

Naltrexona inyectable de liberación prolongada en el territorio de la dependencia a opiáceos

REFERENCIA

Krupitsky E, Nunes EV, Ling W, Illeperuma A, Gastfriend DR, Silverman BL (2011). Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multi-centre randomized trial. *Lancet* 377: 1506–13.

Eduardo López Briz

Servicio de Farmacia. HUP La Fe, Valencia (España)

RESUMEN

El abordaje farmacológico del mantenimiento de la abstinencia en la dependencia a opiáceos se apoya fundamentalmente en la administración de agonistas (metadona, buprenorfina) o de antagonistas (naltrexona) de estas sustancias. La imposibilidad de utilizar la primera opción en la Federación Rusa, impulsó la realización de un ensayo clínico multicéntrico con naltrexona inyectable de liberación prolongada (NTX-LP) por parte del equipo de Krupitsky, que fue financiado por el laboratorio fabricante. Para ello, se reclutaron en 13 centros rusos 250 pacientes mayores de 18 años que cumplían los criterios DSM-IV para dependencia a opiáceos, que habían sido desintoxicados previamente a lo largo del mes

anterior y que no habían consumido opiáceos en la semana previa al reclutamiento. Fue también criterio de inclusión la disponibilidad de una persona cercana al paciente que fuera capaz de supervisar el cumplimiento de pautas, visitas y procedimientos del protocolo.

Se excluyeron del ensayo embarazadas o madres lactantes, pacientes con prueba positiva a la naloxona, fallo hepático, historia pasada o presente de SIDA, alteración de enzimas hepáticas superior a tres veces el límite superior del valor normal, hipersensibilidad a NTX o a alguno de los componentes de NTX-LP, psicosis, enfermedad bipolar, depresión mayor con tendencias suicidas, dependencia a otras sustancias diferentes de opiáceos o uso de NTX en los seis meses anteriores. No se

— Correspondencia a:
Eduardo López Briz
Servicio de Farmacia
HUP La Fe, Valencia (Spain)
E-mail: lopez_edubri@gva.es



permitió durante el ensayo el uso de naltrexona, opiáceos de prescripción, antipsicóticos, antidepresivos o ansiolíticos, pero sí el de hipnóticos de acción corta (p. ej. zopiclona) si era necesario o anticonvulsivantes a dosis estables.

La aleatorización se llevó a cabo mediante un sistema interactivo de voz, estratificado por sexo y centro, de acuerdo con un procedimiento de bloques permutados que aseguró la ocultación de la secuencia de aleatorización, y que dividió a los pacientes en dos ramas, a una de las cuales se administraron 380 mg de NTX-LP mensualmente durante 24 semanas y a la otra placebo. Ambos tratamientos venían acondicionados en viales y jeringas de color ámbar para asegurar el cegamiento de la intervención.

Además de la intervención farmacológica, a todos los pacientes se les ofreció ayuda psicológica quincenal. Tras las 24 semanas de seguimiento, se propuso a todos los pacientes la posibilidad de pasar de manera abierta al grupo NTX-LP durante un año adicional.

El resultado primario a evaluar en el ensayo fue la abstinencia confirmada entre las semanas 5 y 24, definida como orina negativa a opiáceos. Las orinas perdidas se consideraron positivas. Como resultados secundarios se evaluaron también el número autodeclarado de días libres de opiáceos, la puntuación de *craving* (medida semanalmente mediante una escala visual analógica de 0 a 100), el número de días de retención y las recaídas a dependencia fisiológica de opiáceos (determinada mediante provocación con naloxona). Todos los análisis se llevaron a cabo por intención de tratar. La seguridad del tratamiento se evaluó semanalmente mediante determinación de

los eventos adversos que aparecían, signos vitales, parámetros analíticos, examen físico y electrocardiografía.

Los 250 pacientes aleatorizados fueron predominantemente hombres, con una edad media de 29 años y una duración de la dependencia a opiáceos de 10 años. El opiáceo más usado fue la heroína (88%), seguido de metadona (12%) u otros (13%).

Entre las semanas 5 y 24 se dejaron de recoger un 50,6% de orinas en el grupo placebo (1255 de 2480) y 33,1% (833 de 2520) en el grupo NTX-LP, en su práctica totalidad por finalización temprana del ensayo.

Los resultados dejaron poco lugar para las dudas. Mientras que en el grupo de NTX-LP la proporción de semanas de abstinencia confirmada fue del 90% (IC 95% 69,9-92,4), en el grupo placebo sólo alcanzó el 35% (IC 95% 11,4-63,8) ($p=0,0002$). Por su parte, la abstinencia total alcanzó el 35,7% de pacientes en el grupo NTX-LP frente al 22,6% en el grupo placebo ($p=0,0224$). No se encontró relación del efecto con sexo, edad o duración de la dependencia. Si se calculan las medidas de efecto en forma de NNT (número necesario a tratar), puede verse que por cada 8 pacientes tratados con NTX-LP se conseguirá 1 paciente abstinentes total más a las 24 semanas que tratando con placebo.

En los resultados secundarios se repitió el beneficio. Tanto en el número autodeclarado de días libres de opiáceos (99% frente a 60%) como en la disminución de la puntuación en la escala de *craving* (-10,1 frente a 0,7), el nº medio de días de retención (168 frente a 96) o la recaída a dependencia fisiológica de opiá-



ceos (1 paciente frente a 17) se encontraron diferencias estadísticamente significativas que favorecieron al grupo experimental.

Respecto a la seguridad, dos pacientes en cada grupo abandonaron el ensayo por efectos adversos. Un 50% de pacientes del grupo NTX-LP presentó más de un efecto adverso comparado con un 32% del grupo placebo ($p=0,005$). No hubo diferencias sin embargo en la proporción de pacientes que presentaron uno o más de un efecto adverso grave (2% frente a 3%, $p=0,72$). El insomnio fue el único de los efectos adversos recogidos en los que se encontraron diferencias significativas entre los grupos (6% frente a 1%). Las alteraciones en el patrón enzimático hepático fueron más comunes en el grupo de NTX-LP, sin que supusieran elevaciones superiores a 7 UI/L en AST ni en ALT.

Como limitaciones al estudio, los autores mencionan una tasa de retención en el grupo placebo exageradamente alta que probablemente no pueda ser extrapolada a otras poblaciones y que atribuyen a la ausencia de tratamientos alternativos en la Federación Rusa y a la oferta de tratamiento activo para todos los pacientes tras los 6 meses de ensayo, en la fase de extensión abierta del estudio.

COMENTARIO

A pesar de haber disminuido de manera importante en los últimos años, el abuso de opiáceos continúa siendo un problema sanitario de primera magnitud. En la Unión Europea se estima una prevalencia de consumo problemático de opiáceos de 4-5 casos por cada 1.000 habitantes, lo que se traduciría en

1,5 millones de europeos con este problema (Observatorio Europeo de las drogas y las toxicomanías, 2008); las cifras en España son similares o algo inferiores, y de acuerdo con la encuesta domiciliaria sobre alcohol y drogas llevada a cabo por la Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas (2008) una de cada 1000 personas entre 15 y 64 años tuvieron contacto con la heroína en el año previo. La situación geográfica de la Federación Rusa, en la encrucijada del tráfico de heroína procedente de Afganistán, el mayor productor mundial con diferencia, la convierten en uno de los países con mayor magnitud del problema. Si a ello se añade que el tratamiento con agonistas no está permitido, se justifica sobradamente el interés y la necesidad de llevar a cabo el ensayo clínico que se comenta.

El tratamiento con agonistas opiáceos ha demostrado ser el más efectivo en la disminución del *craving* y en la mejora de la salud en pacientes dependientes (O'Connor, 2010). No obstante, la utilización de antagonistas podría tener un papel en pacientes jóvenes, en pacientes con breve historia de adicción o en aquellos cuyo trabajo no permite la administración de agonistas (Krupitsky *et al.*, 2011a), pero las opciones disponibles hasta el momento no aseguran un buen resultado, ya que la naltrexona oral no ha demostrado ser más efectiva que placebo (Minozzi *et al.*, 2011), probablemente por los problemas de adherencia que ocasiona su dosificación oral tres veces por semana.

En este contexto, tres laboratorios por separado pusieron en marcha el desarrollo clínico de inyectables de NTX-LP, pero únicamente uno (Vivitrol®, Lab. Alkermes) ha



alcanzado el mercado hasta el momento. La gran experiencia del laboratorio fabricante en la elaboración de este tipo de preparados (recordemos que es así mismo el investigador de la risperidona Consta® y de la paliperidona palmitato de liberación prolongada) lo llevó a iniciar los estudios clínicos en el tratamiento del alcoholismo (Garbutt *et al.*, 2005), donde naltrexona oral sí ha demostrado una clara efectividad (Srisurapanont & Jarusuraisin, 2007).

NTX-LP se presenta como un inyectable intramuscular en el que NTX va incluida en microesferas de un polímero glicólico biodegradable de uso común que libera lentamente el principio activo a lo largo de aproximadamente un mes. La vía de administración permite sortear el efecto de primer paso hepático y por tanto disminuir la exposición a 6- β -naltrexol, un metabolito de NTX menos activo que ésta y con actividad farmacológica pendiente de elucidar completamente (Dunbar *et al.*, 2006).

El ensayo de Krupitsky que se comenta (Krupitsky *et al.*, 2011a) tiene en general una buena calidad metodológica. Es un estudio aleatorizado por bloques, con ocultación de la secuencia de aleatorización, doble ciego y en el que se hace análisis por intención de tratar. De acuerdo con la conocida escala de Jadad de calidad de ensayos clínicos (Jadad, 1998) le correspondería la puntuación máxima de 5, que señala los ensayos con bajo riesgo de sesgo y por tanto con conclusiones altamente fiables. Una sombra que planea sobre los resultados, habitual por otra parte en los ensayos clínicos sobre drogas de abuso, es la elevada tasa de abandonos (53% en el grupo NTX-LP y 38% en el grupo placebo), como fue señalado en el

comentario editorial que acompañó al estudio (Wolfe *et al.*, 2011).

Desde un punto de vista formal, probablemente se hubiera podido explicar algo mejor la composición y forma del placebo, del que únicamente se dice que se usó mediante jeringas y viales de color ámbar; no obstante, dado que el promotor era el laboratorio fabricante, que no debería haber tenido problemas para elaborar un placebo idéntico en aspecto a NTX-LP, y que las reacciones en el punto de inyección no difirieron entre los grupos, podría deducirse que el placebo consistió en microesferas sin NTX.

Los resultados del ensayo, bastante espectaculares, apuntan en el mismo sentido y magnitud que otros ensayos previos llevados a cabo con alguna de las otras formas de NTX-LP (Kjome & Moeller, 2011), pero los editorialistas de la revista han valorado muy críticamente los hallazgos de Krupitsky *et al.* (Wolfe *et al.*, 2011), cuestionando al mismo tiempo la rapidez con la que la FDA llevó a cabo la autorización del fármaco. Las razones que aducen para esta crítica se asientan en dos aspectos: la elevada tasa de abandonos, ya comentada más arriba, y la falta de datos de seguridad a largo plazo, fundamentalmente el riesgo de sobredosis en los pacientes que abandonaron el ensayo. Este último aspecto tiene una relevancia particular, ya que entre 2006 y 2010 se comunicaron a la FDA 51 muertes en pacientes tratados con NTX-LP y es posible que alguno de los 45.000 pacientes que la recibieron según el fabricante no lo hicieran para el tratamiento del alcoholismo sino de la dependencia a opiáceos; esta hipótesis tendría su respaldo en el elevado riesgo de mortalidad por sobredosis



observado en los tratamientos con NTX por vía oral, que llega a triplicar o sextuplicar el riesgo basal (Gibson & Degenhardt, 2007).

Una última crítica de los editorialistas va encaminada hacia los aspectos éticos que encierra la comparación de NTX con placebo en lugar de con la mejor terapia disponible, que en este caso serían los agonistas metadona o buprenorfina (Kjome & Moeller, 2011). Lejos de quedar satisfechos con la justificación que proporciona la no disponibilidad de agonistas en la Federación Rusa, acusan a la FDA de haber rebajado los estándares científicos, regulatorios y éticos aprobando NTX-LP para el tratamiento de la dependencia a opiáceos.

La lectura crítica de la literatura proporciona herramientas y habilidades para decidir el valor que un determinado artículo tiene con vistas a la toma de decisiones sobre pacientes individuales, para lo que es necesario evaluar tanto la validez interna (metodología) como la validez externa (aplicabilidad). Sin cuestionar la validez interna del ensayo de Krupitsky *et al.*, el punto débil del estudio radica en nuestra opinión justamente en la aplicabilidad. Aunque el tema de la comparación con los agonistas opiáceos podría solventarse mediante la metodología cada vez más difundida de las comparaciones indirectas, es difícil pensar en términos de comparabilidad entre los pacientes incluidos en el ensayo y los que habitualmente se presentan en las Unidades de Conductas Adictivas. Por ello, nuevamente nos toca recurrir a la vieja muletilla, tan frecuente en la bibliografía biomédica: "faltan más estudios que aclaren el papel de NTX-LP en el tratamiento de la dependencia a opiáceos". *Accedite candidatos.*

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Informe de la encuesta domiciliaria sobre alcohol y drogas en España (EDADES) 2007/2008 (2008). Disponible en <http://www.pnsd.mpsi.es/Categoria2/observa/home.htm> (Acceso abril 2010).

Dunbar JL, Turncliff RZ, Dong Q, Silverman BL, Ehrich EW, Lasseter KC (2006). Single- and multiple-dose pharmacokinetics of long-acting injectable naltrexone. *Alcoholism Clin Exp Res* 30:480-90.

Garbutt JC, Kranzler HR, O'Malley SS, Gastfriend DR, Pettinati HM, Silverman BL, et al. (2005). Efficacy and tolerability of long-acting injectable naltrexone for alcohol dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 293: 1617-25.

Gibson AE, Degenhardt LJ (2007). Mortality related to pharmacotherapies for opioid dependence: a comparative analysis of coronial records. *Drug Alcohol Rev* 26: 405-10.

Jadad A (1998). Randomised controlled trials: the basics. En: Jadad A, ed. *Randomised controlled trials*. London: BMJ Books.

Kjome KL, Moeller FG (2011). Long-acting injectable naltrexone for the management of patients with opioid dependence. *Subst Abuse* 5:1-9.

Krupitsky E, Nunes EV, Ling W, Illeperuma A, Gastfriend DR, Silverman BL (2011a). Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomized trial. *Lancet* 377: 1506-13.



Krupitsky E, Nunes EV, Ling W, Gastfriend DR, Memislogu A, Silverman BL (2011b). Injectable extended-release naltrexone (XR-NTX) for opioid dependence: long-term safety and effectiveness. 24th U.S. Psychiatric and Mental Health Congress. November 7-10, Las Vegas. Disponible en <http://www.cmellc.com/psychcongress/2011/abstracts/245.html> (acceso noviembre de 2011).

Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M, Kirchmayer U, Verster A (2011). Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* Issue 4. Art.No.: CD001333. DOI: 10.1002/14651858.CD001333.pub4.

Observatorio Europeo de las drogas y las toxicomanías. El problema de la drogodependencia en Europa. Informe anual 2008 (2008). Disponible en <http://www.emcdda.europa.eu/publications/annual-report/2008> (Acceso abril 2009).

O'Connor PG (2010). Advances in the treatment of opioid dependence continued progress and ongoing challenge. *JAMA* 304: 1612-4.

Srisurapanont M, Jarusuraisin N (2007). Antagonistas opiáceos para el alcoholismo (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2007 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Wolfe D, Carrieri MP, Dasgupta N, Wodak A, Newman R, Bruce RD (2011). Concerns about injectable naltrexone for opioid dependence. *Lancet* 377; 1468-70.