

EL ENSAYO CLÍNICO CON HEROÍNA

LA EXPERIENCIA CATALANA



Dr. Joan COLOM
Director on Program of Substance Abuse
Departament of health

joan.colom@gencat.cat

**ESTUDIO COMPARATIVO DE LA EFICACIA DE
LAS PRESENTACIONES ORALES DEL
CLORHIDRATO DE DIACETILMORFINA, DEL
SULFATO DE MORFINA Y DEL CLORHIDRATO
DE METADONA, EN EL TRATAMIENTO DE
PACIENTES DEPENDIENTES DE HEROINA QUE
HAYAN FRACASADO EN PROGRAMAS DE
MANTENIMIENTO CON METADONA**

Hospital Universitari Vall d' Hebron
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Hospital Mútua de Terrassa

PROGRAMA HEROINA ORAL

¿ Es posible efectuar estudios doble ciego
con diacetilmorfina oral ?

¿ ... con el fin de poder convertir la diacetilmorfina
en un medicamento “normalizado” ?

**A randomized phase II pilot study comparing
oral diacetylmorphine, oral morphine and
methadone in heroin dependent inpatients:
feasibility of double-blind clinical trials with
oral diacetylmorphine.**

Hospital Universitari Vall d' Hebron
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Hospital Mútua de Terrassa

PM HEROINA

- **British System**
- **Experiencia Suiza (PROVE)**
- **Experiencia Holandesa**
- **Nuevos estudios actuales**
 - **Alemania**
 - **España**
 - **Bélgica**

PM HEROINA

EXPERIENCIA SUIZA

- **Proyecto PROVE iniciado en 1994**
- **Actualmente más de 1200 pacientes**
- **Metodología de investigación cuestionada**
- **Resultados muy controvertidos**

PM HEROINA

PROYECTO SUIZO

Resultados :

- La dispensación de heroína intravenosa es factible.
- No trastornos psicoorgánicos valorables.
- La tolerancia farmacológica obliga a estabilizar la dosis de heroína en 400 - 600 mg/día.
- No se puede demostrar que sea exclusivamente la diacetilmorfina la responsable de la mejoría de los pacientes.

PM HEROINA

EXPERIENCIA SUIZA

- **Vía intravenosa**
- **Vía pulmonar**
- **Vía oral**
- **Vía transdérmica**
- **Vía anal**

HEROINA: PARAFERNALIA



PROGRAMA HEROINA ORAL

PROYECTO CATALAN

Justificación :

- **Alta frecuencia de fracaso o dificultad en el seguimiento de los PMM.**
- **Con metadona, inducciones demasiado lentas, metabolización errática, excesivas interacciones medicamentosas, interferencia con los ritmos circadianos.**

PROGRAMA HEROINA ORAL

PROYECTO CATALAN

Justificación:

- La heroína, en sus múltiples formas de presentación ilegal, es el opiáceo más buscado. Hipótesis de la automedicación.
- La Morfina o la metadona i.v. no han obtenido, en el proyecto suizo, los resultados esperados en pacientes que han fracasado en PMM.

PROGRAMA HEROINA ORAL

PROYECTO CATALAN

Justificación:

- Existen diferencias farmacodinámicas y farmacocinéticas sustanciales entre los mecanismos de acción de la heroína y la metadona.
- Las diferencias entre la heroína y la morfina son exclusivamente farmacocinéticas.
- La vía oral es la forma habitual de administración de la mayoría de medicaciones.

PROGRAMA HEROINA ORAL

Efectividad de la heroína oral :

- Efecto a los 30 minutos**
- Discreta euforia**
- El paciente se encuentra confortable mientras dura el efecto de la medicación**

PROGRAMA HEROINA ORAL

Presentación oral :

- **Clorhidrato** **3 horas de duración**
- **Depot** **12 horas de duración**

PROGRAMA HEROINA ORAL

Ventajas de la vía oral :

- **Permite un ensayo doble ciego.**
- **Permite estudiar la utilidad de la heroína administrada como los restantes opiáceos utilizados en PM, es decir, por vía oral.**
- **Permite avanzar en la propuesta de convertir la heroína en un medicamento.**
- **Más aceptable socialmente.**

PROGRAMA HEROINA ORAL

PATOLOGIA EN ESTUDIO

Dependencia de opiáceos por vía intravenosa o pulmonar, según clasificación DSM-IV en pacientes que hayan **fracasado**, como mínimo, en **un PMM** en monodosis correctamente indicados y seguidos durante un período mínimo de 1 mes, con una dosis igual o superior a 60 mg de metadona oral al día .

Consumo activo de heroína ilegal .

PROGRAMA HEROINA ORAL

VARIABLES PRINCIPALES

- **Retención en el estudio.**
- **Estabilización de la dosis.**
- **Confort de los pacientes.**
- **Identificación de la sustancia prescrita.**

PROGRAMA HEROINA ORAL

- **Ensayo Clínico en Fase II.**
- **Diseño: Estudio controlado, doble ciego, en paralelo, de 3 grupos experimentales aleatorizados.**

- **Dosis flexible**
 - **Paciente**
 - **Médico**

PROGRAMA HEROINA ORAL

OBTENCION DE LA DIACETILMORFINA

País: SUIZA

- **Solicitud heroína retard**
 - **Producto no elaborado para su comercialización**
 - **Solicitud heroína IR**
 - *Producto en investigación*

PROGRAMA HEROINA ORAL

CRITERIOS DE INCLUSION - I -

- Dependencia de heroína por vía pulmonar o intravenosa con dependencia fisiológica, según criterios DSM - IV, en la actualidad.
- Edad superior o igual a los 18 años e inferior a los 45 años.
- Indicación terapéutica de Tratamiento de Mantenimiento con Opiáceos, en la actualidad.

PROGRAMA HEROINA ORAL

CRITERIOS DE INCLUSION - II -

- **Fracaso en un PMM, como mínimo. Se define el fracaso como el abandono de un PMM y el posterior reinicio del consumo de heroína. Cada uno de los dos PMM debe haberse seguido durante el período mínimo de 1 mes, con una dosis igual o superior a 60 mg/día de metadona oral.**
- **Un mínimo de un urinoanálisis positivo a opiáceos, excluyendo metadona, en la semana anterior a la fase de inducción.**

PROGRAMA HEROINA ORAL

CRITERIOS DE INCLUSION - III -

- **Capacidad suficientemente comprobada para otorgar y firmar el correspondiente consentimiento informado.**
- **Lugar de residencia habitual compatible con la asistencia diaria al centro de dispensación.**
- **En el caso de ser mujer, aceptación de tomar medidas anticonceptivas eficaces durante el periodo de ensayo clínico.**

PROGRAMA HEROINA ORAL

CRITERIOS DE EXCLUSION - I -

- Embarazo y lactancia natural.
- Concentraciones de transaminasas en suero 5 veces superiores a su valor normal.
- Diagnóstico de alteraciones físicas graves, como diabetes inestable, tuberculosis activa, SIDA (pueden ser incluidos pacientes portadores de anticuerpos del VIH sin manifestaciones clínicas), insuficiencia hepática, cardíaca o renal.

PROGRAMA HEROINA ORAL

CRITERIOS DE EXCLUSION - II -

- **Diagnóstico en el momento actual, según criterios DSM-IV, de los siguientes trastornos: dependencia activa de alcohol o de hipnóticos y sedantes, depresión mayor, trastorno bipolar y esquizofrenia u otros trastornos psicóticos.**
- **Urinoanálisis positivo a metadona al inicio de la fase previa de inducción del tratamiento o seguimiento de un programa de mantenimiento con metadona durante los 30 días previos.**

PROGRAMA HEROINA ORAL

CRITERIOS DE EXCLUSION - III -

- Previsión de la probable presentación de acontecimientos capaces de impedir la participación del paciente en el ensayo (por ejemplo, cumplimiento de una condena).
- Participación actual en otro proyecto de investigación.

PROGRAMA HEROINA ORAL

CRITERIOS DE EXCLUSION - IV -

- Tratamiento actual, o bien previsión de que el paciente deba iniciarlo durante el desarrollo del estudio, con alguno de los siguientes fármacos con capacidad para modificar la efectividad de la metadona:
 - Carbamazepina
 - Fenobarbital
 - Rifabutina
 - Eritromicina
 - Fluconazol
 - Cimetidina
 - Antidepresivos: IMAOS, Tricíclicos, fluoxetina, fluvoxamina y paroxetina
 - Antirretrovirales inhibidores de las proteasas: ritonavir y otros.
 - Cloruro de amonio
 - Fenitoina
 - Rifampicina
 - Ketoconazol
 - Nevirapina

PROGRAMA HEROINA ORAL

TRATAMIENTO EN REGIMEN HOSPITALARIO

- **Fase de Inducción:** días 1 - 3
- **Fase Estabilización:** días 4 - 10
- **La mitad de la dosis a las 08:30 horas, la otra mitad a las 20:30 horas**
- **Posibilidad dosis suplementarias según criterio clínico y de la confortabilidad expresada por el paciente**

PROGRAMA HEROINA ORAL

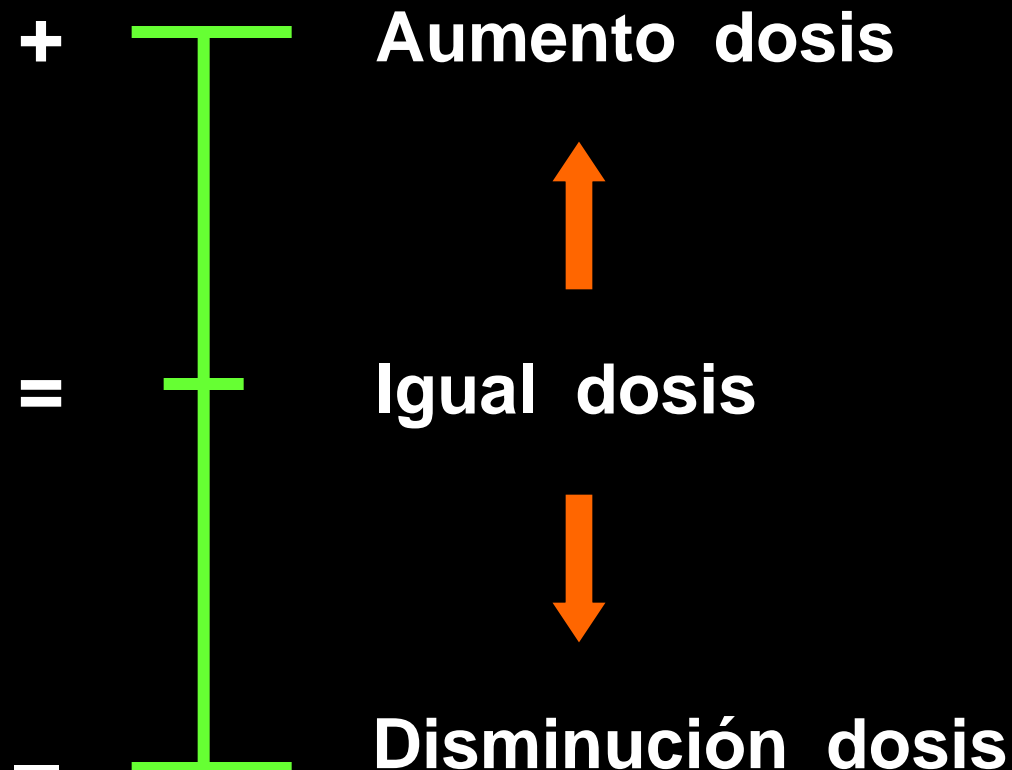
MANEJO DE DOSIS DEL DOBLE CIEGO

Unidades estándar (UE), unidades dobles (UD) y unidades cuadrúples (UC) en contraposición al concepto de mg/día

	Color compr.	Metadona	Heroína	Morfina
U. Estándar	Verde	5	50	15
U. Dobles	Amarillo	10	100	30
U. Cuadrúples.	Rojo	20	200	60

PROGRAMA HEROINA ORAL

ESCALA ANALOGICA PARA CALCULAR CAMBIOS DE DOSIS



PROGRAMA HEROINA ORAL

PERFIL PACIENTES - I -

n = 15

		Heroína	Morfina	Metadona
Sexo	Hombres	100,00 %	73,30 %	80,00 %
	Mujeres	0 %	26,70 %	20,00 %
Estudios	Graduado escolar	53,30 %	73,30 %	73,40 %
St. Laboral	Parados	60,00 %	60,00 %	40,00 %

PROGRAMA HEROINA ORAL

PERFIL PACIENTES - II -

n = 15

		Heroína	Morfina	Metadona
Via	Intravenosa	71,00 %	69,20 %	73,30 %
	Intrapulmonar	14,30 %	30,80 %	20,00 %
	Intranasal	14,30 %	0 %	6,70 %
PMM	Num. PMM	1.9 ± 1.2	1.4 ± 0.8	1.3 ± 0.8
	% PMM = 1	53,30 %	73,30 %	86,70 %
Otros	Dep. Nicotina	85,70 %	78,60 %	92,30 %
	V.I.H.	0 %	26,70 %	20,00 %
	H.C.V	66,70 %	80,00 %	80,00 %

PROGRAMA HEROINA ORAL

PARAMETROS EFICACIA - I -

n = 15

	Heroína	Morfina	Metadona
Síntomas depresivos			
BDI Basal	16.71 ± 6.06	20.29 ± 7.49	19.47 ± 12.91
Δ BDI	-8.43 ± 6.90	-6.43 ± 8.34	-9.47 ± 7.32
% Δ BDI ≥ 50%	66,70 %	46,70 %	86,70 %
Síntomas ansiedad			
STAI basal	30.07 ± 9.21	36.43 ± 7.68	34.93 ± 9.32
ΔSTAI	-10.00 ± 10.38	-12.50 ± 11.13	-13.57 ± 7.29
% Δ STAI ≥ 50%	53,30 %	46,70 %	66,70 %

PROGRAMA HEROINA ORAL

PARAMETROS EFICACIA - II -

n = 15

Heroína

Morfina

Metadona

Síndrome de abstinencia

OOWS Basal	4.07 ± 2.69	5.14 ± 3.21	5.47 ± 3.80
Δ ¹ OOWS	-3.1 ± 2.5	-3.6 ± 2.9	-4.5 ± 4.6

SOWS Basal	19.00 ± 11.39	25.14 ± 12.49	23.13 ± 14.99
Δ SOWS	-14.8 ± 13.5	-11.1 ± 10.5	19.9 ± 16.0

Craving (EVA)

Craving basal	4.14 ± 3.86	5.34 ± 3.93	5.56 ± 3.70
Δ Craving	-2.3 ± 4.6	-3.1 ± 3.4	-4.8 ± 4.4

PROGRAMA HEROINA ORAL

RESULTADOS PRINCIPALES - I -

- **Validación asignación aleatoria:**
Ninguna diferencia significativa basal entre grupos
- **Dosis de estabilización (mg):**
 - Heroína: 350(DE=193)**
 - Morfina: 108(DE=46.2)**
 - Metadona: 40(DE=19.7)**

PROGRAMA HEROINA ORAL

RESULTADOS PRINCIPALES - II -

- **Retención:**

Es superior en heroína o metadona respecto morfina, aunque sin significación estadística. Retención total=82.2%

- **Comparable perfil durante ingreso:**

Los cambios entre momento basal y final en sintomatología abstinencial, craving, estado ánimo, ansiedad o impresión clínica son estadísticamente homogéneos entre grupos.

PROGRAMA HEROINA ORAL

RESULTADOS PRINCIPALES - III -

- **Validación del doble ciego:**
Ni clínicos ni pacientes identifican correctamente el tratamiento en el que se participa más allá de lo esperado por azar.
- **Efectos adversos:**
Se recogen un total de 20 efectos adversos durante el ingreso, sin diferencias estadísticamente significativas entre grupos.

PROGRAMA HEROÍNA ORAL

CONCLUSIONES - I -

- **Perfil heroína:**

La administración de heroína puede bloquear la sintomatología de abstinencia y reducir el *craving* de la misma manera que lo hace la metadona o morfina.

- **Bioequivalencias:**

Entre los tres fármacos, hasta el momento, existían solo equivalencias para analgesia. Tras este estudio, las dosis medias recogidas de los tres fármacos podrían ser utilizadas como medida de bioequivalencia.

PROGRAMA HEROINA ORAL

CONCLUSIONES - II -

- **Tolerabilidad:**
En régimen cerrado, no han surgido problemas físicos de relevancia y la tolerancia de los tres fármacos ha sido adecuada.
- **Futuro clínica:**
En el futuro podría ser posible estabilizar los pacientes con una única dosis de heroína de liberación inmediata.
- **Futuro investigación:**
Es factible desarrollar estudios doble ciego con heroína.