CONSEJERÍA DE SALUD y FAMILIAS

Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía
(AETSA)

Diacetilmorfina inyectable (heroína) como tratamiento de trastornos por el consumo de opiáceos.

Respuesta rápida

Junta de Andalucía
Consejería de Salud y Familias

Avda. de la Innovación s/n. Edificio ARENA 1. Planta baja
CONSEJERÍA DE SALUD y FAMILIIAS
41020 Sevilla - España (Spain)
Tlf.: +34 955 006 309
e-mail: aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

Sevilla, julio de 2020

2020

Diacetilmorfina inyectable (heroína) como tratamiento de trastornos por el uso de opiáceos

Respuesta rápida

Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, AETSA

CONSEJERÍA DE SALUD y FAMILIAS
JUNTA DE ANDALUCIA

Autores: Ana María Carlos Gil y José Luis Castro Campos.

Revisores: M.ª Dolores Llamas del Castillo.

E**valuación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía, AETSA**

www.aetsa.org

aetsa.csalud@juntadeandalucia.es

Avda. de la Innovación. Edificio Arena 1, planta baja.

41020 Sevilla

España – Spain

Fecha: julio 2020

Conflicto de interés

Los autores declaran que no tienen intereses que puedan competir con el interés primario y los objetivos de este informe e influir en su juicio profesional al respecto.

Índice

Conflicto de interés 3
Índice 4
Puntos claves 5
Introducción 6
Contexto 7
Objetivo 7
Material y métodos 8
Tipo de informe 8
Búsqueda bibliográfica: bases de datos y estrategias 8
Selección de referencias relevantes 8
Extracción y síntesis de los resultados 9
Resultados 10
1. Resultados de la búsqueda 10
Tabla 1. Documentos de síntesis incluidos en el informe 10
2. Resultados y principales conclusiones 11
2.1 Informes de evaluación, revisiones sistemáticas. 11
2.3 Otra información de interés 16
Referencias 18

Puntos claves

1. Los documentos que evaluaron la diacetilmorfina inyectable (heroína) como tratamiento de trastornos por el uso de opiáceos en adultos fueron muy heterogéneos en cuanto a calidad, objetivos e intervenciones (dosis y combinaciones), lo que limita la obtención de evidencia de calidad y hace necesario contar con investigación que permita conocer más a fondo la efectividad, sobre todo ante la presencia de evidencia no concluyente.
2. En general, se han observado **mejoras** en variables como reducción de uso de drogas ilícitas, reducción del deseo de consumo, adherencia al tratamiento, participación en actividades criminales, encarcelamiento, salud física y salud mental**. No se ha observado mejora estadísticamente significativa en la mortalidad.**
3. Se ha observado una **mayor** tasa de **eventos adversos graves** (seguimiento a corto plazo) con la heroína inyectable, por lo que los autores consideraron que la prescripción de heroína debería seguir siendo un tratamiento para pacientes refractarios y con fallos en el tratamiento de **mantenimiento** y que debe proporcionarse en entornos clínicos donde se garantice un seguimiento adecuado.
4. Los autores de la evaluación económica incluida (respuesta rápida CADTH) consideraron que la diacetilmorfina (heroína) en comparación con la metadona en pacientes dependientes de opiáceos resistentes al tratamiento era **coste-efectiva (modelo semi-Markov** en entorno norteamericano).
5. En general, las guías de práctica clínica localizadas **no abordaron** el tratamiento **en pacientes refractarios** (objetivo de esta respuesta), se centraron en recomendaciones sobre seguridad y efectividad clínica de los programas en relación con el tratamiento, la implementación y las estrategias de mejora de la adherencia en pacientes con trastorno por consumo de opiáceos no refractarios. Se identificaron dos guías de práctica clínica canadienses que recomendaron **iniciar el tratamiento agonista** de opioides con **buprenorfina/naloxona** donde fuera factible (opción de primera línea). Otra guía recomendó que la **metadona o la buprenorfina** se ofrecieran como tratamiento de primera línea para la **desintoxicación** de opioides, con una decisión basada en las preferencias del paciente y los factores de riesgo. Una guía recomendó que la metadona no se ofreciera o se ofreciera con un protocolo modificado a pacientes con intervalo QT prolongado y que la desintoxicación ultrarrápida y la desintoxicación acelerada no deberían ofrecerse de forma rutinaria, así como la sedación para la desintoxicación ultra rápida.

Introducción

La adicción a la heroína es una enfermedad recurrente crónica. (Oviedo-Joekes *et al.* 2009).

Las estrategias para su tratamiento incluyen intervenciones de salud pública, tratamiento farmacológico mediante consumo supervisado y terapias de sustitución de opiáceos. Estas estrategias han mostrado resultados favorables aunque los programas y su implementación son muy variados. Algunos equipos señalan que una proporción importante de pacientes que finalizan el programa son propensos a recaer por lo que se proponen varias formas de tratamiento a largo plazo para prevenir la recaída.

El tratamiento farmacológico se puede clasificar en 3 tipos:

- agonistas, que activan los receptores opiáceos
- agonistas parciales, que también activan los receptores opiáceos aunque generan una respuesta menor
- antagonistas, que bloquean los receptores e interfieren con los efectos de recompensa que causan los opiáceos.

El empleo de un medicamento en particular se determina según las necesidades clínicas específicas de cada paciente. Entre ellos se encuentran:

- Metadona (comercializada en EE. UU como Dolophine® o Methadose®), agonista opioide de acción lenta. La metadona se toma por vía oral y llega al cerebro lentamente, amortiguando la euforia que se genera con otras vías de administración y evitando los síntomas de abstinencia. La metadona se ha utilizado desde 1960 para tratar el trastorno por consumo de heroína y continúa siendo una opción de tratamiento, particularmente para los pacientes que no responden bien a otros medicamentos. La metadona solo está disponible a través de programas aprobados de tratamiento ambulatorio, donde se dispensa a los pacientes en forma diaria.
- Buprenorfina (comercializada en EE. UU como Subutex®), agonista opioide parcial. La buprenorfina alivia el deseo intenso de consumir drogas sin producir la euforia o los efectos peligrosos de otros opiáceos. Suboxone® es una nueva presentación de buprenorfina que se toma por vía sublingual y contiene naloxona (un antagonista opioide) para evitar que el usuario intente lograr un estado de euforia inyectándose la medicación. Si una persona con un trastorno por consumo de heroína se inyecta Suboxone®, la naloxona produce síntomas de abstinencia, los que no ocurren cuando el medicamento como está indicado. En febrero del 2013, la FDA aprobó dos formas genéricas de Suboxone®, lo que redujo el coste de esta opción de tratamiento. En mayo del 2016 la FDA aprobó un implante subcutáneo de buprenorfina que libera el medicamento durante seis meses, y en noviembre del 2017, una inyección mensual de buprenorfina. Estas opciones eliminan la barrera que representan las dosis diarias para el tratamiento.
- Naltrexona (comercializada en EE. UU como Vivitrol®), un antagonista opioide. La naltrexona bloquea la acción de los opiáceos, no es adictiva ni sedante y no crea dependencia física; sin embargo, los pacientes a menudo tienen problemas para cumplir con el tratamiento, lo que ha limitado su eficacia. En el 2010, la fórmula inyectable de naltrexona de acción prolongada (Vivitrol®) recibió aprobación de la FDA para una nueva indicación: la prevención de la recaída en la dependencia de opiáceos después de la

fase de desintoxicación. Administrado una vez al mes, Vivitrol® puede mejorar el cumplimiento del tratamiento al eliminar la necesidad de dosis diarias.

(NIDA. 2020, June 2. Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas; Institutos Nacionales de la Salud; Departamento de Salud y Servicios Humanos de Estados Unidos ¿Cuáles son los tratamientos para el trastorno por consumo de heroína? *Consultado en:* https://www.drugabuse.gov/es/publicaciones/serie-de-reportes/la-heroina/cuales-son-los-tratamientos-para-el-trastorno-por-consumo-de-heroina en 2020,June 29).

Contexto

La realización de esta respuesta rápida surge ante la solicitud de la Secretaría General de Investigación, Desarrollo e Innovación al Servicio de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía (AETSA) de información sobre la evidencia científica de calidad disponible en relación con el tratamiento de diacetilmorfina inyectable (heroína) como tratamiento de trastornos por el uso de opiáceos.

Este documento pretende dar respuesta con mucha brevedad a preguntas concretas o consultas puntuales siempre con el compromiso de ser sistemáticos y transparentes para identificar y sintetizar evidencia y conocimientos. Su contenido estará condicionado por el marco temporal en el que se elabora la respuesta.

Objetivo

El objetivo general de este informe es identificar la evidencia científica sobre la eficacia y seguridad del uso de diacetilmorfina inyectable (heroína) como tratamiento de trastornos por el uso de opiáceos en pacientes adultos refractarios a tratamiento, para ello se abordarán los siguientes objetivos específicos:

- Identificar evidencia científica recogida en informes de evaluación y revisiones sistemáticas.
- Identificar ensayos clínicos publicados que pudieran actualizar la evidencia recogida en informes de evaluación y revisiones sistemáticas.
- Identificar las recomendaciones de las Guías de Práctica Clínica basadas en la evidencia.

Material y métodos

Tipo de informe

Este informe se engloba dentro de los denominados Informes rápidos.

Las respuestas rápidas se realizan mediante la adaptación de la metodología propia de las revisiones sistemáticas, aunque optimizando los recursos y el tiempo con la finalidad de dar respuesta en un tiempo reducido. Se realizan utilizando métodos sistemáticos y transparentes para identificar, seleccionar y analizar datos de investigaciones relevantes, sin embargo, para proporcionar evidencia oportuna, en el marco temporal solicitado, algunos de los componentes del proceso de la revisión sistemática se simplifican u omiten. Estas respuestas rápidas son más susceptibles a sesgos por lo que no son apropiados para la toma de decisiones clínicas o para el desarrollo de pautas o recomendaciones que se implementarán a gran escala. Por lo tanto, no sirven para reemplazar otras síntesis de evidencia, sino un medio para complementarlas.

Búsqueda bibliográfica: bases de datos y estrategias

Se realizó una búsqueda bibliográfica no exhaustiva de revisiones sistemáticas (RS), informes de evaluación, ensayos clínicos aleatorizados (ECA)y Guías de Práctica Clínica (GPC) sobre el tratamiento con diacetilmorfina inyectable en pacientes adultos como tratamiento de trastornos por el uso de opiáceos.

Se consultaron bases de datos y páginas web de organismos internacionales, de referencia en investigación biomédica. Para esta búsqueda se utilizaron términos libres como: (*diamorphine, heroin, opioid drugs, prescribing, treatment, refractory heroin addiction, Medication Assisted Treatment* (MAT), *heroin-assisted treatment* (HAT). Se utilizaron estos mismos términos en español para la localización de GPC en GuíaSalud (organismo del Sistema Nacional de Salud). En ambos casos se combinaron mediante booleanos para conseguir una selección muy específica de referencias bibliográficas. Como ejemplo de las combinaciones utilizadas en las bases de datos se muestra la siguiente: (*diamorphine* OR *heroin*) AND (*prescribing* OR *treatment* OR *Medication Assisted Treatment* OR MAT OR *heroin-assisted treatment* OR HAT) AND (*refractory heroin addiction*).

Los recursos consultados para la identificación de revisiones sistemáticas, informes de evaluación y ensayos clínicos a fecha de 30 de junio de 2020 han sido los siguientes:

- Medline
- Embase
- Cochrane
- CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)*
- NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*)

Los recursos consultados para la identificación de Guías de Práctica Clínica a fecha de 30 de junio de 2020 han sido los siguientes:

- GuíaSalud
- Trip Medical Database

Selección de referencias relevantes

Las referencias relevantes para dar respuesta al objetivo de este informe se seleccionaron según los siguientes criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión han sido establecidos *a priori* en la estructura formato PICO utilizada para las estrategias de las búsquedas bibliográficas.

- Población: pacientes adultos con trastornos por el uso de opiáceos, refractarios a tratamientos habituales
- Intervención: diacetilmorfina inyectable (heroína)
- Comparación: cualquier otro tratamiento.
- Resultados: variables de eficacia y seguridad;
- Tipo de publicación:
    - estudios de síntesis (informes de evaluación de tecnologías sanitarias, revisiones sistemáticas de ECA y Guías de Práctica Clínica)
    - ensayos clínicos aleatorizados no incluidos en los documentos de síntesis.

Criterios de exclusión

- Tipo de estudio: se excluyeron todos aquellos estudios de síntesis que no recogiesen información sobre diacetilmorfina inyectable (heroína) o trastornos por el uso de opiáceos (heroína) refractario a tratamientos habituales o que no describieran de manera explícita la metodología seguida para el establecimiento de sus recomendaciones o conclusiones. Se excluyeron aquellos estudios que únicamente evaluaban intervenciones complejas (heroína más otras sustancias como cocaína o metadona). Se excluyeron encuestas sobre aceptabilidad y estudios de análisis cualitativo que abordasen expectativas, o satisfacción de los pacientes. Así mismo se excluyeron estudios descriptivos sobre las características de los pacientes incluidos en los estudios o candidatos a recibir el tratamiento, al no considerarse que evaluaran la intervención en términos de eficacia y seguridad. También los estudios en los que se incluían subpoblaciones específicas como trastorno por el uso de opiáceos en pacientes con enfermedad mental, ancianos o mujeres embarazadas. Se excluyeron las revisiones sistemáticas que no cumplieron los requisitos de la declaración PRISMA o se trataran de RS de series de casos por ser estos estudios de muy baja calidad. Se excluyeron los ECA cuyos datos ya fueran recogidos y valorados en las revisiones sistemáticas incluidas en el informe.
- Idioma (diferente a inglés, español, italiano, portugués y francés).

La búsqueda y selección de los artículos fue realizada por una única investigadora.

No se realizó la evaluación de la calidad ni la identificación del riesgo de sesgo al tratarse de una respuesta rápida cuyo objetivo fue identificar documentos publicados.

Extracción y síntesis de los resultados

Se realizó una síntesis cualitativa de la evidencia y se presentó por tipo de publicación, describiendo con mayor detalle los principales resultados y conclusiones de los estudios localizados.

Resultados

1. Resultados de la búsqueda

Se identificaron 137 referencias bibliográficas para su lectura a título y abstract. A continuación, se detallan las bases de datos de las que procedentes y flujo obtenido:

- Medline: 49 referencias. De ellas 6 fueron excluidas por tratarse de referencias duplicadas, 7 por tipo de estudio no adecuado (4 editoriales 3 revisiones narrativas), 2 por evaluar intervenciones combinadas o complejas, 1 por idioma (alemán), 24 por no ajustarse al tema de estudio (según los componentes de la pregunta en formato PICO). Finalmente se incluyeron 9 referencias para lectura a texto completo.
- Embase: 16 referencias. De ellas 3 fueron duplicados, 1 por evaluar intervenciones combinadas o complejas, 7 por no ajustarse al tema de estudio (intervención). Finalmente se incluyeron 5 referencias para lectura a texto completo
- Cochrane: 34 documentos identificadas como revisiones sistemáticas y 2 ensayos clínicos. De ellas se excluyeron 6 por duplicados con otras bases de datos y 29 por no abordar el tema propuesto para su evaluación. Finalmente, se seleccionó 1 revisión sistemática para su lectura a texto completo.
- CADTH: 3 referencias identificadas como documentos de síntesis. Todas se incluyeron para su lectura a texto completo.
- *Trip Medical Database*: 33: referencias. De ellas 2 fueron excluidas por tratarse de referencias duplicadas y 29 fueron excluidas para su lectura a texto completo por no abordar el tema propuesto. Finalmente se incluyeron 2 referencias para lectura a texto completo.

Finalmente, tras la lectura a texto completo se incluyeron en este informe 4 documentos, que se detallan a continuación:

Tabla 1. Documentos de síntesis incluidos en el informe
Informes de evaluación
Informe rápido CADTH, 2018
Informe rápido CADTH 2018 (resúmenes de Guías de Práctica Clínica)
Revisiones sistemáticas
Ferri *et al.* 2012
Otros documentos de síntesis
Respuesta rápida CADTH, 2017

2. Resultados y principales conclusiones

2.1 Informes de evaluación, revisiones sistemáticas y otros documentos de síntesis.

A continuación, se describen los principales resultados y conclusiones elaborados por los autores de los documentos seleccionados, ordenados por tipo de estudio: revisiones sistemáticas (incluye una única revisión elaborada por elaborado por Cochrane), informes de evaluación y documentos de síntesis (todos elaborados por CADTH-*Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health*).

REVISIONES SISTEMÁTICAS

Se localizó 1 revisión sistemática elaborada por Cochrane en el año 2011 (Ferri *et al.* 2011) que actualizaba la evidencia procedente de ensayos clínicos de la revisión sistemática publicada anteriormente por Cochrane en el año 2005 (Ferri *et al.* 2005). Para evitar duplicidades, se incluyó solo una de las revisiones localizadas que analizaban los mismos ensayos clínicos, el criterio seguido para seleccionar la revisión fue la calidad y fecha de publicación (más reciente).

El objetivo de esta revisión fue comparar el tratamiento de mantenimiento de la heroína sola o con metadona con otros tratamientos de sustitución para la dependencia de opioides (heroína) con respecto a variables como aceptabilidad, adherencia al tratamiento, reducción el uso de sustancias ilícitas, mejoras en la salud y el funcionamiento o desempeño social. Para ello realizaron una revisión de los ensayos clínicos publicados y no publicados (mediante comunicaciones personales con investigadores en el campo de la prescripción de heroína).

Sus principales **resultados** fueron:

Se incluyeron 8 ensayos clínicos y 5 de ellos compararon heroína inyectada supervisada más dosis flexibles de metadona vs metadona (metadona oral). Se observó que la heroína ayudaría a los pacientes a **continuar en tratamiento** (datos válidos de 4 estudios, n= 1388 Riesgo relativo (RR) 1,44 (IC 95% 1,19-1,75) heterogeneidad p = 0.03), y para reducir el uso de drogas ilícitas.

En cuanto al mantenimiento supervisado con heroína inyectable tendría un posible efecto protector**, no estadísticamente significativo,** sobre la **mortalidad** (4 estudios, n = 1477, RR 0,65 (IC del 95%: 0,25-1,69) heterogeneidad p = 0,89), pero expondría a un mayor riesgo de eventos adversos relacionados con la medicación (3 estudios n = 373, RR 13,50 (IC 95% 2,55-71,53) heterogeneidad p = 0,52). Los resultados sobre **la actividad delictiva y el encarcelamiento** no se pudieron agrupar aunque medidos de forma **individual** proporcionarían evidencia de que la provisión de heroína podría reducir la actividad criminal y el encarcelamiento. **El funcionamiento social mejoró** en todos los grupos de intervención con grupos de heroína, obteniéndose resultados ligeramente mejores. Si todos los estudios comparan heroína en cualquier situación versus cualquier otro tratamiento, la dirección del efecto permanecería a favor de la heroína.

Conclusiones de los autores de la revisión sistemática: La evidencia disponible **sugiere un valor añadido de la heroína prescrita junto con dosis flexibles de metadona para usuarios de opioides** resistentes al tratamiento a largo plazo para alcanzar una disminución en el uso de sustancias ilícitas, participación en actividades

criminales y encarcelamiento, una posible reducción de la mortalidad y un aumento en la adherencia en el tratamiento. Debido a la mayor tasa de eventos adversos graves, la prescripción de heroína debe seguir siendo un tratamiento para las personas que actualmente tienen o han fallado en el tratamiento de mantenimiento en el pasado y debe proporcionarse en entornos clínicos donde se garantice un seguimiento adecuado

Resumen y comentarios AETSA sobre la revisión sistemática:

- En 7 de los 8 ensayos clínicos trataron pacientes **no ingresados, con supervisión** (observación antes de inyectar y hasta 30 minutos después de la autoinyección de heroína). El estudio más antiguo y el más reciente se realizaron en el Reino Unido (respectivamente en 1972-75 y en 2004-8), un estudio se realizó en Suiza (1995-96), dos en los Países Bajos (1998-2001), uno en Alemania (2002-2004), uno en Canadá (2005-2008) y uno en España (2003-2004).
- Entre los estudios incluidos se observó heterogeneidad, por ejemplo, únicamente los pacientes del estudio alemán tuvieron tratamiento previo con metadona. En cuanto a la intervención, también se observó heterogeneidad, 6 estudios compararon la heroína supervisada más dosis **flexible** de metadona con metadona oral, un estudio comparó metadona inyectable con metadona oral, otro estudio comparó heroína inhalada supervisada con metadona oral, un estudio comparó heroína supervisada inyectable con metadona y un estudio comparó heroína para mantenimiento vs metadona mantenimiento (siendo estas dos últimas las comparaciones consideradas para evaluar en esta respuesta rápida).
- Las variables de eficacia analizadas fueron mortalidad, aceptabilidad, adherencia al tratamiento, reducción el uso de sustancias ilícitas, mejoras en la salud y el funcionamiento o desempeño social. Estas variables se analizaron a **corto plazo**, de 6 a 24 meses.
- En todos los ensayos el tratamiento farmacológico se acompañó de apoyo psicosocial por lo que la evaluación fue de una intervención compuesta.
- La evidencia sobre la seguridad en la revisión se limitó a la identificación de los efectos adversos detectados durante el periodo de los ensayos clínicos realizados, **desconociéndose sus efectos adversos a largo plazo.** Sobre este tema se han identificado escasos estudios de seguimiento (no incluidos en esta síntesis por no cumplir criterios de inclusión), el de mayor seguimiento localizado fue de 2 años de duración.
- Por último, señalar que los autores consideraron que la evidencia disponible **sugirió un valor añadido de la heroína prescrita junto con dosis flexibles de metadona para usuarios de opioides** resistentes al tratamiento a largo plazo para alcanzar una disminución en el uso de sustancias ilícitas, participación en actividades criminales y encarcelamiento, y un aumento en la adherencia en el tratamiento. Los autores identificaron un “posible efecto protector” sobre la mortalidad aunque los valores obtenidos **no fueron estadísticamente significativos**. Identificaron una **mayor** tasa de **eventos adversos graves** por lo que la prescripción de heroína debería seguir siendo un tratamiento para las personas que actualmente tienen o han fallado en el tratamiento de **mantenimiento** en el pasado y debe proporcionarse en entornos clínicos donde se garantice un seguimiento adecuado.

INFORMES Y DOCUMENTOS DE SÍNTESIS

I. **INFORME RÁPIDO**: CADTH (*Canadian Agency For Drugs And Technologies In Health*) elaboró en 2018 un **informe rápido** (documento de síntesis) cuyo objetivo fue *Evaluar la efectividad clínica y la seguridad de los programas de adicción / terapia de sustitución de los* opiáceos *en pacientes adultos con trastorno por consumo de opiáceos.* Aunque la información que contiene este documento no se centra en pacientes refractarios (objetivo del documento), se aporta únicamente para facilitar información adicional sobre el tema (apartados A y C).

En este documento se incluyeron 18 revisiones sistemáticas con una amplia variabilidad de la calidad de la evidencia y objetivos. Hubo dos grupos principales de revisiones sistemáticas, las revisiones que analizaron diferentes **programas para el tratamiento de la abstinencia** a opiáceos (o desintoxicación) y las revisiones que analizaron diferentes **programas de mantenimiento** para el tratamiento de trastornos de uso de opiáceos, se describen a continuación:

A) De las revisiones sistemáticas que evaluaron los **PROGRAMAS INVOLUCRADOS EN EL MANEJO DE LA ABSTINENCIA** a opiáceos, los autores concluyeron:

- la buprenorfina pareció ser más efectiva que el agonista alfa2-adrenérgico.
- los agonistas adrenérgicos alfa2 fueron más efectivos que el placebo.
- La metadona a dosis reducidas fue más efectiva que el placebo.
- Se observó una efectividad similar entre:
    - la buprenorfina y la metadona en dosis decreciente,
    - agonistas adrenérgicos alfa2 y dosis reducidas de metadona,
    - metadona a dosis decrecientes y cualquier otro tratamiento farmacológico.
- La evidencia localizada fue insuficiente para llegar a conclusiones sobre los efectos de la combinación de antagonista de opiáceos y agonista adrenérgico, así como de la tintura de opio en el tratamiento de la dependencia a opiáceos.
- La evidencia localizada fue insuficiente para llegar a conclusiones sobre el mejor enfoque farmacológico específico en el tratamiento de la abstinencia a opiáceos.

B) De las revisiones sistemáticas que evaluaron **LOS PROGRAMAS DE MANTENIMIENTO para el tratamiento de trastornos de uso de opiáceos,** los autores concluyeron:

- la metadona y la buprenorfina parecieron ser igualmente efectivas
- los implantes de naltrexona pueden ofrecerse como una opción alternativa a la terapia de sustitución de opiáceos (p. ej.: metadona o buprenorfina),
- la heroína inyectable supervisada puede ser efectiva pero menos segura que la metadona en el tratamiento de mantenimiento para la adicción a la heroína en pacientes refractarios.
- la evidencia localizada fue insuficiente para llegar a conclusiones sobre la

efectividad de diferentes modelos de asesoramiento grupal en combinación con buprenorfina / naloxona, para la equivalencia de eficacia y seguridad entre la morfina oral de liberación lenta y la metadona, levometadona y metadona, para la eficacia y seguridad del uso de tintura de opio, para la efectividad comparativa de la dosificación supervisada, la dispensación de medicamentos para administración domiciliaria (*take-home doses*) y el beneficio adicional de la acupuntura auricular como intervención complementaria.

- La adición de ciertas intervenciones psicosociales al tratamiento con metadona o buprenorfina parece proporcionar beneficios adicionales en el tratamiento de mantenimiento.
- La terapia cognitiva conductual no pareció tener ningún efecto adicional.

C) Además, se identificaron tres revisiones sistemáticas con **otros objetivos específicos** y concluyeron lo siguiente:

- El tratamiento con buprenorfina durante el embarazo para el tratamiento del trastorno por consumo de opiáceos se asoció a mejores resultados neonatales y parentales en comparación con el tratamiento con metadona.
- El mantenimiento del tratamiento con metadona o buprenorfina se asoció con un menor riesgo de mortalidad en comparación con la interrupción tratamiento.
- Aspectos relacionados con medicación y añadir terapias conductuales se asociaron con una mayor adherencia al tratamiento.

Finalmente, los autores **CONCLUYERON:** Las revisiones sistemáticas incluidas no informaron sobre la heterogeneidad y desviación de resultados. Es necesaria más investigación bien diseñada y de calidad para investigar más a fondo la efectividad no concluyente tanto en tratamiento de la abstinencia como del mantenimiento en el tratamiento del trastorno por consumo de opiáceos. También sería necesario investigar sobre intervenciones específicas que funcionen en subpoblaciones, como población encarceladas y con trastorno grave por el uso de opiáceos refractarios al tratamiento.

II. **INFORME RÁPIDO**: CADTH elaboró en 2018 un **informe rápido** (documento de síntesis de Guías de Práctica Clínica) cuyo objetivo fue evaluar las **Guías de Práctica Clínica** sobre programas de adicción a los opiáceos para el tratamiento de adultos que están reduciendo o abandonando los opiáceos o con terapia de sustitución de opiáceos. En general, los autores **no abordaron el tratamiento refractario** (la información que contiene este documento no se centra en el objetivo del documento, se aporta para facilitar información adicional sobre el tema al peticionario).

Identificaron 6 Guías de Práctica Clínica (GPC) con evidencia respecto al uso de **programas** para el tratamiento de trastornos por uso de opioides en adultos. Las guías incluidas proporcionaron recomendaciones con respecto a la seguridad y la efectividad clínica de los programas que abordaron el tratamiento, la implementación y las estrategias de mejora de la adherencia.

Dos guías canadienses recomendaron iniciar el tratamiento agonista de

opioides con buprenorfina / naloxona donde fuera factible (como una opción de tratamiento de primera línea). Esta recomendación fue considerada fuerte (evidencia de calidad alta). Se recomendaron estrategias alternativas donde la prescripción de buprenorfina / naloxona no fuera factible o donde se identifican contraindicaciones.

Una GPC recomendó que la metadona o la buprenorfina se ofrecieran como tratamiento de primera línea para la desintoxicación de opioides, con una decisión basada en las preferencias del paciente y los factores de riesgo.

Otra GPC recomendó que la metadona no se ofreciera o solo se hiciera con un protocolo modificado para pacientes con intervalo QT prolongado. Señalaron que no debería ofrecerse de forma rutinaria la desintoxicación ultrarrápida y la desintoxicación acelerada, así como la sedación para la desintoxicación ultra rápida.

Una GPC proporcionó criterios detallados para el cribado de pacientes (mediante ECG) para identificar factores de riesgo de arritmia cardíaca (prolongación del intervalo QT) antes de iniciar el tratamiento con metadona y tras los cambios de dosis.

Las intervenciones psicosociales se consideraron una opción de tratamiento de baja intensidad, destinadas a reducir el consumo de drogas ilícitas durante la desintoxicación y tras la finalización de este periodo. Incluirían el fomento del apoyo social (con el proveedor de servicios, con grupos de pares y con la red existente de familiares y cuidadores), el manejo de contingencias, la terapia cognitivo-conductual. y la terapia conductual para parejas.

III. **RESPUESTA RÁPIDA**: CADTH elaboró en 2017 una **respuesta rápida** (documento de síntesis) sobre la *Liberación sostenida oral de morfina, hidromorfona inyectable y diacetilmorfina para el Trastorno de uso* opiáceos*: efectividad clínica, coste efectividad y guías de práctica clínica*. En este documento se incluyeron 4 revisiones sistemáticas, 7 ensayos clínicos aleatorizados, 2 estudios no aleatorizados, una evaluación económica y una guía de práctica clínica (GPC). Para evitar duplicidad de resultados, todos los estudios incluidos en esta respuesta con anterioridad, se excluyeron de la selección de documentos.

Como principales resultados sobre el tratamiento del tratamiento asistido con heroína identificaron que:

-Una revisión sistemática evaluó la adherencia a diversos tratamientos de mantenimiento con opiáceos entre pacientes refractarios al tratamiento, incluido tratamiento asistido con **heroína** (HAT). Los **autores concluyeron** que **HAT se asoció con mejores tasas de adherencia** que la metadona.

- Tres ECA5 tuvieron como intervención tratamiento asistido con **heroína** y como comparador metadona, siendo todos los pacientes tratados, refractarios a la metadona. El estudio observó **mejoría en la variable consumo de heroína callejera, salud física y salud mental** en los pacientes en tratamiento asistido con **heroína.** Asimismo, se observó reducción de la avidez o deseo de consumo (*craving)* en los pacientes tratados con heroína, no observándose en aquellos en los que se administró metadona.

- Una evaluación económica con respecto al coste efectividad de la diacetilmorfina (heroína) en comparación con la metadona para pacientes

dependientes de opiáceos resistentes al tratamiento. Los períodos de tiempo comparados fueron horizontes a 1 año, 5 años, 10 años y de por vida en un modelo semi-Markov en el entorno norteamericano. En este modelo propuesto, la **diacetilmorfina fue el tratamiento superior** en todos los horizontes temporales en comparación con la metadona, principalmente debido a una reducción en los costes de la actividad delictiva. La probabilidad de que la diacetilmorfina fuese rentable fue del 76% con una disposición a pagar ente 0 dólares y del 95% con una disposición a pagar 100.000 dólares por año de vida ganado ajustados por calidad.

- Una Guía de práctica clínica. La guía consideró que los pacientes con trastorno de uso de opiáceos refractarios al tratamiento con metadona podrían beneficiarse de la hidromorfona inyectada o la diacetilmorfina en un entorno clínico organizado, aunque estos tratamientos estaban fuera del alcance de la guía. Por este motivo no elaboraron recomendaciones definitivas.

3.3 Otra información de interés

Durante el proceso de búsqueda y selección de documentos se ha observado un número relevante de publicaciones sobre diferentes alternativas a la heroína que incluyen la metadona, la naloxona, la buprenorfina, sin embargo, no se han localizado estudios comparativos entre heroína y otros opiáceos (salvo metadona).

Se ha observado interés en tratamiento **depot o implantable de buprenorfina**, pudiendo considerase como prometedor ya que parece apuntar a una eficacia similar a la metadona y un menor riesgo de depresión respiratoria, presentar comodidad de uso y la adherencia asegurada, suministro constante de fármacos y un menor riesgo de mal uso, desvío o exposición pediátrica accidental a las formulaciones tradicionales. Sin embargo, es necesario conocer su eficacia comparada frente a heroína y frente a otras administraciones de buprenorfina, incluidas tabletas y sublinguales (Chavoustie *et al.* 2017). Además, a la discusión sobre los costes de las propias terapias de medicación asistida, habría que considerar que los implantes conllevan sus propios riesgos como irritación del sitio quirúrgico, posible movimiento y protrusión del implante fuera de la piel (Itzoe *et al*. 2017).

Por lo general, en el caso de la buprenorfina implantable se insertan juegos de 4 implantes durante un período de 6 meses y luego se retiran. Se ha utilizado con éxito una tecnología similar en formulaciones implantables de medicamentos anticonceptivos; sin embargo, actualmente hay poca experiencia clínica con implantes de buprenorfina que hayan permanecido en el cuerpo por períodos prolongados de tiempo (Frost *et al.* 2019).

Resumen de los informes y documentos de síntesis localizados:

- El **informe rápido** de la CADTH (documentos de síntesis) evaluó diferentes programas centrados en el tratamiento de la **abstinencia** y el tratamiento de **mantenimiento** por trastorno de consumo de opiáceos. Esta evaluación procedió de revisiones sistemáticas muy heterogéneas por lo que los autores señalaron la necesidad de contar con investigación bien diseñada y de calidad que permitiera conocer más a fondo la efectividad, sobre todo ante la presencia de evidencia no concluyente.

  1. ABSTINENCIA:

     - La evidencia localizada fue **insuficiente para llegar a conclusiones sobre el mejor enfoque farmacológico** específico en el tratamiento de la abstinencia a opiáceos. La buprenorfina pareció ser más efectiva que el agonista adrenérgico alfa2 y los agonistas adrenérgicos alfa2 más efectivos que el placebo. La metadona a dosis reducidas fue más efectiva que el placebo. Se observó una efectividad similar entre la buprenorfina y la metadona en dosis decreciente, los agonistas adrenérgicos alfa2 y dosis reducidas de metadona, la metadona a dosis decrecientes y cualquier otro tratamiento farmacológico.
     - La evidencia localizada fue insuficiente para llegar a conclusiones sobre los efectos de la combinación de antagonista de opiáceos y agonista adrenérgico, así como de la tintura de opio en el tratamiento de la dependencia a opiáceos.

  2. MANTENIMIENTO: La heroína inyectable supervisada podría ser **efectiva pero menos segura** que la metadona en el tratamiento de mantenimiento para la adicción a la heroína refractaria. La metadona y la **buprenorfina** parecieron ser igualmente efectivas. Los implantes de **naltrexona** pueden ofrecerse como una opción alternativa a la terapia de sustitución de opiáceos. La evidencia localizada fue insuficiente para llegar a conclusiones sobre la efectividad de diferentes modelos evaluados. La adición de algunas intervenciones psicosociales al tratamiento con metadona o buprenorfina parece proporcionar beneficios adicionales (adherencia). La terapia cognitiva conductual no pareció tener ningún efecto adicional.

- En general, las **Guías de Práctica Clínica** incluidas en el informe rápido de la CADTH **no abordaron el tratamiento en pacientes refractarios**. Se centraron en recomendaciones sobre seguridad y efectividad clínica de los programas en relación con el tratamiento, la implementación y las estrategias de mejora de la adherencia. Se identificaron dos guías canadienses que recomendaron **iniciar el tratamiento agonista** de opioides con **buprenorfina / naloxona** donde fuera factible (opción de primera línea). Una GPC recomendó que la **metadona o la buprenorfina** se ofrecieran como tratamiento de primera línea para la **desintoxicación** de opioides, con una decisión basada en las preferencias del paciente y los factores de riesgo. Una GPC recomendó que la metadona no se ofreciera o se ofreciera con un protocolo modificado a pacientes con intervalo QT prolongado, que la desintoxicación ultrarrápida y la desintoxicación acelerada no se deberían ofrecer de forma rutinaria, así como la sedación para la desintoxicación ultra rápida.
- La **respuesta rápida** de CADTH **concluyó** (a partir de los resultados una revisión sistemática) que la terapia asistida con heroína se **asoció con mejores tasas de adherencia** que la metadona. Asimismo, analizando los ensayos clínicos (5) observaron **mejoría en la variable consumo de heroína callejera, salud física y salud mental** y reducción de la avidez o deseo de consumo (*craving*) en los pacientes en tratamiento asistido con **heroína.** En relación con la evaluación económica analizada, los autores consideraron que la diacetilmorfina (heroína) en comparación con la metadona en pacientes dependientes de opiáceos resistentes al tratamiento era coste-efectiva (modelo semi-Markov, en entorno norteamericano).
- Como **otra información de interés** se ha identificado que el tratamiento **depot o implantable de buprenorfina** se considera **prometedor** ya que parece apuntar a una eficacia similar a la metadona y un menor riesgo de depresión respiratoria, presentar comodidad de uso y la adherencia asegurada, suministro constante de fármacos y un menor riesgo de mal uso.

Referencias

Chavoustie S, Frost M, Snyder O, et al. Buprenorphine implants in medical treatment of opioid addiction. Expert Rev Clin Pharmacol. 2017;10(8):799-807. doi:10.1080/17512433.2017.1336434

Ferri M, Davoli M, Perucci CA. Heroin maintenance for chronic heroin-dependent individuals. Cochrane Database of Systematic Reviews 2011, Issue 12. Art. No.: CD003410. DOI: 10.1002/14651858.CD003410.

Frost M, Bobb R. Buprenorphine Implant Removal 7 Years Postinsertion: A Case Report. J Addict Med. 2019;13(1):79-80. doi:10.1097/ADM.0000000000000447

Itzoe M, Guarnieri M. New developments in managing opioid addiction: impact of a subdermal buprenorphine implant. Drug Des Devel Ther. 2017;11:1429-1437. Published 2017 May 10. doi:10.2147/DDDT.S109331

Oviedo-Joekes E, Nosyk B, Marsh DC, Guh D, Brissette S, Gartry C, et al. Scientific and political challenges in North America's first randomized controlled trial of heroin-assisted treatment for severe heroin addiction: rationale and design of the NAOMI study. Clin Trials. 2009;6(3):261-271. doi:10.1177/1740774509105222

Programs for the reduction or discontinuation of opioids or opioid substitution therapy: a review of the clinical effectiveness. Ottawa: CADTH; 2018 Sep. (CADTH rapid response report: summary with critical appraisal)

Sustained release oral morphine, injectable hydromorphone, and Prescription Diacetylmorphine for Opioid Use Disorder: Clinical and Costeffectiveness, and guidelines. Ottawa: CADTH; 2017 Apr. (CADTH rapid response report: summary of abstracts).

Treatment programs for opioid use disorders: a review of guidelines. Ottawa: CADTH; 2018 Aug. (CADTH rapid response report: summary with critical appraisal)

Strang J, Groshkova T, Uchtenhagen A, van den Brink W, Haasen C, Schechter MT, et al. Heroin on trial: systematic review and meta-analysis of randomised trials of diamorphine-prescribing as treatment for refractory heroin addiction†. Br J Psychiatry. 2015;207(1):5-14. doi:10.1192/bjp.bp.114.149195