M, Gutiérrez M, San L (eds) *Avances en Drogodependencias*. Barcelona: Ediciones en Neurociencias; 1995. p. 59-70.
33. Jaffe JH, Senay EC, Schuster CR, Renault PR, Smith B, Dimenza S. Methadyl acetate vs. methadone. A double-blind study in heroin users. *JAMA* 1972; 222: 437-442.
34. Judson BA, Goldstein A «Levo-alpha-acetylmethadol in the treatment of heroin addicts». I. Dosage schedule for induction and stabilization». *Drug Alcohol Depend* 1979; 4: 461-6.
35. Ling W, Charuvastra VC, Kaim SC, Klett CJ «Methadyl acetate and methadone as maintenance treatments for heroin addicts». *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33: 709-720.
36. Bertalmio AJ et al: «Differential Influence of N-Dealkylation on the Stimulus Properties of Some Opioid Agonists». *J Pharmacol Exp Ther* 1992; Vol. 261, 278-284.
37. Ling W, Charuvastra C, Kaim SC, Klett CJ. Methadyl acetate and methadone as maintenance treatments for heroin addicts. A Veterans Administration Cooperative Study. *Arch Gen Psychiatry* 1976; 33:709-19.
38. Ling W, Klett J, Gillis RD. A cooperative clinical study of methadyl acetate. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35:345-53.
39. Glanz M, Klawansky S, McAullife W, Chalmers T. Methadone vs L-alpha-acetylmethadol(LAAM) in the treatment of opiate addiction. *Am J Addict* 1997; 6:339-49.
40. Gelman CR, Rumack Bh, Hess AJ, editores. DRUGDEX System. MICROMEDEX, Inc. Colorado: Englewood; 2000.
41. Buprenorphine en traitement de substitution. *La Revue Prescrire* 1996; 16:186-91.
42. Bickel WK, Stitzer ML, Bigelow GE, Liebson IA, Jasinski DR, Johnson RE. A clinical trial of buprenorphine: Comparison with methadone in detoxification of heroin addicts. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 43:72-8.
43. Johnson RE, Jaffe JH, Fudala PJ. A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence. *JAMA* 1992; 267:2750-5.
44. Kosten TR et al. Buprenorphine versus methadone maintenance for opioid dependence. *J Nerv Ment Dis* 1993; 181:358-64.
45. Strain EC et al. Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. *Am J Psychiatry* 1994; 151:1025-30.
46. Petry NM, Bickel WK, Badger GJ. A comparison of four buprenorphine dosing regimens in the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 66:306-14.
47. SUBUTEX® Dictionnaire Vidal 1999. Paris: Editions du Vidal; 1999.