

TRATAMIENTO FARMACOLÓGICO DE LA DEPENDENCIA DE LA METANFETAMINA CON ESTIMULANTES CENTRALES

Recomendaciones del JEP del SNN ČLS para el uso *off-label* de estimulantes centrales en adictos a la metanfetamina

Preparado por: Jakub Minařík, MD

Aprobado por el Comité PEC de SNN ČLS el 15.04.2020

Introducción

La situación provocada por la pandemia del coronavirus SARS-CoV-2 tuvo repercusiones considerables en el panorama de la drogodependencia, con indicios de un descenso en la disponibilidad de sustancias adictivas, una reducción en los servicios de adicción y otros servicios sociales y sanitarios, y un empeoramiento de la situación socioeconómica de los consumidores problemáticos de drogas. Se temía que estos factores conllevaran una oleada de nuevas complicaciones: la aparición de sustancias adictivas nuevas y más potentes, y el uso de una combinación de sustancias adictivas con el consiguiente aumento del riesgo de sobredosis. El panorama de las drogas se caracteriza por una alta prevalencia de consumidores problemáticos de metanfetamina inyectada. Según información recogida por los servicios de adicción, también hubo una reducción en la disponibilidad y un deterioro de la calidad de la metanfetamina.

Aunque el desarrollo de las directrices expuestas en este documento fue motivado por la situación generada por la pandemia, el tratamiento farmacológico con estimulantes ilícitos, incluida la terapia de sustitución, es una alternativa al tratamiento estándar en otras circunstancias. No se trata tan sólo una terapia de sustitución, el uso de fármacos con efectos psicoestimulantes centrales puede facilitar la desintoxicación y la abstinencia en régimen ambulatorio. El síndrome de abstinencia, que suele durar varias semanas y a menudo incluye síntomas como la fatiga y la irritabilidad severas, llega a ser más leve y el proceso de abstinencia más soportable para el paciente.

Características

El uso de medicamentos estimulantes centrales en el tratamiento de la dependencia de estimulantes no es un tratamiento estándar. Se trata de una administración no indicada de fármacos (*off-label*), ya que todavía no hay pruebas suficientemente sólidas para recomendar firmemente el tratamiento de sustitución para la dependencia de estimulantes. En la República Checa hay experiencia con este tipo de tratamiento, compilado en casos clínicos (Hampl, 2004), (Minařík et al., 2016). Existen también estudios más amplios que analizan la eficacia y seguridad del tratamiento de sustitución para la dependencia de estimulantes (por ejemplo, Castells et al., 2016; Gouzoulis-Mayfrank et al., 2017). Las fuentes disponibles coinciden en que siguen faltando pruebas sólidas sobre la eficacia del tratamiento de sustitución de estimulantes y no es posible distinguir el efecto de la sustancia del de las intervenciones psicosociales. Esta conclusión también es evidente en la directriz alemana traducida al checo, que se basa en una revisión sistemática y en el consenso de expertos (Gouzoulis-Mayfrank et al., 2017).

Al igual que en el tratamiento de sustitución de opiáceos, el principio en esta indicación es proporcionar una sustancia de sustitución a una dosis optimizada que suprima eficazmente los síntomas de abstinencia del paciente, y que al mismo tiempo reduzca el ansia de consumo y permita

una mejora integral en la calidad de vida del paciente.

El estimulante central utilizado en la República Checa para el tratamiento de sustitución de la dependencia de estimulantes es el metilfenidato, que está disponible en 2 formas, de liberación prolongada (Concerta) y no prolongada (Ritalin). Ambos fármacos han sido aprobados para el tratamiento del trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) en la infancia. No se recomienda su uso con adultos debido a que su efecto es cuestionable. Aun así, en ocasiones se utilizan en adultos con esta indicación como opción alternativa para el tratamiento farmacológico no indicado del TDAH tras el fracaso de la atomoxetina.

Aunque la República Checa cuenta con una experiencia relativamente rica en el uso de metilfenidato en la dependencia de psicoestimulantes, hasta la fecha no se ha establecido un procedimiento estandarizado o una recopilación de resultados sistemáticamente ordenados sobre la conexión efectiva entre los distintos componentes de la atención. De todas formas, no cabe duda de que, además del componente farmacológico, se debe proporcionar asesoramiento y psicoterapia. En las primeras fases del tratamiento es necesario mantener un contacto regular con los pacientes, una vez a la semana se considera como mínimo, y es preferible un contacto más frecuente.

Objetivos del tratamiento de sustitución para la dependencia de estimulantes

- Mantener o mejorar el estado psicológico y somático del paciente
- Reducir o detener los patrones de consumo de sustancias de riesgo
- Reducción o cese del consumo de sustancias ilícitas
- Reducción o el cese de las conductas de riesgo de consumo de sustancias
- Reducción o cese de la conducta delictiva del paciente
- Mejorar la situación social del paciente

Población destinataria

La terapia de sustitución debería indicarse como tratamiento alternativo para pacientes con adicción a psicoestimulantes (dg. F15.2, F19.2) cuando otras intervenciones orientadas a la abstinencia han fracasado y cuando el uso continuado de sustancias ilícitas o de abuso ilegal por parte del paciente representa un riesgo significativo para su salud y para quienes lo rodean, y/o un riesgo significativo para la salud pública. En casos donde la drogodependencia no ha sido determinada, es probable que el paciente consiga por sí mismo dejar el consumo de tales sustancias sin mayores complicaciones.

Experiencia clínica publicada indica que los consumidores de metanfetamina que utilizan dosis más bajas durante un largo periodo de tiempo tienen más éxito al unirse a un programa de sustitución que los que utilizan dosis altas de forma intermitente.

También parece ser que el tratamiento con estimulantes centrales beneficia principalmente a pacientes con síntomas de TDAH o que han desarrollado TDAH en la infancia o en la edad adulta. Es por lo tanto aconsejable incluir un panel de diagnóstico de TDAH cuando se considera recurrir a estimulantes centrales (Kalina et al., 2014; Čablová et al., 2015).

Requisitos personales y técnicos para el tratamiento de sustitución

El profesional garante del tratamiento de sustitución debe ser un psiquiatra o un médico certificado en el ámbito de enfermedades adictivas, o un médico que haya realizado un curso certificado del Instituto de Formación de Postgrado en Asistencia Sanitaria (en adelante IPVZ) sobre el tratamiento de sustitución, avalado profesionalmente por el SNN ČLS JEP.

Dado que el tratamiento de sustitución para la dependencia de psicoestimulantes *off-label* es un procedimiento de tratamiento no estándar, es aconsejable que lo inicie o garantice un médico que cumpla las condiciones mencionadas con un mínimo de 6 años de experiencia en el tratamiento de enfermedades adictivas, de los que la mitad deberían haber sido pasados en programas de tratamiento de sustitución.

Las pruebas de laboratorio necesarias se llevarán a cabo en laboratorios adecuados especializados (bioquímicos, toxicológicos, microbiológicos, etc.) que cumplan las normas de la sociedad profesional correspondiente. En casos que requieran exámenes especializados, se puede solicitar la consulta de los especialistas pertinentes.

Prescripción y notificación de la administración *off-label* de un medicamento

Con el fin de proporcionar una atención sanitaria óptima a la hora de prestar servicios sanitarios a pacientes individuales el médico puede utilizar un medicamento autorizados para un tratamiento concreto y emplearlo para tratar otras patologías, lo que se denomina uso "off-label" (Sección 8(3) y (4) de la Ley n° 378/2007 sobre medicamentos y sobre las enmiendas a determinadas leyes relacionadas (la Ley de Medicamentos), en su versión modificada).

En caso de prescribir un medicamento no registrado el médico está obligado a indicar este hecho en la receta y a notificar la prescripción del medicamento no registrado al SÚKL, no más de 7 días después de la prescripción. La notificación se enviará por vía electrónica, rellenando el formulario correcto en la página web del SÚKL:

<http://www.sukl.cz/modules/unregistered/?rewrite=modules/unregistered>.

Proceso del tratamiento médico

Además de establecer un diagnóstico clínico, es necesario asegurarse de que no está presente ninguna de las contraindicaciones generales mencionadas en el Resumen de las Características del Producto. Es necesario también confirmar la ausencia de cualquier enfermedad psicótica florida (psicosis tóxica), que constituye una contraindicación absoluta para la administración terapéutica de psicoestimulantes.

Los pacientes con múltiples adicciones que consumen varias sustancias al mismo tiempo pueden correr el riesgo de complicaciones para este enfoque de tratamiento. Iniciar con estas personas un tratamiento de sustitución requiere precaución y un equipo con experiencia. Los pacientes diagnosticados de TDAH son por el contrario adecuados para el tratamiento con psicoestimulantes.

Fase inicial - inclusión del paciente en el tratamiento de sustitución

Antes de considerar la terapia de sustitución, es aconsejable prestar atención a:

- Historial médico centrado en:
 - Salud general
 - Historia de adicción

- Patrón de uso de la metanfetamina que incluya dosis utilizadas y ritmo típico de uso
- Tratamiento previo de la adicción
- Determinación de la adicción diagnosticada
- Exclusión de comorbilidades, especialmente enfermedades psicóticas y síntomas más graves de depresión, trastorno maníaco o ansiedad grave.
- Es aconsejable llevar a cabo un examen toxicológico.
- Realizar un análisis de enfermedades somáticas posibles.
- Llevar a cabo un examen de laboratorio: hepatitis viral, VIH, recuento sanguíneo, pruebas hepáticas, ionograma.
- ECG, presión arterial, pulso
- Altura, peso, IMC
- Diagnóstico indicativo del TDAH: la escala de cribado WURS-25 se incluye en el apéndice de esta guía como una de las herramientas para el diagnóstico del TDAH

Plan de tratamiento:

- La dosis diaria habitual es de 20-60 mg de metilfenidato.
- La valoración de la dosis se individualiza en colaboración con el paciente.
- El paciente recibe el primer envase con instrucciones de empezar con 1 tbl. de 10 mg por la mañana, y de añadir 1 tbl. de 10 mg al mediodía según el efecto. Más adelante la dosis se incrementa a 2-1-0 (dosis diaria de 30 mg) hasta alcanzar una dosis máxima de 3-2-1 (dosis diaria de 60 mg).
- Según el fabricante la dosis segura es de hasta 60 mg por día; dosis suficiente para el tratamiento de los adictos a la metanfetamina.
- El tratamiento inicial suele durar 1 mes. Durante ese tiempo es aconsejable estar en contacto intensivo con el paciente al menos una vez a la semana, preferiblemente más a menudo.
- Es típico aumentar la dosis al máximo, en la siguiente fase algunos pacientes reducen la dosis gradualmente.
- Es importante incluir en el tratamiento intervenciones complementarias desde el principio, como son psicoterapia, asesoramiento social, atención psiquiátrica.

Fase de mantenimiento de la terapia de sustitución

Aunque la duración de la fase de mantenimiento de la terapia de sustitución es individual, es aconsejable que la fase de mantenimiento tenga una duración mínima de un año. Con algunos pacientes es posible interrumpir el tratamiento de sustitución tras alcanzar la estabilidad psicológica, física y social, pero en otros casos el tratamiento de mantenimiento puede llegar a ser permanente.

Los parámetros que permiten el seguimiento de la eficacia del tratamiento de sustitución son la abstinencia (toxicología objetiva en orina), los informes del paciente sobre el nivel y frecuencia de los cravings, el grado de estabilización o integración social y la calidad de vida. El resultado óptimo es un paciente plenamente integrado en la sociedad que no consuma sustancias adictivas, incluidos el tabaco y el alcohol, y que no sufra de episodios de deseo compulsivo. Una dosis adecuada de medicación de sustitución junto con un apoyo y seguimiento terapéutico apropiado contribuyen a alcanzar un resultado positivo.

Directrices para la terapia de mantenimiento

- La dosis determinada por el médico se mantiene a menos que se presenten efectos adversos que requieran una reducción o que el paciente solicite una reducción. Ocurre con frecuencia que el paciente solicita una reducción gradual de la dosis debido a la disforia que ha pasado el sujeto durante el periodo de estimulación fuerte.
- Mantener y posiblemente reconfigurar las intervenciones complementarias según las necesidades del cliente y el estado clínico.
- Comprobar el estado clínico y las pruebas toxicológicas del paciente para asegurarse de que su abstinencia continúa.
- A veces las personas en el programa de sustitución no consiguen abstenerse completamente y recaen en la metanfetamina ilícita. Ha sido observado repetidamente que si el estado general del paciente ha mejorado, los relapsos y los contactos con el mundo de las drogas suelen cesar gradualmente. Como las recaídas no son tan amenazantes como con los opioides (no hay riesgo de deficiencia respiratoria), no suponen una barrera tan considerable a continuar con el tratamiento.

Recomendaciones de examen para el tratamiento de mantenimiento

- En cada visita se recomienda medir la tensión y pulso y comprobar que está dentro de la norma. Más adelante será suficiente medirlo trimestralmente.
- Medir la altura, peso e IMC una vez al mes hasta la estabilización de la dosis, luego una vez cada 3 meses. Después de un año, será suficiente medirlo dos veces al año.
- Se recomienda repetir el ECG después de la estabilización de la dosis y al menos una vez al año a partir de entonces.
- Pruebas de laboratorio: hepatitis viral, VIH, recuento sanguíneo, pruebas hepáticas, ionograma cada 3 meses. Cuando la persona está estabilizada, será suficiente hacerlo cada 6 meses y luego una vez al año.
- Investigaciones toxicológicas se deberán realizar inicialmente con frecuencia, cuando el paciente esté estable, hacerlo una vez al año, o cuando el estado clínico cambie.

Fase final: finalización de la terapia de sustitución

La finalización adecuada de la terapia de sustitución se realiza en consulta con el paciente y con su consentimiento. Otras personas que participan en prestar atención al paciente, por ejemplo el psicoterapeuta o el trabajador social, también pueden ser consultadas antes de terminar la

terapia de sustitución, llegando a un acuerdo por el cual el paciente continua recibiendo su atención. Es conveniente dar al paciente todo el apoyo posible. Para prever una posible recaída y deterioro de la persona, es aconsejable también acordar un posible regreso del paciente al programa. El deseo de relapso tras terminar la sustitución a largo plazo es considerable y la interrupción de la terapia de sustitución no siempre tiene éxito.

El tratamiento también puede interrumpirse prematuramente, incluso en contra de los deseos del paciente, después de violaciones graves y repetidas del régimen de tratamiento. En este caso es también aconsejable acordar con la persona la finalización del tratamiento con antelación, para prevenir la recaída y negociar el seguimiento de la atención, o acordar las condiciones de un posible regreso al programa.

Contrato terapéutico para la prestación de una terapia de sustitución

En el ámbito de las enfermedades adictivas es habitual firmar un contrato terapéutico con el paciente que define los límites del tratamiento y refleja el plan de tratamiento previsto por el paciente con el médico y con otros proveedores de asistencia (se trata de casos de tratamiento de sustitución prolongado). Por parte del médico que proporciona el tratamiento farmacológico es conveniente que el contrato incluya:

- Instrucciones sobre el curso de tratamiento de sustitución y todos sus riesgos
- El compromiso del paciente de cumplir el régimen de tratamiento de sustitución con el que ha sido informado previamente
- Los riesgos de interacción de la sustancia de sustitución con otras sustancias
- Información sobre los riesgos de realizar determinadas actividades como conducir, manejar maquinaria, armas, etc.
- Compromiso por parte del paciente de mantener informados a otros médicos que le proporcionen o vayan a proporcionarle cualquier tratamiento, de que está sometido a una terapia de sustitución
- El paciente se compromete a informar al médico que le proporciona la sustancia sustitutiva de cualquier tratamiento que le haya dado otro médico
- Acuerdo por parte del paciente de que, en caso de que se le proporcione una sustancia sustitutiva para su uso en casa, la guardará de forma que se evite el riesgo de su robo o su uso accidental o inadvertido por parte de otra persona
- Compromiso por parte del paciente de que la sustancia de sustitución prescrita o suministrada será utilizada exclusivamente por él/ella

Evaluación continua del paciente

La evaluación del paciente se llevará a cabo de forma continua durante todo el tratamiento de sustitución.

Este proceso de evaluación incluye la realización de pruebas toxicológicas periódicas e irregulares para verificar la presencia de la sustancia de sustitución y sus metabolitos y para verificar la posible presencia de otras sustancias adictivas en el organismo, incluido el alcohol,

así como para controlar el estado social y la calidad de vida de la persona. Para este seguimiento, es útil utilizar herramientas como los cuestionarios estándar, el seguimiento de los objetivos fijados en el contrato terapéutico o las sesiones conjuntas entre el paciente, el médico, el psicoterapeuta, el trabajador social o las personas cercanas al paciente. Los resultados deben ser evaluados y, si es necesario, se debe ajustar el plan de tratamiento y el contrato terapéutico.

Anexo

Instrumento Wender Utah Rating Scale para el análisis del Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad (TDAH) - una escala de 25 elementos (WURS-25) para el diagnóstico del TDAH en la edad adulta (Ward et al., 1993).

De niño, tuve los siguientes síntomas	Nada o casi nada	Rara vez	A veces	A menudo	Muy a menudo
1. Problemas de concentración, fácil distracción	0	1	2	3	4
2. Ansiedad, preocupación	0	1	2	3	4
3. Nerviosismo, intranquilidad	0	1	2	3	4
4. Falta de atención y ensoñación	0	1	2	3	4
5. Ira, irritabilidad - bajo punto de ebullición	0	1	2	3	4
6. Temperamento explosivo y colérico	0	1	2	3	4
7. Dificultad para perseverar en algo, no terminar las cosas empezadas	0	1	2	3	4
8. Obstinación, voluntad fuerte	0	1	2	3	4
9. Angustia, tristeza, depresión e infelicidad	0	1	2	3	4
10. Dificultad en obedecer a los padres, rebelde	0	1	2	3	4
11. Baja opinión de uno mismo	0	1	2	3	4
12. Irritabilidad	0	1	2	3	4
13. Estado de ánimo ascendente y descendente	0	1	2	3	4
14. Sentimientos de ira	0	1	2	3	4
15. Irreflexión, impulsividad	0	1	2	3	4
16. Tendencia a la inmadurez	0	1	2	3	4

De niño, tuve los siguientes síntomas	Nada o casi nada	Rara vez	A veces	A menudo	Muy a menudo
17. Sentimientos de culpa, arrepentimiento	0	1	2	3	4
18. Pérdida de autocontrol	0	1	2	3	4
19. Tendencia a comportarse o ser irracional	0	1	2	3	4
20. Impopularidad en un grupo de niños, Dificultad para mantener amigos, fracaso con otros niños	0	1	2	3	4
21. Dificultad para ver las cosas desde la perspectiva de otros	0	1	2	3	4
22. Dificultades con la autoridad, con la escuela, con visitas a instituciones	0	1	2	3	4
23. Un mal estudiante en general, lector lento	0	1	2	3	4
24. Problemas con las matemáticas y los números	0	1	2	3	4
25. Sin ganas de realizarse	0	1	2	3	4

Puntuación: Los números de la tabla indican el número de puntos. La puntuación total mínima es 0. El número total máximo de puntos es de 100. Se recomienda que una puntuación de 46 o más sea indicativa de TDAH. Los valores de corte en torno a los 40 puntos también aparecen en la literatura (por ejemplo, Kouros et al., 2018).

Bibliografía

- Castells, X., Cunill, R., Pérez-Mañá, C., Vidal, X., & Capellà, D. (2016). Psychostimulant drugs for cocaine dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 9. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD007380.pub4>
- Čablová, L., Mioviský, M., Kalina, K., & Šťastná, L. (2015). Importancia del diagnóstico diferencial de trastornos de la personalidad en pacientes con TDAH en el tratamiento de adicciones. *Psiquiatría checa y eslovaca*, 111 (2), 99-107. <http://www.cspsychiatr.cz/detail.php?stat=1008>
- Gouzoulis-Mayfrank*, E., Härtel-Petri*, R., Hamdorf*, W., Havemann-Reinecke*, U., Mühlig*, S., & Wodarz*, N. (2017). Methamphetamine-Related Disorders. *Deutsches Ärzteblatt International*, 114(26), 455-461. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2017.0455>.
- Hampl, K. (2004). Tratamiento de sustitución para la adicción a la metanfetamina. *Psiquiatría checa y eslovaca*, 100(5), 274 -278.
- Kalina, K., Rubášová, E., Mioviský, M., Čablová, L., & Šťastná, L. (2014). El impacto del TDAH en el proceso y los resultados del tratamiento de los clientes de las comunidades terapéuticas para drogadictos en la República Checa - un estudio piloto. *Adiccionología*, 14 (3), 228-246.
- Kouros, I., Hörberg, N., Ekselius, L. and Ramklint, M. (2018). Wender Utah Rating Scale-25 (WURS-25): psychometric properties and diagnostic accuracy of the Swedish translation. *Ups J Med Sci*. 123(4): 230-236. doi: 10.1080/03009734.2018.1515797
- Minařík, J., Gabrhelík, R., Malcolm, R., Pavlovská, A., & Miller, P. (2016). Methylphenidate substitution for methamphetamine addiction and implications for future randomized clinical trials: A unique case series. *Journal of Substance Use*, 21(4), 435-438. <https://doi.org/10.3109/14659891.2015.1045047>
- Mravčík, V., Chomynová, P., Grohmannová, K., Janíková, B., Černíková, T., Rous, Z., Leštinová, Z. T., Nechanská, B., Cibulka, J., Fidesová, H., & Vopravil, J. (b.r.). Sobre la situación de las drogas en la República Checa 2018. 252.
- Estrategia nacional de prevención y reducción de daños de las conductas adictivas 2019-2027
- Ward, MF, Wender, PH Reimherr, FW (1993). The Wender Utah Rating Scale: An aid in the retrospective diagnosis of childhood. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*. *Am J Psychiatry*. 150: 885-890.