

PROGRAMA EXPERIMENTAL DE PRESCRIPCIÓN DE ESTUPEFACIENTES EN ANDALUCÍA (PEPSA)

ESTUDIO COMPARATIVO, ALEATORIZADO Y ABIERTO ENTRE LA PRESCRIPCIÓN DIVERSIFICADA DE AGONISTAS OPIÓIDES APOYADA EN LA DIACETILMORFINA* ADMINISTRADA POR VÍA INTRAVENOSA Y LA PRESCRIPCIÓN DE METADONA POR VÍA ORAL - AMBAS EN PROCEDIMIENTOS INDIVIDUALIZADOS, Y PROTOCOLIZADOS, CON APOYO MÉDICO-PSICO-SOCIAL - DURANTE NUEVE MESES EN EL TRATAMIENTO DE PACIENTES DEPENDIENTES DE OPIOIDES QUE HAYAN FRACASADO EN TRATAMIENTOS ANTERIORES.

JUSTIFICACIÓN

Desde su exclusión de la farmacopea en 1951, la utilización de la DAM aparece regularmente en la literatura científica en el marco del tratamiento del dolor. A lo largo del siglo XX el uso de la DAM ha sido planteada desde los foros científicos o políticos en innumerables ocasiones, sobre todo en Inglaterra, Estados Unidos y Holanda en los años 50, 60 y 70 con el objetivo de disminuir la marginación y la delincuencia y, en los años 80 y 90 para reducir los daños sobre todo sanitarios y más específicamente, el SIDA.

En 1961 la Convención Única de los estupefacientes clasifica a la heroína entre las drogas particularmente peligrosas pero le reserva un status de experimental en el contexto de estudios estrictamente controlados.

En el Reino Unido se ha continuado prescribiendo la heroína en el contexto de una política definida desde 1926 como « British System » que se caracteriza por la flexibilidad y la diversidad en la prescripción. Sin embargo ha sido utilizada excepcionalmente para el tratamiento de drogodependientes y limitada a determinadas regiones (Mersyside), en cuanto a las plazas de tratamiento y en cuanto a las dosis de administración.

En Suiza y a raíz de la epidemia del SIDA y debido al caos social y sanitario creado por las llamadas “escenas abiertas” se puso en marcha un proceso de reflexión que desembocó en la realización de un informe federal encargado a la Dra. Annie Mino de la Universidad de Ginebra. Esta última hace una revisión de los diferentes estudios científicos en materia de prescripción bajo control médico de DAM y morfina a nivel internacional y aconseja el desarrollo de estrategias terapéuticas con este fin, en un contexto experimental y evaluable.

La evidencia científica, basada en estudios de experimentación animal y observaciones en seres humanos sugiere que la DAM es la mejor sustancia para mantener la salud física, mental y la función social de los heroinómanos (Mino, 1994; Perneger 1998). Esta sustancia posee menos efectos nocivos para la salud y menos efectos adversos que otros agonistas puros como morfina o metadona (Hartnoll RL et col, 1980; Seidenber A, 1998).

En 1994 se puso en marcha el primer programa de prescripción controlada de DAM, en Zurich; más tarde en 1995 abren otros 13 centros entre ellos el PEPS (Programa Experimental de Prescripción de Estupefacientes) de Ginebra.

En este programa los resultados para el grupo tratado con DAM fueron significativamente mejores, con una mejoría generalizada en todos los parámetros estudiados, en relación al grupo control. Los heroinómanos en mantenimiento con DAM mantienen contactos más frecuentes con la red sanitaria, mejoran su salud física y mental, reducen la utilización de otras drogas ilegales, en particular de cocaína, y disminuyen la criminalidad asociada al uso ilegal de drogas

El informe de un comité de expertos encargados por la OMS de evaluar los ensayos suizos con DAM reconoce estos resultados, destacando la calidad asistencial y la mejoría clínica y social de los drogodependientes tratados y que esta prescripción intravenosa puede realizarse en condiciones seguras. Así mismo pone en evidencia que no se ha podido demostrar que sea la DAM o el programa psicosocial acompañante los responsables de la mejoría clínica de estos sujetos. Recomienda, por último, mejorar la metodología de la investigación en sucesivos ensayos clínicos.

Tras la experiencia Suiza otros países se han interesado por el desarrollo de estos programas, encontrándose unos en un proceso de reflexión y desarrollo de protocolos de investigación: Alemania, Bélgica, Australia o Canadá y otros como en el caso de los Países Bajos en fase de experimentación.

El ensayo clínico holandés dirigido por el Prof. W. Van den Brink comenzó en 1998. Su objetivo es investigar la eficacia y la seguridad de la prescripción de DAM y metadona para personas adictas a la heroína refractarios al tratamiento de mantenimiento con metadona. Tras dos años y medio los datos parecen confirmar la viabilidad y la seguridad del tratamiento con DAM. Sin embargo, actualmente no se dispone de resultados definitivos sobre la eficacia y seguridad del tratamiento.

Desde la perspectiva de las organizaciones internacionales un informe del Consejo de Europa recomienda a la Comisión que tenga en cuenta el enfoque del estudio desarrollado por Suiza, en el que se ha obtenido los mejores resultados en términos de reducción de daños y de reducción de la morbi-mortalidad ligada al abuso y a la dependencia de drogas.

Por otra parte y según la OMS: "el principal objetivo en el campo de las drogodependencias, debería ser, prevenir o reducir la incidencia y severidad de los problemas asociados con el uso no médico de drogas. Este es un objetivo mucho más amplio que la prevención o reducción del uso de drogas". Las políticas terapéuticas de la Organización Mundial de la Salud sobre la utilización de drogas por vía intravenosa se orientan a la reducción de los riesgos para la salud y la integración social de los usuarios de drogas.

En España, los programas de atención a los drogodependientes se han diversificado reconociendo que la abstinencia, aunque deseable, no es una meta a corto plazo para la mayoría de los drogodependientes y que otros abordajes terapéuticos como el mantenimiento con drogas sustitutorias consiguen mejoras significativas en reducción de daños para la salud física, mental y la integración social de los adictos a opiáceos. Con esta filosofía de reducción de daños, el Real Decreto 75/1990, posibilita el acceso al programa de metadona de todos aquellos adictos a opiáceos que sean portadores del Virus de la Inmunodeficiencia Humana o estén afectados por patología orgánica severa. Más recientemente, el Real Decreto 5/1996 amplía las disposiciones anteriores para hacer posible la inclusión en los programas de Tratamiento con metadona de personas que todavía son negativas al VIH, dada la potencialidad preventiva de comportamientos de riesgo en las personas que se encuentran en estos programas.

También en Andalucía, el tratamiento de la drogadicción ha evolucionado diversificándose para atender al mayor número de afectados con un abanico de estrategias terapéuticas según las necesidades individuales. Los objetivos sanitarios y sociales del programa de mantenimiento con metadona (Manual de Orientación, Junta de Andalucía 2000) se orientan a la reducción de daños.

Existe, sin embargo, una población de drogodependientes gravemente afectada, que escapa de los programas asistenciales clásicos. Para esta población van destinados los programas de prescripción controlada de DAM que parten de un estudio exhaustivo de los hábitos de consumo, de las necesidades de la población de drogodependientes y de la opinión pública al respecto.

El objetivo fundamental de los programas de DAM es atraer y retener a estos drogodependientes gravemente afectados al sistema público de salud, con el fin de reducir los daños derivados del consumo de drogas: abandonar el consumo de heroína ilegal, prevenir las enfermedades transmisibles por vía intravenosa y/o sexual, mejorar la salud física, psíquica y la integración social. En definitiva, mejorar su calidad de vida e integrarles progresivamente, si es el caso, en un proceso de cambio no dirigido necesariamente hacia la abstinencia sino hacia la modificación de hábitos y comportamientos ligados al consumo.

Este tipo de alternativas terapéuticas se han dado en llamar « *programas de heroína* » pero se pueden definir más acertadamente, siguiendo los modelos suizo y holandés, como "*programas de prescripción diversificada e individualizada de agonistas opioides*". Se trata en definitiva de programas médico-psico-sociales que incluyen en su oferta asistencial la prescripción bajo control médico de DAM.

En el tratamiento de drogodependientes con un perfil de dependencia grave, además de sobre la sustancia, se debe actuar sobre sus consecuencias. Es por ello que la prescripción farmacológica de agonistas para el tratamiento de la dependencia de opioides debe combinarse con el abordaje de los problemas colaterales ligados al abuso y a la dependencia no solo de los opioides consumidos sino también de las demás sustancias psicoactivas, de los problemas somáticos y psiquiátricos primarios o secundarios y de la vida en la marginalidad y en la ilegalidad. Sin embargo la inestabilidad clínica, propia de una población con un perfil de gravedad importante, que se somete a tratamiento en crisis y habiendo fracasado en todas las tentativas anteriores dificulta la protocolización de la intervención hasta el punto de comprometer la viabilidad del conjunto del ensayo clínico.

Según la bibliografía consultada, los usuarios de cocaína tienen mayores conductas de riesgo (hábito de compartir jeringuillas, no utilización de condones) y menores tasas de retención en programas de metadona que la población drogodependiente que no consume cocaína. La utilización casi universal en nuestra población de la cocaína combinada con la heroína ilegal obliga a tener en cuenta esta circunstancia en cualquier abordaje terapéutico.

La experiencia clínica del PEPS de Ginebra muestra que cuando el paciente encuentra el efecto euforizante deseado con el consumo controlado de DAM puede renunciar a este consumo paralelo pudiéndolo abordar como otra dependencia desde el plano terapéutico. Así en los experimentos suizos (Uchtenhagen, 1996), se observó una disminución de cocaína ilegal que va del 29% antes de iniciar el tratamiento con DAM intravenosa a 5% en la evaluación realizada 6 meses después de iniciar el tratamiento. Según estos datos, el tratamiento con DAM intravenosa

constituye el tratamiento más efectivo que se conoce para reducir el consumo de cocaína, en pacientes que consumen ambas sustancias, ya que no se conoce actualmente ningún fármaco ni tratamiento psicoterapéutico que haya conseguido reducciones comparables a las observadas en el experimento suizo.

La diversificación en la prescripción de agonistas puros opioides (DAM y metadona) es la alternativa experimental elegida en el proyecto PEPSA; se pretende adaptar esta prescripción a cada paciente en función de sus necesidades y características metabolizadoras hepáticas; del mismo modo se trata de facilitar el manejo de una población clínicamente muy inestable y con un fuerte componente de exclusión social. Así mismo, se intenta ofrecer una alternativa a partir de la cual favorecer la adopción de una vía terapéutica normalizada (metadona).

La DAM es la sustancia que les va a permitir obtener el efecto subjetivo deseado y la metadona les va a proporcionar un efecto opioide sostenido y por lo tanto, una estabilidad física y emocional que hará que los síntomas de abstinencia que aparezcan sean de menor intensidad; la metadona oral debe así mismo facilitar el distanciamiento de los pacientes del centro de tratamiento y, por tanto, la posibilidad de utilizar ese tiempo en otras actividades personales, familiares, profesionales o de tiempo libre así como el abandono progresivo del ritual de la inyección.

En Andalucía, la heroína se utiliza fundamentalmente por vía intravenosa y por inhalación. Según una encuesta sobre 213 usuarios de drogas reclutados en la calle en la ciudad de Granada a primeros de 1996 (Romero y otros 1996, Perea-Milla 1997), el 78,4% de los usuarios de droga son heroinómanos. De ellos, el 28% inhalan y el 72% se inyectan heroína. Según datos del Comisionado Andaluz para las Drogodependencias de la Junta de Andalucía (1999), la vía fumada/inhalada es mayoritaria en las personas que inician

tratamiento en todas las provincias andaluzas, siendo la media de consumo por vía intravenosa tan solo un 8,74%. Según el estudio de la ciudad de Granada (Romero y otros, 1996), la totalidad de los inhaladores (100%) y la casi totalidad de los inyectores (98%) utilizan la heroína en combinación con la cocaína. El estudio *“Los andaluces ante las drogas”* informa que el 100% de los heroínómanos utilizan otras drogas. En referencia a infecciones asociadas a la inyección de droga, más de la mitad de los inyectores de droga son seropositivos al VIH (De Lafuente 1996, Zunzunegui 1994), un 80% al virus de Hepatitis C (Bolumar 1996) y entre un 60 y un 80% al virus de Hepatitis B (Estebanez 1996).

La opinión pública es favorable a intervenciones sanitarias para reducir los efectos perjudiciales de la inyección de droga. El estudio sobre el *“Consumo de Drogas en Andalucía y actitudes de la población”* (Comisionado Andaluz para las Drogodependencias de la Junta de Andalucía, 2000) exploraba las opiniones y actitudes de la población andaluza frente al hecho social del consumo de drogas. Se encontró que un 65% de los encuestados pensaba que hay que convivir con la droga intentando minimizar los riesgos para la salud y los problemas sociales que conlleva. Todavía más, mayoritariamente se aprobaba la utilización de metadona como tratamiento de normalización (75,6%) y un 54,1% se manifestaba favorable a la administración bajo control sanitario a aquellos drogodependientes que fracasan en otros métodos.

La buena práctica médica lleva a buscar nuevos tratamientos para aquellos heroínómanos que no pueden beneficiarse de los tratamientos actualmente disponibles. Por ello, el Comisionado Andaluz para las Drogodependencias de la Junta de Andalucía propone la realización de un ensayo clínico que permita responder, a la siguiente **pregunta de investigación**:

¿Es la prescripción diversificada, individualizada y protocolizada de agonistas opioides puros apoyada en la diacetilmorfina por vía intravenosa un tratamiento más eficaz que la metadona oral, ambas con apoyo médico-psico-social, en la mejora de la salud física, psíquica y en la integración social de sujetos dependientes de opioides por vía intravenosa según los criterios diagnósticos del CI E-10 que hayan fracasado anteriormente en, al menos, dos tratamientos convencionales disponibles?.

INVESTIGADORES:

Investigador principal: Joan Carles March Cerdà.

Co-investigador principal: Emilio Perea-Milla López.

Investigadores: Francisco Carrasco Limón, Rosario Ballesta Gómez.

* Para diferenciar la heroína consumida en la calle de la prescrita en el ensayo clínico llamaremos en todo el protocolo, a esta última, por su nombre genérico: diacetilmorfina.

CENTRO

Centro de Tratamiento PEPSA Granada

Centro de Tratamiento PEPSA La Línea (Cádiz).

CEIC:

Se ha obtenido la aprobación del Comité Ético de investigación Clínica del Hospital Universitario Virgen de Las Nieves de Granada (centro de Granada) y del Hospital Universitario de Puerto Real (centro de La Línea).

MONITORIZACIÓN

Antonio Hevia Alonso

Verónica Díaz Moreno

Dirección: Unidad de Farmacología Clínica

Hospitales Universitarios Virgen del Rocío, Servicio Andaluz de Salud.

Sevilla.

Teléfono +34- 955013173- 176

Fax: +34-955013176

e-mail : ahevia@hvr.sas.cica.es



PRODUCTOS Y TRATAMIENTOS EXPERIMENTAL Y CONTROL

a. Tratamientos farmacológicos

Grupo experimental:

1- Diacetilmorfina. Rango de dosis entre 100 y 500 mg./día

2- Metadona. Rango de dosis entre 20 y 60 mg./día

La vía de administración de la Diacetilmorfina será la intravenosa.

La vía de administración de la metadona será la oral.

La determinación de las dosis y las pautas de administración serán procesos individualizados.

Las dosis máximas podrán ser superadas en casos excepcionales que serán debidamente documentados.

Grupo Control:

El grupo control recibirá metadona.

Rango de dosis entre 40 y 150 mg./día

La vía de administración será por vía oral.

La dispensación se realizará en pauta de monodosis diaria.

La determinación de las dosis y las pautas de administración serán procesos individualizados.

Las dosis máximas podrán ser superadas en casos excepcionales que serán debidamente documentados.

b. Tratamientos no farmacológicos

Programa de apoyo médico-psico-social para ambos grupos.

FASE DEL ENSAYO CLÍNICO

Ensayo clínico en fase III.

DISEÑO

Primer ensayo clínico aleatorizado, abierto, en grupos paralelos.

PATOLOGÍA A EVALUAR

Dependencia a opioides por vía intravenosa, refractaria a los tratamientos actualmente disponibles.

OBJETIVO PRINCIPAL

Demostrar que la prescripción diversificada, individualizada y protocolizada de agonistas opioides, apoyada en la diacetilmorfina por vía intravenosa es más eficaz que la prescripción de metadona oral, ambas con apoyo médico-psico-social, en la mejoría de la salud física y/o mental y/o en la integración social de sujetos dependientes a opioides por vía intravenosa, según criterios del CIE-10 (anexos 27 y 28), que hayan fracasado anteriormente en, al menos, dos tratamientos convencionales disponibles.

OBJETIVOS SECUNDARIOS

a. Demostrar que la prescripción diversificada, individualizada y protocolizada de agonistas opioides, apoyada en la diacetilmorfina por vía intravenosa es más eficaz que la prescripción de metadona oral, ambas con apoyo médico-psico-social.

1. En la mejora del estado de salud.
2. En la mejora de la calidad de vida
3. En la disminución de la severidad de adicción.
4. En la disminución del consumo de heroína ilegal.
5. En la disminución del consumo de cocaína.
6. En la disminución del consumo de otras sustancias psicoactivas no prescritas.
7. En la disminución de conductas de riesgo ante el VIH y la hepatitis C.
8. En la mejora del ajuste psicológico.
9. En la mejora del ajuste familiar.

10. En la mejora de la situación social.

- b. En el aumento de la tasa de retención en el programa de tratamiento
- c. Evaluar la seguridad de los tratamientos administrados.
- d. Analizar las posibles diferencias entre grupos en cuanto a utilización de los servicios psicosociales.

VARIABLE PRINCIPAL DE VALORACIÓN

La variable principal de resultados se determinará mediante una variable dicotómica que valdrá 1 si se cumplen las siguientes condiciones y 0 en caso contrario:

- Al menos un 20% de mejoría del estado de salud general y/o
- Al menos un 20% mejoría del estado de salud mental y/o
- Al menos un 20% de mejoría del nivel de ajuste sociofamiliar,

Siempre que no exista deterioro superior al 20% en ninguna de las condiciones.

VARIABLES SECUNDARIAS

Consumo de drogas y salud

1. Estado de salud general
2. Calidad de vida
3. Severidad de la adicción.
4. Consumo de opioides ilícitos.
5. Consumo de cocaína.
6. Consumo de otras sustancias psicoactivas, ilegales o legales, no prescritas.
7. Conductas de riesgo ante el VIH y la hepatitis C
8. Ajuste psicológico
9. Sintomatología depresiva
10. Sintomatología ansiosa

Situación socio-familiar

Situación familiar

Apoyo social

Retención del Programa

Tasa de retención en el programa.

Nivel de utilización de los servicios psicosociales del ensayo

Seguridad

Incidencia acumulada de efectos adversos graves hasta el final del ensayo.

POBLACIÓN EN ESTUDIO Y TAMAÑO DE MUESTRA

A. Sujetos a estudio

Personas dependientes de opioides por vía intravenosa según criterios del CIE-10 y refractarios a otros tratamientos disponibles (al menos dos documentados).

B. Ámbito de Estudio

Ciudad de Granada y la Línea de la Concepción (Cádiz).

C. Tamaño de la muestra

Grupo experimental: 120 personas (diacetylmorfina intravenosa y metadona oral)

Grupo control: 120 personas (metadona oral)

ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Estadística descriptiva y análisis bivariado para ambos grupos, experimental y control. Análisis multivariado para el control de confundentes y detección de interacciones con el grupo de tratamiento mediante el modelo de regresión logística múltiple para dependientes dicotómicas, y modelo de riesgos proporcionales de Cox para variables con datos censurados. Modelos de regresión multinivel (multilevel analysis) para la valoración de medidas repetidas.

DURACIÓN DE TRATAMIENTO:

La duración del tratamiento es de **9** meses.

CALENDARIO Y FECHA PREVISTA DE FINALIZACIÓN.

1. Inicio del reclutamiento:

Centro de Granada: Diciembre de 2002/Enero/Febrero 2003

Centro de La Línea (Cádiz): Febrero/Marzo/Abril de 2003

2. Fecha de inicio de la inducción:

Centro de Granada: Febrero de 2003

Centro de La Línea (Cádiz): Abril de 2003

3. Fase de Tratamiento: Febrero de 2003/ Mayo de 2004

4. Análisis estadístico y elaboración de informe preliminar: Mayo-Septiembre de 2004.

