

Mirtazapina en el tratamiento de la dependencia a cocaína en pacientes con metadona

P. L. Zueco Pérez

Centro de Atención Integral a Drogodependientes (CAID) San Blas. Madrid.

Mirtazapine in the treatment of cocaine-dependence in patients with methadone

Resumen

Objetivos. *Evaluar la eficacia, interacciones y adherencia al tratamiento de pacientes dependientes a cocaína en programas de mantenimiento con metadona (PMM) según criterios DSM-IV. Se valora el impacto en la reducción/abandono del consumo tanto de cocaína como de benzodiazepinas (BZP).*

Pacientes y método. *Treinta y un pacientes con una edad media de 35 años, dosis media de metadona de 155 mg/día y con un tiempo medio en programa de 21 meses, inician tratamiento con mirtazapina (MTZ) con dosis de 60 mg/día durante 6 meses. Un paciente es descartado al no llevar un buen seguimiento del programa. Un 22% no consume BZP, y un 40% consume sólo cocaína. Un 63% consume cocaína en cantidades superiores a medio gramo por día (rango: 0,5-2 g). Un paciente debe ser ajustado a 90 mg/día de MTZ. En este estudio se eliminan los consumidores abusivos de alcohol o con patología orgánica o psiquiátrica severa o grave.*

Resultados. *La medicación es bien tolerada y sus efectos secundarios son bien acogidos en este tipo de pacientes. La adherencia al tratamiento ha sido muy buena. No ha sido preciso ajuste de dosis de metadona ni se han presentado interacciones con otros fármacos. Los métodos de medición empleados han sido Hamilton-17, impresión clínica global (ICG), escalas de craving, estrés y controles toxicológicos mediante enzimoimmunoensayo. Al final del estudio 7 pacientes (23%) habían cesado su consumo de cocaína. Veinte de 23 habían cesado su consumo de BZP (80%).*

Conclusiones. *La MTZ ha mostrado buenos resultados en cuanto al consumo de BZP no prescritas, disminuyendo el consumo de cocaína sólo en los consumidores de menor cantidad. La adherencia al tratamiento ha demostrado ser muy buena, sin interferir en patologías secundarias al consumo de drogas y sus tratamientos.*

Palabras clave: *metadona, cocaína, mirtazapina.*

Summary

Objective. *To evaluate efficacy, interactions and adherence to treatment in cocaine-dependent patients (according to DSM-IV criteria). Its impact on reducing/quitting both cocaine and especially benzodiazepines (BZP) is of a great concern.*

Patients and methods. *Thirty-one patients with an average age of 35 years, mean methadone dose of 155 mg/day and an average staying time on MMP of 21 months started treatment with MTZ, 60 mg/day as a single dose. One patient had to take 90 mg/day. One patient was excluded because of poor performance in the methadone maintenance program (MMP). In the pre-treatment evaluation, 22% of the patients did not use BZP and 40% used only cocaine. Sixty three percent used cocaine in higher dose than 0.5 g/day. (Range: 0.5-2 g). Abusive alcohol drinkers or patients with severe organic or psychiatric impairment were discarded.*

Results. *MTZ is well tolerated and its adverse effects are welcome in this kind of patients. Adherence to treatment was quite good for these reasons and because MTZ has a short latency time. No dose adjustments or interactions with other prescriptions (e.g., HAART), were shown. Hamilton-17, GCI, stress and craving scales were employed. Drug use was monitored with enzyme immune assay. At the end of the study, seven patients (23%) managed to quit cocaine. No BZP use was reported in 20 patients (80%).*

Conclusion. *MTZ has shown good results in ceasing «street» BZP abuse, as well as reducing cocaine abuse though in the minor abusers. Treatment adherence was quite good and no evidence of interactions with drug-related treatments was reported.*

Key words: *methadone, cocaine, mirtazapine.*

CORRESPONDENCIA:

P. L. Zueco
CAID San Blas
Pza. Centro Cívico s/n
28043 Madrid
Correo electrónico: Pedro.zueco@eresmas.net

El tratamiento de la adicción a la cocaína continúa irresuelto desde un punto de vista farmacológico¹. Se han aplicado numerosos fármacos al tratamiento de la adicción de cocaína empleándose diferentes hipótesis biológicas como bases para dicho tratamiento^{2,3}.

Es bien conocido el impacto que los programas de mantenimiento con metadona (PMM) tienen respecto al aumento del uso de cocaína una vez que el adicto se ha estabilizado en el programa. Según algunos estudios se podría afirmar que más de la mitad de pacientes de PMM pasan a consumir cocaína como droga principal⁴. Si a ello unimos que la edad media de estos pacientes es elevada, la alta incidencia de patología dual⁵⁻⁷ y la gran tasa de enfermedades infectocontagiosas derivadas del consumo de drogas en este colectivo, abordar el problema del abuso y dependencia de cocaína en estos programas tiene un indudable interés. Un interés con doble vertiente: el individual o personal para los pacientes que acuden a PMM (al sustituir una droga, la heroína, por otra, la cocaína) y el colectivo o de salud pública, pues es bien conocido que los consumidores de cocaína aumentan las conductas de riesgo respecto a virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y otras enfermedades infectocontagiosas⁸.

La práctica diaria nos asegura que un elevado porcentaje de pacientes en PMM, tras un tiempo de permanencia en el programa, inician un consumo de cocaína abusivo unido a la toma indiscriminada de benzodiacepinas (BZP) no prescritas en un intento de atenuar el «bajón» o *crash* que se produce tras el consumo⁹. Igualmente se observa que un elevado porcentaje de consumidores de cocaína la consume con opiáceos para conseguir el mismo efecto atenuante que con las BZP («la mancha con ellos» o directamente el consumo es de *speed-ball* [cocaína más heroína]) o como «medida de seguridad» ante posibles riesgos de una cocaína de pureza desacostumbrada o ante sustancias adulterantes de tipo estimulantes o simpaticomiméticas^{10,11}.

La introducción de las nuevas terapias para el VIH/sida ha reducido drásticamente la incidencia de infecciones oportunistas, mejorado la calidad de vida y alargado la vida de los pacientes. De todo ello se han hecho eco los medios de comunicación. La misma asistencia a los centros de drogodependencias da una visión del sida mucho menos amenazadora que hace unos años, en los que la hospitalización y muerte de muchos pacientes ejercían una presión psicológica intensa sobre el resto. Todo ello ha repercutido en crear la falsa sensación de que el sida es una enfermedad si no curable, al menos no tan trágica. Así, se observa una relajación respecto a las prácticas de riesgo, que en el caso de la cocaína suponen un aumento en el número de pacientes que la consumen de forma endovenosa. Todo ello unido a la disminución del uso del preservativo (falsa euforia y seguridad producida por la droga, «aumento» de energía sexual, etc.), hacen que el problema del consumo de cocaína en pacientes en PMM pase a un primer plano.

Por otra parte, los PMM son idóneos para el estudio del impacto de actuaciones biológicas o psicobiológicas (o sociales). La frecuente toma de contacto con el centro así lo permite.

Es importante estudiar la adherencia al tratamiento (difícil en estos pacientes) así como descartar la existencia de patología dual, que interferiría con los resultados.

Igualmente debe considerarse el cambio de vía de administración en los casos de consumo endovenoso como medida indirecta de prácticas de riesgo respecto a VIH y otras enfermedades infectocontagiosas.

La mirtazapina (MTZ), un antidepresivo noradrenérgico y serotoninérgico específico, ha sido elegido por sus especiales características; algunos estudios han reportado un período de latencia más reducido y tiene propiedades específicas como la sedación y el aumento de peso que podrían aumentar la adherencia en este tipo de pacientes, careciendo de efectos secundarios a nivel sexual. A diferencia de los inhibidores selectivos de recaptación de serotonina (ISRS), presenta pocas o nulas acciones sobre el sistema gastrointestinal^{12,14}.

En este estudio se intenta ver en qué medida disminuye el consumo de cocaína y de BZP no prescritas o «de calle» mediante el uso de MTZ junto a terapia grupal no estructurada.

PACIENTES Y MÉTODOS

Treinta y nueve pacientes de un total de 120 en PMM de media/alta exigencia son reclutados por mantener durante los últimos 6 meses previos al estudio más de un 75% de sus controles toxicológicos positivos a cocaína. No son excluidos los positivos a opiáceos más cocaína (consumidores de *speed-ball*). Sí se excluyen los pacientes con problemas de abuso o dependencia de alcohol y patología psiquiátrica u orgánica grave.

Ningún paciente había seguido con anterioridad tratamiento por dependencia a cocaína.

De los 39 pacientes, 8 se descartan al presentar otras enfermedades comórbidas de tipo psiquiátrico (patología dual). Un paciente de los 31 no es analizado en este estudio al asistir a citas y controles con mucha irregularidad, optando éste por el paso a un PMM de bajo umbral.

Durante el primer trimestre se llevan a cabo sesiones grupales informativas y de participación (no dirigidas) con periodicidad semanal. Se efectúa una primera evaluación al finalizar este primer trimestre incidiendo en varios ítems: asistencia a citas grupales, individuales, controles toxicológicos y adherencia al tratamiento farmacológico.

Los pacientes inician tratamiento con MTZ al día siguiente de la primera reunión grupal con una dosis estándar de 60 mg/día, repartidos en dos comprimidos de 30 mg en cena y desayuno. La adherencia al tratamiento con MTZ se valora según el registro de las recetas suministradas (por otra parte, el comprimido del desayuno es suministrado conjuntamente con la metadona). La asistencia a grupos, citas individuales y seguimiento de controles son los indicadores principales del cumplimiento del tratamiento en conjunto.

Los controles toxicológicos se efectúan una vez a la semana mediante método enzimoimmunoensayo controlando BZP, cocaína, opiáceos y metadona.

Todos los pacientes tienen una entrevista inicial y sucesivas citas individuales donde se emplean la escala Ha-

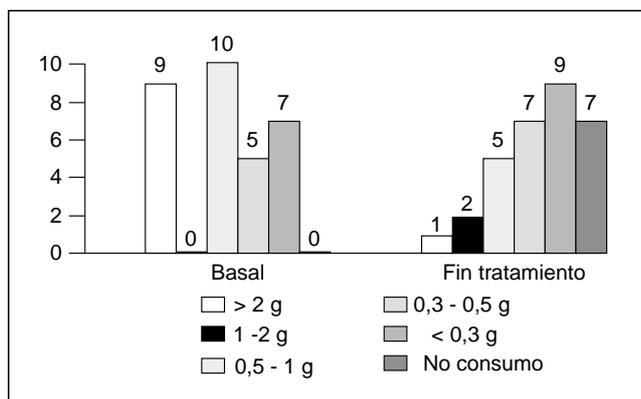


Fig. 1. Evolución del consumo de cocaína.

milton-14, la ICG (impresión clínica global, tanto del médico como del paciente), la escala de cambio autopercibida, *craving* y estrés (escalas lineales).

Al evaluar los efectos secundarios de la MTZ se tiene especial cuidado en la primera entrevista al registrar la situación nutricional (peso y hábitos de comida del paciente) y sexual (influida en mayor o menor grado por la metadona y el consumo de cocaína).

Empleando instrumentos de medida cerrados, las citas posteriores son breves para mejorar el cumplimiento. Los pacientes son estimulados para acudir al grupo permitiendo tomas en casa según su evolución. Las entrevistas en mayor profundidad, totalmente abiertas, se realizan al inicio, a los tres y 6 meses.

Todos los datos son analizados mediante el paquete estadístico SPSS 7.5 para Windows.

RESULTADOS

En total, 31 pacientes con criterios de dependencia a cocaína según DSM-IV entraron en un estudio prospectivo de 6 meses con MTZ en dosis estándar de 60 mg/día. Los pacientes presentaron diferentes grados de consumo de BZP y opiáceos, sin presentar consumo excesivo de alcohol.

La edad media es de 35,9 años (desviación estándar [DE]: 4,94; rango: 29-48 años), con una estancia media en el PMM de 21,47 meses (DE: 7,55; rango: 11-34 meses). La dosis media de metadona es de 155,3 mg/día (DE: 48, rango: 40-275).

Veinte pacientes (64%) eran hombres y 11 mujeres (35,5%). Un paciente se descartó al final del estudio por haber llevado los controles y citas con irregularidad, con lo que definitivamente fueron 30 pacientes, 19 hombres y 11 mujeres.

En cuanto a presencia de enfermedades relacionadas con el consumo de drogas, ninguno presentó tuberculosis (TBC) activa en el momento de iniciar el tratamiento, siendo el 71% (22 pacientes) negativos a Mantoux. Cinco pacientes habían llevado quimioprofilaxis a TBC con an-

terioridad (16,1%), y tres habían dado PPD positivo, pero no habían completado el tratamiento.

Respecto a la serología, 14 pacientes eran positivos a virus de la hepatitis B (VHB) (45,2%), 21 eran positivos a virus de la hepatitis (VHC) (67,7%), y 9 eran positivos para VIH (29,1%), llevando tratamiento antirretrovírico 7 de los 9 pacientes (22,6%). Ningún paciente tomaba otra medicación.

Respecto al consumo de BZP no prescritas («de calle») al inicio del tratamiento, 7 pacientes no consumían (22,6%), 10 consumían alprazolam (32,3%), dos pacientes flunitracepam (6,5%), 6 pacientes alprazolam y flunitracepam (19,4%) y 5 (16,1%) otras BZP. La media en equivalente de diazepam es de 59 mg/día (DE: 50,98; rango: 0-180). Los controles toxicológicos de BZP arrojaron un resultado en el mes anterior al inicio de tratamiento de 29% negativos (9 pacientes).

El consumo de cocaína al inicio de tratamiento fue el siguiente: 8 pacientes consumían más de 2 g/día (25,8), un paciente (3,2%) de 1 a 2 g, 10 pacientes de 0,5 a 1 g (32,3%), 5 pacientes (16,1%) de 0,3 a 0,5 g/día, y 7 una cantidad inferior a 0,3 g/día (22,6%). Quince pacientes admitieron haber consumido cocaína por vía intravenosa, ya sea desde la entrada en PMM (7 pacientes, 22,6%) o hacía menos de 6 meses, 25,8%. Los que nunca la han consumido por vía intravenosa son 8 pacientes (25%).

La incidencia de consumo de cocaína más heroína pretratamiento es la siguiente: 12 pacientes consumían cocaína sin opiáceos en ningún caso (confirmado por controles toxicológicos) y 18 pacientes la consumían junto a opiáceos en mayor o menor grado, siendo los controles toxicológicos positivos a ambas sustancias en un 50% (media) en el mes anterior al inicio de tratamiento.

Durante el primer trimestre se efectuaron una media de 11 controles/paciente a BZP, opiáceos, cocaína y metadona (DE: 2,7), y durante el segundo 12,9 (DE: 3,31). Los controles se realizaron de manera aleatoria.

Un paciente, con dosis de metadona superior a la media, sigue a partir de la segunda semana con dosis de 30 mg de MTZ (cena), y tres continúan con 90 mg/día al cabo de un mes, 60 mg/cena y 30 mg/desayuno, al no conseguir una aceptable calidad del sueño.

La figura 1 nos muestra que de 9 pacientes que consumían más de 2 g/día de cocaína, uno consume dicha cantidad al final del estudio (ningún paciente al inicio del estudio consume cantidades de 1 a 2 g, pasando a dos pacientes al final). De 10 pacientes que consumen de 0,5 a 1 g, 5 la consumen al final; de 5 pacientes que consumen de 0,3 a 0,5 g, 7 consumen esta cantidad al finalizar el tratamiento, mientras que de los 7 pacientes que consumen cantidades inferiores a 0,3 g, 9 consumen dicha cantidad al finalizar el estudio. Siete pacientes cesan su consumo al acabar el tratamiento (23,3%). Observamos pues cómo los que siguen consumiendo cocaína disminuyen la cantidad de consumo/día.

Respecto al cambio en la vía de administración según la cantidad de cocaína al final del tratamiento, 5 pacientes siguen consumiendo cocaína por vía intravenosa (IV),

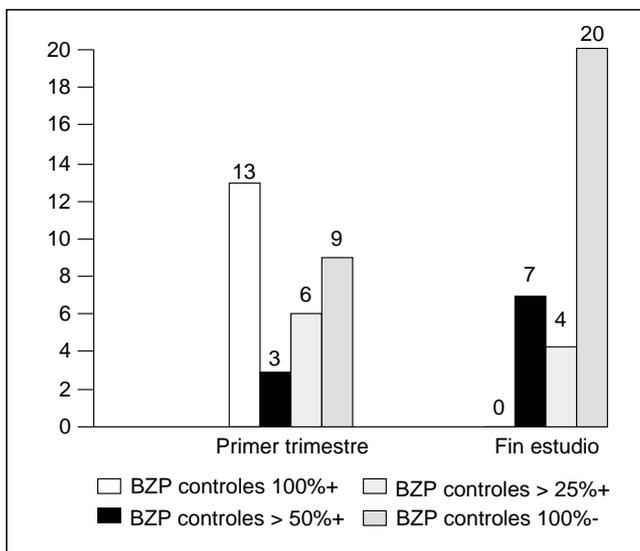


Fig. 2. Evolución del consumo de benzodiacepinas según controles. BZP: benzodiacepina.

3 pacientes cambian de IV a esnifada, y 15 pacientes siguen con vías no IV. Los pacientes que consumen mayor cantidad de cocaína al final del tratamiento lo hacen preferentemente usando la vía intravenosa.

Respecto al consumo de BZP no prescritas se observa que la cantidad de cocaína pre-tratamiento no se relaciona de manera directa con el consumo de BZP no prescritas según controles toxicológicos. Así, de 9 pacientes que consumen más de 2 g/día, dos dan positivo a BZP en todos sus controles, mientras que los 7 pacientes que consumen cantidades inferiores a 0,3 g/día dan positivo a BZP en el 100% de sus controles antes de iniciar el tratamiento.

Si observamos los controles a BZP al final del tratamiento respecto a la cantidad de cocaína basal, en todos los tramos de consumo existe un aumento en los controles negativos a BZP, de tal forma que 20 pacientes dan 100% de los controles negativos a estas sustancias, no

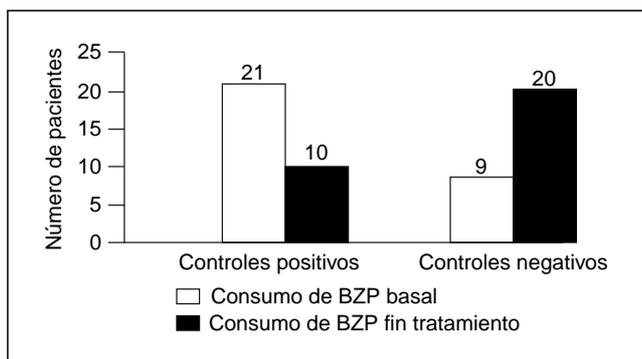


Fig. 3. Número de pacientes con controles negativos a benzodiacepinas al inicio frente al final del tratamiento. BZP: benzodiacepina.

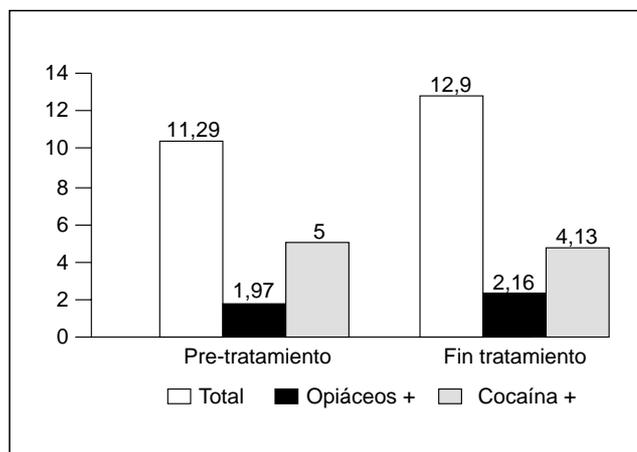


Fig. 4. Controles toxicológicos a opiáceos y cocaína al inicio frente al final del tratamiento.

existiendo ningún caso que dé positivo al 100% de los controles (figs. 2 y 3).

Se observa igualmente que los consumidores de menor cantidad de cocaína son los que dan más controles positivos a BZP. De los 7 pacientes que cesan su consumo de BZP, 6 dan un 100% de sus controles negativos a BZP y uno da un 25% de sus controles negativos, lo que muestra la estrecha relación entre consumo de cocaína y de BZP no prescritas.

En cuanto al consumo de cocaína y opiáceos, de cada 5 controles de media positivos a cocaína en el primer trimestre del estudio, casi dos lo son también a opiáceos; de cada 4, un control es positivo a cocaína al fin del estudio, 2,1 lo son a opiáceos igualmente a pesar de las dosis de metadona medias elevadas (fenómeno del consumo de *speed-ball*) (fig. 4).

La puntuación basal en el test de Hamilton es de 26,23 de media (DE: 11,10; rango: 7-48), siendo a las 6 semanas de 20,13 de media (DE: 9,5; rango: 4-42), y al final del tratamiento de 15,7 de media (DE: 7,66) (fig. 5).

En los ítems de Hamilton, que miden el humor ansioso, la tensión, el insomnio y el humor depresivo se observa la siguiente evolución (puntuación de 0, mínimo o nulo, a 4, máximo):

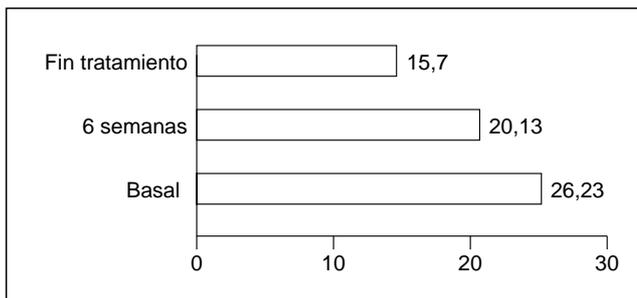


Fig. 5. Evolución de la puntuación en el test de Hamilton (puntuación total).

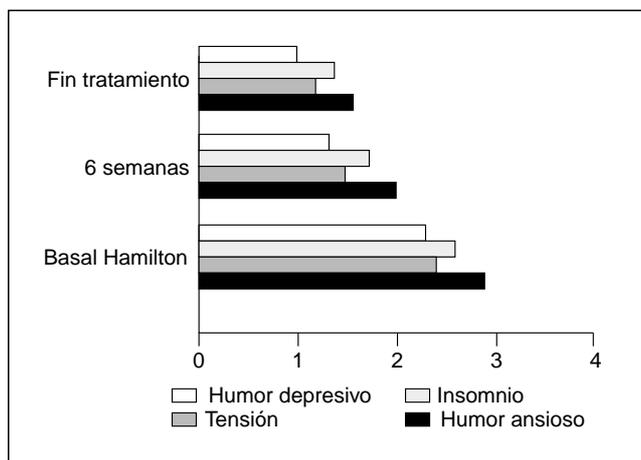


Fig. 6. Evolución de la puntuación en el test de Hamilton en 4 ítems característicos.

1. Humor ansioso, basal: media (2,9), a las 6 semanas (media de 2), fin de tratamiento (media de 1,56).
2. Tensión, basal (media: 2,57), a las 6 semanas (1,5), fin de tratamiento (media: 1,22).
3. Insomnio, basal de 2,73, a las 6 semanas (1,8), fin de tratamiento (1,38).
4. Humor depresivo, basal de 2,4, a las 6 semanas (1,33), fin de tratamiento (1,0) (fig. 6).

Respecto a la escala de cambio autoadministrada, en una escala de 1 (mucho mejor) a 6 (bastante peor), siendo 4 sin cambios, la puntuación media a las dos semanas es de 3,33 (DE: 1,17), a las 4 semanas de 3,22 (DE: 1,34), a las 6 semanas de 3,5 (DE: 1,50) y al final de tratamiento de 3,73 (DE: 1,39).

El nivel de estrés autopercebido (escala de 0, nulo-10 o máximo), es de 7,58 basal (media), de 6,16 a las 6 semanas y de 4,58 al fin de tratamiento.

En una serie de ítems que puntúan síntomas de abstinencia y de *craving* o deseo de consumo de cocaína, siendo la puntuación máxima de 50, la media basal es de 20,43 (DE: 8,55), a las dos semanas de 11,73 (DE: 8,6), a las 4 semanas de 8,78 (DE: 7,04), a las 6 semanas de 9,94 (DE: 4,60) y al final de tratamiento de 8,56 (DE: 4,48).

Respecto a los efectos secundarios del tratamiento con MTZ, 10 pacientes (32,3%) no presentan ninguno apreciable, tres somnolencia excesiva diurna (9,7%) (considerada como «beneficiosa» por los pacientes), 14 pacientes presentan aumento de peso superior al 10% del peso basal (45,2%), y tres (9,7%) un aumento de peso superior al 20% del basal. Teniendo en cuenta las alteraciones pretratamiento producidas por la metadona, ningún paciente presenta alteraciones sexuales. El aumento de peso no puede atribuirse exclusivamente a la MTZ, sino también al cambio de consumo de sustancias, tanto BZP como cocaína. No se presentan efectos secundarios a nivel sexual ni en parámetros bioquímicos.

Si observamos la dosis de MTZ respecto de la cantidad de cocaína pretratamiento, el aumento de la dosis es-

tándar a 90 mg se ha producido en los pacientes que mayor cantidad de cocaína consumían.

Al observar la distribución de los efectos secundarios según la cantidad de cocaína basal, a cualquier cantidad de esta sustancia se produce un aumento de peso del 10%, siendo el resto de los efectos secundarios independiente de dicha cantidad.

CONCLUSIONES

La MTZ se ha mostrado eficaz en la disminución del consumo en pacientes en PMM dependientes a esta sustancia, así como en el abuso de BZP no prescritas. La adherencia al tratamiento ha sido muy buena, sin interferencias en parámetros biológicos ni interacciones farmacológicas en este tipo de pacientes, de elevada edad, con gran prevalencia de enfermedades infectocontagiosas derivadas del consumo de drogas. Los efectos secundarios de la MTZ han resultado considerados como positivos por este tipo de pacientes, lo que creemos ha sido muy importante en el buen cumplimiento del tratamiento.

Se precisan estudios sobre el uso de tratamientos farmacológicos y psicoterapéuticos combinados en PMM respecto a drogas secundarias.

El elevado número de pacientes en PMM con dependencia a cocaína y BZP no prescritas hacen necesario este tipo de estudios.

BIBLIOGRAFÍA

1. American Psychiatric Association. Practice guidelines for the treatment of patients with substance use disorders: alcohol, cocaine, opioids. *Am J Psychiatry*; 152(11):1-59.
2. San L, Arranz B, Ramírez N. Tratamiento Psicofarmacológico de la dependencia a cocaína. *Trastornos Adictivos* 1999;1(1):34-47.
3. Spitz HI, Rosecan J. Cocaine Abuse. *New Directions in treatment and Research*. New York: Brunner/Mazel Inc; 1987.
4. Barthwell A, Gastfriend DR. Treating Multiple Substance Abuse. En: Parrino MW, editor. *Consensus Panel Chair. State methadone Maintenance Program Guidelines*. Rockville: US Department of Health and Human Services; 1992.
5. Grant BF. Comorbidity between DSM-IV drug use disorders and major depression: results of a national survey of adults. *J Subst Abuse* 1995;7(4):481-97.
6. Ross HE, Glaser FB, Germason T. The prevalence of psychiatric disorders in patients with alcohol and other drug problems. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45: 1023-31.
7. Regier DA, Farmer ME, Rae DS, Locke B, Keith SJ. Comorbidity of mental disorders with alcohol and other drug abuse. Results from the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA* 1990;264:2511-8.

8. Chaisson RE, Bacchetti B, Osmond D, Brodie B, Sande MA, Moss AR. Cocaine use and HIV infection in intravenous drug users in San Francisco. *J Am Medl Association* 1989;261:561-5.
9. Busto UE, Romach MK, Sellers EM. Multiple drug use and psychiatric comorbidity in patients admitted to the hospital with severe benzodiazepine dependence. *J Clin Psychopharmacol* 1996;16(11):51-7.
10. Hartel DM, Schoenbaum EE, Selwyn BA, Kline J, Danahy K, Klein RS, et al. Heroin use during methadone maintenance program: the importance of methadone dose and cocaine use. *Am J Public Health* 1995; 85(1):83-8.
11. Kolar AF, Brown BS, Weddington WW, Ball JC. A treatment crisis: Cocaine use by clients in methadone maintenance programs. *Journal of Substance Abuse Treatment* 1990;7:101-7.
12. Davis R, Wilde MI. Mirtazapine: A review of its pharmacology and therapeutic potential in the management of major depression. *CNS Drugs* 1996;5: 389.
13. Schutte AJ, Hansbeek I van, Reimitz O. Onset of action of mirtazapine on depression related symptoms: factor analysis of pooled data «mirtazapine» versus SSRIs. *Eur Neuropsychopharmacol* 2000;10(Suppl 3):S263.
14. Gelenberg AJ, Laukes C, McGahuey C, Okayli G, Moreno F, Zentner L, et al. «Mirtazapine» substitution in SSRI-induced sexual dysfunction. *J Clin Psychiatry* 2000;61:356-60.