

Guías Clínicas **SOCIDROGALCOHOL**  
basadas en la **EVIDENCIA CIENTÍFICA**

# GUÍA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ADICCIÓN A OPIÁCEOS CON BUPRENORFINA/NALOXONA

Julio Bobes  
Miguel Casas  
[Dirección]

Antonio Terán  
[Coordinación]

Dolores Baño Rodrigo  
Eduardo Carreño Rendueles  
Gideoni Fusté Coetzee  
Gregorio Martín Carmona  
Vicente Martínez Pérez  
José Martínez-Raga  
Javier Meana Martínez  
Enriqueta Ochoa Mangano  
Julián Oñate Gómez  
Ricardo Ortega García  
César Pereiro Gómez  
Juan Ramírez López  
Carlos Roncero Alonso  
M<sup>a</sup> del Mar Sánchez Fernández  
Jose Miguel Zoido Ramos

Editado por

**SOCIDROGALCOHOL**  
Sociedad Científica Española  
de Estudios sobre el Alcohol,  
el Abuso de Drogas y las otras Toxicomanías









# **GUÍA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ADICCIÓN A OPIÁCEOS CON BUPRENORFINA/NALOXONA**

Guías Clínicas **SOCIDROGALCOHOL**  
basadas en la **EVIDENCIA CIENTÍFICA**



# GUÍA PARA EL TRATAMIENTO DE LA ADICCIÓN A OPIÁCEOS CON BUPRENORFINA/NALOXONA

Guías Clínicas **SOCIDROGALCOHOL**  
basadas en la **EVIDENCIA CIENTÍFICA**

**Julio Bobes**

**Miguel Casas**

[Dirección]

**Antonio Terán**

[Coordinación]

**Dolores Baño Rodrigo**

**Eduardo Carreño Rendueles**

**Gideoni Fusté Coetzee**

**Gregorio Martín Carmona**

**Vicente Martínez Pérez**

**José Martínez-Raga**

**Javier Meana Martínez**

**Enriqueta Ochoa Mangano**

**Julián Oñate Gómez**

**Ricardo Ortega García**

**César Pereiro Gómez**

**Juan Ramírez López**

**Carlos Roncero Alonso**

**M<sup>a</sup> del Mar Sánchez Fernández**

**Jose Miguel Zoido Ramos**

Editado por

**SOCIDROGALCOHOL**

Sociedad Científica Española  
de Estudios sobre el Alcohol,  
el Abuso de Drogas y las otras Dependencias



## AUTORES:

Dolores Baño Rodrigo

*Centro de Atención Integral a Drogodependientes (CAID). Majadahonda. Madrid.*

Eduardo Carreño Rendueles

*Clínica Médico Psicológica Asturias. Gijón.*

Gideoni Fusté Coetzee

*CAS drogodependencias Vall Hebron. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona*

Gregorio Martín Carmona

*C.T.D. Tetuán "Centro Doctor Santero". Cruz Roja Española. Madrid*

Vicente Martínez Pérez

*Servicio de Salud Mental y Conductas Adictivas. Consejería de Sanidad. Cantabria*

José Martínez-Raga

*Unidad de Conductas Adictivas Departamento de Salud de Gandía, Agencia Valenciana de Salud, Universidad CEU Cardenal Herrera, Valencia.*

Javier Meana Martínez

*Departamento de Farmacología. Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco (Vizcaya) Centro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM).*

Enriqueta Ochoa Mangano

*Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Ramón y Cajal. Madrid*

Julián Oñate Gómez

*Servicio de Drogodependencias, Subdirección General de Salud Mental, Servicio Murciano de Salud. Murcia*

Ricardo Ortega García

*Centro de Salud Mental. Cartagena. Murcia*

César Pereiro Gómez

*Unidad de Hospitalización Psiquiátrica*

*Complejo Hospitalario Arquitecto Marcide-Novoa Santos. Ferrol (La Coruña)*

Juan Ramírez López

*Servicio Provincial Drogodependencias y Adicciones. Huelva*

Carlos Roncero Alonso

*CAS drogodependencias Vall Hebron. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. Universidad Autónoma de Barcelona*

M<sup>a</sup> del Mar Sánchez Fernández

*Unidad de Conductas Adictivas. Servicio de Psiquiatría. Hospital General de Ciudad Real*

Antonio Terán Prieto

*Centro Ambulatorio de Atención a Drogodependencias "San Juan de Dios". Palencia.*

Jose Miguel Zoido Ramos

*C.E.D.E.X "Los Pinos". Badajoz*

EDITA: Socidrogalcohol • TIRADA: 3.000 ejemplares

PORTADA: *Martín Impresores, S.L.*

I.S.B.N.: 978-84-933094-2-8

DEP. LEGAL: V-2049-2010

IMPRIME: MARTIN IMPRESORES, S.L. • Pintor Jover, 1 - 46013 VALENCIA

### **SOCIDROGALCOHOL**

Avda. Vallcarca nº 180, Barcelona

Tel.: 932103854

E-mail: [socidrogalcohol@socidrogalcohol.org](mailto:socidrogalcohol@socidrogalcohol.org)

[www.socidrogalcohol.org](http://www.socidrogalcohol.org)



# Índice

<b>PREÁMBULO</b> .....	9
<b>1. INTRODUCCIÓN, CONCEPTOS BÁSICOS Y GLOSARIO</b> .....	11
<b>2. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS DE LA BUP Y NLX</b> .....	31
2.1 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS DE LA BUPRENORFINA.....	31
2.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS DE LA NALOXONA Y DE LA ASOCIACIÓN BUPRENORFINA/NALOXONA.....	35
2.3 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS DE LA BUPRENORFINA.....	36
<b>3. UTILIDAD DEL TRATAMIENTO COMBINADO BUP/NLX: EFICACIA Y EFECTIVIDAD CLÍNICA.</b> .....	43
3.1 PROGRAMAS DE MANTENIMIENTO.....	43
3.1.1 INTRODUCCIÓN.....	43
3.1.2 EFICACIA DE BUPRENORFINA.....	44
3.1.3 EFICACIA DE BUPRENORFINA/NALOXONA.....	47
3.1.4 POSOLOGÍA.....	49
3.2 PROGRAMAS DE DESINTOXICACIÓN.....	50
3.3 CONCLUSIONES.....	52
<b>4. TOLERABILIDAD Y EFECTOS ADVERSOS DE LA BUP/NLX SUBLINGUAL</b> .....	63
<b>5. PERFIL DE SEGURIDAD DE BUP/NLX</b> .....	75
<b>6. INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS</b> .....	85
6.1 INTRODUCCIÓN.....	85
6.2 PSICOFÁRMACOS: ANTIDEPRESIVOS, BENZODICEPINAS, ANTIPSICÓTICOS, EUTIMIZANTES, ETC .....	87
6.3 FÁRMACOS CONTRA EL VIH Y OTROS ANTIRETROVIRALES .....	90
6.4 AGONISTAS/ ANTAGONISTAS OPIOIDES.....	93

6.5 DROGAS DE ABUSO: ALCOHOL, COCAÍNA, ANFETAMINAS, CANNABIS, ETC.....	96
6.6 MISCELANEA: ANTIBIÓTICOS, ANTIFÚNGICOS, ETC. ....	98
<b>7. INDICACIONES DEL PROGRAMA DE TRATAMIENTO CON BUP/NLX .....</b>	<b>103</b>
<b>8. BUP/NLX EN LA PRÁCTICA CLÍNICA .....</b>	<b>111</b>
<b>9. MANEJO CLÍNICO DEL TRATAMIENTO CON BUP/NLX EN LA ADICCIÓN A OPIOIDES .....</b>	<b>125</b>
9.1 INTRODUCCIÓN.....	125
9.2 ELECCIÓN DE PROGRAMAS DE MANTENIMIENTO CON METADONA VS BUPRENORFINA/NALOXONA. PERFILES DE APLICACIÓN.....	126
9.3 INDUCCIÓN AL TRATAMIENTO CON BUPRENORFINA/NALOXONA DESDE HEROÍNA.....	126
9.4 INDUCCIÓN AL TRATAMIENTO CON BUPRENORFINA/NALOXONA DESDE METADONA.....	129
9.5 TRATAMIENTO CON BUPRENORFINA/NALOXONA DE LA ADICCIÓN A OTROS OPIÁCEOS DIFERENTES A METADONA.....	140
9.6 CONCLUSIONES.....	144
<b>10. ASPECTOS PSICOSOCIALES/CALIDAD DE VIDA.....</b>	<b>147</b>
<b>11. FARMACOECONOMÍA DE BUP/NLX.....</b>	<b>157</b>
<b>12. RESUMEN DE EVIDENCIAS Y RECOMENDACIONES.....</b>	<b>163</b>

# Prólogo

*Prof. Julio Bobes*  
*Prof. Miguel Casas*

Las normas de buena práctica clínica se han introducido progresivamente en todos los campos de las ciencias de la salud. El campo de las adicciones no ha sido ajeno a ello y, Socidrogalcohol, en consecuencia desde hace varios años ha estado muy atento a la formulación de guías clínicas destinadas a facilitar el manejo de los problemas relacionados con los comportamientos de uso y abuso de drogas.

En los últimos treinta años los programas de mantenimiento con agonistas opiáceos en nuestro país se han limitado casi en exclusiva y a excepción de experiencias limitadas con LAAM, buprenorfina y heroína, a los programas de metadona. Sin embargo la realidad en este tiempo ha servido también para comprobar que no todos los pacientes tienen la misma respuesta terapéutica y tolerancia a esta sustancia. La ausencia de otras alternativas ha llevado a los profesionales a desarrollar todo tipo de estrategias y habilidades encaminadas a buscar las respuestas mas eficaces en la resolución de los problemas que día a día plantea la adicción a opiáceos, creando una base de conocimiento que ha permitido afrontar las dificultades derivadas del uso de metadona en mantenimiento. Un ejemplo de ello lo constituye la Guía Clínica en la Adicción a Opiáceos editada por nuestra sociedad en el año 2008.

La aparición recientemente de la asociación buprenorfina/naloxona como una nueva posibilidad terapéutica en el tratamiento de la adicción a opiáceos, abre nuevas expectativas a la vez que dudas y preocupación al tratarse de un opiáceo con características farmacológicas diferentes a la metadona, por tanto , de un manejo diferente y hasta el momento desconocido en nuestra práctica. Con esta realidad se hacía necesario recopilar el conocimiento científico actualizado en una guía clínica que permitiera a los profesionales que trabajan en los servicios de atención a drogodependientes acceder tanto a los contenidos teóricos, como a los aspectos prácticos del tratamiento con el nuevo fármaco.

SOCIDROGALCOHOL, Sociedad Científica Española de estudios sobre el Alcohol, el Alcoholismo y las otras Toxicomanías, con mas de cuarenta años de dedicación al trabajo con los problemas relacionados con las adicciones, ha recopilado a través de un amplio grupo de profesionales con experiencia contrastada en este campo, coordinados por el Dr. Antonio Terán, los datos científicos y evidencias de esta nueva oferta terapéutica. Se cumple así con uno de los objetivos de nuestra sociedad como es el apoyar el avance en los

programas de dispensación con agonistas sustitutivos de opiáceos recogido tanto en el Pacto por la Sanidad iniciado en septiembre de 2008 como en la Estrategia Nacional sobre Drogas 2009-2016.

Las recomendaciones que parten de esta Guía Clínica no obligan a los profesionales a proceder del modo establecido en su práctica clínica convencional. Es decir, no se trata de pautas obligatorias en el tratamiento del adicto a opiáceos, sino que pretende ser una ayuda y orientación a la toma de decisiones clínicas basadas en las evidencias y en la experiencia, que tienen el apoyo de una Sociedad Científica Profesional, como es SOCIDROGALCOHOL.

# 1. Introducción, conceptos básicos y glosario

*Prof. Javier Meana Martínez*

La asociación de buprenorfina y naloxona representa una aproximación original al uso terapéutico de un fármaco opiáceo como buprenorfina, tratando de soslayar uno de los efectos adversos más típico de los opiáceos, la capacidad de generar conductas de autoadministración.

La asociación es una demostración de cómo el conocimiento de las propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas de ambos fármacos opiáceos puede ponerse al servicio de una necesidad terapéutica y sanitaria.

Previamente a la descripción de las propiedades farmacológicas y terapéuticas de la asociación de buprenorfina con naloxona, resulta conveniente establecer el significado de una serie de términos y conceptos que serán manejados de manera habitual a lo largo de los capítulos de este texto.

## ¿OPIÁCEO U OPIOIDE?

El organismo oficial que establece la terminología de fármacos y sus dianas es la Unión Internacional de Farmacología Básica y Clínica (IUPHAR). Este organismo internacional ([www.iuphar.org](http://www.iuphar.org)) establece que se debe restringir el término opiáceo a aquellos fármacos derivados del jugo de la adormidera o *Papaver somniferum* denominado opio. Entre estos productos se incluye la morfina, la codeína, derivados semisintéticos de los anteriores tales como la heroína y los derivados de otro alcaloide presente en la adormidera denominado tebaína, del que pueden obtenerse algunos compuestos semisintéticos como la buprenorfina o la naloxona. También se acepta denominar como opiáceos a aquellos productos de origen sintético cuyas propiedades farmacológicas coinciden con las de los anteriores, por ejemplo, la metadona.

El término opioide se reserva para los péptidos de origen endógeno como las encefalinas, las endomorfina y la beta-endorfina. Por extensión, se habla también de péptidos opioides cuando nos encontramos ante fármacos sintéticos, de estructura opioide, normalmente utilizados en investigación preclínica, y que poseen actividad farmacológica similar a la de los péptidos opioides endógenos y de los opiáceos. Un ejemplo de este grupo de péptidos opioides sintéticos podría ser la encefalina denominada DAMGO.

Los receptores biológicos que reconocen los péptidos opioides y los fármacos opiáceos han de ser denominados receptores opioides. Por lo tanto, el término receptores opiáceos es incorrecto.

### ¿RECEPTORES OPIOIDES “MU” ( $\mu$ ) O RECEPTORES $OP_3$ ?

La terminología más clásica de los receptores opioides ha sido la de mu ( $\mu$ ), delta ( $\delta$ ) y kappa ( $\kappa$ ) usando nomenclatura griega. El denominado receptor sigma ( $\sigma$ ) no pertenece en la actualidad a la familia de los receptores opioides al no tratarse de un receptor acoplado a proteínas G (familia para la que también se utiliza el término de receptores de siete segmentos transmembrana). El denominado receptor epsilon ( $\epsilon$ ) no ha sido aceptado como tal por la comunidad científica al no haberse clonado hasta ahora. Por otro lado, se ha descrito y clonado un nuevo receptor opioide, insensible a naloxona y que se denomina NOP o ORL-1 (opioid receptor-like) cuyo ligando endógeno sería la nociceptina u orfanina Q/N.

En 1996, la IUPHAR propuso denominar  $OP_3$ ,  $OP_1$  y  $OP_2$  a los receptores opioides mu, kappa y delta, respectivamente. Esta nueva nomenclatura no llegó a asentarse en la comunidad científica y en 1999, la IUPHAR se retractó de su decisión previa, aceptando como válidas las denominaciones basadas en la nomenclatura griega.

Conviene reseñar que en la actualidad, cuando las búsquedas vía PubMed forman parte de la actividad habitual de los profesionales, puede encontrarse con frecuencia el término “micro opioid receptor” en inglés. Ello no significa la existencia de un receptor opioide de tamaño diminuto sino que la letra griega “mu” ha sido interpretada incorrectamente por los correctores de texto como símbolo de “micro”.

En terminología científica, se recomienda utilizar el término completo de “receptor opioide mu (o kappa, o delta)” evitando el uso del término coloquial “receptor mu (o kappa, o delta)”.

### **AGONISTAS, ANTAGONISTAS, AGONISTAS PARCIALES, AGONISTAS COMPLETOS, AGONISTAS / ANTAGONISTAS Y AGONISTAS INVERSOS.**

El concepto farmacológico de agonista define aquel producto cuyas propiedades sobre una diana farmacológica, normalmente un receptor, generan una respuesta funcional. El reconocimiento entre el agonista y el receptor es muy específico, basado en la gran afinidad de unión físico-química entre el fármaco (una molécula endógena o un producto químico) y la diana (el receptor, normalmente una proteína). El encaje del agonista en el receptor es tan específico que simula, como se ha dicho en muchas ocasiones, el ajuste de una llave en su cerradura. La interacción entre agonista y receptor genera un cambio con-

formacional en la proteína receptora que hace que esta interactúe con otras proteínas, iniciando cascadas de señalización y apertura de canales. Es decir, la llave introducida en la cerradura ha logrado modificar el mecanismo de cierre y permite la apertura.

Un fármaco antagonista reconoce también con alta afinidad a un receptor, y por tanto, se ajusta finamente dentro de la estructura proteica del receptor, pero no es capaz de generar cambios estructurales en el mismo como para que se inicien vías de señalización. La llave se ha introducido en la cerradura pero no es capaz de mover el cierre. Es más, mientras el antagonista esté fijado al receptor, impedirá que otro fármaco se una al mismo y por lo tanto, estará bloqueando la posibilidad de que un agonista ponga en marcha funciones celulares de señalización. La llave introducida en la cerradura no funciona y, simultáneamente, impide el uso de otra llave que podría ser eficaz.

Un agonista parcial es un fármaco con las propiedades características de un agonista pero que no es capaz de generar todo el potencial de señalización posible en ese sistema. En condiciones estándar, el máximo potencial de actividad farmacológica suele corresponder a los agonistas endógenos (neurotransmisores, hormonas, etc.). Cuando se sintetizan fármacos que remedan, y alcanzan hasta el máximo, una actividad biológica de manera similar al producto endógeno, hablamos de agonistas completos. Cuando un agonista, normalmente un fármaco de origen exógeno, no es capaz de presentar la eficacia que presenta el agonista endógeno en un sistema biológico, se le denomina agonista parcial. Los fármacos agonistas parciales presentan gran interés terapéutico y ejemplos representativos pueden ser los fármacos beta adrenérgicos que presentan actividad simpaticomimética intrínseca, el antipsicótico aripiprazol o el opiáceo buprenorfina.

Puede clasificarse a la buprenorfina como un agonista parcial de los receptores opioides  $\mu$  o como un agonista / antagonista mixto de receptores opioides  $\mu$  y  $\kappa$ . La definición como agonista parcial resulta mas informativa y útil para entender sus usos terapéuticos.

En ocasiones, los fármacos pueden presentar afinidad por más de un receptor. Suele hablarse en este caso de fármacos duales. Si la afinidad por uno de los receptores le genera propiedades como agonista pero la afinidad por algún otro receptor le confiere propiedades como antagonista, estamos ante un fármaco mixto denominado agonista / antagonista. En el caso de los fármacos opiáceos, algunos de ellos pueden presentar simultáneamente afinidad por el receptor opioide  $\mu$  y por el receptor opioide  $\kappa$ , comportándose como agonistas del primero y antagonistas del segundo. Un ejemplo prototípico de agonista / antagonista mixto es la buprenorfina, cuya afinidad por el receptor

opioide kappa es superior a la, ya intensa de por sí, que presenta por el receptor opioide mu. Por lo tanto, de acuerdo a lo descrito hasta aquí, buprenorfina es un fármaco agonista parcial de los receptores opioides mu y también un agonista / antagonista mixto de receptores opioides mu / kappa. Además, la buprenorfina presenta afinidad por el receptor ORL-1.

El uso terapéutico que actualmente se le da a buprenorfina está basado en sus propiedades farmacológicas como agonista parcial, no ofreciendo relevancia clínica su actividad kappa. Por este motivo, es más frecuente, y sobre todo más informativo, referirse a la buprenorfina como un fármaco agonista opioide mu. Puede encontrarse en diferentes textos a la buprenorfina dentro del grupo de fármacos opiáceos agonistas / antagonistas mixtos; incluirla en este grupo, aunque no resulta incorrecto, resulta escasamente informativo para entender sus usos terapéuticos.

La naloxona presenta afinidad por los tres tipos de receptores opioides y se comporta sobre los tres con propiedades como antagonista.

En los últimos años, se ha descrito la propiedad de algunos fármacos para reducir la señalización basal dependiente de receptores. Es decir, estos fármacos reconocerían el receptor con gran afinidad y si este estuviera “pre-acoplado” a algún tipo de señal celular, generando actividad biológica, no la incrementarían como lo haría un agonista, sino que la disminuirían. Estos fármacos se han denominado agonistas inversos y tienen un futuro prometedor en patologías donde se ha descrito una hiperactividad intrínseca de receptores, denominada actividad constitutiva, sin que ello sea consecuencia de niveles circulantes del transmisor elevados (por ejemplo, mutaciones de receptores hormonales que generan alteraciones endocrinológicas caracterizadas por hiperactividad, insuficiencia cardíaca donde se ha encontrado actividad constitutiva de los adrenoceptores beta, tratamientos prolongados con ciertos fármacos que inducen una supersensibilidad de los receptores, etc.).

## **POTENCIA Y EFICACIA DE UN AGONISTA ¿SON LA MISMA PROPIEDAD? EL EFECTO TECHO.**

El efecto de un fármaco acostumbra a ser dosis o concentración dependiente. El incremento del efecto no es directamente proporcional a la dosis administrada sino que sigue un patrón hiperbólico. En Farmacología se acostumbra a representar la dosis o la concentración en escala logarítmica, de tal forma que la curva hiperbólica se transforma en una curva sigmoidea, muy representativa de la relación dosis – efecto. En la figura 1 pueden observarse varias curvas dosis – efecto típicas.



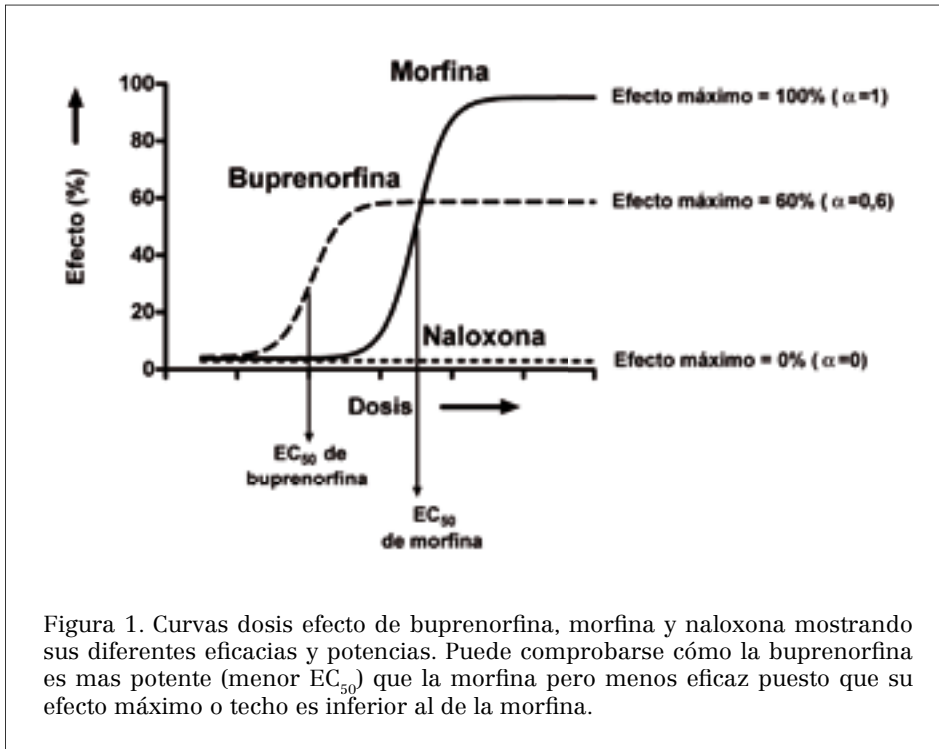


Figura 1. Curvas dosis efecto de buprenorfina, morfina y naloxona mostrando sus diferentes eficacias y potencias. Puede comprobarse cómo la buprenorfina es mas potente (menor  $EC_{50}$ ) que la morfina pero menos eficaz puesto que su efecto máximo o techo es inferior al de la morfina.

El efecto máximo alcanzable por un fármaco para cada una de sus acciones biológicas viene determinado por la asíntota vinculada a las dosis más elevadas. Llega un momento en el que un incremento de dosis no conlleva un incremento de efecto. Estamos, por lo tanto, ante un efecto techo. La magnitud que mide la intensidad de este efecto techo se denomina eficacia. La eficacia es un parámetro que puede compararse entre fármacos. Por ejemplo, se puede valorar si el techo alcanzado por la buprenorfina en actividad analgésica es similar al alcanzado por la morfina (figura 1). La cuantificación puede hacerse de manera porcentual, denominando 100% al techo alcanzado por el fármaco más eficaz. En el presente ejemplo, la buprenorfina es menos eficaz que la morfina en potencial analgésico. La eficacia suele expresarse también como actividad intrínseca y en ocasiones, se cuantifica en unidades denominadas alfa ( $\alpha$ ) cuya escala va de 0 (nula eficacia) a 1 (máxima eficacia). La eficacia es la propiedad farmacológica que determina si un fármaco es agonista completo, agonista parcial o antagonista. Cuando un fármaco como la morfina o un transmisor endógeno es capaz de alcanzar un efecto máximo no superable por otros fármacos, se asume que es un agonista completo. Un agonista parcial, como la buprenorfina poseerá menor eficacia, al presentar un efecto máximo, es decir un techo, más bajo que el de la morfina. Puede deducirse que los fármacos antagonistas, al no poseer efecto, tienen

un efecto techo de valor 0; es decir, su curva dosis – efecto es plana. El efecto techo de la buprenorfina se alcanza a dosis alrededor de 16 mg administrados en solución por vía sublingual<sup>(1)</sup>, lo que se corresponde aproximadamente a 24 mg de los comprimidos para administración sublingual<sup>(2)</sup>. Por lo tanto, la dosis de 24 mg de buprenorfina no debiera ser superada<sup>(3)</sup>. El efecto techo característico de los agonistas parciales, impide en ocasiones lograr eficacias terapéuticas opioides elevadas, por ejemplo en analgesia, pero a su vez representa también un límite de seguridad frente a acciones farmacológicas opioides de carácter indeseable como la depresión respiratoria.

Conviene hacer notar que la dosis a la que se alcanza el efecto techo de cada fármaco es una característica intrínseca de cada uno. Frente a la eficacia cuya intensidad se mide en el eje de ordenadas, las dosis se miden en el eje de abscisas. Dicho de otra forma, hay fármacos cuyo techo se alcanza con dosis muy bajas mientras que otros pueden poseer mas eficacia pero para alcanzarla precisar de dosis mas elevadas, incluso desde el inicio de la aparición de efectos. Esta propiedad, representada por el nivel alcanzado en el eje de abscisas es lo que se denomina potencia. En Farmacología, la magnitud potencia suele medirse a través del parámetro  $EC_{50}$  o concentración que provoca el 50% de los efectos. La buprenorfina es un ejemplo típico de fármaco más potente que la morfina, aunque su eficacia sea menor. Por lo tanto, las dosis de buprenorfina necesarias para obtener efectos farmacológicos antes de llegar a su techo, son bastante menores que las necesarias para obtener similares efectos con morfina (figura 1). Desde el punto de vista terapéutico, la potencia de un fármaco posee menor interés que la eficacia ya que lo único que representa es la dosis a la que el correspondiente fármaco debe ser utilizado. Uno de los fundamentos moleculares mas importantes que determina la potencia de un fármaco es la afinidad de ese fármaco por el correspondiente receptor. Un fármaco muy afín por el receptor presentará elevada potencia. La afinidad suele medirse como la concentración del fármaco necesaria para ocupar el 50% de los receptores y se denomina constante de disociación ( $K_D$ ). Puede observarse que esta característica es independiente de la capacidad para poner en marcha mas o menos acciones celulares, es decir, es independiente de la eficacia o de su efecto techo. De hecho, pueden existir fármacos muy potentes (elevada afinidad por su receptor) pero incapaces de generar función (eficacia o efecto techo nulo), es decir, se trataría de fármacos antagonistas.

Un agonista parcial como buprenorfina posee un efecto techo en su eficacia opioide mu inferior al techo de agonistas completos como metadona o morfina.

La potencia y la eficacia de un fármaco son dos propiedades independientes. De hecho, buprenorfina es un fármaco potente con una eficacia inferior a otros agonistas completos del receptor opioide mu.

Las dosis intravenosas de buprenorfina que producen de manera aguda similar analgesia a morfina, usada por la misma vía de administración, son 25 a 40 veces menores; es decir, la buprenorfina es muy superior en potencia analgésica, y otros efectos opioides, a la morfina. Se ha estimado que la magnitud del efecto farmacológico inducido por altas dosis de buprenorfina es comparable al de 60 mg de metadona por vía oral o 30 mg de morfina por vía parenteral<sup>(1)</sup>, lo que indica que el efecto techo no es un obstáculo para obtener eficacia terapéutica de naturaleza opioide, aunque a la morfina o la metadona les quede mas recorrido de dosis hasta llegar a sus respectivos efectos techo, lo que resulta de interés cuando se va generando tolerancia a los opiáceos.

Desde el punto de vista de la potencia, el hecho de que buprenorfina sea un fármaco muy potente, es decir, con elevada afinidad por el receptor opioide mu, supone que a la hora de desplazarlo de este receptor por un antagonista como la naloxona, las dosis necesarias sean elevadas. Así, revertir una intoxicación por buprenorfina puede precisar del orden de 10 a 35 mg de naloxona por vía endovenosa<sup>(4, 5)</sup>. De la misma forma, las dosis de naloxona requeridas para precipitar un síndrome de abstinencia en sujetos en mantenimiento con buprenorfina son diez veces superiores a las que precipitan similar situación en pacientes mantenidos con 30 mg de metadona oral o 30 mg de morfina subcutánea<sup>(1)</sup>.

La potencia de un fármaco hace referencia a la afinidad con la que se fija al receptor, impidiendo las acciones de otros fármacos. Así, la gran potencia de buprenorfina hace que revertir una intoxicación por buprenorfina puede precisar del orden de 10 a 35 mg de naloxona por vía endovenosa. De la misma forma, las dosis de naloxona requeridas para precipitar un síndrome de abstinencia en sujetos en mantenimiento con buprenorfina son diez veces superiores a las que precipitan similar situación en pacientes mantenidos con 30 mg de metadona oral o 30 mg de morfina subcutánea.

## ASOCIACIÓN DE AGONISTAS COMPLETOS, AGONISTAS PARCIALES Y ANTAGONISTAS. EL BLOQUEO OPIOIDE.

Cuando dos fármacos diferentes son administrados simultáneamente y presentan afinidad por el mismo receptor, el predominio de uno u otro sobre la respuesta biológica dependerá de dos factores: a) la dosis o concentración a la que se administran y b) la potencia de cada uno de ellos (su afinidad o tendencia a fijarse) sobre ese receptor. Es natural pensar que el fármaco que presente mas afinidad por el receptor será el que presente mas probabilidad de unirse al mismo pero también la concentración a la que se sitúe cada uno de los fármacos determinará cuál de los dos posee mas probabilidad de unirse a ese receptor. Cuantas más moléculas existan en el medio, mas probabilidades tienen de unirse al receptor. Este principio de probabilidad de encuentro entre fármaco y receptor marca las consecuencias funcionales de la asociación e interacción entre un fármaco agonista, sea completo o parcial, con un fármaco antagonista o bien la asociación e interacción entre un fármaco agonista completo con un fármaco agonista parcial. En definitiva, la interacción fármaco – receptor se rige por una ley fundamental de la Química como es la ley de acción de masas.

Así, tras la administración de un agonista en presencia de un antagonista, la curva representativa de la relación dosis - efecto del agonista se desplazará hacia la derecha (figura 2) Por ello, se hará preciso elevar las dosis del agonista para conseguir similar efecto al obtenido en ausencia del antagonista. El antagonista estará bloqueando la fijación del agonista al receptor pero llegará un momento en el que el incremento de moléculas de agonista hará mas probable su llegada hasta el receptor, a pesar de la existencia del antagonista en el medio. Se habla de antagonismo competitivo porque se establece una competición entre el agonista, por ejemplo la morfina, con el antagonista, por ejemplo la naloxona, en el intento de llegar hasta el receptor opioide mu. En la práctica, sabemos que el efecto de antagonistas del receptor opioide mu puede ser remontado con agonistas como morfina a través de un incremento de la dosis. El desplazamiento de la curva dosis - efecto hacia la derecha, será mayor cuanto mayor sea la dosis de antagonista administrada. Por esta razón, con una dosis suficientemente alta de naloxona, resulta imposible remontar su efecto con morfina, o por lo menos, elevar la curva lo suficiente como para obtener un efecto evidente. Harían falta bastantes gramos, más que miligramos, de morfina para obtener efecto opioide, y en esas escalas, el límite de solubilidad de la morfina se ha perdido. En la práctica, resulta imposible.

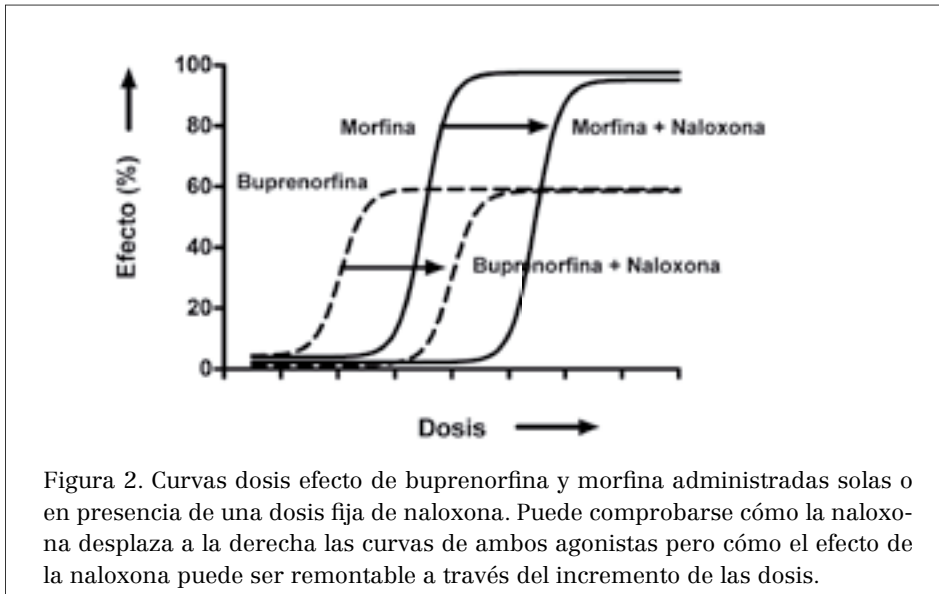


Figura 2. Curvas dosis efecto de buprenorfina y morfina administradas solas o en presencia de una dosis fija de naloxona. Puede comprobarse cómo la naloxona desplaza a la derecha las curvas de ambos agonistas pero cómo el efecto de la naloxona puede ser remontable a través del incremento de las dosis.

Cuando se trata de un agonista parcial, la situación es similar. La curva del agonista parcial, por ejemplo la buprenorfina, se desplazará a la derecha y lo hará en mas intensidad, cuanto mayor sea la dosis administrada del antagonista, por ejemplo naloxona (figura 2). Existen datos publicados<sup>(6)</sup> que demuestran cómo la buprenorfina en sujetos no adictos produce efectos opioides de manera dosis dependiente en un rango de dosis bajas (0,4 a 0,8 mg intramuscular) y cómo estos efectos son atenuados parcialmente en presencia de naloxona parenteral (0,4 a 0,8 mg intramuscular), siendo el grado de atenuación dependiente de la dosis de naloxona.

Un agonista parcial administrado por sí solo o en presencia de dosis bajas de un agonista completo potenciará los efectos farmacológicos de este. Sin embargo, en presencia de dosis mas elevadas del agonista completo, la misma dosis del agonista parcial compite por el acceso a los receptores, comportándose en la práctica como un antagonista.

¿Cómo influye la potencia de un agonista o de un agonista parcial en este fenómeno de desplazamiento a la derecha de las curvas en presencia de un antagonista? Puede deducirse que cuanto más potente sea un agonista, completo o parcial, las dosis necesarias del antagonista para bloquear sus efectos y desplazar su curva a la derecha habrá de ser mas elevadas. El antagonista deberá incrementar su número de moléculas de manera importante hasta conseguir superar la gran afinidad del agonista por el receptor diana sobre el que actúan ambos. Por ejemplo, las dosis necesarias de naloxona para desplazar la buprenorfina de los receptores opioides mu en sujetos dependientes, inducien-

do abstinencia, son aproximadamente diez veces superiores a las necesarias para desplazar la metadona del mismo receptor<sup>(1)</sup>.

Cuando los fármacos asociados son un agonista parcial y un agonista completo, las consecuencias finales van a ser dependientes de las dosis. A una dosis fija del agonista parcial, el efecto de dosis bajas del agonista completo se verá potenciado de manera sinérgica y este efecto tendrá un techo, el del agonista parcial. Se podrá observar un efecto farmacológico que estará totalmente vinculado a la presencia del agonista parcial (figura 3). Cuando las dosis del agonista completo se incrementen, la presencia del agonista parcial fijado al receptor y ejerciendo una eficacia limitada obstaculiza la aparición completa de los efectos esperables; es decir, el agonista parcial se está comportando como un antagonista (figura 3). Por lo tanto, a dosis bajas de un agonista como la morfina, la buprenorfina presenta efectos opioides y estos efectos, se incrementarán con las dosis de buprenorfina hasta llegar a su techo. El primer trayecto de la curva dosis-respuesta a la morfina incrementará sus niveles basales. Sin embargo, si comenzamos a elevar las dosis de morfina, comprobaremos cómo a partir de un cierto punto, la curva se desplaza a la derecha, obligando a utilizar dosis elevadas de morfina para obtener similares efectos (figura 3).



Figura 3. Curvas dosis efecto de morfina administrada sola o en presencia de dos diferentes dosis fijas de buprenorfina, una con efecto del 40% aproximadamente y la otra con efecto máximo. Puede comprobarse cómo la buprenorfina potencia los efectos de la morfina cuando este agonista completo es administrado a dosis bajas (eleva el efecto basal) pero antagoniza los efectos de morfina cuando esta es administrada a dosis elevadas (desplazamiento a la derecha de la curva). El comportamiento en uno u otro sentido es, por lo tanto, dependiente de la dosis de morfina y la potenciación basal nunca puede superar el techo de la buprenorfina. Este comportamiento dual es característico de los agonistas parciales. Las dosis de buprenorfina solo determinan el mayor o menor efecto basal de partida y el mayor o menor desplazamiento a la derecha de las curvas de morfina. No existe, por lo tanto, unas dosis de buprenorfina que se comporten como agonista y otras como antagonista; todas ellas tienen el efecto dual.

Visto el mismo fenómeno de otra forma, si tras una dosis elevada de un agonista completo como morfina administramos dosis progresivas de un agonista parcial como buprenorfina, el efecto máximo irá decreciendo hasta el techo del agonista parcial; es decir, iremos obteniendo un progresivo desplazamiento de la morfina desde el receptor inducido por la buprenorfina, disminuyendo la eficacia de la morfina hasta los niveles propios de la buprenorfina (figura 4).

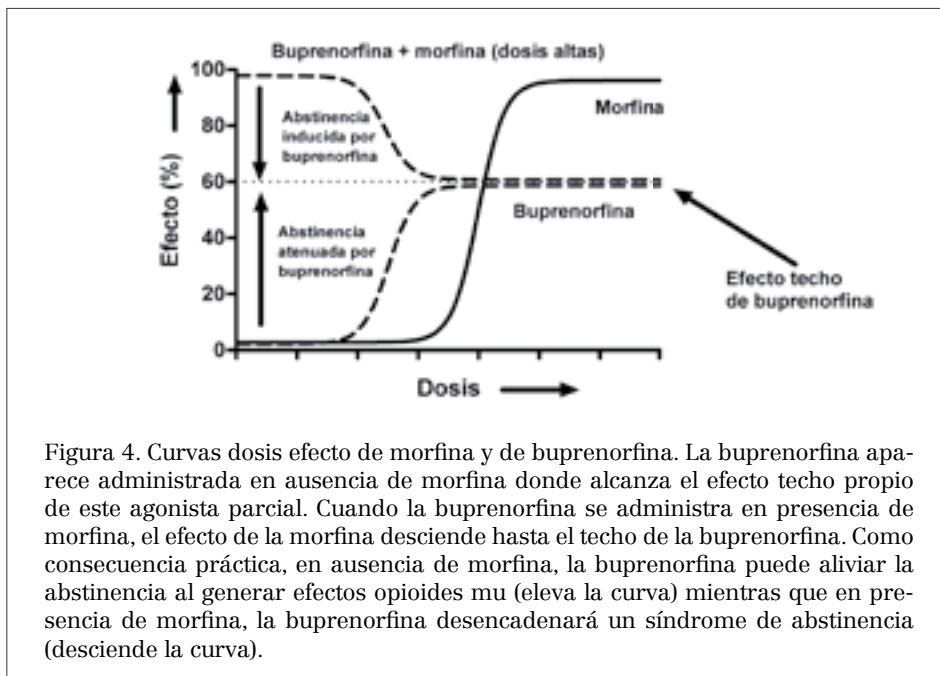


Figura 4. Curvas dosis efecto de morfina y de buprenorfina. La buprenorfina aparece administrada en ausencia de morfina donde alcanza el efecto techo propio de este agonista parcial. Cuando la buprenorfina se administra en presencia de morfina, el efecto de la morfina desciende hasta el techo de la buprenorfina. Como consecuencia práctica, en ausencia de morfina, la buprenorfina puede aliviar la abstinencia al generar efectos opioides mu (eleva la curva) mientras que en presencia de morfina, la buprenorfina desencadenará un síndrome de abstinencia (desciende la curva).

Las consecuencias terapéuticas de estas asociaciones son trascendentales en el campo del uso de opiáceos. La buprenorfina, en ausencia de otro opiáceo o cuando los niveles plasmáticos de estos son muy bajos, puede sustituir su actividad y lograr, por ejemplo, potencial analgésico o impedir la aparición de un síndrome de abstinencia florido<sup>(7)</sup>. Por tanto, la buprenorfina posee propiedades farmacológicas de interés para impedir la aparición de síntomas en la desintoxicación de opiáceos y también en los programas de mantenimiento.

Por el contrario, en situaciones de presencia de opiáceos en el organismo, por ejemplo heroína o metadona a las dosis habitualmente utilizadas, la buprenorfina se comportará como un antagonista y desplazará de los receptores opioides mu a estos agonistas completos, desencadenando la aparición de un síndrome de abstinencia. A este efecto antagonista de los agonistas parciales cuando están en presencia de agonistas completos se le ha denominado “bloqueo opioide” y también, de manera errónea “tolerancia cruzada” porque se

interpreta que el agonista parcial atenúa (genera tolerancia) los efectos opioides del agonista completo. Sin embargo, el concepto de tolerancia cruzada en Farmacología está asociado a la administración crónica de un fármaco, lo que induce tolerancia a los efectos de ese fármaco y de otros que actúen a través del mismo receptor. El bloqueo opioide es probablemente un fenómeno de competición farmacológica de la buprenorfina (antagonismo competitivo) actuando de manera aguda desde la primera dosis y por tanto, antes de la instauración del fenómeno de la tolerancia a otros opioides como la heroína o la metadona.

Curiosamente y a diferencia del de “bloqueo opioide”, el término erróneo de “tolerancia cruzada” asociado a buprenorfina deja entrever otra de las propiedades de la asociación e interacción entre un fármaco agonista parcial con un fármaco agonista completo; esta propiedad es la capacidad de la heroína u otros opiáceos para remontar el bloqueo opioide de buprenorfina a través de una elevación de las dosis. Por ejemplo, el bloqueo ejercido por la buprenorfina sobre la autoadministración de 12,5 mg de heroína es remontable con dosis mas elevadas de heroína (25 mg)<sup>(8)</sup>.

En usuarios habituales de opiáceos, la buprenorfina, en ausencia de otro opiáceos o cuando los niveles plasmáticos de estos son muy bajos, puede sustituir su actividad e impedir la aparición de un síndrome de abstinencia florido. Por tanto, la buprenorfina posee propiedades farmacológicas de interés para impedir la aparición de síntomas en la desintoxicación de opiáceos y también en los programas de mantenimiento. Por el contrario, en situaciones de presencia de opiáceos en el organismo, por ejemplo heroína o metadona a las dosis habitualmente utilizadas, la buprenorfina se comportará como un antagonista y desplazará de los receptores opioides mu a estos agonistas completos, desencadenando la aparición de un síndrome de abstinencia.

En este contexto, un error habitual es la pretensión de definir una determinada dosis de buprenorfina por debajo de la cual este fármaco se comportaría como agonista y por encima de la misma como antagonista. De los razonamientos previos (figura 3) puede deducirse que no es la dosis de buprenorfina la que determina su comportamiento farmacológico sino la dosis del opiáceo sobreañadido. Podría llegarse a definir una dosis de heroína o metadona por encima de la cual y a un tiempo dado, la buprenorfina administrada concomitantemente generaría efectos antagonistas mientras que por debajo de esa dosis, potenciaría los efectos opioides. La buprenorfina siempre tenderá a su propio efecto techo, subiendo la actividad opioide si esta es baja o bajándola si es elevada por la presencia de agonistas completos (figura 3). Bien distinto es el hecho de que sea necesaria una dosis suficiente de buprenorfina para desplazar las curvas de heroína/morfina hacia la derecha tanto como para transformarlas en la práctica en no remontables a través de la elevación de la dosis del agonista completo. Los datos parecen indicar que se precisan dosis



sublinguales de 16 mg/día de buprenorfina en solución (24 mg en comprimidos por vía sublingual) para ejercer un bloqueo opioide no remontable<sup>(9)</sup>.

## **TOLERANCIA Y NEUROADAPTACIÓN.**

Se entiende como tolerancia farmacológica al fenómeno surgido tras la administración repetida de un fármaco y que consiste en la disminución de su eficacia o de su potencia. En la práctica, representa que una determinada dosis genera progresivamente menos efecto o, dicho de otra forma, son necesarias dosis mas elevadas para obtener similar efecto al inicial.

La tolerancia representa una adaptación celular a la convivencia con un agente extraño como es un agonista, tratando de evitar el exceso de actividad generado por el mismo. Desde el punto de vista molecular existe una tolerancia de base farmacocinética (inducción enzimática del metabolismo) y una tolerancia de base farmacodinámica (adaptación de receptores y de la señalización celular acoplada a los mismos). En el caso de los fármacos opiáceos se conoce la existencia de una tolerancia, de naturaleza farmacodinámica, que afecta a algunas de sus acciones (analgesia, sedación, depresión respiratoria, euforia, etc.) pero no a otras (miosis, enlentecimiento de la motilidad intestinal). Dado que son fundamentalmente las acciones vinculadas al sistema nervioso central las que sufren el fenómeno de la tolerancia tras la administración crónica de opiáceos, se ha denominado a este fenómeno de corte farmacodinámico como neuroadaptación. La tolerancia a los opiáceos o neuroadaptación es un fenómeno cruzado ya que inducido por uno cualquiera de ellos, afecta a todos los fármacos que actúan a través del mismo receptor opioide  $\mu$ , responsable de las acciones de los opiáceos. Se conocen bastantes aspectos moleculares de la adaptación celular del sistema nervioso central al uso crónico de opiáceos pero los mecanismos son variables entre regiones cerebrales. Las consecuencias de esta neuroadaptación se expresan biológicamente tras la retirada espontánea del agonista opiáceo o tras la administración de un antagonista, generando el cuadro denominado abstinencia física. El criterio clínico de dependencia exige la presencia de tolerancia tras el uso repetido de un fármaco susceptible de abuso y abstinencia tras su retirada. De la misma manera que un opiáceo genera tolerancia cruzada a otros fármacos de la misma familia, el síndrome de abstinencia provocado por la retirada de uno de ellos, puede ser aliviado con la administración de cualquier otro agonista opiáceo.

Si se evalúa la curva dosis – respuesta a un agonista opiáceo tras la instauración de tolerancia se comprobará que se ha desplazado a la derecha de forma paralela; es decir se logra obtener el mismo efecto máximo o techo pero para ello se hace necesaria la administración de dosis mas elevadas. El proceso de neuroadaptación ha inducido, por lo tanto, una pérdida de potencia aparente en todos los agonistas de ese receptor.

Se denomina neuroadaptación al proceso de desarrollo de tolerancia en el sistema nervioso. La tolerancia o neuroadaptación es un fenómeno cruzado entre opiáceos y que, inducido por uno cualquiera de ellos, afecta a todos los que actúan a través del mismo receptor opioide mu. Las consecuencias de esta neuroadaptación se expresan biológicamente tras la retirada espontánea del agonista opiáceo o tras la administración de un antagonista, generando el cuadro denominado abstinencia física.

La administración repetida de buprenorfina genera procesos de neuroadaptación tal y como se ha visto en su uso como analgésico. Como consecuencia, se ha descrito la existencia de un síndrome de abstinencia tras la retirada brusca de la buprenorfina o tras la administración de un antagonista opiáceo a un sujeto bajo tratamiento prolongado con buprenorfina<sup>(1)</sup>. Sin embargo, dado el carácter de agonista parcial, la neuroadaptación inducida por buprenorfina es posiblemente de menor entidad, lo que supone la aparición de un síndrome de abstinencia de intensidad moderada tras su retirada abrupta<sup>(9, 10)</sup>.

## **BIODISPONIBILIDAD. LA VÍA SUBLINGUAL.**

Para que un fármaco pueda absorberse en el tubo digestivo debe poseer propiedades liposolubles que le permitan atravesar las membranas biológicas. Esta liposolubilidad facilita también el acceso al sistema nervioso central, diana anatómica de todas las sustancias susceptibles de abuso. Sin embargo, la absorción intestinal en el tubo digestivo no es garantía de que el fármaco llegue por vía vascular hasta el lugar de acción. La absorción por vía intestinal lleva, a través de la vena porta, los fármacos absorbidos hasta el hígado antes de llegar a la circulación sistémica. Si la capacidad metabólica de los enzimas presentes en la pared intestinal y en el hígado es elevada para el fármaco en cuestión, posiblemente solo una pequeña fracción de la administrada llegará al sistema cava y de ahí tras pasar por los pulmones, a la circulación sistémica. Se denominada a este efecto “fenómeno de primer paso”. A fin de cuantificar la absorción intestinal y el efecto de primer paso, se ha definido la biodisponibilidad como la relación entre las dosis que llegan a la circulación sistémica y las dosis administradas. Diversos agonistas y antagonistas opiáceos tales como la morfina o la naloxona poseen una baja biodisponibilidad. En el caso de la morfina, esta baja biodisponibilidad es además muy variable, estimada entre un 15% y un 64%, y suele soslayarse en el tratamiento del dolor crónico administrando dosis elevadas por vía oral, lo que sobrepasa el potencial metabolizador del hígado y permite alcanzar finalmente unos niveles plasmáticos en rango terapéutico. Obviamente, la administración por vía parenteral representa un biodisponibilidad del 100%.

El metabolismo intestinal y hepático puede evitarse a través de la absorción en la mucosa oral. En concreto, a nivel sublingual puede obtenerse una importante absorción debido a la presencia del plexo venoso sublingual, que representa una superficie de absorción amplia. Este plexo venoso desemboca en el tronco tiro-lingüo facial y desde él, a través de la vena yugular interna, en la vena cava superior, evitando el paso directo por el hígado. Esta vía de absorción resulta, por tanto, de gran interés para aquellos fármacos con un fenómeno de primer paso muy elevado.

La buprenorfina posee una biodisponibilidad muy baja por vía oral, inferior al 20%. Sin embargo, al tratarse de un fármaco muy liposoluble puede administrarse por vía sublingual, lo que incrementa la biodisponibilidad hasta valores del 30 al 55% <sup>(11)</sup>.

La naloxona presenta una escasa biodisponibilidad por vía sublingual, estimada en un 10% cuando se administra como solución<sup>(11)</sup>. En la práctica, esta baja biodisponibilidad por vía sublingual, aún menor por vía oral (5-10%), hace de la vía parenteral la única eficaz para el uso terapéutico de naloxona. Por lo tanto, una presentación farmacéutica para administración por vía sublingual que incluya buprenorfina y naloxona, puede garantizar la absorción de dosis eficaces del agonista opiáceo buprenorfina minimizando el efecto antagonista de naloxona. Sin embargo, si esa preparación se desvía al consumo por vía parenteral, la naloxona bloquearía, al menos parcialmente, las acciones de la buprenorfina. Dada la elevada afinidad de la buprenorfina por el receptor opiáceo mu y la escasa, pero no nula, absorción de naloxona por vía sublingual, ha sido preciso estimar la proporción de dosis buprenorfina:naloxona mas adecuada para los objetivos terapéuticos perseguidos con esta asociación.

La buprenorfina posee una biodisponibilidad muy baja por vía oral, inferior al 20%. Sin embargo, al tratarse de un fármaco muy liposoluble puede administrarse por vía sublingual, lo que incrementa la biodisponibilidad hasta valores del 30 al 55%.

La naloxona presenta una escasa biodisponibilidad por vía sublingual, estimada en un 10% cuando se administra como solución. En la práctica, esta baja biodisponibilidad por vía sublingual hace de la vía parenteral la única eficaz para el uso terapéutico de naloxona. Por lo tanto, una presentación farmacéutica para administración por vía sublingual que incluya buprenorfina y naloxona, puede garantizar la absorción de dosis eficaces del agonista opiáceo buprenorfina minimizando el efecto antagonista de naloxona.

## SEMIVIDA PLASMÁTICA Y SUS ERRORES. EL VOLUMEN DE DISTRIBUCIÓN.

La duración de efectos de los fármacos es muy variable por lo que es necesario establecer un patrón que ayude a compararlos y, sobre todo, determine la frecuencia a la que deben ser administradas sus dosis. Basado en la relación existente, aunque no siempre sea así, entre los niveles plasmáticos y el efecto farmacológico, se ha definido una magnitud que permite establecer ese patrón. Se denomina semivida plasmática al tiempo necesario para que un fármaco disminuya sus niveles plasmáticos a la mitad ( $t_{1/2}$ ). Es muy frecuente utilizar el término “vida media” pero este concepto puede dar lugar a malas interpretaciones. La semivida plasmática no es el promedio poblacional de la vida de un fármaco en plasma hasta su desaparición. Tampoco es la mitad del tiempo utilizado por un fármaco hasta su eliminación del organismo; de hecho este periodo suele ser entre 2 y 2,5 semividas plasmáticas porque la desaparición de un fármaco del organismo no sigue, salvo excepciones, patrones lineales sino exponenciales.

La semivida plasmática ayuda a determinar la frecuencia a la que deben ser administrados los fármacos cuando no se utilizan sistemas de perfusión continua. La administración crónica de fármacos precisa del equivalente a cinco semividas plasmáticas para estabilizar sus concentraciones, independientemente de la dosis que se utilice. La administración de dosis elevadas precisará también de cinco semividas plasmáticas para obtener concentraciones plasmáticas estables que, eso sí, serán mas elevadas.

En los fármacos con semivida plasmática elevada, como es el caso de la buprenorfina que presenta un valor  $t_{1/2}$  entre 32 y 37 horas, se recurre a incrementar la primera dosis, normalmente al doble, con el fin de acortar el periodo necesario (las cinco semividas) para alcanzar el equilibrio estable de las concentraciones plasmáticas. Esta estrategia se denomina efecto bolo porque es muy utilizada en administración parenteral. Por ejemplo, la ficha técnica de Suboxone® señala que la dosis inicial recomendada es uno o dos comprimidos sublinguales de 2 mg / 0,5 mg y que se puede administrar uno o dos comprimidos adiciones de la misma preparación en el día uno<sup>(3)</sup>.

A partir de la determinación de la concentración plasmática en una situación de equilibrio y conociendo la dosis administrada y la biodisponibilidad, podemos calcular el volumen teórico en el que ha quedado disuelto un fármaco. El cálculo se basa en la relación entre dosis, volumen y concentración; es decir sería similar a calcular el volumen de una piscina conociendo previamente la cantidad de un colorante añadido y la concentración que ha alcanzado una vez disuelto de manera homogénea. Este volumen teórico se denomina volumen de distribución. Si el cálculo del volumen teórico nos ofrece cifras que superan el 70% del peso del individuo (porcentaje aproximado de componente acuoso de un individuo estándar), hemos de deducir que el fármaco se ha acumulado en algún reservorio, descendiendo los niveles plasmáticos por debajo de los

valores teóricamente esperados para ese peso (o volumen) del sujeto y esa dosis de fármaco. Un motivo habitual de valores de volumen de distribución muy superiores al 70% del peso de un sujeto es la acumulación en tejido graso. La buprenorfina, dadas sus propiedades de gran liposolubilidad se acumula en tejido graso, determinando volúmenes de distribución entre 188 y 335 litros tras administración endovenosa<sup>(11)</sup>.

La acumulación de un fármaco en tejido graso puede tener, en ocasiones interés terapéutico. El tejido graso se transforma en un sistema de liberación retardada, que prolonga la semivida plasmática, permitiendo incrementar el intervalo temporal entre dosis y, en última instancia, facilitando el cumplimiento terapéutico. Por otro lado, en aquellos fármacos cuya retirada genera síndrome de abstinencia, la lenta eliminación desde el tejido graso permite retrasar y atenuar la aparición espontánea de este síndrome tras la retirada del fármaco. La retirada brusca de buprenorfina desencadena un síndrome de abstinencia de intensidad moderada (dado su efecto techo y su lenta eliminación), de aparición tardía entre el tercero y quinto día tras la retirada y que se prolonga durante semanas<sup>(1, 5)</sup>.

La acumulación de un fármaco en tejido graso puede tener, en ocasiones interés terapéutico. El tejido graso se transforma en un sistema de liberación retardada, que prolonga la semivida plasmática, permitiendo incrementar el intervalo temporal entre dosis y, en última instancia, facilitando el cumplimiento terapéutico. La buprenorfina, dadas sus propiedades de gran liposolubilidad se acumula en tejido graso, determinando volúmenes de distribución entre 188 y 335 litros tras administración endovenosa.

### **LA SEMIVIDA PLASMÁTICA NO DEPENDE DE LA AFINIDAD DEL FÁRMACO POR EL RECEPTOR. CONFUSIÓN ENTRE FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA.**

Otro error reflejado con cierta frecuencia en comentarios referidos a buprenorfina es la afirmación de que la buprenorfina posee una semivida plasmática prolongada debido a su alta afinidad por el receptor opioide  $\mu$ . Este razonamiento mezcla conceptos farmacocinéticos y farmacodinámicos diferentes, generando una explicación errónea a un fenómeno real, que posee otra explicación. Conviene tener siempre presente que la fracción de un fármaco unida al receptor representa una parte muy pequeña en relación a la concentración total del mismo fármaco presente en ese medio. Por tanto, un “aparente secuestro” de moléculas de buprenorfina por los receptores opioides  $\mu$  apenas repercute sobre las concentraciones totales del fármaco en el sistema nervioso central y otros tejidos. Este “aparente y prolongado secuestro” no representa un factor que prolongue la presencia de buprenorfina en el organismo al

impedir su eliminación biliar o renal. Si esto fuera así, en las situaciones de administración aguda de buprenorfina con objetivos analgésicos, donde las dosis son muy bajas, la semivida plasmática debiera ser también larga y sin embargo, se mueve en parámetros de dos a tres horas. En realidad, la gran afinidad de buprenorfina por el receptor opioide mu supone que una fracción importante de estos receptores esté ocupada incluso con concentraciones en el medio celular muy bajas, inferiores a 1 ng/ml<sup>(12)</sup>. Por lo tanto, una vez administrada la buprenorfina a las dosis habituales en procesos de dependencia a opiáceos, el tiempo que precisa para disminuir los niveles plasmáticos hasta cifras por debajo del umbral de actuación sobre el receptor es muy prolongado porque ese umbral es muy bajo. De una manera muy aproximada, conociendo que la afinidad (valor  $K_D$  o concentración que ocupa el 50% de los receptores) de la buprenorfina por el receptor opioide mu es 0,6 nM<sup>(13)</sup> y su peso molecular es alrededor de 500, podemos estimar que una concentración de 300 ng/l o 0,3 ng/ml de buprenorfina en el medio donde se sitúan los receptores es suficiente para mantener ocupados el 50% de los mismos. Esta cifra es bastante inferior a los valores de niveles plasmáticos estables descritos para buprenorfina en situaciones de tratamiento crónico para dependencia de opiáceos (9) por lo que se garantiza una ocupación del receptor durante un tiempo bastante prolongado. Por lo tanto, farmacocinética y farmacodinamia juegan en esta ocasión a favor de la utilidad en el uso de buprenorfina pero lo hacen de manera independiente.

## *Referencias bibliográficas*

1. Walsh SL, Eissenberg T. The clinical pharmacology of buprenorphine: extrapolating from the laboratory to the clinic. *Drug Alcohol Depend* 2003; 70: S13-S27.
2. Compton P, Ling W, Moody D, Chiang N. Pharmacokinetics, bioavailability and opioid effects of liquid versus tablet buprenorphine. *Drug Alcohol Depend* 2006; 82: 25-31.
3. Suboxone® (buprenorfina/naloxona). Ficha técnica. Julio 07/2; 2007.
4. Kosten TR, Cristal JH, Charney DS, Price LH, Morgan CH, Kleber HD. Opioid antagonist challenges in buprenorphine maintained patients. *Drug Alcohol Depend* 1990; 25: 73-8.
5. Lintzeris N, Clark N, Muhleisen P, Ritter A, Ali R, Bell J et al. Clinical guidelines: buprenorphine treatment of heroin dependence. Australia: Commonwealth Department of Health and Age Care; 2001.
6. Weinhold LL, Preston KL, Farré M, Liebson IA, Bigelow GE. Buprenorphine alone and in combination with naloxone in non-dependent humans. *Drug Alcohol Depend* 1992; 30: 263-74.
7. Mendelson J, Jones RT, Fernandez I, Welm S, Melby AK, Baggott MJ. Buprenorphine and naloxone interactions in opiate-dependent volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1996; 60: 105-14.
8. Comer SD, Collins ED, Fischman MW. Buprenorphine sublingual tablets: effects on IV heroin self-administration by humans. *Psychopharmacology* 2001; 154: 28-37.
9. González-Saiz F, Álvarez FJ. Aspectos farmacológicos de los programas de tratamiento con buprenorfina-naloxona. *Trastornos Adictivos* 2008; 10: 1-16.
10. San L, Camí J, Fernández T, Olle JM, Peri JM, Torrens M. Assessment and management of opioid withdrawal symptoms in buprenorphine-dependent subjects. *Br J Addict* 1992; 87: 55-62.
11. Elkader A, Sproule B. Buprenorphine. Clinical pharmacokinetics in the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 661-80.
12. Greenwald M, Johanson C-E, Bueller J, Chang Y, Moody DE, Kilbourn M et al. Buprenorphine duration of action: mu-opioid receptor availability and pharmacokinetic and behavioral indices. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 101-10.
13. Flórez J. Fármacos analgésicos opioides. En: Flórez J. *Farmacología Humana*, 5ª edición, pp. 523-42, Elsevier Masson; 2008.





## 2. Características farmacológicas de la Buprenorfina y la Naloxona

*Prof. Javier Meana Martínez*

La buprenorfina es un derivado semisintético del alcaloide opiáceo tebaína, presente en el opio o jugo de la Adormidera (*Papaver somniferum*). En la actualidad, la buprenorfina se obtiene de la paja (tallos y cabezas secas de las amapolas trituradas) de una variante de Adormidera con alto contenido en tebaína (*Papaver bracteatum*), producida fundamentalmente en Australia y Francia.

La buprenorfina se presenta comercialmente en España para su uso como analgésico en comprimidos sublinguales de 0,2 mg y solución inyectable de 0,3 mg en 1 ml (Buprex®). Para el tratamiento de pacientes con dependencia a opiáceos está aprobada la formulación de comprimidos sublinguales de 2 y 8 mg de buprenorfina (Subutex®). La asociación de buprenorfina y naloxona en formulaciones como comprimidos de 2 mg de buprenorfina mas 0,5 mg de naloxona o de 8 mg de buprenorfina mas 2 mg de naloxona está también autorizada en España (Suboxone®).

Existen otras presentaciones comerciales de buprenorfina en parches transdérmicos de 20, 30 y 40 mg para ser utilizados durante cuatro días con objetivos analgésicos.

La naloxona es un derivado sintético con cierta analogía estructural con el alcaloide opiáceo mas conocido, la morfina.

Las presentaciones de naloxona tienen como indicación el diagnóstico y tratamiento de las sobredosis por opiáceos y son ampollas de 0,4 mg disueltos en 1 ml para uso por vía parenteral.

### 2.1. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS DE LA BUPRENORFINA.

Al tratarse la buprenorfina de un fármaco muy potente, los niveles plasmáticos necesarios para alcanzar eficacia terapéutica son muy bajos, en ocasiones por debajo de 1 ng/ml. Esto ha supuesto en el pasado una dificultad técnica sobreañadida en la determinación analítica de buprenorfina en fluidos biológicos, y representa, todavía hoy, una fuente de variabilidad cuando se consulta en la literatura el valor de ciertos parámetros farmacocinéticos. Sin embargo, en la actualidad, los niveles de buprenorfina son técnicamente mejor detectados y deben tomarse como mas fiables aquellos valores farmacocinéticos.

cos provenientes de estudios donde los límites de detección técnica estén muy por debajo de los rangos de concentración habituales para la buprenorfina.

La buprenorfina presenta por vía oral una escasa biodisponibilidad (inferior al 20%), secundaria al importante fenómeno de primer paso producido en el hígado y en la mucosa intestinal, lugares ambos donde se expresan enzimas capaces de metabolizar el fármaco. Sin embargo, por vía sublingual, la biodisponibilidad de buprenorfina se mueve en valores del 30% al 55%<sup>(1)</sup> al evitar el metabolismo de primer paso. Muchos de los ensayos clínicos con buprenorfina se han desarrollado utilizando una solución líquida, conteniendo un 30-40% de alcohol, para vía sublingual. Diversos estudios demuestran que la biodisponibilidad de los comprimidos de buprenorfina para uso sublingual es aproximadamente el 70% de la biodisponibilidad de la solución líquida, o dicho de otra forma, la formulación líquida presenta una absorción aproximadamente 50% superior respecto a la formulación en comprimidos<sup>(2, 3)</sup>. La formulación en comprimidos presenta ventajas sobre la solución líquida en cuanto a estabilidad del producto, facilidad para el almacenamiento y distribución y comodidad en la administración. El comprimido debe mantenerse bajo la lengua hasta su completa disolución, y deben impartirse instrucciones para evitar sea chupado o ingerido. Si son necesarios varios comprimidos, se recomienda la colocación de estos bajo la lengua de manera conjunta. Otras presentaciones de buprenorfina tales como los parches transdérmicos no permiten alcanzar concentraciones plasmáticas del fármaco suficientes para obtener eficacia en el tratamiento de la dependencia a opiáceos y sus indicaciones quedan limitadas al ámbito del tratamiento del dolor<sup>(4)</sup>.

La buprenorfina presenta por vía oral una escasa biodisponibilidad secundaria al importante fenómeno de primer paso producido en el hígado y en la mucosa intestinal. Sin embargo, por vía sublingual, la biodisponibilidad de buprenorfina se mueve en valores del 30% al 55% al evitar el metabolismo de primer paso.

El pico de absorción de buprenorfina se alcanza entre una y dos horas tras la toma, cuando esta se realiza de manera crónica, observándose ya efectos a los treinta minutos<sup>(5, 6)</sup>. Tras una dosis única, el pico de absorción es mas variable con un rango que va desde los treinta minutos hasta las tres horas y media<sup>(1, 7)</sup>. El motivo parece ser la existencia de un reservorio en la mucosa oral sublingual, que acumula buprenorfina y que, en tratamiento crónico, ayuda a prolongar su semivida plasmática.

La buprenorfina es muy liposoluble por lo que se distribuye rápidamente a los tejidos, presentando un volumen de distribución estimado entre 188 y 335 litros por vía endovenosa. El volumen de distribución por vía sublingual es posiblemente superior. La buprenorfina se fija a las proteínas plasmáticas en un 96% sin que esto sea fuente de interacciones. Alcanza rápidamente niveles

en los tejidos muy vascularizados como cerebro e hígado y pasa mas lenta y progresivamente a la grasa corporal, donde genera un reservorio debido a su alta liposolubilidad. Este paso genera una primera caída de los niveles plasmáticos que ofrece un valor de semivida de distribución estimado entre dos y cinco horas. Las concentraciones plasmáticas en equilibrio estable (cuando la administración compensa la eliminación) tras administración mantenida a 8 y 16 mg/día son de aproximadamente 0,8 ng/ml y 1,7 ng/ml, respectivamente<sup>(3, 4, 7)</sup>. Se ha demostrado que niveles plasmáticos conjuntos de buprenorfina y norbuprenorfina en el rango de 0,7 – 1 ng/ml son suficientes para suprimir el síndrome de abstinencia en sujetos adictos a opiáceos<sup>(7)</sup>. Se precisan aproximadamente ocho días para alcanzar concentraciones plasmáticas de buprenorfina en equilibrio estable entre administración y eliminación<sup>(8)</sup>. Este periodo puede ser acortado mediante la administración de una dosis “bolo”, consistente en duplicar la primera dosis.

Se precisan aproximadamente ocho días para alcanzar concentraciones plasmáticas de buprenorfina en equilibrio.

La buprenorfina se metaboliza parcialmente en las paredes intestinales y en el hígado en dos pasos. Inicialmente sufre una N-desalquilación (fase I) a norbuprenorfina y posteriormente sufre una glucoronoconjugación (fase II). La norbuprenorfina es un metabolito activo que presenta un 20% de la actividad de buprenorfina. Aunque su eliminación es mas lenta que la de buprenorfina, no parece jugar un papel importante en el tratamiento de la dependencia a opiáceos. El sistema enzimático de fase I encargado del metabolismo intestinal y hepático de la buprenorfina es el isoenzima del citocromo P450 denominado CYP3A4. Este sistema metabólico es susceptible de inhibición y de inducción por diferentes fármacos y otras sustancias. El CYP3A4 no presenta polimorfismos genéticos que determinen fenotipos clínicos de metabolizadores lentos o rápidos. Esto significa que el metabolismo de la buprenorfina no se ve afectado por la existencia de variabilidad farmacogenética interindividual o interétnica.

La eliminación de buprenorfina y norbuprenorfina se realiza hasta en un 30% por orina en las formas glucoronoconjugadas, siendo el restante 70% eliminado por heces. Es probable que las formas glucoronoconjugadas sufran circulación entero-hepática por hidrólisis a cargo de la flora intestinal tras la eliminación del fármaco conjugado por vía biliar. La presencia de buprenorfina y norbuprenorfina en orina no establece reacciones cruzadas con otros opiáceos, por lo que no enmascara ni contamina las determinaciones toxicológicas destinadas a controlar el uso indebido de los mismos.

La semivida plasmática global ( $t_{1/2}$ ) de buprenorfina se estima para la vía sublingual entre 32 y 37 horas. Esta semivida plasmática es la suma de varios

factores como son a) el aclaramiento hepático y renal cuya velocidad es mas rápida y justifica los valores  $t_{1/2}$  de dos, tres y hasta cinco horas observados tras administración endovenosa; b) el secuestro en tejido adiposo debido a la liposolubilidad del fármaco y que prolonga la  $t_{1/2}$  cuando el tratamiento es mantenido; c) la existencia de un reservorio en la mucosa oral al usar la vía sublingual; d) la circulación entero-hepática que reabsorbe parte de la fracción eliminada por vía biliar, prolongando su presencia en plasma. Así, se ha propuesto que la buprenorfina exhibe un modelo de distribución tricompartmental<sup>(2)</sup> con la presencia de reservorios depot que prolongan su semivida plasmática media hasta los valores arriba señalados de 32 a 37 horas aproximadamente.

La semivida plasmática global de buprenorfina se estima para la vía sublingual entre 32 y 37 horas. Esta semivida plasmática es la suma de varios factores como son: a) el aclaramiento hepático y renal; b) el secuestro en tejido adiposo; c) la existencia de un reservorio en la mucosa oral y d) la circulación entero-hepática del fármaco.

Como consecuencia de todo lo anterior, los efectos farmacológicos de buprenorfina persisten hasta 12 horas con dosis bajas (menores de 4 mg) y se prolongan hasta 48 - 72 horas con dosis mas elevadas (16 mg o más)<sup>(5, 6)</sup>, permitiendo la administración de dosis unitarias diarias e incluso, en días alternos. Sin embargo, el mantenimiento de sujetos adictos a opiáceos requiere de unos niveles plasmáticos mínimos cuyo umbral se alcanza unas 28 horas tras la última toma de buprenorfina (16 mg); por debajo de esos niveles, el nivel de ocupación de receptores opioides mu no es lo suficientemente elevado como para contrarrestar la abstinencia espontánea<sup>(6)</sup>.

La parcial eliminación por vía renal de buprenorfina (30% de la dosis absorbida) hace que no se requiera ajuste de dosis en situaciones de insuficiencia renal, salvo que esta sea grave (aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min)<sup>(9)</sup>. En situaciones de insuficiencia hepática debe vigilarse la dosificación de buprenorfina al depender su eliminación de metabolismo hepático, desaconsejándose el uso de este agonista opioide en situaciones de insuficiencia hepática grave.

Los efectos farmacológicos de buprenorfina persisten hasta 12 horas con dosis bajas (menores de 4 mg) y se prolongan hasta 48 - 72 horas con dosis mas elevadas (16 mg o más), permitiendo la administración de dosis unitarias diarias e incluso, en días alternos.

En situaciones de insuficiencia hepática debe vigilarse la dosificación de buprenorfina al depender su eliminación de metabolismo hepático, desaconsejándose el uso de este agonista opiáceo en situaciones de insuficiencia hepática grave.

## 2.2. PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS DE LA NALOXONA Y DE LA ASOCIACIÓN BUPRENORFINA/NALOXONA.

La naloxona presenta por vía oral una biodisponibilidad entre el 5% y el 10% y por vía sublingual de un 10%<sup>(10)</sup>. En la práctica esto supone que la vía parenteral es la única terapéuticamente útil para la naloxona y permite asociarla a buprenorfina sublingual para evitar la autoadministración endovenosa de la asociación buprenorfina mas naloxona.

Tras su administración parenteral, la naloxona llega rápidamente al sistema nervioso central y al hígado, redistribuyéndose rápidamente dado que su volumen de distribución puede superar al de la buprenorfina. Se metaboliza en hígado por N-deslaquilación y sobre todo, por glucoronoconjugación. En la práctica, dada la redistribución y su metabolismo, la semivida plasmática ( $t_{1/2}$ ) de la naloxona tras administración aguda parenteral es muy corta, entre 60 y 90 minutos<sup>(11)</sup>. No hay datos sobre los valores de  $t_{1/2}$  correspondientes a una administración prolongada de naloxona, al no existir indicación terapéutica para ese patrón de uso; previsiblemente serán muy superiores. Deberá tenerse en cuenta la absorción de cantidades mínimas de naloxona y su posible acumulación en tejidos grasos durante el tratamiento prolongado porque podría ser fuente de problemas en situaciones especiales; por ejemplo, en recién nacidos de madres en tratamiento con la asociación buprenorfina mas naloxona, el sistema de metabolismo no está adecuadamente maduro como para eliminar la naloxona acumulada en sus tejidos durante el periodo gestacional cuando estaba bajo dependencia metabólica de la madre. En esas condiciones, existe un riesgo potencial de toxicidad por naloxona, provocando en el neonato, por ejemplo, distress respiratorio agudo.

El potencial de abuso de buprenorfina por vía parenteral y la limitada pero no nula absorción sublingual de naloxona, han obligado a buscar una relación equilibrada de dosis sublingual entre buprenorfina y naloxona. Una dosis excesivamente baja de naloxona no lograría bloquear los efectos opioides de la buprenorfina, caso de ser utilizada la asociación por vía parenteral. Una dosis excesiva de naloxona sublingual podría llevar a una absorción de suficiente cantidad de fármaco como para bloquear las acciones de buprenorfina y generar un síndrome de abstinencia. Los estudios han demostrado que una ratio de 4:1 para buprenorfina/naloxona representa la más adecuada para los objetivos de la asociación<sup>(12)</sup>.

La adición de naloxona no genera interacciones que puedan reducir la biodisponibilidad o la eliminación de la buprenorfina. Incluso se ha descrito que los comprimidos que combinan buprenorfina mas naloxona podrían mejorar algo la bisonibilidad de la buprenorfina en relación a las formulaciones de este agonista opiáceo administrado en solitario<sup>(10)</sup>.

La baja biodisponibilidad de la buprenorfina representa un factor de protección frente a las intoxicaciones accidentales en niños, provocadas habitualmente por ingesta oral de comprimidos y soluciones.

La baja biodisponibilidad de la buprenorfina representa un factor de protección frente a las intoxicaciones accidentales en niños, provocadas habitualmente por ingesta oral de comprimidos y soluciones.

### 2.3. PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS DE LA BUPRENORFINA.

La buprenorfina es un agonista parcial de los receptores opioides  $\mu$ , sobre los que presenta una alta afinidad (valores de  $K_D=0,6$  nM; concentración necesaria para ocupar el 50% de los receptores)<sup>(13)</sup>. Igualmente, la buprenorfina presenta propiedades como antagonista de los receptores opioides kappa (valores de  $K_D=2$  nM), por lo que en ocasiones se le clasifica como un fármaco opiáceo agonista / antagonista mixto. La afinidad sobre el receptor kappa no tiene interés clínico para su utilización en la dependencia a opiáceos y tampoco está claro su interés en la utilización clínica de la buprenorfina como analgésico.

La buprenorfina presenta también afinidad por el receptor ORL-1 (opioid receptor like-1) cuyo ligando endógeno es la nociceptina u orfanina Q/N<sup>(14)</sup>.

Las propiedades de buprenorfina como agonista parcial de los receptores opioides  $\mu$  son las responsables de su eficacia en el tratamiento de la dependencia a opiáceos e indican que este fármaco posee una eficacia inferior al de opiáceos agonistas completos tales como morfina o metadona. Ello implica la presencia de un efecto techo mas precoz para la buprenorfina. El efecto techo ofrece un límite de dosis para las acciones farmacológicas y se sabe que por encima de 24 mg sublinguales de buprenorfina en comprimidos no se incrementan los efectos subjetivos (sedación, euforia, deseo de droga) ni objetivos (disminución de la frecuencia respiratoria) típicos de los opiáceos<sup>(11)</sup>. Ello no significa que la buprenorfina carezca de suficiente eficacia como para ser utilizada con objetivos terapéuticos. Se ha calculado que la magnitud del efecto farmacológico en el tratamiento de la dependencia a

opiáceos inducido por las dosis mas altas de buprenorfina es comparable al de 60 mg de metadona por vía oral o 30 mg de morfina por vía parenteral<sup>(11)</sup>. Es decir, a estas dosis de buprenorfina existe suficiente actividad agonista opioide y, como consecuencia, el potencial de abuso y de dependencia de la buprenorfina es evidente. Sin embargo, el efecto techo determina una mayor seguridad de buprenorfina frente a efectos adversos como la capacidad para inducir depresión respiratoria. Igualmente, la tolerancia y el síndrome de abstinencia por retirada de buprenorfina serán de menor intensidad, entre otros factores, porque el techo de efecto es menor al de opiáceos agonistas completos como morfina o metadona.

El efecto techo ofrece un límite de dosis para las acciones farmacológicas y se sabe que por encima de 24 mg sublinguales de buprenorfina en comprimidos no se incrementan los efectos subjetivos (sedación, euforia, deseo de droga) ni objetivos (disminución de la frecuencia respiratoria) típicos de los opiáceos. Ello no significa que la buprenorfina carezca de suficiente eficacia como para ser utilizada con objetivos terapéuticos. Se ha calculado que la magnitud del efecto farmacológico en el tratamiento de la dependencia a opiáceos inducido por las dosis mas altas de buprenorfina es comparable al de 60 mg de metadona por vía oral o 30 mg de morfina por vía parenteral. Sin embargo, el efecto techo determina una mayor seguridad de buprenorfina frente a efectos adversos como la capacidad para inducir depresión respiratoria.

Se menciona profusamente en la literatura científica que la curva dosis – efecto de la buprenorfina presenta en animales una forma de campana o de “U” invertida, en lugar de la habitual forma sigmoide. Debe reseñarse la inexistencia de estudios clínicos que hayan demostrado este comportamiento en humanos<sup>(11)</sup> por lo que no debiera otorgarse, de momento, demasiada importancia a este fenómeno. Es posible que la propiedad de la buprenorfina como agonista del nuevo receptor opioide ORL-1 sea responsable de este fenómeno. La estimulación del receptor ORL-1 bloquea ciertas acciones analgésicas de la morfina por lo que se trataría de un receptor mediador de acciones nociceptoras<sup>(14)</sup>. De cara a potenciales futuras indicaciones de buprenorfina, diversos estudios en animales de experimentación han demostrado que la estimulación del receptor ORL-1 disminuye los niveles de dopamina en el núcleo accumbens, efecto opuesto al ejercido por la mayor parte de las drogas de abuso, y reduce el efecto reforzador de la cocaína<sup>(15)</sup>. La posibilidad de que la buprenorfina u otros agonistas del receptor ORL-1 puedan jugar un papel en la deshabituación de cocaína queda así abierta.

**Tabla I. Efectos farmacológicos de los agonistas del receptor opioide mu**

Sedación, estupor, sueño
Euforia, placer, sensación de bienestar
Analgesia
Depresión respiratoria central
Inhibición del reflejo tusígeno
Miosis
Tolerancia y dependencia
Náuseas y vómitos
Inhibición de la liberación de GnRH
Estimulación de la liberación de CRF, prolactina y hormona del crecimiento
Hipotermia de origen central
Incremento del ritmo lento en EEG
Hipertonía muscular y rigidez
Elevación de la presión en el esfínter de Oddi
Disminución de la motilidad gastrointestinal
Bradycardia sinusal
Hipotensión arterial
Vasodilatación cutánea
Incremento del tono del músculo detrusor vesical y del esfínter vesical
Incremento de la liberación de hormona antidiurética
Reducción del tono uterino
Inmunosupresión
Liberación de histamina (morfina)

Como consecuencia de las propiedades de agonista parcial de los receptores opioides mu, en condiciones basales y en sujetos no adictos a opiáceos, la buprenorfina presentará efectos farmacológicos prototípicos de opiáceos (Tabla I). Por el contrario, en sujetos adictos a opiáceos bajo los efectos de estos fármacos, la buprenorfina puede inducir signos y síntomas de abstinencia, comportándose como un antagonista competitivo (Figura 1). Este fenómeno se denomina bloqueo opioide y en ocasiones, de manera incorrecta, tolerancia cruzada. La intensidad del síndrome de abstinencia inducido por buprenorfina en adictos bajo los efectos de opiáceos vendrá determinada por diversos factores como son la dosis de buprenorfina utilizada, las dosis de mantenimiento (niveles plasmáticos en última instancia) del opiáceo consumido de base, la semivida plasmática de este y el tiempo transcurrido desde la última dosis del mismo.



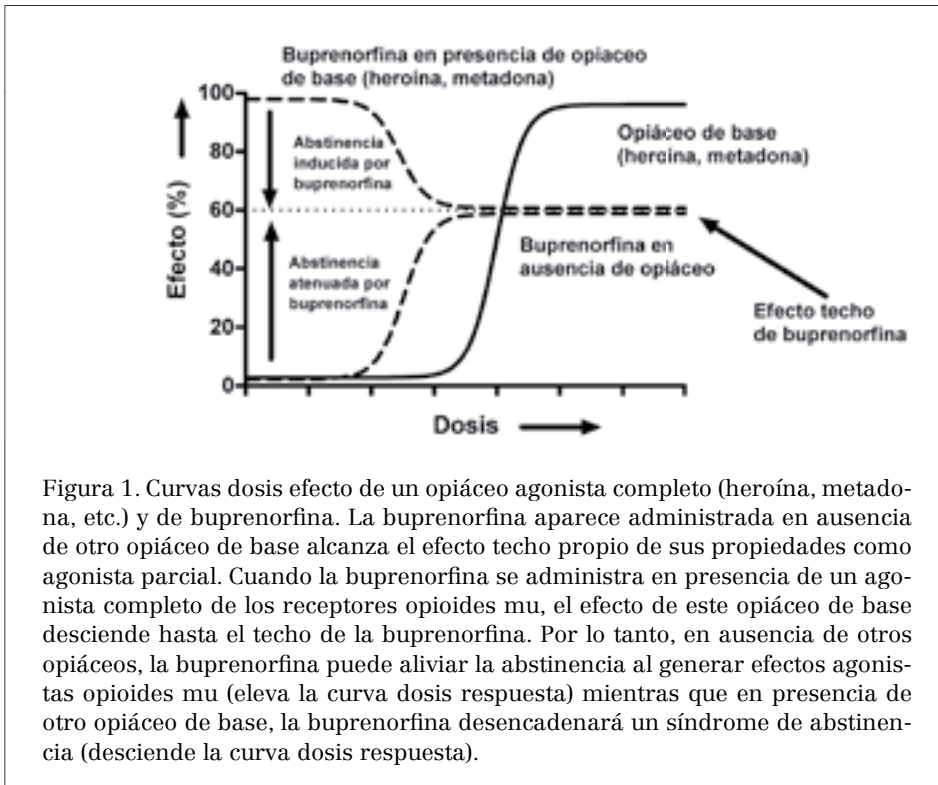


Figura 1. Curvas dosis efecto de un opiáceo agonista completo (heroína, metadona, etc.) y de buprenorfina. La buprenorfina aparece administrada en ausencia de otro opiáceo de base alcanza el efecto techo propio de sus propiedades como agonista parcial. Cuando la buprenorfina se administra en presencia de un agonista completo de los receptores opioides mu, el efecto de este opiáceo de base desciende hasta el techo de la buprenorfina. Por lo tanto, en ausencia de otros opiáceos, la buprenorfina puede aliviar la abstinencia al generar efectos agonistas opioides mu (eleva la curva dosis respuesta) mientras que en presencia de otro opiáceo de base, la buprenorfina desencadenará un síndrome de abstinencia (desciende la curva dosis respuesta).

Así, las dosis elevadas de buprenorfina desplazarán las curvas dosis efecto del opiáceo de base (heroína, metadona, etc.) a la derecha lo suficiente como para que, en la práctica, no puedan ser remontables a través del incremento de dosis, lo que supone convertir a la buprenorfina en un bloqueante de los receptores opioides mu. Al tratarse de un antagonismo competitivo, y por tanto, desplazable, es importante recordar la necesidad de dosis adecuadas de buprenorfina para impedir el “remonte” inducido por el opiáceo de base, inutilizando la actividad de buprenorfina. Por ejemplo, se ha visto que el bloqueo ejercido por la buprenorfina sobre la autoadministración de 12,5 mg de heroína es remontable con dosis elevadas de heroína (25 mg)<sup>(16)</sup>. En segundo lugar, un consumo elevado del opiáceo de base significa la presencia de niveles plasmáticos elevados y, como consecuencia, un efecto elevado en las curvas dosis – efecto, posiblemente alejado del techo máximo de efecto marcado para la buprenorfina (Figura 1). En estas condiciones, la administración de buprenorfina genera una caída del efecto hasta el techo de la propia buprenorfina; es decir se produce un recorrido vertical hacia abajo en las curvas dosis - efecto perdiéndose eficacia opioide. Cuanto mas elevado sea el efecto del opiáceo de base, mayor será la distancia recorrida hasta el techo de la buprenorfina tras la administración de la misma y, por tanto, mayor la abstinencia induci-

da bruscamente. En tercer lugar, la semivida plasmática del opiáceo de base determinará la mayor o menor presencia del mismo y por tanto, su efecto real. Aquellos sujetos bajo los efectos de opiáceos con semivida plasmática prolongada como metadona presentarán mas riesgo de abstinencia inducida por buprenorfina, lo que obligará a retrasar el momento de administración de este fármaco en relación a los sujetos bajo los efectos de opiáceos con semivida plasmática mas corta como heroína. Finalmente, y en relación con el factor anterior, cuanto mas tiempo haya transcurrido desde la última dosis del opiáceo menos receptores opioides mu estarán ocupados y menos probable será el efecto antagonista de la buprenorfina debido al desplazamiento del opiáceo de base. En sujetos adictos a opiáceos, una vez los niveles plasmáticos del opiáceo de base (heroína, metadona u otro) han descendido lo suficiente, va apareciendo un síndrome de abstinencia espontáneo que la buprenorfina puede contrarrestar a través de sus propiedades agonistas sobre el receptor opioide mu (Figura 1). Este efecto opioide llegará hasta el techo marcado por sus características de agonista parcial. No obstante, este techo es suficiente como para atenuar e, incluso, eliminar la sintomatología de abstinencia<sup>(11)</sup>. Por lo tanto, buprenorfina representa una alternativa farmacológicamente útil en la desintoxicación de opiáceos y también en el mantenimiento controlado con opiáceos para evitar la aparición del síndrome de abstinencia. Sin embargo, el periodo de tiempo transcurrido entre la administración del opiáceo de base y la ingesta de buprenorfina va a ser clave en el comportamiento farmacológico de este agonista parcial, por lo que los patrones de administración deberán ser ajustados de manera cuidadosa.

Como consecuencia de las propiedades de agonista parcial sobre los receptores opioides mu, en sujetos no adictos a opiáceos, la buprenorfina presentará efectos farmacológicos prototípicos de opiáceos. Por el contrario, en sujetos adictos a opiáceos bajo los efectos de estos fármacos, la buprenorfina puede inducir signos y síntomas de abstinencia, comportándose como un antagonista competitivo. Este fenómeno se denomina bloqueo opioide y en ocasiones, tolerancia cruzada. La intensidad del síndrome de abstinencia inducido por buprenorfina en adictos bajo los efectos de opiáceos vendrá determinada por diversos factores como son la dosis de buprenorfina utilizada, las dosis de mantenimiento del opiáceo consumido de base, la semivida plasmática de este y el tiempo transcurrido desde la última dosis del mismo.

## *Referencias bibliográficas*

1. Elkader A, Sproule B. Buprenorphine. Clinical pharmacokinetics in the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44: 661-80.
2. Kuhlman JJ Jr, Lalani S, Magluilo J Jr, Levine B, Darwin WD. Human pharmacokinetics of intravenous, sublingual, and buccal buprenorphine. *J Anal Toxicol* 1996; 20: 369-78.
3. Compton P, Ling W, Moody D, Chiang N. Pharmacokinetics, bioavailability and opioid effects of liquid versus tablet buprenorphine. *Drug Alcohol Depend* 2006; 82: 25-31.
4. González-Saiz F, Álvarez FJ. Aspectos farmacológicos de los programas de tratamiento con buprenorfina-naloxona. *Trastornos Adictivos* 2008; 10: 1-16.
5. Lintzeris N, Clark N, Muhleisen P, Ritter A, Ali R, Bell J et al. Clinical guidelines: buprenorphine treatment of heroin dependence. Australia: Commonwealth Department of Health and Age Care; 2001.
6. Greenwald M, Johanson C-E, Bueller J, Chang Y, Moody DE, Kilbourn M et al. Buprenorphine duration of action: mu-opioid receptor availability and pharmacokinetic and behavioral indices. *Biol Psychiatry* 2007; 61: 101-10.
7. Johnson RE, Strain EC, Amass L. Buprenorphine: how to use it right. *Drug Alcohol Depend* 2003; 70: S59-S77.
8. Chapleo CB, Crossley DJ. Terapias de buprenorfina para el tratamiento de la dependencia a opiáceos (Subutex® y Suboxone®). *Trastornos Adictivos* 2003; 5: 320-28.
9. Suboxone® (buprenorfina/naloxona). Ficha técnica. Julio 07/2; 2007.
10. Robinson SE. Buprenorphine-containing treatments. Place in the management of opioid addiction. *CNS Drugs* 2006; 20: 697-712.
11. Walsh SL, Eissenberg T. The clinical pharmacology of buprenorphine: extrapolating from the laboratory to the clinic. *Drug Alcohol Depend* 2003; 70: S13-S27.
12. Mendelson J, Jones RT. Clinical and pharmacological evaluation of buprenorphine and naloxone combinations; why the 4:1 ratio for treatment? *Drug Alcohol Depend* 2003; 70: S29-S37.
13. Flórez J. Fármacos analgésicos opioides. En: Flórez J. *Farmacología Humana*, 5ª edición, pp. 523-42, Elsevier Masson; 2008.

14. Lufty K, Cowan A. Buprenorphine: a unique drug with complex pharmacology. *Curr Neuropharmacol* 2004; 2: 395-402.
15. Marquez P, Nguyen AT, Hamid A, Lutfy K. The endogenous OFQ/N/ORL-1 receptor system regulates the rewarding effects of acute cocaine. *Neuropharmacology* 2008; 54: 564-68.
16. Comer SD, Collins ED, Fischman MW. Buprenorphine sublingual tablets: effects on IV heroin self-administration by humans. *Psychopharmacology* 2001; 154: 28-37.

### *3. Utilidad del tratamiento combinado Buprenorfina/Naloxona: eficacia y efectividad clínica.*

*Dr. Carlos Roncero Alonso  
Dra. Gideoní Fusté Coetzee*

#### **3.1. PROGRAMAS DE MANTENIMIENTO**

##### **3.1.1. INTRODUCCIÓN**

En los dependientes de opiáceos que recaen repetidamente o en los que no es realista proponer la abstinencia de sustancias opiáceas, se debe plantear los programas de mantenimiento con fármacos opiáceos<sup>(1)</sup>. Los programas de mantenimiento se deben administrar dentro de un programa completo de tratamiento que incluya una intervención biopsicosocial eficaz<sup>(2)</sup>. Dichos programas reducen el consumo de opioides y la morbi-mortalidad, mejoran la situación social, se asocian a un menor número de crímenes relacionados con las drogas y a una menor transmisión del VIH.

Durante mucho tiempo la metadona era la única opción de tratamiento. Sin embargo la metadona es un fármaco que presentan interacciones farmacológicas, existen pacientes con escasa tolerancia o efectos secundarios, e incluso se ha hipotetizado que los pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona presentan un empeoramiento de sus capacidades cognitivas. Por ello se han estudiado otros fármacos como la buprenorfina, la morfina de liberación retardada y el levo-alfa acetilmetadol (LAAM) que han sido propuestos como alternativas razonables<sup>(1,3,4)</sup> y su uso ha sido solicitado por los grupos de profesionales<sup>(5)</sup>

Los pacientes que evolucionan mejor son los que siguen tratamientos de mantenimiento a largo plazo con metadona o buprenorfina, junto con intervenciones psicosociales<sup>(2)</sup>. El uso de buprenorfina podría facilitar el acceso al tratamiento a pacientes que de lo contrario, no entrarían en un programa de mantenimiento con metadona y a su vez permitiría un acceso precoz al tratamiento disminuyendo así el riesgo de VIH y hepatitis C. Otro aspecto cada vez más importante es la repercusión sobre la función cognitiva. Cuando se compara el efecto de la metadona y al buprenorfina, mediante estudios aleatorizados sobre la función cognitiva, se concluye que la buprenorfina produce menor disminución de algunas capacidades cognitivas, especialmente en lo que se refiere al funcionamiento social y a la capacidad de conducción<sup>(6)</sup>. Por

ello la buprenorfina se ha planteado como una alternativa fundamental para realizar programas de mantenimiento<sup>(1)</sup>.

Sin embargo se conoce que hasta un 70.5% de los pacientes en programa de mantenimiento con buprenorfina han utilizado el fármaco por vía endovenosa, durante los últimos seis meses<sup>(7)</sup>. Por ello se han desarrollado nuevas presentaciones que asocian buprenorfina con naloxona, en proporción 4:1 con lo que se minimiza el abuso por vía parenteral<sup>(7,8)</sup> y esta nueva asociación ya ha sido estudiada como tratamiento de mantenimiento<sup>(9)</sup>.

### 3.1.2. EFICACIA DE LA BUPRENORFINA

La buprenorfina ha sido evaluada en el tratamiento de mantenimiento en pacientes dependientes de opiáceos y ha demostrado su eficacia en estudios clínicos aleatorizados y realizados mediante doble ciego tanto frente a placebo (Tabla 1, como comparada con metadona (Tabla 2). Desde hace años existen revisiones y estudios metanalíticos al respecto<sup>(1,30,31)</sup>.

En España se han realizado proyectos piloto de tratamiento prolongado ambulatorio<sup>(32)</sup>, ensayos aleatorizados sobre el manejo ambulatorio y estudios de la eficacia de distintas posologías<sup>(33)</sup>.

Ling y cols (1988)<sup>(34)</sup> realizaron un estudio aleatorizado y doble ciego en el que evaluaron la eficacia y seguridad de 8 mg al día de buprenorfina sublingual comparándola con 1 mg al día de la misma considerando esta dosis del fármaco como un placebo. Aunque la comparación de estas dosis era el principal indicador de eficacia se añadieron otras (4, 8, 16 mg) para aportar información adicional sobre seguridad. Se concluyó que 8 mg al día son más eficaces que 1 mg y que el tratamiento de mantenimiento con buprenorfina disminuye el uso ilegal de heroína y también el deseo de consumo<sup>(34)</sup>.

Mattick y cols (2004)<sup>(31)</sup> en una amplia revisión ya destacaron que los estudios son concordantes y que la buprenorfina es estadísticamente superior al placebo en la retención al tratamiento tanto a dosis bajas, altas o muy altas. Aunque los resultados son muy congruentes recientemente se han realizado nuevos estudios en los que se ha comparado la buprenorfina frente a placebo, tras la desintoxicación los pacientes recibían consejo, para el mantenimiento de la abstinencia, prevención de recaídas y disminución de las conductas de riesgo para el VIH, durante 24 semanas uno de los grupos recibía buprenorfina (n=44), otro placebo (n=39). El estudio debió ser interrumpido antes de tiempo, por la gran diferencia de eficacia del grupo de buprenorfina. Se detectaron diferencias, en los días en los que se consumía, los días hasta la recaída, el máximo periodo de abstinencia. Con claras diferencias sobre el placebo. Con estos resultados se apoya la difusión e implantación de programas con buprenorfina<sup>(15)</sup>.

La dosis de buprenorfina tiene un impacto en la retención al tratamiento. Es fundamental prescribir dosis terapéuticas, no estando justificada la infradosificación. Los estudios que comparan las distintas dosis señalan que las dosis de 16 mg se asocian tanto a una mayor retención como a un menor uso de opiáceos<sup>(16,18,35,36)</sup>. Se ha sugerido que la dosis mínima eficaz de buprenorfina para reducir el consumo de opiáceos en el tratamiento de mantenimiento oscila entre 8 y 16 mg al día. Si se utilizan dosis mayores también son eficaces en la disminución del craving de heroína<sup>(34,36)</sup>.

Hay múltiples estudios que comparan la eficacia de la buprenorfina con la metadona, se conoce la influencia de la dosificación en la eficacia de la buprenorfina<sup>(37)</sup>. La dosis baja de metadona (20 mg/día) es menos efectiva que la buprenorfina a dosis entre 2 y 8 mg/día. Sin embargo dosis más altas de metadona (más de 50 mg/día) son moderadamente más efectivas que buprenorfina a dosis entre 2 y 8 mg/día<sup>(38)</sup>

Cuando se utilizan dosis de metadona de 60 mg/día y de buprenorfina de 8 mg/día se han presentado resultados contradictorios: Johnson y cols (1992)<sup>(16)</sup> concluyen que la buprenorfina es más eficaz que la metadona. En otros estudios se indica lo contrario<sup>(22,35)</sup>. Se ha demostrado la superioridad de la eficacia de la buprenorfina a dosis de 12 mg frente a dosis bajas de metadona (20mg)<sup>(20)</sup>. Cuando se utilizan dosis de metadona de 65 mg y de buprenorfina de 12 mg no hay diferencias en la supresión del uso de opiáceos ni en la retención de los pacientes<sup>(26)</sup>.

La calidad de vida es cada vez más importante para valorar la eficacia de los tratamientos de mantenimiento<sup>(39)</sup>. Giacomuzzi y cols (2003)<sup>(40)</sup>, realizaron un estudio abierto y no aleatorizado en el que se concluyó que la buprenorfina era tan efectiva como la metadona considerando la calidad de vida y los síntomas de abstinencia durante el tratamiento de mantenimiento. Gerra y cols (2004)<sup>(41)</sup> en un ensayo clínico que incluía 154 pacientes, concluyen que la buprenorfina era similar a la metadona en cuanto a la retención al tratamiento si se valoraba en la duodécima semana pero era significativamente más efectiva si se valoraba en una fase precoz (6 semanas). Se indicó que esta mayor retención se asociaba a una mayor tasa de depresión y disforia en los pacientes en tratamiento con buprenorfina que a su vez, mostraron una mejora significativa de los síntomas psiquiátricos. Postularon que esta mejoría podría ser atribuible al efecto antagonista de la buprenorfina sobre los receptores kappa, ya que se ha descrito que fármacos agonistas de dichos receptores como el butarfanol producen disforia, confusión, sedación y despersonalización en humanos. En cuanto al uso de drogas ilegales no hubo diferencias entre los dos fármacos si se valoraba el consumo global pero los pacientes tratados con buprenorfina mostraron menores tasas de uroanálisis positivos para opioides.

Existen distintas hipótesis que explicarían las diferencias en la retención en el tratamiento. Se conoce que es fundamental el ritmo de inducción, ya

que una inducción lenta o con dosis bajas de buprenorfina está relacionada con una menor retención<sup>(11,13)</sup>. Para maximizar la eficacia del tratamiento se debe realizar una inducción rápida, ya que además se ha demostrado que es segura<sup>(42,43)</sup>. También podría influir el uso inadecuado de las pastillas que provocaría la baja absorción, la variabilidad interindividual en la biodisponibilidad del fármaco, las preferencias de algunos pacientes por el efecto de un agonista completo y la relativa facilidad para dejar la buprenorfina dados los pocos síntomas de abstinencia que esto provoca<sup>(44)</sup>.

Se ha estudiado en mujeres embarazadas el uso de metadona<sup>(10)</sup> o buprenorfina<sup>(11)</sup> y los efectos en sus hijos. La dosis utilizadas eran de 4-24 mg de buprenorfina y 20-100 mg de metadona. Los hijos de las pacientes de buprenorfina tenían hospitalizaciones menos prolongadas, siendo el resto de los efectos similares<sup>(45)</sup>.

También se han desarrollado varios trabajos comparando la eficacia de buprenorfina con la metadona en poblaciones dependientes de opiáceos y cocaína, no todos los resultados son concordantes. Montoya y cols (2004)<sup>(46)</sup>, realizaron un estudio en pacientes dependientes de opiáceos y de cocaína en el que concluyeron que una dosis diaria de 16 mg de buprenorfina sublingual es efectiva ya que disminuye el uso de opiáceos y de cocaína mostrándose el efecto sobre la cocaína independiente del presentado sobre los opiáceos. Sin embargo, Schottenfeld y cols (2005)<sup>(28)</sup> han publicado un estudio aleatorizado y doble ciego con 162 pacientes diagnosticados de dependencia de heroína y cocaína en el que se concluye que la metadona es mejor que la buprenorfina para el tratamiento de mantenimiento, puesto que los pacientes permanecen más tiempo en tratamiento y consiguen periodos de abstinencia tanto de opiáceos como de cocaína más precoces y más largos. Montoya y cols (2005)<sup>(47)</sup> evalúan la influencia de la psicoterapia en el tratamiento de los pacientes con buprenorfina, describiendo que los enfermos que recibían tratamiento psicológico mostraban menor uso de tóxicos durante el estudio y que este efecto era más significativo si la dosis de buprenorfina era de 16mg/día que si era menor. Previamente se había sugerido que la asociación de desipramina disminuiría la tasa de pacientes que usan opiáceos o cocaína durante el tratamiento<sup>(48)</sup>.

Con todos los resultados conocidos hasta la fecha se puede concluir que buprenorfina tiene la misma efectividad clínica que la metadona, cuando se administra a dosis adecuadas. Su efecto está directamente relacionado con la dosis administrada, debiendo ser dosis medias-altas.

Existen otros estudios que han comparado la utilidad y eficacia de la buprenorfina con otros fármacos opiáceos, de tipo agonista como son la morfina de liberación retardada, el LAAM (levo-alfa acetilmetadol), e incluso la propia heroína o con antagonistas opiáceos como es la naltrexona<sup>(1,3,15)</sup>.



La morfina de liberación retardada administrada por vía oral para el tratamiento de mantenimiento de opiáceos se utiliza, especialmente en Austria. Giacomuzzi y Ivonne (2005)<sup>(49)</sup> publicaron un estudio experimental en el que se comparan 14 pacientes en tratamiento con morfina de liberación retardada vía oral con 13 pacientes tratados con buprenorfina. Los datos indican que los pacientes en tratamiento con buprenorfina presentan una respuesta psicomotriz mejor que los tratados con morfina. Con LAAM existe un estudio aleatorizado y doble ciego, en el que se valoraba la administración individualizada de 16 a 32 mg de buprenorfina y de LAAM a dosis de 75 mg, ambos administrados tres días a la semana, con la administración de metadona diariamente a dosis bajas (20 mg) y a dosis altas (60 a 100 mg). Se concluye que el LAAM, la buprenorfina y la metadona a dosis altas son más eficaces que la metadona a dosis bajas en la reducción del consumo de opiáceos, siendo la buprenorfina similar al LAAM en términos de retención al tratamiento<sup>(24)</sup>.

Con el antagonista opiáceo, naltrexona, existen estudios en los que se compara la eficacia. Schottenfeld y cols (2008)<sup>(15)</sup> estudian 126 pacientes, durante 24 semanas. Tras realizar un tratamiento de desintoxicación recibían consejo, para el mantenimiento de la abstinencia, prevención de recaídas y disminución de las conductas de riesgo para el VIH. Seguían tratamiento con naltrexona (n=43), buprenorfina (n=44) o placebo (n=39). El estudio debió ser interrumpido antes de tiempo, por la gran diferencia de eficacia del grupo de buprenorfina. Buprenorfina estaba asociada a más tiempo de abstinencia cuando se comparaba con naltrexona, y se relacionaba con mayor tiempo hasta el primer uso de heroína. No había diferencias en el tiempo hasta la recaída y los días consecutivos de abstinencia, aunque en estos parámetros las diferencias no eran significativas. Las conductas de riesgo para el HIV se reducían en los 3 tratamientos. Con estos resultados se apoya la difusión e implantación de programas con buprenorfina.

### 3.1.3. EFICACIA DE LA BUPRENORFINA/NALOXONA

Para evitar abusos o mal uso de la buprenorfina, se ha desarrollado la combinación de buprenorfina/naloxona. Se conoce que la combinación tiene claramente menos potencial de abuso que buprenorfina sola<sup>(9)</sup>. Buprenorfina/naloxona tiene la misma eficacia en el tratamiento de mantenimiento que la metadona<sup>(50)</sup> Por lo que se puede concluir que la combinación no reduce la eficacia y reduce el riesgo de mal uso<sup>(51)</sup>.

Un ensayo en el que se comparó buprenorfina en distintas proporciones con naloxona, frente a metadona, los grupos que recibían las distintas combinaciones de buprenorfina/naloxona, presentaban un uso de opiáceos claramente menor que los que recibían metadona<sup>(23)</sup>.

El primer ensayo amplio con buprenorfina/naloxona se realizó con 326 dependientes de opiáceos con 16/4 mg, frente a 16 mg de buprenorfina sola o placebo durante 4 semanas<sup>(12)</sup>. El ensayo debió terminar antes de tiempo, debido a que las ramas de buprenorfina y buprenorfina/naloxona tenían mucha más eficacia que el placebo. La seguridad se estudió en un ensayo abierto con 461 pacientes con buprenorfina/naloxona, que recibían dosis entre 6 y 24 mg y 11 pacientes del ensayo clínico. La proporción de urinoanálisis negativos fue más grande en el grupo que recibía la combinación. Los grupos de tratamiento activo tenían menos craving que el placebo y los efectos secundarios fueron similares. Los resultados de seguimiento de la fase abierta indican que la combinación fue segura y bien tolerada y reduce el consumo y el craving de opiáceos.<sup>(12)</sup>

Para comparar la eficacia de la combinación BUP/NLX frente a metadona, Kakko y cols (2007)<sup>(29)</sup> realizaron un estudio con 96 pacientes, 48 en cada tratamiento. La eficacia fue similar. Las dosis podían ser utilizadas de manera flexible en la segunda parte del tratamiento. Llegaron a utilizar hasta 32 mg de buprenorfina al día, con una media próxima a los 30 mg, lo que confirma la tendencia de uso de dosis progresivamente mayores en los ensayos clínicos y en la práctica diaria, con el paso de los años<sup>(29)</sup>.

La combinación puede ser utilizada con supervisión parcial. Se estudió la eficacia de realizar tomas supervisadas de buprenorfina/naloxona, en un contexto de seguimiento clínico frecuente en 119 pacientes heroinómanos que buscaban tratamiento. A los tres meses la retención era de alrededor del 60%, sin que se detectasen diferencias en el grupo que realizaron las tomas supervisadas frente a los que no, siendo este tratamiento más barato<sup>(52)</sup>.

También se ha estudiado el uso de la combinación buprenorfina/naloxona, en poblaciones de difícil manejo, como son los que presentan infecciones víricas (VHC y alteraciones en las transaminasa). A pesar de la infección y de las alteraciones analíticas los pacientes toleraron bien la medicación, mejorando los niveles de transaminasas<sup>(53)</sup>. El uso de buprenorfina/naloxona también ha sido estudiado en un ensayo piloto de 12 semanas en 16 pacientes VIH positivos, en el que se evaluaba en un programa de manejo médico la administración supervisada y el consejo específico. La retención de los pacientes era buena, reducían el uso de opiáceos, y mejoraban algunos marcadores del VIH. Disminuían el número de copias del virus y los CD4 permanecían estables a lo largo del tratamiento<sup>(54)</sup>.

En poblaciones especiales, como son los adolescentes también ha sido estudiado el uso de la combinación. Se evaluó el tratamiento de mantenimiento con buprenorfina/naloxona durante 12 semanas en 152 adolescentes y jóvenes de 15 a 21 años<sup>(55)</sup>. El grupo de mantenimiento recibió 24 mg al día durante 9 semanas, retirándose en las 3 siguientes, todos recibieron consejo individual y de

grupo. El tratamiento de mantenimiento mejora la eficacia en la persistencia de la abstinencia cuando se compara con la desintoxicación<sup>(55)</sup>.

Se ha estudiado el uso de buprenorfina y la combinación buprenorfina/naloxona por médicos de atención primaria, ya que se ha planteado que este fármaco puede ser prescrito por dichos profesionales<sup>(56)</sup>, aunque es posible que los pacientes que reciben tratamiento con buprenorfina en atención primaria y los que entran en un programa de mantenimiento con metadona presentan unas características clínico-epidemiológicas diferentes: los que inician tratamiento en atención primaria son con más frecuencia varones, con trabajo activo, historia de consumo más corta y menor uso de drogas por vía parenteral<sup>(57)</sup>. El uso de buprenorfina/naloxona permite un tratamiento de poca intensidad en atención primaria. En un ensayo de 24 semanas de duración con 166 pacientes, se compara la administración diaria de buprenorfina/naloxona con manejo médico estándar o tres veces con manejo médico habitual, o con sesiones más largas. Los tres tratamientos tenían una eficacia similar en los urinoanálisis positivos en el número de semanas con abstinencia completa, reducción del consumo. Tampoco hubo diferencias en la retención a las 24 semanas. La adherencia al tratamiento con buprenorfina/naloxona, variaba en función del tratamiento. Los pacientes que reciben consejo breve una vez a la semana no presentan diferencias de los que reciben la intervención breve o larga 3 veces a la semana<sup>(58)</sup>.

El tratamiento con buprenorfina/naloxona ya ha sido evaluado a largo plazo<sup>(59)</sup> y hay experiencias sobre el cambio de buprenorfina a la combinación de buprenorfina/naloxona, en pacientes complicados. En 64 pacientes que usaban dosis altas (22 mg). De ellos el 90.6% cambiaban a la misma dosis y se mantenían (71.9%), tras 4 semanas de seguimiento. Al cambiar los pacientes informaron efectos adversos en un 50% pero solo uno de ellos se retiró del tratamiento. Cinco pacientes utilizaron inadecuadamente la medicación, refirieron experiencias desagradables o no reforzantes lo que confirma que el riesgo de uso de buprenorfina iv fue mínimo, por lo que esta combinación tiene menos potencial de abuso que buprenorfina sola<sup>(9)</sup>.

#### 3.1.4. POSOLOGÍA

Se ha evaluado diferentes pautas de tratamiento con buprenorfina. Pérez de los Cobos y cols. (2000)<sup>(33)</sup> compararon la eficacia de una dosis diaria de buprenorfina con la administración 8 mg de la misma tres veces a la semana concluyendo que la retención al tratamiento era similar entre los dos grupos, aunque el grupo tratado tres veces por semana mostraba una mayor proporción de urinoanálisis positivos. Sin embargo Schottenfeld y cols. (2000)<sup>(60)</sup>, utilizando dosis más altas de buprenorfina en la pauta de tres días por semana, no encontraron diferencias ni en la retención ni en el uso de drogas ilegales.

Marsch y cols. (2005)<sup>(61)</sup> tampoco encontraron diferencias al comparar pacientes en tratamiento diario con otro grupo que recibía tres veces por semana (doble dosis de mantenimiento el lunes y miércoles y triple dosis el viernes) y otro que sólo lo recibe dos veces (cuádruple dosis de mantenimiento el lunes y triple el viernes). No existían diferencias significativas entre los grupos en cuanto a retención al tratamiento, abstinencia a opiáceos y cocaína, disminución de las conductas de riesgo para VIH y disminución de los problemas vitales medidos con el índice de severidad de la adicción. Concluyen, aunque con cautela dado el carácter retrospectivo del estudio, que cuanto mayor es el número de años de consumo mejor es la respuesta con la pauta de tratamiento de tres veces semanales, y que existe un efecto diferencial en función del sexo. Los varones con trabajo estable presentan mejor respuesta con una pauta de tratamiento diaria y que las mujeres presentan mejores resultados con el tratamiento dos veces por semana. La combinación buprenorfina-naloxona, también puede ser administrada tres veces a la semana, sin que disminuya la eficacia y podría aumentar la satisfacción de los pacientes<sup>(50)</sup>.

### 3.2. PROGRAMAS DE DESINTOXICACIÓN

#### DESINTOXICACIÓN CON BUPRENORFINA / NALOXONA

Tanto los procesos de desintoxicación de opiáceos como los de retirada de los tratamientos de mantenimiento deben ser adecuadamente planificados y programados. Se debe evaluar los beneficios de realizar una desintoxicación o elegir un tratamiento de mantenimiento. También se debe elegir adecuadamente el momento de la retirada de los programas de mantenimiento.

La buprenorfina se ha utilizado para el tratamiento de desintoxicación de opiáceos<sup>(11)</sup>, los métodos más efectivos de desintoxicación de opiáceos son la retirada con metadona o buprenorfina. Los agonistas alfa-2 adrenérgicos también pueden ser útiles y mejorar o disminuir los síntomas de abstinencia<sup>(2)</sup>.

La comparación de la eficacia de los distintos tratamientos se ha realizado a partir del estudio de las diferencias entre buprenorfina y metadona a dosis decrecientes o entre buprenorfina y los agonistas alfa drenérgicos.

En general se concluye que la buprenorfina es tan efectiva como la metadona en cuanto al porcentaje de pacientes que finalizan el tratamiento, pero la buprenorfina produciría un síndrome de abstinencia que se resuelve más rápidamente<sup>(63-65)</sup>. En España se han realizado ensayos sobre el cambio de metadona a buprenorfina en comunidades terapéuticas<sup>(66)</sup> y sobre la retirada de metadona en unidades de desintoxicación hospitalaria con buprenorfina<sup>(67)</sup>. En pacientes policonsumidores, que presentan un síndrome de abstinencia más complicado, se están investigando nuevas estrategias para el tratamiento de

desintoxicación. Seifert y cols. (2005)<sup>(68)</sup> han publicado un estudio aleatorizado y doble ciego con 26 pacientes, en el que se concluye que en estos enfermos la combinación de buprenorfina con carbamacepina produce mejores resultados que la combinación de metadona con carbamacepina.

También existen múltiples estudios que comparan buprenorfina con clonidina y la mayoría concluyen que la buprenorfina se asocia a menor número de efectos adversos y mayor número de pacientes que completan el tratamiento<sup>(69,70)</sup> y por lo tanto sería más eficaz en la desintoxicación<sup>(50)</sup> La combinación buprenorfina-naloxona también ha sido utilizada en desintoxicación, planteándose que su uso en el tratamiento de desintoxicación era el mejor predictor de buena evolución en las desintoxicaciones<sup>(71)</sup>.

Ziedonis y cols (2009)<sup>(71)</sup> comparan buprenorfina/naloxona con clonidina en desintoxicación de 13 días en 344 pacientes. Describen que el tipo de tratamiento fue el mejor predictor de retención y éxito. Cuando se comparaba los tratamientos de ingreso frente a los ambulatorios, los de ingreso tenían más abstinencia pero igual retención cuando se ajustaban por el tipo de fármaco<sup>(72)</sup>

La combinación buprenorfina/naloxona también ha sido estudiada en adolescente y jóvenes. En un trabajo con 152 pacientes de 15 a 21 años, recibieron consejo individual y de grupo. Se comparó el grupo de mantenimiento (24 mg al día durante 9 semanas, retirándose en las 3 siguientes), con la desintoxicación en 14 días. Se concluye que el tratamiento de mantenimiento mejora la eficacia en el logro de la abstinencia, cuando se compara con la desintoxicación<sup>(55)</sup>.

Se ha estudiado la efectividad de la combinación de buprenorfina/naloxona con estimulación eléctrica transcutánea, en la desintoxicación de opiáceos. Un grupo de 48 pacientes fueron aleatorizados. La estimulación parece mejorar el uso de drogas (a las 2 semanas), disminuir el dolor y mejorar más la salud física <sup>(73)</sup>.

En relación a la duración de la retirada con buprenorfina en pacientes incluidos en programas de mantenimiento, comparando la retirada en de 7 días (n = 255) y 28 días (n = 261) días. Al final de la retirada el grupo que se hizo en 7 días presentó mejores urinoanálisis, libres de drogas (44%) frente a la retirada en 28 días (30%), sin que existiesen diferencias al mes o los 3 meses de seguimiento, por lo que se recomienda realizar retiradas breves <sup>(74)</sup>, e implica que siempre se debe valorar la indicación de retirada de un programa de mantenimiento.

### 3.3. CONCLUSIONES

La buprenorfina es un fármaco útil y eficaz en el tratamiento de los pacientes dependientes de opiáceos. No existen dudas sobre su eficacia en los programas de mantenimiento y de desintoxicación. Debe ser utilizado a dosis adecuadas, ya que su eficacia está relacionada con la dosis utilizada. Se debe evitar la infradosificación, la dosis mínima es de 8 mg al día, aunque existen estudios con dosis muy superiores de 24 e incluso 32 mg.

Debido a que se han descrito casos de mal uso de la medicación, se han desarrollado nuevas presentaciones que asocian buprenorfina con naloxona, en proporción 4:1 con lo que se minimiza el abuso por vía parenteral. Se ha estudiado la eficacia como tratamiento de mantenimiento de la combinación buprenorfina/naloxona y su manejo en los procesos de desintoxicación.

En la actualidad existe una amplia experiencia clínica y evidencias basadas en ensayos clínicos que permiten avalar el uso de buprenorfina/naloxona en programas de mantenimiento y existe experiencia en los protocolos de desintoxicación.

La combinación buprenorfina/naloxona ha sido utilizada con éxito en dependientes con hepatopatías víricas o VIH. También existe experiencia en poblaciones especiales, como son los adolescentes.

El cambio de buprenorfina a la combinación buprenorfina/naloxona es sencilla y la dosificación es muy similar. La posología de buprenorfina/naloxona permite ser administrada en los programas de mantenimiento una vez al día o tres veces a la semana, si la dosis es de 8 mg al día.

**TABLA 1: Estudios que comparan la eficacia de buprenorfina frente a placebo:**

AUTOR/AÑO	DOSIS	N	CONCLUSIONES
Johnson et al. 1995	Buprenorfina: 2-8 mg/día Placebo	150	La buprenorfina es más eficaz que el placebo.
Krook et al. 2002	Buprenorfina: 16mg/día Placebo	106	La buprenorfina disminuye el consumo de opiáceos y otras drogas, mejora el bienestar y la satisfacción del paciente.
Fudala et al. 2003	Buprenorfina:16mg/ día Buprenorfina:16mg/ día + naloxona 4 mg/ día Placebo	326	El porcentaje de uroanálisis negativos a opiáceos fue entre 3 y 4 veces superior en los grupos con sustancia activa

Kakko et al. 2003	Buprenorfina con ayuda psicosocial Placebo con ayuda psicosocial	40	La retención en el grupo con buprenorfina fue del 75% y en el grupo con placebo del 0%
Sigmon et al. 2004	Inyección subcutánea con 58 mg de buprenorfina depot Placebo	15	La buprenorfina disminuye más los síntomas de abstinencia que el placebo precisando los pacientes menos medicación adicional
Schottenfeld et al 2008.	Buprenorfina Placebo Naltrexona	126	El estudio debió ser interrumpido antes de tiempo, por la gran diferencia de eficacia del grupo de buprenorfina Se detectaron diferencias, con placebo en los días en los que se consumía, los días hasta la recaída, el máximo periodo de abstinencia.

**TABLA 2: Estudios que comparan la eficacia de buprenorfina con la  
metadona:**

Autor/ año	n	Fármaco	dosis (mg)	retención (%)	uso de opiáceos (%)
Johnson et al. 1992	162	Metadona	20	20	71
		Metadona	60	32	56
		Buprenorfina	8	42	47
Kosten et al. 1993	140	Metadona	35	82	51
		Metadona	65	63	52
		Buprenorfina	2	54	27
		Buprenorfina	6	39	24
Strain et al. 1994	164	Metadona	50	56	48
		Buprenorfina	8	56	55
Ling et al. 1996	225	Metadona	30	45	32
		Metadona	80	68	21
		Buprenorfina	8	47	32
Schottenfeld et al. 1997	116	Metadona	20	47	72
		Metadona	65	64	45
		Buprenorfina	4	35	77
		Buprenorfina	12	55	58

Uehlinger et al.1998	58	Metadona Buprenorfina	60-120 8-16	90 56	59 62
Pani et al. 2000	72	Metadona Buprenorfina	60 8		35 40
Amass et al. 2000	162	Buprenorfina/naloxona Buprenorfina/naloxona Metadona Metadona	8:2 6:4 45 90	34 incluye los dos grupos	36 36 64 48
Johnson et al. 2000	220	Metadona Metadona Buprenorfina (3 veces semana) LAAM (3 veces semana)	20 60-100 16-32  75-115	20 73 58  53	92 70 74  64
Ahmadi et al.2003	164	Metadona Buprenorfina Buprenorfina Buprenorfina	30 1 3 8	61 29 46 68	
Mattick et al.2003	405	Metadona  Buprenorfina	Máximo 150  Máximo 32	59  50	51  49
Kristensen et al. 2005	50	Metadona Buprenorfina	80-160 16	85 36	20 24
Schottenfeld et al, 2005	162	Metadona+contingen. Metadona Buprenorfina+contingen. Buorenorfina	65-85  12-16		51  67
Kakko et al, 2007	96	Metadona Buprenorfina/Naloxona	70-120 16-32	78	80 80

Basado en Roncero y cols (2008)



## *Referencias bibliográficas*

1. Roncero C., Sáez-Francàs N., Castells X., Casas M. Eficacia y manejo clínico de la buprenorfina. *Trastornos Adictivos* 2008 10, (2): 77-87
2. Kleber HD. Pharmacologic treatments for opioid dependence: detoxification and maintenance options. *Dialogues Clin Neurosci.* 2007;9(4):455-70
3. Roncero-Alonso C, Sáez-Francas N, Castells-Cervello X, Casas-Brugue M. Morfina en el tratamiento de los pacientes dependientes de opiáceos *Rev Clin Española* 2007: 207(4) 194-96
4. Kreek MJ, LaForge KS, Butelman E. Pharmacotherapy of addictions. *Nat Rev Drug Discov.* 2002;1:710-26
5. Álvarez FJ, González-Saíz F, Meana JJ, Pineda J, Roncero C. Documento de consenso de la sociedad española de toxicomanías sobre el empleo y la disponibilidad de la buprenorfina para el tratamiento de la dependencia de opiáceos en España. *Trastornos adictivos.* 2005;7:44-6.
6. Soyka M, Hock B, Kagerer S, Lehnert R, Limmer C, Kuefner H. Less impairment on one portion of a driving-relevant psychomotor battery in buprenorphine-maintained patients: results of a randomized clinical trial. *J. Clin. Psychopharmacol.* 2005;25:490-93.
7. Obadia Y, Perrin V, Feroni I, Vlahov D, Moatti JP. Injecting misuse of buprenorphine among French drug users. *Addiction.* 2001;96:267-72.
8. Ahmadi J. Methadone versus buprenorphine maintenance for the treatment of heroin dependent outpatients. *J Subst Abuse Treat.* 2003;24:217-220.
9. Simojoki K, Vormaa H, Alho H. A retrospective evaluation of patients switched from buprenorphine (Subutex) to the buprenorphine/naloxone combination (Suboxone). *Subst Abuse Treat Prev Policy.* 2008 17;3:16.
10. Johnson RE, Eissenberg T, Stitzer ML, Strain EC, Liebson IA, Bigelow GE. A placebo controlled clinical trial of buprenorphine as a treatment for opioid dependence. *Drug Alcohol Depend.* 1995;40:17-25.
11. Krook AL, Brors O, Dahlberg J, Grouff K, Magnus P, Roysamb E, et al. A placebo controlled study of high dose buprenorphine in opiate dependents waiting for medication-assisted rehabilitation in Oslo, Norway. *Addiction.* 2002;97:533-42.
12. Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S, Williford WO, Chiang CN, Jones K, et al. Buprenorphine/Naloxone Collaborative Study Group. Office based treatment

of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. *N Engl J Med.*2003;349:949-58.

13. Kakko J, Svanborg KD, Kreek MJ, Heilig M. 1-year retention and social function after buprenorphine assisted relapse prevention treatment for heroin dependence in Sweden: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet.*2003;361:662-8.
14. Sigmon SC, Wong CJ, Chausmer AL, Liebson IA, Bigelow GE. Evaluation of an injection depot formulation of buprenorphine: placebo comparison. *Addiction.*2004;99:1439-49.
15. Schottenfeld RS, Chawarski MC, Mazlan M. Maintenance treatment with buprenorphine and naltrexone for heroin dependence in Malaysia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet.* 2008 28; 371(9631):2192-200.
16. Johnson RE, Jaffe JH, Fudala PJ. A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence. *JAMA* 1992;267:2750-55.
17. Kosten TR, Schottenfeld R, Ziedonis D, Falcioni J. Buprenorphine versus methadone maintenance for opioid dependence. *J Nerv Ment Dis* 1993;181:358-64.
18. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. *Am J Psychiatry.* 1994;151:1025-30.
19. Ling W, Wesson DR, Charuvastra C, Klett CJ. A controlled trial comparing buprenorphine and methadone maintenance in opioid dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:401-07.
20. Schottenfeld RS, Pakes JR, Oliveto A, Ziedonis D and Kosten TR. Buprenorphine vs methadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54:713-20.
21. Uehlinger C, Deglon JJ, Livoti S, Petitjean S, Waldvogel D, Ladewin D. Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of the opioid dependence. *Eur Addict Res* 1998;4:13-18.
22. Pani PP, Maremmani J, Pirastu R, Tagliamonte A, Gessa GL. Buprenorphine: a controlled clinical trial in the treatment of opioid dependence. *Drug Alcohol Depend* 2000;60:39-50.
23. Amass L, Kamien JB, Branstetter SA, Mikulich SK. A controlled comparison of the buprenorphine-naloxone tablet and methadone for opioid maintenance treatment: interim results. In: Harvis LS (ed). *Problems of Drug Dependence*, NIDA Research Monograph. Washington DC: US Government Printing Office; 2000.

24. Johnson RE, Chutuape MA, Strain EC, Walsh SL, Stitzer ML, Bigelow GE. A comparison of levomethadil acetate, buprenorphine and methadone for opioid dependence. *N Engl J Med.* 2000;343:1290-7.
25. Ahmadi J. Methadone versus buprenorphine maintenance for the treatment of heroin dependent outpatients. *J Subst Abuse Treat.* 2003;24:217-220.
26. Mattick PP, Ali R, White JM, O'Brien S, Wolk S, Danz C. Buprenorphine versus methadone maintenance therapy: a randomized double blind trial with 405 opioid-dependent patients. *Addiction.* 2003;98:441-52.
27. Kristensen O, Espegren O, Asland R, Jakobsen E, Lie O, Seiler S. Buprenorphine and methadone to opiate addicts: a randomized trial. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2005;125:148-51
28. Schottenfeld R, Chawarski M, Pakes JR, Pantaloni M, Carroll K, Kosten TR. Methadone vs buprenorphine with contingency management or performance feedback for cocaine and opioid dependence. *Am J Psychiatry.* 2005;162:340-49.
29. Kakko J, Grönbladh L, Svanborg KD, von Wachenfeldt J, Rück C, Rawlings B, Nilsson LH, Heilig M. A stepped care strategy using buprenorphine and methadone versus conventional methadone maintenance in heroin dependence: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2007;164(5):797-803
30. Ling W, Wesson DR. Clinical efficacy of buprenorphine: comparisons to methadone and placebo. *Drug Alcohol Depend.* 2003;70:S49-57.
31. Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004; (3):CD002207.
32. Baño Rodrigo MD. Tratamiento de sustitución con buprenorfina (Subutex®): modelo de aplicación de una experiencia piloto en la Comunidad de Madrid. *Trastornos adictivos* 2003.5(4):303-308
33. Pérez de los Cobos J, Martín S, Etcheberrigaray A, Trujols J, Batlle F, Tejero A et al. A controlled trial of daily versus thrice-weekly buprenorphine administration for the treatment of opioid dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2000;59:223-33.
34. Ling W, Charuvastra C, Collins JF, Batki S, Brown LS Jr, Kintaudi P et al. Buprenorphine maintenance treatment of opiate dependence: a multicenter, randomised clinical trial. *Addiction* 1998;93:475-86
35. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. *Am J Psychiatry.* 1994;151:1025-30.

36. Greenwald MK, Johanson CE, Schuster CR. Opioid reinforcement in heroin dependent volunteers during outpatient buprenorphine maintenance. *Drug Alcohol Depend.* 1999;56:191-203.
37. Nava F, Manzato E, Leonardi C, Lucchini A. Opioid maintenance therapy suppresses alcohol intake in heroin addicts with alcohol dependence: preliminary results of an open randomized study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2008 12;32(8):1867-72.
38. Simoens S, Matheson C, Bond C, Inkster K, Ludbrook A. The effectiveness of community maintenance with methadone or buprenorphine for treating opiate dependence. *British J General Practice.* 2005;55:139-46.
39. Schäfer A, Wittchen HU, Backmund M, Soyka M, Gözl J, Siegert J, et al. Psychopathological changes and quality of life in hepatitis C virus-infected, opioid-dependent patients during maintenance therapy. *Addiction.* 2009 ;104(4):630-40
40. Giacomuzzi SM, Riemer Y, Ertl M, Kemmler G, Hinterhuber H, Kurz M. Buprenorphine versus methadone maintenance treatment in an ambulant setting: a health-related quality of life assessment. *Addiction.* 2003;98:693-702.
41. Gerra G, Borella F, Zaimovic A, Moi G, Bussamdiri M, Bubicic C, et al Buprenorphine versus methadone for opioid dependence: predictor variables for treatment outcome. *Drug Alcohol Depend.* 2004;75:37-45.
42. Degenhardt L, Randall D, Hall W, Law M, Butler T, Burns L. Mortality among clients of a state-wide opioid pharmacotherapy program over 20 years: risk factors and lives saved. *Drug Alcohol Depend.* 2009 1;105(1-2):9-15.
43. Bell J, Trinh L, Butler B, Randall D, Rubin G. Comparing retention in treatment and mortality in people after initial entry to methadone and buprenorphine treatment. *Addiction.* 2009;104(7):1193-200
44. Maremmani I, Pani PP, Pacini M, Perugi G. Substance use and quality of life over 12 months among buprenorphine. maintenance-treated and methadone maintenance-treated heroin-addicted patients. *J Subst Abuse Treat.* 2007;33(1):91-8.
45. Jones HE, Johnson RE, Jasinki DR, O'Grady KE, Chisholm CA, Choo RE et al. Buprenorphine versus methadone in the treatment of pregnant opioid dependent patients: effects on the neonatal abstinence syndrome. *Drug Alcohol Depend.* 2005;79:1-10.
46. Montoya ID, Gorelick DA, Preston KL, Schroeder JR, Umbricht A, Cheskin LJ et al. Randomized trial of buprenorphine for treatment of concurrent opiate and cocaine dependence. *Clin Pharmacol Ther.* 2004;75:34-48.

47. Montoya ID, Schroeder JR, Preston KL, Covi L, Umbricht A, Contoreggi C et al. Influence of psychotherapy attendance on buprenorphine treatment outcome. *J Subst Abuse Treat.* 2005;28(3):247-54
48. Oliveto AH, Feingold A, Schottenfeld R, Jatlow P, Kosten TR. Desipramine in opioid-dependent cocaine abusers maintained on buprenorphine vs methadone. *Arch Gen Psychiatry.* 1999;56:812-20.
49. Giacomuzzi S, Yvonne R. Driving impairment on buprenorphine and slow-release oral morphine in drug-dependent patients. *Forensic Science International.* 2005;152:323-4.
50. Orman JS, Keating GM. Buprenorphine/naloxone: a review of its use in the treatment of opioid dependence. *Drugs.* 2009;69(5):577-607
51. Mammen K, Bell J. The clinical efficacy and abuse potential of combination buprenorphine-naloxone in the treatment of opioid dependence. *Expert Opin Pharmacother.* 2009 27.
52. Bell J, Shanahan M, Mutch C, Rea F, Ryan A, Batey R, Dunlop A, Winstock A. A randomized trial of effectiveness and cost-effectiveness of observed versus unobserved administration of buprenorphine-naloxone for heroin dependence. *Addiction.* 2007;102(12):1899-907.
53. Bruce RD, Altice FL. Case series on the safe use of buprenorphine/naloxone in individuals with acute hepatitis C infection and abnormal hepatic liver transaminases. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2007;33(6):869-74.
54. Sullivan LE, Moore BA, Chawarski MC, Pantaloni MV, Barry D, O'Connor PG, Schottenfeld RS, Fiellin DA. Buprenorphine/naloxone treatment in primary care is associated with decreased human immunodeficiency virus risk behaviors. *J Subst Abuse Treat.* 2008;35(2):87-92.
55. Woody GE, Poole SA, Subramaniam G, Dugosh K, Bogenschutz M, Abbott P, Patkar A, Publicker M, McCain K, Potter JS, Forman R, Vetter V, McNicholas L, Blaine J, Lynch KG, Fudala P. Extended vs short-term buprenorphine-naloxone for treatment of opioid-addicted youth: a randomized trial. *JAMA.* 2008 Nov 5;300(17):2003-11.
56. O'Connor PG, Oliveto AH, Shi JM, Triffleman E, Carroll KM, Kosten TR et al. A pilot study of primary-care-based buprenorphine maintenance for heroin dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 1996;22:523-31
57. Sullivan LE, Chawarski M, O'Connor PG, Schottenfeld RS, Fiellin DA. The practice of office-based buprenorphine treatment of opioid dependence: is it associated with new patients entering into treatment. *Drug Alcohol Depend.* 2005;79:113-6.

58. Fiellin DA, Pantalon MV, Chawarski MC, Moore BA, Sullivan LE, O'Connor PG, Schottenfeld RS. Counseling plus buprenorphine-naloxone maintenance therapy for opioid dependence. *N Engl J Med.* 2006 27;355(4):365-74
59. Fiellin DA, Moore BA, Sullivan LE, Becker WC, Pantalon MV, Chawarski MC, Barry DT, O'Connor PG, Schottenfeld RS. Long-term treatment with buprenorphine/naloxone in primary care: results at 2-5 years. *Am J Addict.* 2008 ;17 (2):116-20.
60. Schottenfeld RS, Pakes J, O'Connor P, Chewarski M, Oliveto A, Kosten TR. Thrice-weekly versus daily buprenorphine maintenance. *Biol. Psychiatry.* 2000;47:1072-79.
61. Marsch LA, Bickel W, Badger G, Jacobs EA. Buprenorphine treatment for opioid dependence: the relative efficacy of daily, twice and thrice weekly dosing. *Drug Alcohol Depend.* 2005;77:195-204.
62. Amato L, Davoli M, Ferri M, Gowing L, Perucci CA. Effectiveness of interventions on opiate withdrawal treatment: an overview of systematic reviews. *Drug Alcohol Depend.* 2004;73:219-26.
63. Gowing L, Ali R, White J. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004 Oct 18;(4):CD002025. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2006;
64. Ebner R, Schreiber W, Zierer C. Buprenorphine or methadone for detoxification of young opioid addicts. *Psychiatr Prax.* 2004;31:Suppl1:S108-10.
65. Seifert J, Metzner C, Paetzold W, Borsutzky M, Paissie T, Rollnik J, Wiese B, Emrich HM, Schneider U. Detoxification of opiate addicts with multiple drug abuse: a comparison of buprenorphine vs methadone. *Pharmacopsychiatry.* 2002;35:159-64.
66. González-Saiz F, Gutiérrez Ortega J Bilbao Acedos J, Ballesta Gómez R, Lozano Rojas O. Inducción a buprenorfina sublingual desde metadona: estudio clínico descriptivo en una muestra de pacientes tratados en una comunidad terapéutica. *Trastornos Adictivos* 2008. 10 (2): 49 – 64
67. García Cabeza A, González Rodríguez A. Uso de buprenorfina en la desintoxicación del mantenimiento con metadona. *Trastornos adictivos* 2003.5 (4):303 - 308
68. Seifert J, Metzner C, Paetzold W, Borsutzky M, Ohlmeier M, Passie T, et al. Mood and affect during detoxification of opioiate addicts: a comparison of buprenorphine versus methadone. *Addict Biol.* 2005;10:157-64
69. Marsh LA, Bickel WK, Badger GJ, Stothart ME, Quesnel KJ, Stanger C, Brooklyn J. Comparison of pharmacological treatments for opioid-dependent adolescents: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2005;62:1157-64.

70. Oreskovich MR, Saxon AJ, Ellis ML, Malte CA, Reoux JP, Knox PC. A double blind, double-dummy, randomized, prospective pilot study of the partial mu opiate agonist, buprenorphine, for acute detoxification from heroin. *Drug Alcohol Depend.* 2005;7;77:71-9.
71. Ziedonis DM, Amass L, Steinberg M, Woody G, Krejci J, Annon JJ, et al Predictors of outcome for short-term medically supervised opioid withdrawal during a randomized, multicenter trial of buprenorphine-naloxone and clonidine in the NIDA clinical trials network drug and alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2009 1;99(1-3):28-36.
72. Minozzi S, Amato L, Davoli M. Detoxification treatments for opiate dependent adolescents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009 15;2: CD006749.
73. Meade CS, Lukas SE, McDonald LJ, Fitzmaurice GM, Eldridge JA, Merrill N, et al A randomized trial of transcutaneous electric acupoint stimulation as adjunctive treatment for opioid detoxification. *J Subst Abuse Treat.* 2009 30.
74. Ling W, Hillhouse M, Domier C, Doraimani G, Hunter J, Thomas C, et al Buprenorphine tapering schedule and illicit opioid use. *Addiction.* 2009;104 (2):256-65.





## 4. Tolerabilidad y efectos adversos de la Buprenorfina/Naloxona sublingual

*Dr. Juan Ramírez López*

La administración de buprenorfina/naloxona sublingual en el tratamiento de la dependencia de opiáceos en general es bien tolerada y sus efectos adversos están relacionados con la farmacocinética/farmacodinamia de cada fármaco por separado. Pocas diferencias se han observado entre los perfiles de eventos adversos de buprenorfina/naloxona y de buprenorfina en monoterapia<sup>(1,2,3,4,5,6,7)</sup>.

Los efectos adversos reportados en los diferentes ensayos clínicos para la administración de buprenorfina, agonista/antagonista parcial, en el tratamiento de la dependencia de opiáceos, muestran un patrón similar al de cualquier agonista parcial opiáceo, con una mezcla de acciones propias de los mismos (sedación, náuseas, estreñimiento), junto a signos típicos de la sintomatología de abstinencia residual (dolor abdominal, diarreas, mialgias, ansiedad, sudoración) pudiendo estar asociada esta sintomatología abstinencial a inducciones precipitadas o inexpertas<sup>(8,9,10,11,12)</sup>. La sedación es el efecto secundario más frecuentemente asociado con la buprenorfina en no dependientes de opiáceos. Estos efectos se han observado tanto en pacientes con tolerancia a los opiáceos, como en sujetos consumidores esporádicos. Ninguno de estos efectos representa un riesgo médico significativo y pueden manejarse clínicamente sin dificultad<sup>(13,14)</sup>.

Con dosis de hasta 32 mg/día hay una baja incidencia de efectos adversos clínicamente significativos, con un amplio margen de seguridad. Sus propiedades agonistas parciales parecen prevenir las sobredosis letales, incluso a dosis 10 veces superiores a la dosis terapéutica analgésica<sup>(2,14,15)</sup>.

Los efectos secundarios derivados de la naloxona, antagonista opiáceo puro, van a estar relacionados con el uso incorrecto de su vía de administración, ya que cuando se administra por vía oral o sublingual, la naloxona no muestra ningún efecto farmacológico o si lo muestra, este es despreciable, debido a su metabolismo de primer paso casi completo. Sin embargo cuando se administra por vía intravenosa a personas dependientes de opiáceos, la naloxona provocaría un marcado efecto antagonista y como consecuencia un síndrome de privación de opiáceo precipitado, siendo el objetivo de esta formulación galénica el impedir la administración incorrecta por vía intravenosa y el que sea derivada a mercados ilegales<sup>(13,16)</sup>.

La naloxona por vía parenteral está contraindicada en aquellas personas con hipersensibilidad al fármaco y puede presentar los siguientes efectos secundarios<sup>(14,17,18,19)</sup>:

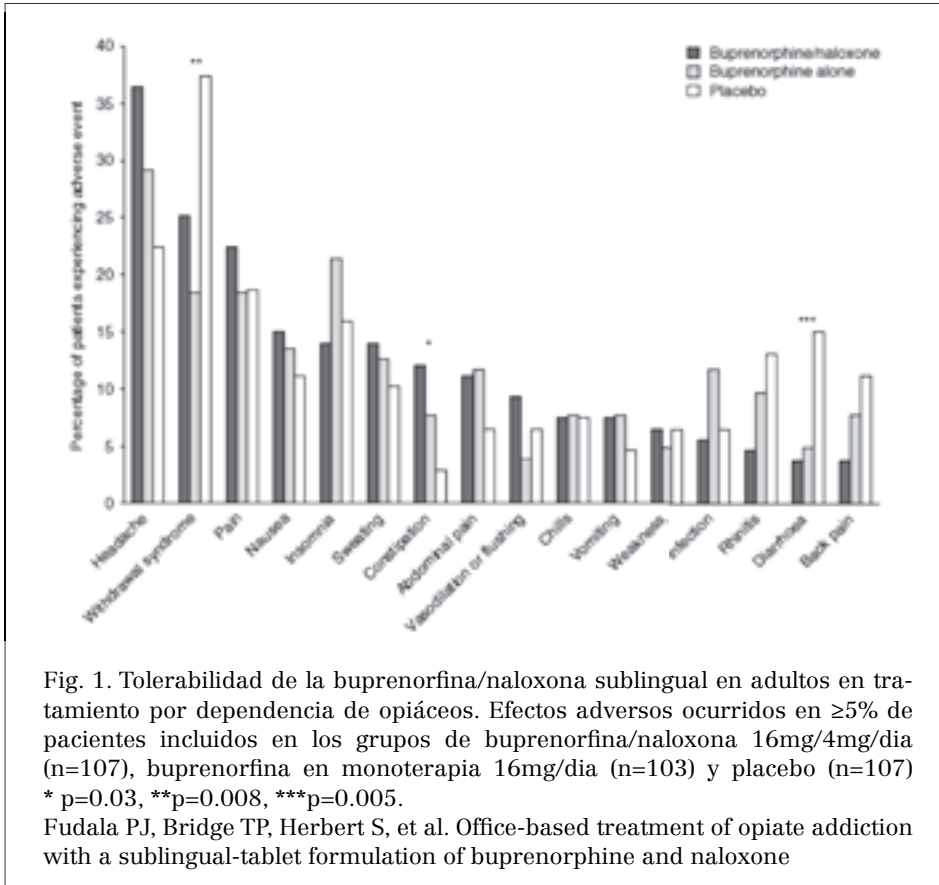
- Efectos cardiovasculares: hipotensión, hipertensión, arritmias, taquicardias, edema pulmonar.
- Efectos neurológicos: nerviosismo, temblores, excitación, convulsiones, sudoración.
- Efectos digestivos: náuseas, vómitos.

Asimismo debe ser usada con precaución en las siguientes situaciones:

- La naloxona atraviesa la placenta y no se conoce si es excretada por leche materna por lo que puede precipitar el síndrome de abstinencia en el feto, así como en la madre. Sin embargo, se usará en casos de intoxicación fetal por opioides.
- La naloxona está incluida en la categoría B, para los fármacos usados en el embarazo, según la FDA, por tanto se debe evaluar muy bien el riesgo/beneficio antes de administrar naloxona a una embarazada.
- La administración parenteral de naloxona a personas dependientes de opiáceos provoca la precipitación de un síndrome de abstinencia.
- La naloxona puede ser de uso limitado en la reanimación de las personas con una sobredosis producida por altas dosis de buprenorfina
- No existe información disponible acerca de posibles interacciones, ni se han reportado casos de sobredosis ni toxicidad.

La buprenorfina debido a sus propiedades como agonista parcial y a su actividad intrínseca relativamente más baja que la de otros opiáceos como la metadona, presenta un efecto techo, permitiendo un margen significativo de seguridad sobre la depresión respiratoria de origen central en comparación con otros opiáceos. Sólo han existido dos casos informados de muertes atribuidas a buprenorfina sola y éstos fueron debido a la ingesta del vómito. No obstante, como sucede con otros opiáceos, la buprenorfina puede ser mortal cuando se usa en combinación con otros depresores del SNC, en particular con las benzodiazepinas cuando se administran por vía intravenosa y si además se asocia al consumo de alcohol<sup>(6,8,13,20,21,22)</sup>.

Los principales datos de seguridad e incidencia de efectos adversos para la buprenorfina/naloxona proceden de ensayos clínicos aleatorizados, comparativos o controlados con placebo, como es el ensayo pivotal de Reckitt y el realizado por Fudala en el 2003<sup>(18,23)</sup>; en este último se concluye que no existen diferencias significativas en relación a efectos adversos entre los tres grupos de tratamiento que participaron en el ensayo clínico; de este modo se observó que presentaron efectos adversos un 78% de los pacientes que recibieron buprenorfina/naloxona, un 85% de los que se beneficiaron de buprenorfina sola y un 80% de los que tomaron placebo .



Los efectos adversos más frecuentemente observados en el grupo de buprenorfina/naloxona fueron dolor de cabeza, síndrome de abstinencia, dolor, náuseas, insomnio y sudoración<sup>(17)</sup>. En la comparación global entre los pacientes que recibieron buprenorfina/naloxona, buprenorfina en monoterapia y placebo, las diferencias apreciadas estaban relacionadas con la aparición de síndrome de abstinencia, diarreas y estreñimiento. Así la aparición de síndrome de abstinencia y diarreas ocurrían con una mayor incidencia en el grupo placebo que en el grupo buprenorfina/naloxona y buprenorfina sola y el estreñimiento se apreciaba con mayor frecuencia en el grupo buprenorfina/naloxona y en el de buprenorfina sola (figura 1).

La seguridad de la buprenorfina/naloxona fue evaluada en 472 pacientes, de los cuales un total de 14 fueron los que discontinuaron el tratamiento debido a la aparición de sintomatología abstinencial como rinitis y diarreas.

El incremento de los niveles de GOT, GPT y lactato deshidrogenada, fueron los efectos adversos más serios y comunes, en total 10 pacientes, de los cua-

les se consideraron posiblemente relacionados con buprenorfina/naloxona en siete casos; en total se registraron 81 informes de efectos adversos serios<sup>(24,25)</sup>.

En los registros ECG, pruebas químicas y hematológicas no se apreciaron cambios clínicamente significativos<sup>(17)</sup>.

En este ensayo los efectos adversos relacionados con el tratamiento de buprenorfina/naloxona fueron observados en 342 de los 472 que participaron en el estudio, lo que supone un 72,5%, cifra similar a la reportada por el ensayo pivotal de Reckitt (Suboxone®), el cual también notificó un 72,5% de reacciones adversas. Los efectos adversos ocurridos en más del 10% de los pacientes fueron el insomnio, estreñimiento, náuseas, sudoración, síndrome de abstinencia y dolor de cabeza.

No se registraron efectos adversos graves en adolescentes y jóvenes adultos, el más común fue el dolor de cabeza (16-21% de los pacientes), otros efectos adversos apreciados en < 10% de los pacientes fueron náuseas, insomnio, dolor de estómago, vómitos y ansiedad.

De los 83 pacientes con AcVHC (-) al inicio del estudio, dos pacientes de cada grupo se positivizaron en la semana 12.

Al estudiar efectos adversos durante el proceso de desintoxicación, estos fueron significativamente menores para el grupo buprenorfina/naloxona que para el grupo clonidina tanto en pacientes en régimen ambulatorio (0.7 vs 1.2 efectos adversos por paciente/día) como en hospitalizados (1.5 vs 2.4 efectos adversos por paciente/día)<sup>(26)</sup>.

Cuando se estudian los efectos adversos en pacientes hospitalizados también se observaron pocos efectos adversos tanto para el grupo de buprenorfina/naloxona como en el de clonidina, en concreto cuatro efectos adversos serios fueron reportados incluyendo una muerte en cada grupo. La muerte en el grupo de buprenorfina/naloxona fue causada por una insuficiencia respiratoria que no fue relacionada con la medicación, los tres efectos adversos fueron intentos de suicidio en dos pacientes y vómitos severos en otro paciente. La muerte en el grupo de clonidina fue debida a una endocarditis bacteriana y tampoco fue relacionada con la medicación. La presencia de un vómito severo, accidente de tráfico y celulitis fueron los efectos adversos referidos en el grupo de la clonidina<sup>(10)</sup>.

En los ensayos que comparan buprenorfina/naloxona y metadona en tratamientos de mantenimiento, cinco efectos adversos fueron observados: tres casos de abscesos asociados a inyecciones de drogas, un caso de hipertensión arterial y un caso de absceso pulmonar asociado a una infección de hombro. Cuatro ocurrieron en el grupo de metadona y uno en el grupo de buprenorfina/naloxona. Ninguno de estos efectos fueron relacionados con el fármaco estudiado. Tampoco se encontraron efectos adversos relevantes al intensificar los

tratamientos de buprenorfina/naloxona y metadona; sólo un paciente asignado al grupo buprenorfina/naloxona tuvo que abandonar el tratamiento debido a dificultades respiratorias y dos pacientes asignados al grupo de la metadona debido a edemas de piernas. Estos efectos fueron clasificados como poco importantes<sup>(27,28)</sup>.

En el ensayo pivotal comparativo de eficacia de buprenorfina/naloxona frente a placebo realizado por Reckitt Benckiser Pharmaceuticals previo a su comercialización, se notificaron reacciones adversas en el 72,5% de los pacientes adscritos al grupo buprenorfina/naloxona. Estas reacciones se enumeran en la Tabla 1 según la clasificación de órganos del sistema y frecuencia (muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ )).

Las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad dentro de cada intervalo de frecuencia<sup>(18)</sup>.

**Tabla 1: Reacciones adversas relacionadas con el tratamiento notificadas en el estudio clínico principal de Buprenorfina/Naloxona (Suboxone)® ( $\geq 0,1$  % de pacientes tratados )**

<p><b>Infecciones e infestaciones</b> Frecuentes: Infección Poco frecuentes: Vaginitis</p>
<p><b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b> Poco frecuentes: Anemia, trombocitopenia, leucopenia, linfadenopatía, leucocitosis</p>
<p><b>Trastornos del sistema inmunológico</b> Poco frecuentes: Reacción alérgica</p>
<p><b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b> Frecuentes: Edema periférico, disminución de peso Poco frecuentes: Hiperglicemia, hiperlipemia, hipoglicemia</p>
<p><b>Trastornos psiquiátricos</b> Frecuentes: Ansiedad, nerviosismo, depresión, disminución de la libido, pensamientos anormales Poco frecuentes: Drogodependencia, amnesia, hostilidad, problemas en el habla, despersonalización, sueños anormales, apatía, euforia</p>
<p><b>Trastornos del sistema nervioso</b> Muy frecuentes: Insomnio Frecuentes: Somnolencia, mareo, parestesia, hipertonia Poco frecuentes: Convulsiones, agitación, temblor, hiperkinesia</p>

<p><b>Trastornos oculares</b> Frecuentes: Alteraciones en el lagrimal, ambliopía Poco frecuentes: Miosis, conjuntivitis</p>
<p><b>Trastornos cardíacos</b> Poco frecuentes: Infarto de miocardio, angina de pecho, palpitaciones, taquicardia, bradicardia</p>
<p><b>Trastornos vasculares</b> Frecuentes: Vasodilación, hipertensión, migraña Poco frecuentes: Hipotensión, termoplejía</p>
<p><b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b> Frecuentes: Rinitis, faringitis, aumento de tos Poco frecuentes: Disnea, asma, bostezos</p>
<p><b>Trastornos gastrointestinales</b> Muy frecuentes: Estreñimiento, náuseas Frecuentes: Vómitos, dispepsia, diarrea, anorexia, flatulencia Poco frecuentes: Estomatitis ulcerosa, decoloración de la lengua</p>
<p><b>Trastornos hepatobiliares</b> Frecuentes: Alteración de la función hepática</p>
<p><b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b> Muy frecuentes: Sudoración Frecuentes: Rash, prurito, urticaria Poco frecuentes: Dermatitis exfoliativa, acné, nódulos cutáneos, alopecia, sequedad cutánea</p>
<p><b>Trastornos musculoesqueléticos, del tejido conjuntivo y óseos</b> Frecuentes: Artralgias, mialgia, calambres en las piernas Poco frecuentes: Artritis</p>
<p><b>Trastornos renales y urinarios</b> Frecuentes: Albuminuria, alteración en la orina Poco frecuentes: Hematuria, cálculos renales, aumento de la creatinina, infección del tracto urinario, disuria, retención urinaria</p>
<p><b>Trastornos del aparato reproductor y de la mama</b> Poco frecuentes: Impotencia, amenorrea, eyaculación anormal, menorragia, metrorragia</p>
<p><b>Trastornos generales</b> Muy frecuentes: Síndrome de abstinencia, cefalea Frecuentes: Astenia, fiebre, síndrome gripal, malestar general, lesiones traumáticas accidentales, escalofríos, dolor torácico, dolor abdominal, dolor de espalda, dolor</p>
<p><b>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</b> Poco frecuentes: Hipotermia</p>

A pesar de que la buprenorfina/naloxona y buprenorfina en monoterapia suele ser bien toleradas incluso a dosis varias veces mayor de las dosis terapéuticas y los efectos adversos suelen ser escasos, existen una serie de situaciones donde estaría contraindicada<sup>(29-34)</sup>:

- 1) Cualquier persona con hipersensibilidad conocida y/o efectos secundarios graves tras la exposición previa a la buprenorfina, a la naloxona, o a alguno de los excipientes.
- 2) El embarazo y la lactancia materna figuran como contraindicaciones para el uso de buprenorfina/naloxona, debido principalmente a la falta de datos sólidos sobre la seguridad y la eficacia de la naloxona.
- 3) Insuficiencia respiratoria grave, insuficiencia hepática grave y en intoxicación alcohólica aguda o delirium tremens
- 4) Hay que tener especial precaución al evaluar la idoneidad del tratamiento con buprenorfina para cualquier persona con alguna de las siguientes condiciones clínicas<sup>(18,35)</sup>:
  - a) Traumatismo craneal reciente o aumento de la presión intracraneal.
  - b) Función respiratoria comprometida. La buprenorfina, al igual que otros opioides, debe utilizarse con precaución en pacientes con una disminución de la capacidad respiratoria, depresión respiratoria, hipoxia, hipercapnia, como en la enfermedad pulmonar obstructiva crónica o cor pulmonale, o apnea del sueño. En estos pacientes, las dosis terapéuticas, incluso normalmente seguras de los opiáceos pueden disminuir la frecuencia respiratoria.
  - c) Las situaciones de abdomen agudo.
  - d) La enfermedad hepática. Debe tenerse en cuenta el tratamiento con buprenorfina en la enfermedad hepática clínicamente significativa (hepatitis aguda o cirrosis). La enfermedad hepática puede alterar el metabolismo hepático de la medicación. Sin embargo, la presencia de niveles elevados de enzimas en las pruebas de función hepática, en ausencia de evidencia clínica de insuficiencia hepática, no debe ser razón para excluir al paciente del tratamiento con buprenorfina a pesar de que requerirá un seguimiento de la funcionalidad hepática más frecuente.
  - e) Los pacientes de edad avanzada.
  - f) La hipertrofia prostática o estenosis uretral.
  - g) Enfermedad renal grave (no se han realizado estudios de farmacocinética sobre este grupo, por lo que la metadona debe ser la primera opción).
  - h) Politoxicomanías. Todos los tratamientos de sustitución de opiáceos debe ser abordado con precaución en personas que utilizan otros fármacos, especialmente los sedantes, como el alcohol, benzodiazepinas, antipsicóticos o antidepresivos. Debe prestarse especial atención a la evaluación del

nivel de neuroadaptación a los opiáceos, la probabilidad del uso de otros sedantes, y el riesgo de sobredosis.

- i) Patología psiquiátrica comórbida. Los tratamientos de sustitución de opiáceos no deben iniciarse en aquellas personas con un trastorno psiquiátrico grave y no estabilizado que pueda comprometer la capacidad de dar consentimiento informado, como la psicosis aguda o la depresión grave. La primera prioridad debe ser el estabilizar la enfermedad psiquiátrica. Las personas con riesgo moderado o alto de suicidio, no deben ser iniciados con buprenorfina sin una supervisión adecuada, y el asesoramiento de especialistas.
- j) El dolor crónico. La buprenorfina puede ser utilizada como analgésico en la gestión del dolor agudo y crónico, especialmente en el dolor crónico.
- k) Transferencia de pacientes en metadona. Los pacientes que toman metadona pueden transferirse de forma segura a buprenorfina, pero deben tomar precauciones especiales durante la inducción, con el fin de evitar que se desencadene abstinencia con la dosis inicial de buprenorfina
- l) Los niveles bajos o inciertos de neuroadaptación a los opiáceos. Personas con escasa o nula tolerancia pero que en el futuro cercano puedan desarrollar una adicción o cuyo uso de opioides es probable que cause un daño (ejemplo antes de la salida de la cárcel).



## *Referencias bibliográficas*

1. Álvarez, F.J., González-Saiz, F., Meana, J.J., Pineda. J. y Roncero, C. Documento de consenso de la Sociedad Española de Toxicomanías sobre El empleo y la disponibilidad de la buprenorfina para el tratamiento de la dependencia de opiáceos en España. *Trastornos Adictivos* 2005;7(1):44-6
2. Chapelo,C.B. y Crossley, D.I. Terapias de buprenorfina para el tratamiento de la Dependencia a opiáceos (Subutex® y Subuxone®) *Trastornos Adictivos* 2003: 5(4):320-28
3. Gónzalez-Saíz F y Álvarez F.J. Aspectos farmacológicos de los programas de tratamiento con buprenorfina-naloxona. *Trastornos Adictivos*. 2008; 10(1):1-16
4. Gonzalez-Saiz F. Aspectos farmacoeconomicos de los tratamientos con buprenorfina. *Trastornos Adictivos*. 2005;7:31-6.
5. Johnson RE, Fulada PJ. Investigación y desarrollo de la buprenorfina para el tratamiento de la dependencia de opiáceos. En: Casas M, Gutiérrez M, San L (ed.). *Avances en drogodependencias*. Barcelona: Ediciones en Neurociencias;1995:169-237.
6. Meana, J. y Pineda, J. Buprenorfina en dependencia a opiáceos: reflexiones sobre la seguridad. *Trastornos Adictivos* 2005;7(1):27-30
7. Rolley E. J. Fudala P.J. Investigación y desarrollo de la buprenorfina para el tratamiento de la dependencia de opiáceos. *Avances en Drogodependencias Tratamiento Farmacológico. Monografías de Toxicomanías*. Ediciones en Neurociencias. 1995. Barcelona. Capitulo 10. 169-199.
8. Auriacombe M, Daulouède JP, Tignol J. Experiencia con buprenorfina en Francia. *Trastornos Adictivos*. 2003;5:309-19.
9. Cowan A. Buprenorphine: new pharmacological aspects. *Int J Clin Pract* 2003;133(Suppl):3-8.
10. Gowing L, Ali R, White J. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, 4, 2000. Oxford: Update Software.
11. Lange, W.R., Fudala, P.J., Dax, E.M., Johnson, R.E., 1990. Safety and side-effects of buprenorphine in the clinical management of heroin addiction. *Drug Alcohol Depend.* 26, 19 -/28.
12. Roncero C, Casas M. Eficacia clínica de la buprenorfina. *Trastornos Adictivos*. 2005;7:23-6.

13. Auriacombe M. Literature review on studies on effectiveness and efficacy of buprenorphine for the treatment of opioid dependence (WHO Agreement for Performance of Work n° HQ/02/447339). Geneva: WHO; 2002.
14. Bridge P.T, Fudala P. J , Herbert Susan, Leiderman Deborah. Safety and health policy considerations related to the use of buprenorphine/naloxone as an office-based treatment for opiate dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 70 (2003) S79 - S85.
15. Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S, et al. Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. *N Engl J Med* 2003 Sep 4; 349 (10): 949-58
16. Chiang CN, Hawks RL. Pharmacokinetics of the combination tablet of buprenorphine and naloxone. *Drug Alcohol Depend.* 2003;70:S39-47.
17. Jennifer S. Orman and Gillian M. Keating. Buprenorphine/Naloxone. A Review of its Use in the Treatment of Opioid Dependence. Wolters Kluwer Health | Adis, Auckland, New Zealand, an editorial office of Wolters Kluwer
18. Reckitt Benckiser Pharmaceuticals, Inc. Suboxone (buprenorphine HCl and naloxone HCl dihydrate sublingual tablets)/Subutex (buprenorphine HCl sublingual tablets):US prescribing information [online]. Available from URL: <http://www.suboxone.com/patients/pi/> [Accessed 2009 Feb 11]
19. Stoller KB, Bigelow GE, Walsh SL, Strain EC. Effects of buprenorphine/naloxon in opioid-dependent humans. *Psychopharmacology.* 2001; 154:230-42.
20. Jones HE. Practical considerations for the clinical use of buprenorphine. *NIDA Science & Practice Perspectives.* 2004;2:4-20.
21. Kintz, P., 2001. Deaths involving buprenorphine: a compendium of French cases. *Forensic Sci. Int.* 121, 65\_/69.
22. Valderrama JC, Martínez-Raga, J, Sancho, A. La Buprenorfina. *Trastornos Adictivos* 2000;2:94-8.
23. Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S, Chiang CN, Leiderman DB. A multisite efficacy evaluation of a buprenorphine/naloxone product for opiate dependence treatment. *NIDA Research Monograph Series* 1998;179:105.
24. Iribarne C, Picart D, Dreano Y, Bail JP, Berthou F. Involvement of cytochrome P4503A4 in N-dealkylation of buprenorphine in human liver microsomes. *Life Sci.* 1997;60:1953-64.
25. Petry, N.M., Bickel, W.K., Piasecki, D., Marsch, L.A., Badger, G.J.,2000. Elevated liver enzyme levels in opioid-dependent patients with hepatitis treated with buprenorphine. *Am. J. Addict. ,* 9, 265 - 269.

26. Martínez Delgado M, Fernández-Repeto Guilloto M, Ramírez López J. Tratamientos farmacológicos del abuso y dependencia de opiáceos. Guía de práctica clínica basada en la evidencia para el manejo de la adicción a opiáceos. Consejería para la Igualdad y Bienestar Social. Junta de Andalucía. 2005
27. Fudala PJ, Yu E, Macfadden W, Boardman C, Chiang CN. Effects of buprenorphine and naloxone in morphine-stabilized opioid addicts. *Drug Alcohol Depend.* 1998;50(1):1-8.
28. Pérez de los Cobos, J., Martín, S., Etcheberrigaray, A., Trujols, J., Batlle, F., Tejero, A., Queralto, J.M., Casas, M., 2000. A controlled trial of daily versus thrice-weekly buprenorphine administration for the treatment of opioid dependence. *Drug Alcohol Depend.* 59, 223 - 233.
29. EMCDDA. National report 2001 for the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Spanish Focal Point. Lisbon: EMCDDA, 2001. Disponible en: [http://www.emcdda.eu.int/multimedia/publications/national\\_reports/2001/NR](http://www.emcdda.eu.int/multimedia/publications/national_reports/2001/NR)
30. FDA. Subutex® and Suboxone® approved to treat opiate dependence. Disponible en: [www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2002/ANS01165.html](http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2002/ANS01165.html)
31. Johnson RE, Jones HE, Jasinski DR, Svikis DS, Haug NA, Jansson LM, et al. Buprenorphine treatment of pregnant opioid-dependent women: maternal and neonatal outcomes. *Drug Alcohol Depend.* 2001;63:97-103.
32. Lintzeris N, Clark N, Muhleisen P, Ritter A, Ali R, Bell J, et al. Clinical guidelines: buprenorphine treatment of heroin dependence. 2001. National Expert Advisory Committee on Illicit Drugs (NEACID). Canberra: Commonwealth of Australia 2001.
33. McNicholas L. Clinical guidelines for the use of buprenorphine in the treatment of opioid addiction. Center for Substance Abuse Treatment. Treatment Improvement Protocol (TIP) Series 40. 2004. DHHS Publication No. (SMA) 04-3939. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration.
34. U.S. Department of Health and Human Services. Clinical guidelines for the use of buprenorphine in the treatment of opioid addiction: a treatment improvement protocol TIP 40 [online]. Available from URL: <http://www.naabt.org>.
35. Rolley E. Johnson, Eric C. Strain, Leslie Amass. Buprenorphine: how to use it right. *Drug and Alcohol Dependence* 70 (2003) S59-S77.



## 5. Perfil de seguridad de Buprenorfina/ Naloxona

*Dr. Eduardo Carreño Rendueles*

En la mayor parte de las ocasiones, los ensayos clínicos evaluados en el momento de la autorización de la comercialización de un nuevo medicamento suelen centrarse en determinar la eficacia del fármaco, mientras que el conocimiento de los datos de seguridad se considera un objetivo secundario.

El perfil de seguridad de un nuevo fármaco no se conoce en su totalidad en el momento de la autorización, y la información acerca de los posibles efectos adversos suele ser escasa debido a que los estudios preclínicos sobre toxicidad raramente se publican (o bien son de difícil acceso), y por tanto se desconocen potenciales efectos adversos que pueden no ser detectados hasta que el fármaco haya sido comercializado.

Además los ensayos clínicos se realizan sobre poblaciones de pequeño tamaño, circunstancia que hace prácticamente imposible detectar efectos adversos que ocurren con una frecuencia muy baja y que en ocasiones pueden ser tan graves que hagan que el balance beneficio/riesgo del fármaco no sea favorable. También suelen ser de corta duración, impidiendo conocer los efectos adversos que pueden aparecer a largo plazo o durante el tratamiento continuado con el fármaco. Además, en general, excluyen determinados grupos poblacionales (niños, embarazadas, ancianos, obesos, pacientes con insuficiencia renal o hepática...) impidiendo que se conozca el perfil de seguridad del fármaco en estos pacientes.

Por otra parte, la accesibilidad a la información de los programas de farmacovigilancia o a los estudios postautorización (que permiten conocer el perfil de seguridad del fármaco a largo plazo y sobre una población extensa) es complicada. El problema de la infranotificación de sospechas de reacciones adversas por parte de los profesionales sanitarios, es una realidad que limita la capacidad del sistema en detectar y cuantificar problemas de seguridad<sup>(1)</sup>.

Para que un nuevo medicamento suponga una aportación terapéutica importante en cuanto a criterios de seguridad, debe demostrar mejoras significativas relacionadas con los efectos adversos considerados limitantes para las alternativas terapéuticas ya existentes.

En el caso que nos ocupa. Describiremos el perfil de seguridad de Suboxone, utilizando la técnica AMFE<sup>(2)</sup>, análisis de los modos de fallo y de sus efectos. El AMFE es una técnica inductiva de análisis de riesgos que permite anticiparse e identificar los posibles fallos en los sistemas, antes y no después de que se produzcan los incidentes. Consiste básicamente en realizar un análisis estructurado y sistemático del uso de un nuevo proceso, producto o servicio antes de su utilización para identificar sus posibles riesgos o “modos de fallo”, las posibles consecuencias o “efectos” en caso de que éstos ocurran y los factores de riesgo asociados. El AMFE, a diferencia del ACR (Análisis de las Causas de Raíz), que es la técnica habitualmente usada para analizar errores, analiza riesgos y puede ser utilizada con este fin antes de la adquisición de nuevos fármacos o de la implantación de procesos, para detectar las áreas vulnerables y tomar medidas para evitar o reducir la frecuencia de los fallos o minimizar sus consecuencias.

El procedimiento, se puede sistematizar en los siguientes pasos: 1). Revisar las características del medicamento, e identificar los posibles aspectos del mismo proclives a causar errores durante su utilización. 2). Analizar con detenimiento el circuito que seguirá el nuevo medicamento, desde su adquisición hasta su administración y seguimiento, y, considerando los posibles puntos débiles identificados en el punto anterior, determinar las posibles etapas en las que se puedan producir errores y cómo se pueden producir; esto es, identificar los posibles “modos de fallo”. 3). Para cada posible “modo de fallo” identificado, se estima la probabilidad de que ocurra el fallo y de que llegue al paciente, así como la gravedad de sus posibles consecuencias en caso de que sucediera. 4). Para los “modo de fallo” que puedan lugar a errores con consecuencias graves, estableceremos medidas para prevenirlos, detectarlos antes de que lleguen al paciente o minimizar sus consecuencias.

En ficha técnica<sup>(3)</sup>, solo se contempla para Suboxone, la indicación terapéutica de: “Tratamiento de sustitución de la dependencia de opiáceos, en el marco de un tratamiento médico, social y psicológico”. La función del principio activo naloxona es impedir su administración incorrecta por vía intravenosa. El tratamiento está indicado en adultos y adolescentes mayores de 15 años de edad que hayan aceptado ser tratados de su adicción”. Sin embargo en la realidad clínica diaria, el fármaco se usa también habitualmente (y probablemente cada vez mas), en tratamientos de desintoxicación física, en pacientes dependientes de opiáceos, y así mismo, debemos contemplar la posibilidad de su uso, en tratamientos del “síntoma dolor”, e incluso su uso en el mercado ilegal. Por lo tanto, en el presente capítulo, discutiremos la seguridad de Suboxone, de forma genérica y también en cada una de estas utilidades.

## ANÁLISIS DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL MEDICAMENTO

### NOMBRE Y PRESENTACIÓN:

El nombre del medicamento (Suboxone 2 mg/0,5 mg comprimidos sublinguales y Suboxone 8mg/2 mg comprimidos sublinguales), no es similar a ningún otro de los contenidos en las guías farmacoterapéuticas españolas<sup>(4)</sup>, a excepción de Subutex, del que solo se diferencia en la inclusión de naloxona en el comprimido. No es posible por tanto que se produzca una confusión en cuanto a la elección por indicación y de ser así, esta sería con Subutex, por lo que solo aparecerían problemas con un uso espureo. Así mismo, el envasado y etiquetado del medicamento, solo se parecen al Subutex, y entre ambos comprimidos, la única diferencia es la forma de los mismos (hexagonal el Suboxone y ovalada el Subutex), y aunque preferiríamos una mayor diferencia entre ambos (variando el color del comprimido por ejemplo), esto solo tiene importancia como ya hemos comentado en usos fuera de indicación.

El etiquetado del medicamento, es correcto. Indica el nombre de la especialidad, principios activos y dosis de los mismos. La composición cuantitativa indica la dosis y el volumen total del comprimido. Se indica la vía de administración (sublingual), y se describe (en ficha técnica) morfológicamente el comprimido (Comprimidos blancos, hexagonales y biconvexos, grabados por un lado con el logo de una espada y con “N2” en la otra cara). No requiere condiciones especiales de conservación.

### DOSIFICACIÓN:

La posología a utilizar, debe establecerse con arreglo a las diferentes situaciones clínicas (tratamiento de mantenimiento o de desintoxicación); tipo de opiáceo utilizado previamente por el paciente (de acción corta o larga); y características individuales del propio paciente (edad, comorbilidad...).

Para una administración segura, es necesario en primer lugar considerar el tipo de dependencia opiácea del paciente (opiáceos de acción prolongada o corta), el tiempo desde el último consumo de opiáceos y el grado de dependencia<sup>(5)</sup>. En cualquier caso, para prevenir la posible aparición de un síndrome de abstinencia, se deberá iniciar la inducción con Suboxone, cuando hayan pasado al menos 12 horas del último consumo de opiáceos de acción corta, y al menos 24 horas del último consumo de opiáceos de acción prolongada. Siendo mas seguro en ambos casos, esperar para la primera administración de Suboxone, a que aparezcan los primeros síntomas de SAO, que dado el corto periodo de tiempo para el inicio de la acción de la buprenorfina, son rápidamente revertidos<sup>(6)</sup>. En caso, de que por cualquier causa, no se respeten estos tiempos, y la inducción de Suboxone desencadene un síndrome de abstinencia,

este, puede ser compensado con clonidina y medicación sintomática, como en el caso de las antagonizaciones rápidas<sup>(7)</sup>.

El ajuste posológico en el caso de un tratamiento de desintoxicación, o la dosis de mantenimiento de Suboxone, debe alcanzarse progresivamente, en función del efecto clínico y siempre con incrementos o decrementos, no superiores a 2 mg de buprenorfina al día<sup>(8)</sup>. La dosis máxima autorizada por ficha técnica, es en adultos de 24 mg/día (en caso de dosificación en días alternos, tampoco se puede pasar de 24 mg/día). Existen estudios<sup>(6) (9)</sup>, en que se han administrado hasta 32 mg/día, observándose que aunque las concentraciones en plasma de buprenorfina siguen una correlación lineal con la dosis administrada, los efectos opioides (euforia, sedación, depresión respiratoria y miosis), tienen un cierto efecto de “aplanamiento”, probablemente en relación con su estructura agonista parcial.

En caso de sobredosis intencionada o accidental, se deben tomar medidas generales de soporte, incluyendo monitorización del estado respiratorio y cardíaco del paciente, aunque precisamente la característica de agonista parcial de Suboxone, disminuye estos efectos. El principal síntoma que requiere intervención es la depresión respiratoria, que puede resultar en parada respiratoria y muerte. En caso de vómito, se tiene que tener cuidado para prevenir su aspiración. Se recomienda el empleo de un antagonista de los opiáceos (naloxona), a pesar de su modesto efecto en cuanto a revertir los síntomas respiratorios de la buprenorfina<sup>(8)</sup> en comparación con sus efectos sobre los agentes agonistas completos de los opiáceos. Debe tenerse en cuenta la duración prolongada de la acción de Suboxone al determinar la duración del tratamiento y el seguimiento clínico necesario para eliminar los efectos de una sobredosis.

Tanto en el caso, de la finalización de un tratamiento de mantenimiento, como en el de una desintoxicación. La dosis de buprenorfina debe ser reducida paulatinamente, hasta su retirada (incluso usando los comprimidos sublinguales de 0,4 mg de buprenorfina), y en el caso de una desintoxicación, que se continúe con un Programa de mantenimiento con Naltrexona, se debe esperar al menos 24 horas, antes de la administración del antagonista<sup>(10)</sup>. Una vez más, en caso de presentarse síntomas de SAO estos pueden ser manejados con la administración de clonidina.

No se disponen de datos en la actualidad, acerca de su uso en pacientes ancianos, o menores de 15 años. En el caso de uso de buprenorfina en pacientes gestantes o en periodo de lactación existen estudios<sup>(11)(12)</sup>, que referencian un menor número de casos de síndrome de abstinencia neonatal, frente a tratamientos con metadona, y así mismo, una menor concentración de buprenorfina y de nor-buprenorfina (principal metabolito activo), en orina de niños lactantes, con madres a tratamiento. Esto parece indicar, la posibilidad



de usar Suboxone, durante el embarazo y la lactancia, pero los estudios en animales, han demostrado toxicidad reproductiva, y las series en humanos aun son escasas, y los propios autores de los estudios, aconsejan monitorizar estrechamente a los niños.

No se requiere la modificación de la dosis de Suboxone en pacientes con insuficiencia renal<sup>(13)</sup>. Se recomienda precaución al tratar pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr < 30 ml/min).

Se desconoce el efecto de la insuficiencia hepática sobre la farmacocinética de buprenorfina y naloxona<sup>(13)</sup>. Puesto que ambos principios activos se metabolizan ampliamente, se espera que los niveles plasmáticos sean mayores en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave. Se desconoce si ambos principios activos se ven afectados de la misma forma. Como la farmacocinética de Suboxone se puede alterar en pacientes con insuficiencia hepática, se recomiendan dosis iniciales inferiores y un cuidadoso ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada.

#### ADMINISTRACIÓN:

La vía sublingual es la única eficaz y segura de administración de este medicamento<sup>(14)</sup>. Suboxone debe mantenerse bajo la lengua hasta su disolución, lo que normalmente ocurre en el plazo de entre 5 y 10 minutos. La dosis se establece a partir de comprimidos de 2 ó de 8 mg de buprenorfina, que se pueden administrar todos al mismo tiempo o divididos en varias dosis, en este caso las dosis sucesivas se deben administrar directamente después de la disolución de la primera dosis.

Ingerir Suboxone por vía oral, disminuye la absorción de principio activo (buprenorfina), y el uso parenteral (probablemente también, esnifado, en caso de consumo recreativo), originaria el efecto de la naloxona incorporada al producto, y por tanto la aparición de un síndrome de abstinencia opiáceo. Se desconoce el efecto del consumo por vía inhalatoria (fumado).

No son necesarias otras precauciones, para el almacenaje, conservación, o administración del fármaco. No se debe fraccionar el comprimido, con intención de disminuir la dosis.

#### INTERACCIONES:

Suboxone, no debe administrarse con bebidas alcohólicas o medicamentos que contengan alcohol, ya que este aumenta el efecto depresor central de la buprenorfina. (Se desarrollan en amplitud en el capítulo correspondiente)

## CONTRAINDICACIONES:

Suboxone, esta contraindicado según ficha técnica en: Pacientes con sensibilidad o alergia a la buprenorfina, la naloxona o alguno de los excipientes del medicamento; Pacientes con insuficiencia respiratoria grave; Pacientes con insuficiencia hepática grave; Pacientes con intoxicación alcohólica aguda o delirium tremens.

Suboxone, se debe utilizar con precaución en pacientes con asma o con insuficiencia respiratoria (se han notificado algunos casos de depresión respiratoria con buprenorfina). Se han notificado casos<sup>(15)</sup> de fallecimiento por depresión respiratoria, sobre todo cuando la buprenorfina se utilizó en asociación con benzodiazepinas, o cuando la buprenorfina no se utilizó según la ficha técnica. Así mismo, suboxone, se ha de manejar con precaución en pacientes alcohólicos (como hemos reseñado en el apartado anterior).

La principal contraindicación de suboxone, es su uso en pacientes con afectación hepática. Se han notificado casos de daño hepático agudo en adictos dependientes de opiáceos, tanto en ensayos clínicos como en informes de acontecimientos adversos después de la comercialización<sup>(16)</sup>. El espectro de alteraciones comprende desde elevaciones asintomáticas pasajeras de las transaminasas hepáticas hasta casos de fallo hepático, necrosis hepática, síndrome hepatorenal y encefalopatía hepática. En muchos casos, la presencia de alteraciones preexistentes de enzimas hepáticas, infección por el virus de la hepatitis B o de la hepatitis C, el uso concomitante de otros medicamentos posiblemente hepatotóxicos y el uso de drogas por vía parenteral, pueden ser la causa o tener un papel participativo. Estos factores subyacentes se tienen que tener en cuenta antes de prescribir Suboxone y durante el tratamiento. En caso de sospecha de afectación hepática es preciso realizar una valoración biológica y etiológica ulterior. Dependiendo de los hallazgos, podría interrumpirse el tratamiento con el medicamento con precaución para prevenir que se presente un síndrome de abstinencia y prevenir la vuelta al hábito adictivo. Si se prosigue el tratamiento, debe controlarse estrechamente la función hepática.

Como hemos mencionado. Suboxone no debe utilizarse durante el embarazo. Si se considera que la terapia durante el embarazo es necesaria, se puede considerar el uso de buprenorfina según el esquema habitual. Si se produce un embarazo durante el tratamiento con Suboxone, la madre y el feto deben ser controlados estrechamente y cambiar a buprenorfina si se requiere tratamiento posterior. Lactancia: Se desconoce si la naloxona se excreta en la leche materna humana. La buprenorfina y sus metabolitos si se excretan en la leche materna humana. En la rata, la buprenorfina ha demostrado inhibir la lactancia<sup>(11)</sup>. Por lo tanto, se debe interrumpir el periodo de lactancia durante el tratamiento con Suboxone. Se ha notificado aborto espontáneo tanto con buprenorfina como con buprenorfina-naloxona. No es posible establecer una

relación causal, ya que generalmente en estos casos intervienen el uso de otras drogas o factores de riesgo para el aborto espontáneo.

En general, Suboxone tiene de poca a moderada influencia sobre la capacidad para conducir de forma segura<sup>(16)</sup>, utilizar máquinas o realizar otras actividades peligrosas. Suboxone puede causar somnolencia, mareo o alteración de la capacidad de concentración, especialmente cuando se toma con alcohol o depresores del sistema nervioso central. Por lo tanto se recomienda precaución cuando se realicen las actividades mencionadas anteriormente.

#### REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas más frecuentes relacionadas con el tratamiento, notificadas durante los ensayos clínicos con Suboxone, fueron las relacionadas con los síntomas de abstinencia (por ejemplo dolor abdominal, diarrea, dolores musculares, ansiedad, sudoración).

En el ensayo clínico principal de Suboxone<sup>(14)</sup>, 342 de 472 pacientes (72,5 %) notificaron reacciones adversas relacionadas con el tratamiento. Estas se enumeran de forma detallada en el capítulo correspondiente.

### ANÁLISIS DEL CIRCUITO DE UTILIZACIÓN DEL MEDICAMENTO

#### PRESCRIPCIÓN:

En nuestro País, Suboxone, puede ser prescrito por cualquier médico, sin que sea preciso (aunque si recomendable), su especialización en psiquiatría o su experiencia en manejo de pacientes con adicción a los opiáceos. Este modelo, permite una mayor accesibilidad de los pacientes a los tratamientos, pero en cuanto a la seguridad de uso, aumenta los riesgos de que se produzcan reacciones indeseables, sobre todo en relación con su uso concomitante con agonistas opiáceos. En cualquier caso, este inconveniente se elimina con la adecuada formación de los prescriptores, y una correcta (y siempre indispensable), información a los pacientes.

Los canales de prescripción y dispensación, son fundamentales para que un medicamento destinado al tratamiento de la adicción, no se convierta en una droga de abuso. La buprenorfina, es un problema en el mercado ilegal de países como Francia y Finlandia<sup>(8)</sup>. En España, la metadona destinada a programas de “take home”, es también un problema frecuente en cuanto a su desviación al mercado ilegal. Para evitar en lo posible estos problemas. Suboxone, es una especialidad en España, que solo se dispensara con receta médica<sup>(4)</sup> y con el condicionante de “diagnostico hospitalario”, aunque sea un contrasentido, ya que la mayor parte de, los pacientes que se benefician de su

uso, lo hacen en un contexto de tratamiento ambulatorio. Realmente la utilización de Buprenorfina no se incluye en ninguno de los supuestos que justifican la clasificación de medicamento de uso hospitalario. Desde diciembre de 2009 es financiado por el Sistema Nacional de Salud.

#### DISPENSACIÓN:

Suboxone, solo se dispensa en las oficinas de farmacia, pudiendo proveerse también por los servicios de farmacia de los recursos terapéuticos acreditados para el tratamiento de drogodependientes, por su patología de base o por otras comorbidas. El hecho de que los pacientes dependientes de opiáceos en tratamiento de sustitución, puedan acudir a obtener su medicación a las oficinas de farmacia, es un importante paso a favor de reducir su estigmatización y para promover su integración, y dadas las características de nuestra red de oficinas de farmacia, y de los controles para su prescripción, no significa una disminución de su perfil de seguridad.

#### ALMACENAMIENTO:

Suboxone, no requiere condiciones especiales de almacenamiento que incrementen posibilidades de fallo en su uso.

#### ADMINISTRACIÓN:

No se requieren condiciones especiales para su administración, además de las reseñadas anteriormente, por lo que Suboxone, puede ser autoadministrada, sin problemas de seguridad, siempre que los pacientes hayan sido instruidos correctamente por su terapeuta.

#### COROLARIO

Suboxone, tanto por los datos de los estudios clínicos, tanto pre como post-comercialización, como por la propia experiencia de uso. Presenta un perfil de seguridad excelente. Con pocos efectos indeseables en su utilización y de manejo no especialmente dificultoso. Siendo este perfil de seguridad, muy superior, al de otros fármacos utilizados habitualmente para el tratamiento de la dependencia de opiáceos, como metadona por ejemplo. Por lo que consideramos este fármaco un avance decisivo en el arsenal terapéutico frente a la dependencia de opiáceos.

## *Referencias bibliográficas.*

1. OMS, 2008 “Seguridad de los medicamentos: reacciones adversas”. Oct, 2008, de <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs293/es/index.html>
2. Otero Lopez MJ, Martín Muñoz R, Santos Ramos B, Puigventos Latorre F, Delgado Sanchez O. (2003). “Seguridad de Medicamentos. Importancia del proceso de selección de medicamentos en la prevención de los errores de medicación”. *Farm Hosp*, 27(4), 264-270
3. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmaceuticos. (2009). “Catalogo de Medicamentos”. Madrid: Einsa
4. Vademecum Internacional. (2009). Madrid: Medicom
5. Amass L, Ling W, Fresse TE, Reiber C, Annon JJ, Cohen AJ, McCarty D, Reid MS, Brown LS, Clark C, Ziedonis DM, Krejci J, Stine S, Winhusen T, Brigham G, Babcock D, Muir JA, Buchan BJ, Horton T. (2004). “Bringing buprenorphine-naloxone detoxification to community treatment providers: the NIDA Clinical Trials Network field experience”. *Am J Addict*. 13(1)
6. Sporer KA. (2006). “Buprenorphine: a primer for emergency physicians”. *Ann Emerg Med*. 48(1), 109-126
7. Carreño JE, Bobes J, Brewer C, Alvarez CE, San Narciso GI, Bascaran MT, Sanchez del Rio J. (2002). “24-Hour opiate detoxification and antagonist induction at home--the ‘Asturian method’: a report on 1368 procedures”. *Addict Biol*. 7(2), 243-250
8. Agencia Europea del Medicamento. (2009). “Ficha técnica: Suboxone”. 25/6/2009, de <http://www.emea.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/suboxone/H-697-PI-es.pdf>
9. Strain EC, Whals SL, Bigelow GE. (2002). “Blockade of hydromorphone effects by buprenorphine/naloxone and buprenorphine”. *Psychopharmacology*. 159, 161-166
10. Woody GE, Poole SA, Subramaniam G, Dugosh K, Bogenschutz M, et al. (2008). “Extended vs short-term buprenorphine-naloxone for treatment of opioid-addicted youth: a randomized trial”. *JAMA*. 300(17), 2003-2011
11. Farid WO, Dunlop SA, Tait RJ, Hulse GK. (2008). “The effects of maternally administered methadone, buprenorphine and naltrexone on offspring: review of human and animal data”. *Curr Neuropharmacol*. 6(2), 125-150
12. Lindemalm S, Nydert P, Svensson JO, Sthale L, Sarman I. (2009). “Transfer of buprenorphine into breast milk and calculation of infant drug dose”. *J Human Lact*. 25(2), 199-205

13. Jhonson RE, Strain EC, Amass L. (2003). "Buprenorphine: how to use is right". *Drug and Alcohol Dependence*. 70, 59-77
14. Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S, Williford WO, Chiang CN, Jones K, et al. (2003). "Office-based Treatment of Opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone". *N Engl J Med*. 349: 949-958
15. Reece S. (2009). "Comparative treatment and mortality correlates and adverse event profile of implant naltrexone and sublingual buprenorphine". *J Subst Abuse Treat*. 37(3), 256-265
16. Ling W. (2009). "Buprenorphine for opioid dependence". *Expert Rev Neurother*. 9(5), 609-616

## 6 Interacciones farmacológicas

*Prof. Javier Meana Martínez  
Dr. Cesar Pereiro Gómez  
Dra. Enriqueta Ochoa Mangado  
Dr. Vicente Martínez Pérez*

### 6.1 INTRODUCCIÓN

Prof. Javier Meana Martínez

La buprenorfina al igual que multitud de fármacos se administra en pacientes polimedcados. La administración de asociaciones de fármacos es una causa habitual de pérdida de eficacia, reacciones adversas y errores de cumplimiento. Las interacciones de buprenorfina y de su asociación con naloxona pueden darse a nivel farmacocinético o a nivel farmacodinámico.

La buprenorfina se metaboliza en el tracto intestinal y en el hígado por la isoforma del citocromo P450 denominada CYP3A4. Esta isoenzima se encarga de transformar aproximadamente el 50% de los fármacos metabolizados en el hígado. Aquellos fármacos, hierbas medicinales o alimentos que inhiben el CYP3A4, modifican el metabolismo de buprenorfina, enlenteciéndolo. Entre los inhibidores del CYP3A4 se encuentran la fluvoxamina, algunos antiretrovirales, algunos antifúngicos, ciertos antibióticos macrólidos y fluoroquinolonas, el diltiazem y el zumo de pomelo. Dado el efecto techo en la eficacia de la buprenorfina, la elevación de los niveles plasmáticos secundaria a la inhibición de CYP3A4 no tiene por que afectar a la seguridad de buprenorfina.

La rifampicina, el ritonavir, varios anticomiciales y la hierba de San Juan (hipérico) son inductores enzimáticos del sistema CYP3A4, lo que puede obligar a incrementar las dosis de buprenorfina si se administran conjuntamente.

La buprenorfina posee propiedades como bloqueante reversible del CYP3A4, lo que podría presuponer un enlentecimiento en la eliminación de gran número de fármacos que utilizan esta ruta metabólica. Sin embargo, desde el punto de vista clínico, no se han descrito situaciones en las que sea preciso realizar ajustes de dosis de fármacos metabolizados por CYP3A4 en presencia de tratamientos con buprenorfina o buprenorfina mas naloxona.

La actividad farmacológica de la buprenorfina sobre los receptores opioides mu puede dar lugar a interacciones de tipo farmacodinámico<sup>(1)</sup>. La presencia de buprenorfina puede atenuar la actividad de opiáceos menores y mayores a través del mecanismo de bloqueo opioide. Por otro lado, la buprenorfina administrada de manera continuada induce tolerancia cruzada con otros opiáceos, fenómeno que se observará incluso días después de su retirada<sup>(2)</sup>. La elevación de las dosis del opiáceo suele ser el mecanismo habitual para remontar la

pérdida de respuesta inducida por la buprenorfina, aunque esta práctica tiene peligros potenciales.

El efecto depresor sobre el sistema nervioso central de la buprenorfina a través del receptor opioide mu puede potenciar y verse potenciado por la administración concomitante de otros depresores tales como alcohol, benzodiazepinas, antihistamínicos con efecto sedante, barbitúricos y algunos anti-depresivos.

La naloxona se metaboliza prioritariamente por conjugación con ácido glucurónico a nivel hepático. Dada su escasa biodisponibilidad por vía sublingual que resulta, en la práctica, nula por vía intestinal no son previsibles interacciones farmacológicas de naturaleza farmacocinética. Administrada por vía parenteral, la naloxona bloquea el efecto farmacológico de los agonistas opioides, pudiendo provocar un síndrome de abstinencia agudo en sujetos dependientes a opiáceos. La asociación de buprenorfina y naloxona administradas por vía sublingual en diferentes proporciones de dosis, desencadena en sujetos dependientes bajo los efectos de opiáceos, un síndrome de abstinencia cualitativamente similar pero de menor magnitud al provocado por naloxona parenteral<sup>(3)</sup>.



## 6.2 PSICOFÁRMACOS

Dr. Cesar Pereiro Gómez

Los opiáceos en general, y la buprenorfina en particular, pueden presentar interacciones clínicamente importantes. Aspectos farmacocinéticos pueden determinar modificaciones en las concentraciones plasmáticas de distintos fármacos cuando se administran de forma simultánea con buprenorfina o metadona y es importante conocer esta posibilidad ya que de ella se pueden derivar efectos no deseados que necesariamente habrán de preverse para evitarlos por medio de la realización de ajustes posológicos en algunos casos. Por otro lado, las interacciones farmacodinámicas pueden afectar a la eficacia y seguridad de buprenorfina o metadona, incrementando sus efectos o bloqueando algunos de ellos. Especialmente de interés clínico serán las asociaciones con otros opiáceos agonistas o antagonistas.

### BENZODIACEPINAS Y OTROS HIPNÓTICO-SEDANTES

En lo que se refiere a las posibles interacciones farmacocinéticas son pocos los datos disponibles en relación al uso de buprenorfina y benzodiacepinas. Algunos datos de la literatura han asociado un riesgo de depresión respiratoria cuando se administró, fuera de indicación terapéutica, buprenorfina parenteral junto a benzodiacepinas, lo que se achacó a efecto aditivo como depresores centrales. La presentación de buprenorfina con naloxona (Suboxone®) evitaría los riesgos derivados de este patrón de uso no médico. Algunos ensayos “in vitro” parecen sugerir que zolpidem inhibe el CYP3A4, lo que podría repercutir en un enlentecimiento en la metabolización hepática de buprenorfina. Se recomienda en situaciones de uso simultáneo de ambos fármacos realizar una vigilancia estrecha de los pacientes por si se produce una depresión a nivel del SNC con repercusiones clínicas<sup>(4)</sup>.

Las evidencias de interacciones entre benzodiacepinas y buprenorfina son escasas para estudios “in vivo”. Como cabe esperar, la combinación de buprenorfina y midazolam provocó una depresión respiratoria rápida y profunda en experimentos con ratas<sup>(5)</sup>. También en animales de experimentación se ha descrito una potenciación recíproca entre flunitracepam y buprenorfina<sup>(6,7)</sup>. Entre los hipnótico-sedantes que utilizan preferentemente el citocromo CYP3A4 para su metabolismo, y por tanto son potencialmente sensibles a buprenorfina, están alprazolam, clonacepam, diacepam, flunitracepam, midazolam, triazolam, buspirona y zolpidem. Debe recordarse la existencia de benzodiacepinas sin metabolismo hepático como alternativa de interés.

Son mucho más numerosos los estudios clínicos disponibles relacionados con el uso de metadona junto a hipnóticos benzodiacepínicos y no benzodiacepínicos (zolpidem) en los que se observan resultados coincidentes sobre un

aumento de la sedación subjetiva y la intensidad del efecto farmacológico en pacientes en mantenimiento con metadona<sup>(4)</sup>. Del mismo modo, también son abundantes las notificaciones de sobredosis producidas por la asociación de algunas benzodiacepinas como alprazolam con metadona<sup>(8)</sup>. En todo caso, este último dato podría estar relacionado con una mayor antigüedad en el uso de la metadona y una mayor extensión de su prescripción hasta el momento actual así como el amplio abuso de alprazolam que viene realizándose por parte de muchos adictos en diferentes países. De todos modos, la intensidad de la depresión respiratoria relacionada con el consumo de opioides puede variar sustancialmente para las distintas benzodiacepinas y precisamente el alprazolam sería una de las que supone mayor riesgo en cuanto al uso combinado de ambos grupos farmacológicos.

En lo que atañe al uso concomitante de benzodiacepinas y opiáceos, se ha comunicado un mayor deterioro del rendimiento cognitivo en pacientes tratados con metadona y benzodiacepinas frente a aquellos que tomaban buprenorfina y benzodiacepinas<sup>(9)</sup>.

Como recomendación general y a la vista de los estudios actualmente disponibles, en lo que atañe al uso conjunto de fármacos benzodiacepínicos o análogos junto a buprenorfina o metadona, habrá de tenerse en cuenta de forma especial la posibilidad de efectos aditivos cuando se administran de forma simultánea. De este modo, como resultado de la interacción farmacológica podría derivarse un incremento de la depresión del SNC con posibles efectos preocupantes sobre la función respiratoria. Los riesgos podrían ser mayores cuando la administración de opiáceos o benzodiacepinas se realiza por vía inyectable.

## ANTIDEPRESIVOS

La buprenorfina puede interactuar con algunos antidepresivos aunque los datos disponibles hasta el momento parecen indicar un menor grado de interacción que el existente para otros opioides como la metadona.

En voluntarios sanos, se ha comunicado un aumento significativo de la depresión respiratoria con el uso simultáneo de buprenorfina y amitriptilina<sup>(10)</sup>. La fluvoxamina es un inhibidor moderado del CYP3A4, al igual que el metabolito de la fluoxetina denominado norfluoxetina<sup>(11)</sup>. También el antidepresivo nefazodona es un potente inhibidor del CYP3A4. Por esta razón, las asociaciones de fluvoxamina con buprenorfina o metadona ofrecen como resultado una inhibición de la metabolización de estos opiáceos; sin embargo, la posibilidad de que una concentración plasmática elevada de buprenorfina cause depresión respiratoria intensa es escasa debido a su efecto techo.

No existen estudios in vivo o trabajos realizados sobre muestras clínicas que presenten interacciones importantes entre antidepresivos y la buprenorfina hasta el momento si bien se ha publicado al menos un caso aislado de reacción serotoninérgica en pacientes que tomaban tricíclicos y dosis no prescritas de buprenorfina<sup>(12)</sup>. La posible producción de un síndrome serotoninérgico relacionado con la asociación de opioides y antidepresivos se ha descrito en varias ocasiones en casos de consumo simultáneo de metadona y fármacos antidepresivos del grupo de los IMAO<sup>(13)</sup> y otros antidepresivos como sertralina o venlafaxina<sup>(14)</sup>. Los casos descritos hacen referencia siempre a episodios de sobredosis o intoxicación por metadona.

Como orientación general, se recomienda una vigilancia especial en la dosificación de la buprenorfina en asociación con algunos antidepresivos (amitriptilina, fluvoxamina, fluoxetina y nefazodona, especialmente) por si fuesen necesarios ajustes dada la posibilidad de inhibición metabólica que podría observarse para la buprenorfina.

## ANTICOMICIALES/EUTIMIZANTES

Son bien conocidas desde hace años las interacciones observadas en el tratamiento de pacientes que toman de forma simultánea metadona y fármacos anticomiciales clásicos<sup>(15)</sup> que causan no pocos quebraderos de cabeza a los clínicos para conseguir la estabilización de estos pacientes. Los problemas observados pueden producirse durante el tratamiento o la retirada de los anticomiciales. Se ha comunicado la producción de grave depresión respiratoria por el aumento de niveles plasmáticos de metadona tras la retirada de anticomiciales como carbamacepina, que producen una intensa inducción enzimática del CYP3A4 encargado del metabolismo del opiáceo<sup>(16)</sup>.

Los estudios clínicos publicados sobre la asociación de buprenorfina y algunos anticomiciales como carbamacepina y fenitoína no muestran efectos secundarios importantes derivados de su uso simultáneo<sup>(17, 18)</sup>.

En el uso simultáneo de anticomiciales y buprenorfina no se han observado interacciones relevantes desde el punto de vista clínico. En todo caso, la elección de alguno de los denominados nuevos fármacos anticomiciales disminuye de forma clara la posible aparición de interacciones.

## 6.3 FÁRMACOS CONTRA EL VIH. ANTIRRETROVIRALES

Dr. Cesar Pereiro Gómez

Los pacientes que reciben tratamiento con antiretrovirales son un grupo que merece una especial atención en cuanto a la supervisión de los tratamientos farmacológicos indicados por la posible aparición de interacciones. Éstas, bien conocidas y descritas para el uso de opioides como la metadona, pueden determinar tanto modificación de los niveles plasmáticos del fármaco sustitutivo como del antiretroviral con la consiguiente pérdida de eficacia del tratamiento o la aparición de efectos adversos no deseados<sup>(19-21)</sup>.

En lo que atañe al uso de buprenorfina y antiretrovirales contamos ya con estudios *in vitro*, *in vivo* y clínicos que dan cuenta de las posibles interacciones que en ocasiones obligan a la realización de ajustes posológicos para evitar problemas derivados de las interacciones resultantes.

En primer lugar señalamos aquellos fármacos para los que no existen datos disponibles en la actualidad sobre interacciones. Así para abacavir, didanosina, emtricitabina, estavudina, lamivudina y tenofovir, además de los más recientes enfuvirtida, raltegravir y maraviroc, no tenemos en el momento actual datos relevantes publicados sobre la posible interacción clínica con buprenorfina. La información disponible sugiere la ausencia de interacciones pero con un grado de evidencia muy limitado, de tipo teórico.

Para el caso de la metadona, la ausencia de información sobre interacciones afecta a un número menor de fármacos tales como emtricitabina y los más recientes inhibidores de la fusión (enfuvirtida), inhibidores de la integrasa (raltegravir) y antagonistas del CCR5 (maraviroc). Es preciso recordar que, sin embargo, para didanosina y estavudina existen datos que sugieren una interacción con metadona que puede derivar en una reducción de los niveles plasmáticos de esos inhibidores de la transcriptasa inversa<sup>(22)</sup> (Tabla 1). Por el contrario, es bien conocido también que la metadona puede inhibir el metabolismo de la zidovudina<sup>(23)</sup>, posiblemente por bloqueo del enzima hepático UGT2B7, lo que incrementa sus concentraciones plasmáticas y puede requerir ajustes a la baja de las dosis del antiviral. En el caso de la buprenorfina, hay suficiente evidencia de una ausencia de interacción clínica con zidovudina<sup>(24)</sup>.

En cuanto a la nevirapina, efavirenz, nelfinavir, ritonavir y la asociación de lopinavir con ritonavir, existen datos que muestran una inducción del metabolismo de la metadona con relevancia clínica como para llevar a modificar las dosis al alza (Tabla 1). Este efecto parece guardar relación con su capacidad como inductores del CYP3A4. Ninguno de estos fármacos, a excepción del efavirenz, presenta interacciones importantes con buprenorfina, marcando así importantes diferencias frente a metadona.

Puede afirmarse la inexistencia de las interacciones de lamivudina, tenofovir, atazanavir, indinavir y saquinavir, con metadona. En el caso de la buprenorfina hay suficiente evidencia en favor de la ausencia de interacciones, tal y como se ha señalado, para zidovudina y además para nelfinavir, saquinavir, nevirapina y la asociación lopinavir con ritonavir (Tabla 1). El incremento de los niveles de buprenorfina inducido por ritonavir y por indinavir no tiene relevancia clínica al existir un efecto techo para el agonista opiáceo.

Datos preliminares parecen sugerir que la asociación tipranavir con ritonavir podría inducir un descenso de los niveles plasmáticos de los antivirales<sup>(25)</sup>.

**Tabla 1. Resumen de las interacciones entre agonistas opioides y fármacos anti VIH y su importancia clínica<sup>(26)</sup>**

	Efecto sobre buprenorfina	Efecto sobre metadona
Abacavir (Ziagen <sup>®</sup> )	No hay datos	Incremento eliminación clínicamente insignificante
Lamivudina (Epivir <sup>®</sup> ; Zeffix <sup>®</sup> )	No hay datos	No hay interacción
Didanosina (Videx <sup>®</sup> )	No hay datos	Reducción niveles plasmáticos del antiretroviral (57% AUC)
Emtricitabina (Emtriva <sup>®</sup> )	No hay datos	No hay datos
Tenofovir (Viread <sup>®</sup> )	No hay datos	No hay interacción
Estavudina (Zerit <sup>®</sup> )	No hay datos	Reducción niveles plasmáticos del antiretroviral (23% AUC)
Zidovudina (Retrovir <sup>®</sup> )	No hay interacción	Reducción eliminación e incremento niveles plasmáticos del antiretroviral (30-40% AUC)
Amprenavir (Agenerase <sup>®</sup> )	Reducción niveles plasmáticos clínicamente insignificante	Reducción niveles plasmáticos clínicamente mínimos
Atazanavir (Reyataz <sup>®</sup> )	Incremento niveles plasmáticos clínicamente insignificante	No hay interacción
Darunavir (Prezista <sup>®</sup> )	No hay datos. Véase ritonavir al que se asocia	No hay datos. Véase ritonavir al que se asocia
Fosamprenavir (Telzir <sup>®</sup> )	No hay datos	Reducción niveles plasmáticos clínicamente insignificante

Indinavir (Crixivan®)	Incremento niveles plasmáticos clínicamente poco relevante	No hay interacción
Lopinavir + Ritonavir (Kaletra®)	No hay interacción	Reducción niveles plasmáticos (26-47% AUC)
Nelfinavir (Viracept®)	No hay interacción	Reducción niveles plasmáticos (37-50%)
Ritonavir (Norvir®)	Incremento niveles plasmáticos clínicamente poco relevante	Reducción niveles plasmáticos (50% AUC)
Saquinavir (Invirase®)	No hay interacción	No hay interacción
Tipranavir (Aptivus®)	No hay datos. Véase ritonavir al que se asocia	No hay datos. Véase ritonavir al que se asocia
Efavirenz (Sustiva®)	Reducción niveles plasmáticos (49% AUC)	Incremento eliminación y reducción niveles plasmáticos (46-57% AUC)
Nevirapina (Viramune®)	No hay interacción	Reducción niveles plasmáticos (37-63% AUC)
Enfuvirtida (Fuzeon®)	No hay datos	No hay datos
Raltegravir (Isentress®)	No hay datos	No hay datos
Maraviroc (Celsentri®)	No hay datos	No hay datos

Con carácter general, la asociación de buprenorfina y antiretrovirales produce menor número de interacciones con relevancia clínica y necesidad de ajustes posológicos que las observadas con la administración simultánea de metadona. Si se produjesen interacciones significativas casi siempre se asocian a un incremento de los niveles plasmáticos de buprenorfina que es bien tolerado por los pacientes.

## 6.4 AGONISTAS OPIÁCEOS/ ANTAGONISTAS OPIÁCEOS

Dra. Enriqueta Ochoa Mangado

### AGONISTAS OPIÁCEOS

Las interacciones farmacológicas de la buprenorfina con otros fármacos agonistas o antagonistas de los receptores opiáceos se producen en el ámbito farmacodinámico, en su interacción con los receptores opioides  $\mu$ .

Los agonistas puros como alfentanilo, codeína, dihidrocodeína, fentanilo, morfina, normorfina, metadona, heroína, meperidina, dextropropoxifeno, oxycodona, sulfentanilo, tramadol, etc. se caracterizan por ser agonistas muy preferentes y en ocasiones selectivos sobre receptores opioides  $\mu$ , mostrando una elevada eficacia o actividad intrínseca.

La buprenorfina tiene una gran afinidad sobre el receptor  $\mu$ , determinando una elevada potencia, aunque su actividad intrínseca o eficacia es relativamente baja, por lo que actúa como agonista parcial. Por tanto, no puede obtener el máximo efecto alcanzable por un agonista puro como la morfina, poseyendo lo que se denomina “efecto techo”.

En función de estas propiedades, la buprenorfina puede producir diferentes efectos farmacodinámicos (efecto «tipo agonista» o efecto «tipo antagonista») dependiendo de distintos factores, tales como el nivel de dependencia física subyacente (neuroadaptación), el tipo de opiáceo que se consume y su cantidad, el tiempo transcurrido desde la última dosis del opiáceo y la primera dosis de buprenorfina, así como la cantidad de buprenorfina (véase capítulos anteriores). Por tanto, las interacciones con otros opiáceos mostrarán diferentes consecuencias en relación a estos factores anteriores. Así, en pacientes consumidores de agonistas opiáceos, la administración de buprenorfina tiene cierta capacidad de actuar como antagonista (por su alta afinidad al receptor  $\mu$  desplaza a los otros agonistas opiáceos, y por tener menor eficacia que ellos, el efecto final es de un cierto grado de antagonismo)<sup>(3, 27)</sup>.

Por ello, la buprenorfina puede inducir síntomas de abstinencia en pacientes que toman previamente dosis de metadona relativamente altas o bien cuando ha transcurrido relativamente poco tiempo desde la última dosis de metadona hasta la primera dosis de buprenorfina<sup>(28)</sup>. Dosis iniciales de 4 mg de buprenorfina pueden inducir un síndrome de abstinencia en pacientes que toman previamente 60 mg/día de metadona, y no producirlo en la mayoría de los que toman 30 mg/día de este agonista. Por otro lado, una misma dosis de buprenorfina puede inducir síndrome de abstinencia en un sujeto si se administra dos horas después de tomar su dosis previa de metadona y no inducirlo si la primera dosis de buprenorfina se administra 24 horas después. Por ello, los protocolos de inducción de buprenorfina consideran ambas condiciones, y en el caso de que el paciente tome previamente metadona, se suele realizar el

cambio desde 30 o 40 mg/día de metadona y se espera más de 24 horas desde la última toma (cuando comiencen a aparecer algunos síntomas leves de abstinencia) antes de administrar entre 2 y 4 mg de buprenorfina.

El índice de masa corporal (IMC) es una variable que afecta a la interacción entre metadona y buprenorfina. Los pacientes más obesos tienden a mantener durante más tiempo niveles plasmáticos de metadona más elevados que aquellos más delgados tomando las mismas dosis (debido a que este fármaco posee tendencia a acumularse en tejido graso). Por esto, pacientes con dosis de metadona previas de 40 mg/día e IMC alto pueden experimentar abstinencia tras tomar de 4 mg de buprenorfina, mientras que pacientes con menor IMC pueden no experimentarla<sup>(3, 29)</sup>.

Cuando se administra buprenorfina a pacientes que toman heroína, no es necesario retrasar la primera toma desde la última dosis de heroína tanto tiempo como para la metadona. En este caso, la buprenorfina contribuye a aliviar el síndrome de abstinencia espontáneo inducido por la retirada de heroína. La buprenorfina se comporta en esta ocasión como un agonista. No obstante, hay que considerar que si se administra inicialmente una dosis relativamente alta de buprenorfina, y no ha transcurrido el margen de tiempo suficiente desde la última toma de heroína, puede desencadenarse también un síndrome de abstinencia inducido.

## ANTAGONISTAS OPIÁCEOS

Los antagonistas opiáceos puros como naloxona y naltrexona bloquean los efectos de los agonistas opiáceos. Al ocupar el receptor se impide los efectos farmacológicos de los agonistas y, como suelen poseer una mayor afinidad por el receptor opioide que los agonistas puros, los desplazan y precipitan abstinencia en individuos dependientes.

Los efectos de la buprenorfina son antagonizados sólo de forma parcial por la naloxona, debido a la alta afinidad por los receptores opioides de la buprenorfina. Son precisas dosis de naloxona mucho más elevadas de las habituales para obtener una reversión de los efectos de la buprenorfina. En pacientes tratados con buprenorfina, la naloxona no precipitó abstinencia hasta dosis de 4 mg. Por ello, la naloxona es sólo parcialmente efectiva en el tratamiento de la depresión respiratoria debida a buprenorfina<sup>(3)</sup>.

La naloxona tiene una escasa absorción y biodisponibilidad por vía sublingual (entre el 5 y el 10%) lo que la hace prácticamente inactiva por esta vía. La adición de naloxona a buprenorfina por vía sublingual no modifica significativamente el perfil farmacocinético de la buprenorfina y la combinación en un mismo comprimido posee la misma eficacia que los comprimidos con dosis



equivalentes de buprenorfina sola. Sin embargo, se disminuye su potencial de abuso en caso de autoadministración por vía parenteral, ya que por esta vía el efecto antagonista de la naloxona se pone de manifiesto, bloqueándose el efecto de la buprenorfina y precipitándose un síndrome de abstinencia a opiáceos inducido<sup>(3)</sup>. La combinación de 4 partes de buprenorfina y una de naloxona (4/1) permite mantener la eficacia de la dosis correspondiente de buprenorfina y, a la vez, inducir un síndrome de abstinencia suficiente pero seguro si se usa la vía parenteral.

La naltrexona es dos veces más potente que la naloxona, pero su eficacia es similar, antagonizando tanto la acción de los fármacos opiáceos como la de los péptidos opioides endógenos y exógenos<sup>(30)</sup>. Un paciente en tratamiento con buprenorfina no debe recibir tratamiento con naltrexona, ya que ésta puede inducir un síndrome de abstinencia.

## 6.5 INTERACCIONES CON DROGAS DE ABUSO

Dr. Vicente Martínez Pérez

En el tratamiento de los dependientes a opiáceos, sea cual sean los fármacos que se utilicen, es importante conocer y valorar las posibles interacciones que se puedan producir ya que, frecuentemente, estos pacientes están poli-medicados o se automedican con otros psicofármacos, antiinfecciosos u otras sustancias de abuso.

### ALCOHOL

Las interacciones de la buprenorfina mas naloxona con el alcohol se podrían observar en dos situaciones clínicamente diferentes:

**a) Intoxicación aguda de alcohol.** Pacientes en tratamiento con buprenorfina y que ocasionalmente ingieren una cantidad excesiva de alcohol. Las consecuencias clínicas de esta interacción no deberían de ser muy importantes, aunque habría que tener al paciente en observación ya que podría producirse una importante depresión respiratoria. Este cuadro se agrava si el paciente padece apnea del sueño, o sufre una infección respiratoria con aumento de las secreciones respiratorias (bronquitis, neumonía, etc.). En estos pacientes con intoxicación aguda por alcohol no es raro que se produzcan caídas, con traumatismo craneoencefálico, cursado con hipertensión intracraneal, por lo que habría que monitorizar rápidamente su función respiratoria.

**b) Alcoholismo crónico.** En estas personas consumidoras de alcohol de manera crónica, por todas las patologías que suelen acompañarles, tipo hepatopatías, mayor incidencia de infecciones respiratorias, digestivas, etc., así como mayor capacidad de generar dependencia a cualquier sustancia, debería valorarse seriamente el uso de tratamientos con opiáceos (tanto agonistas como agonistas parciales), principalmente por el gran riesgo de producir incremento de la depresión del SNC, pudiendo tener repercusión grave sobre la función respiratoria<sup>(28, 31)</sup>.

### CANNABIS

Además de otros efectos psicotrópicos, el cannabis en cualquiera de sus presentaciones (hojas, resinas), es una sustancia con algunos efectos depresores sobre el SNC. El uso concomitante de cannabis con buprenorfina/naloxona, podría incrementar el efecto depresor con posibilidad de que apareciera hipotensión de origen central, somnolencia, etc. Los cannabinoides no afectan al centro respiratorio, por lo que no es previsible una potenciación del efecto depresor respiratorio de los opiáceos. Los efectos depresores del SNC también son potencialmente producidos por los llamados cannabinoides terapéuticos,

entre los que destaca el dronabinol (Marinol) y la nabilona, usados para tratar las náuseas y vómitos causados por la quimioterapia, o como estimulante del apetito en personas con síndrome de inmunodeficiencia adquirida<sup>(32,33)</sup>.

### **GHB (GAMMA-HIDROXIBUTIRATO) O EXTASIS LÍQUIDO**

Es una sustancia depresora del SNC que al ser consumida por personas en tratamiento con agonistas opioides como buprenorfina, también sería potencialmente capaz de producir una depresión respiratoria<sup>(34)</sup>.

### **COCAÍNA Y ANFETAMINAS**

No hay estudios que describan una interacción entre estos grupos de sustancias (estimulantes del SNC) con los agonistas opioides parciales. La buprenorfina podría tener utilidad en el tratamiento de la dependencia a cocaína aunque este aspecto está sometido a evaluación en la actualidad.

## 6.6 MISCELANEA: ANTIBIÓTICOS, ANTIFÚNGICOS, SUSTANCIAS DIVERSAS

Dr.Vicente Martínez

Muchas sustancias de uso común, o al menos relativamente frecuente interaccionan con la buprenorfina, aunque también se podría decir que interaccionan con diversos agonistas opioides. La mayoría de estas interacciones se producen por la inhibición o inducción del citocromo P450 (CYP3A4)<sup>(35,36)</sup>.

La buprenorfina es metabolizada por CYP3A4, pasando a norbuprenorfina por lo que los inhibidores de este isoenzima metabólico pueden elevar las concentraciones plasmáticas del fármaco. Por ello, la buprenorfina debe administrarse con precaución en presencia de inhibidores de CYP3A4, a pesar de contar con el efecto techo, que aporta un gran nivel de seguridad, especialmente frente al riesgo de depresión respiratoria. No obstante es aconsejable la vigilancia para identificar efectos secundarios especialmente la sedación y la insuficiencia respiratoria.

Los inductores de CYP3A4 pueden favorecer un metabolismo rápido de la buprenorfina y, por tanto, una disminución de su concentración plasmática, con posible aparición de síntomas de abstinencia a opiáceos.

### INHIBIDORES DEL CYP3A4 MAS FRECUENTEMENTE UTILIZADOS

- Antibióticos macrólidos
  - Eritromicina
  - Telitromicina
  - Claritomicina
  
- Fluoroquinolonas
  - Norfloxacinó
  - Ciprofloxacino
  
- Antifúngicos
  - Ketoconazol
  - Itraconazol
  
- Otros inhibidores potentes del CYP3A4
  - Diltiazem
  - Zumo de pomelo (zumo que se ingiere con cierta frecuencia como acompañante de algunos antirretrovirales, como los inhibidores de la proteasa.

## INDUCTORES DEL CYP3A4 MAS HABITUALES

- Antiepilépticos
  - Barbitúricos (fenobarbital)
  - Fenitoína
  - Carbamacepina
  - Rifampicina, como ya es conocido y experimentado, ha dado lugar a tener que hacer reajustes en los programas de mantenimiento con metadona, en pacientes con infección tuberculosa.

Como comentario prácticamente anecdótico, indicar que en las listas de inductores moderados del CYP3A4, está el topiramato, de uso frecuente en los centros de tratamiento de toxicomanías, y que en teoría podría disminuir la concentración plasmática de la buprenorfina.

## *Referencias bibliográficas*

1. Mégarbane B, Hreiche R, Pirnay S, Marie N, Baud FJ. Does high-dose buprenorphine cause respiratory depression?. Possible mechanisms and therapeutic consequences. *Toxicol Rev* 2006; 25:79-85.
2. Rosen MI, Wallace EA, McMahon TJ, Pearsall HR, Woods SW, Price LH, et al. Buprenorphine duration of blockade of effects of intramuscular hydromorphone. *Drug Alcohol Depend* 1994; 35: 141-49.
3. Walsh SL, Eissenberg T. The clinical pharmacology of buprenorphine: extrapolating from the laboratory to the clinic. *Drug Alcohol Depend* 2003; 70: S13-S27.
4. Bomsien S, Skopp G. An in vitro approach to potential methadone metabolic-inhibition interactions. *Eur J Clin Pharmacol* 2007; 63: 821-27.
5. Gueye PN, Borron SW, Risède P, Monier C, Buneaux F, Debray M, et al. Buprenorphine and midazolam act in combination to depress respiration in rats. *Toxicol Sci* 2002; 65: 107-14.
6. Borron Sw, Monier C, Risède P, Baud FJ. Flunitrazepam variably alters morphine buprenorphine, and methadone lethality in the rat. *Hum Exp Toxicol* 2002; 21: 599-605.
7. Pirnay S, Megarbane B, Declèves X, Risède P, Borron SW, Bouchonnet S, et al. Buprenorphine alters desmethylflunitrazepam disposition and flunitrazepam toxicity in rats. *Toxicol Sci* 2008; 106: 64-73.
8. Wolf BC, Lavezzi WA, Sullivan LM, Middleberg RA, Flannagan LM. Alprazolam-related deaths in Palm Beach County. *Am J Forensic Med Pathol* 2005; 26: 24-7.
9. Lintzeris N, Mitchell TB, Bond A, Nestor L, Strang J. Interactions on mixing diazepam with methadone or buprenorphine in maintenance patients. *J Clin Psychopharmacol* 2006; 26: 274-83.
10. Saarialho-Kere U , Mattila MJ, Paloheimo M, Seppälä T. Psychomotor, respiratory and neuroendocrinological effects of buprenorphine and amitriptyline in healthy volunteers. *Eur Clin Pharmacol* 1987; 33: 139-46.
11. Iribarne C, Picart D, Dréano Y, Berthou F. In vitro interactions between fluoxetine or fluvoxamine and methadone or buprenorphine. *Fundam Clin Pharmacol* 1998;12:194-9.
12. Isenberg D, Wong SC, Curtis JA. Serotonin syndrome triggered by a single dose of suboxone. *Am J Emerg Med* 2008; 26:840.e3-5.

13. Chan GM, Stajic M, Marker EK, Hoffman RS, Nelson LS. Testing positive for methadone and either a tricyclic antidepressant or a benzodiazepine is associated with an accidental overdose death: analysis of medical examiner data. *Acad Emerg Med* 2006; 13: 543-7.
14. Martínez TT, Martínez DN. A case of serotonin syndrome associated with methadone overdose. *Proc West Pharmacol Soc* 2008; 51:42-4.
15. Moreno MR, Rojas O, Gibert-Rahola J, Mico JA. Interacciones medicamentosas de metadona con psicofármacos. *Actas Esp Psiquiatr* 1999; 27:103-10.
16. Benítez-Rosario MA, Salinas A, Gómez-Ontañón E, Feria M. Methadone-induced respiratory depression after discontinuing carbamazepine administration. *J Pain Symptom Manage* 2006; 32: 99-100.
17. Seifert J, Metzner C, Paetzold W, Borsutzky M, Passie T, Rollnik J, et al. Detoxification of opiate addicts with multiple drug abuse: a comparison of buprenorphine vs. Methadone. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35: 159-64.
18. Paetzold W, Eronat V, Seifert J, Holze I, Emrich HM, Schneider U. Detoxification of poly-substance abusers with buprenorphine. Effects on affect, anxiety, and withdrawal symptoms. *Nervenarzt* 2000; 71: 722-9.
19. Tossonian HK, Raffa JD, Grebely J, Trotter B, Viljoen M, Mead A, et al. Methadone doping strategies in HIV-infected injection drug users enrolled in a directly observed therapy program. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2007; 45: 324-7.
20. Neuman MG, Monteiro M, Rehm J. Drug interactions between psychoactive substances and antiretroviral therapy in individuals infected with human immunodeficiency and hepatitis viruses. *Subst Use Misuse* 2006; 41: 1395-463.
21. Bruce RD, Altice FL, Gourevitch MN, Friedland GH. Pharmacokinetic drug interactions between opioid agonist therapy and antiretroviral medications: implications and management for clinical practice. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2006; 41: 563-72.
22. Rainey PM, Friedland G, McCance-Katz EF, Andrews L, Mitchell SM, Charles C, et al. Interaction of methadone with didanosine and stavudine. *J Acquir Immune Defic Syndr* 2000; 24: 241-8.
23. McCance-Katz EF, Rainey PM, Jatlow P, Friedland G. Methadone effects on zidovudine disposition (AIDS Clinical Trials Group 262). *J Acquir Immune Defic Syndr Hum Retrovirol* 1998; 18: 435-43.
24. McCance-Katz EF, Rainey PM, Friedland G, Kosten TR, Jatlow P. Effect of opioid dependence pharmacotherapies on zidovudine disposition. *Am J Addict* 2001;10: 296-307.

25. Bruce RD, Altice FL, Moody DE, Lin SN, Fang WB, Sabo JP, et al. Pharmacokinetic interactions between buprenorphine/naloxone and tipranavir/ritonavir in HIV-negative subjects chronically receiving buprenorphine/naloxone. *Drug Alcohol Depend* 2009; 105: 234-9.
26. Batkis MF, Treisman GJ, Angelino AF. Integrated Opioid Use Disorder and HIV Treatment: Rationale, Clinical Guidelines for Addiction Treatment and Review of Interactions of Antiretroviral Agents and Opioid Agonist Therapies. *AIDS Patient Care STDS* 2010; 24: en prensa.
27. Roncero C, Sáez Francas N, Castells X, Casas M. Eficacia y manejo clínico de buprenorfina. *Trastornos Adictivos* 2008; 10: 77-87.
28. González-Saiz F, Álvarez FJ. Aspectos farmacológicos de los programas de tratamiento con buprenorfina-naloxona. *Trastornos Adictivos* 2008; 10: 1-16.
29. Baño Rodrigo MD, López García ML, Guillén Llera JL. De metadona a buprenorfina. La inducción del tratamiento. *Trastornos Adictivos* 2003; 5: 295-302.
30. Gonzalez JP, Brogden RN. Naltrexone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of opioid dependence. *Drugs* 1988; 35: 192-213.
31. Meana J & Pineda J. Buprenorfina en dependencia a opiáceos: reflexiones sobre la seguridad. *Trastornos adictivos*. 2005; 7 (1): 27-30.
32. Sancho JF, López G, Sancho A, Ávila C, Carballo L, Fernández A, et al. Tratamiento del dolor oncológico. *Psicooncología* 2006; 3(1):121-138.
33. CADIME.Escuela Andaluza de Salud Pública. Cannabis derivatives. Therapeutic role. *Rev Soc Esp Dolor* 2002; 9:401-404.
34. NIDA. National Institute on Drug Abuse. NIDA Infobacks: Drogas de Club (GHB, Ketamina Y Rohipnol) revisado 8/08.
35. Arco del C & Flórez J. Metabolismo de los fármacos. *Farmacología Humana* 5ª edición. 2008; 5:89-92.
36. Flockhort DA. Drug Interactions: Cytochrome P450 Drug Interaction Table. Indiana University School of Medicine. 2008



## 7. Indicaciones del programa de tratamiento con Buprenorfina/Naloxona

*Dr. José Miguel Zoido Ramos*

*Dr. A. Terán Prieto*

A lo largo de los últimos treinta años los adictos a opiáceos en nuestro país han encontrado entre otras salidas terapéuticas a su enfermedad los programas de mantenimiento con agonistas opiáceos. Desde principios de los noventa estos se incluyeron, con un conjunto de otras intervenciones, en un concepto más global como es el de los Programas de Reducción de Daños. En España, los Programas de reducción de Daños han utilizado, cuando era preciso, de forma prácticamente generalizada la metadona. Opióide sintético de vida media larga, activo por vía oral, que administrado de forma diaria elimina la apetencia por la heroína, además de evitar la aparición de síndrome de abstinencia. De esta forma se pretende favorecer un cambio en el estilo de vida que permita abandonar el consumo de heroína, mejorar el estado de salud y propiciar un clima normalizado en las relaciones familiares y sociales. En otras ocasiones los objetivos son más limitados y se centran, únicamente, en la reducción de los daños psico-físicos y sociales asociados al consumo. Sin embargo, este tiempo ha servido también para comprobar que la metadona no es un remedio universal y que aquella vieja máxima de “no existen enfermedades sino enfermos” se ha cumplido también con este tratamiento y no todos los pacientes tienen la misma respuesta terapéutica y tolerancia a esta sustancia. A pesar de ello, no han existido otras posibilidades de tratamiento de mantenimiento, más allá de experiencias puntuales con LAAM, buprenorfina o heroína y bien o mal los pacientes no han tenido otra alternativa en programas de mantenimiento al tratamiento con metadona. El día a día de la práctica clínica con los pacientes adictos a opiáceos ha demostrado de forma inequívoca que la metadona no es una solución para todos, presentándose situaciones en las que la falta de otras alternativas de tratamiento de mantenimiento han impedido la solución del problema de su adicción a los opiáceos.

La necesidad de avanzar en los programas de dispensación de agonistas sustitutivos de opiáceos es una realidad incuestionable. Así lo han constatado las Autoridades Sanitarias Españolas a través del Pacto por la Sanidad iniciado en septiembre de 2008 y de la Estrategia Nacional sobre Drogas de 2009-2016<sup>(1,2)</sup>. Esta última, entre los objetivos del capítulo Disminución del Riesgo y Reducción del Daño en el “ámbito sanitario” subraya que: “ las características de la atención sanitaria al drogodependiente deben contemplar, como principios básicos, la individualización del tratamiento, la atención normalizada desde los diferentes recursos sanitarios de la red asistencial pública, la inte-

gralidad y coordinación de los recursos implicados, así como la posibilidad de presentar una cartera de programas diversificados y flexibles adaptados a la realidad del usuario, a la hora de establecer el plan terapéutico.

La atención sanitaria y social de las personas con problemas relacionados con el consumo de sustancias psicoactivas debe estar adaptada a las nuevas necesidades, siendo necesario que se garantice, atienda, facilite, coordine e incremente la misma, desde la máxima de que cualquier programa está en función de las necesidades del individuo”<sup>(2)</sup>. De igual forma el Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías en su informe anual del 2008 valoraba positivamente el aumento de las alternativas de tratamiento farmacológico en la adicción a opiáceos<sup>(3)</sup>.

La Buprenorfina de uso sublingual fue aprobada para la dependencia de opiáceos por la Agencia Española del Medicamento el 12 de abril de 2000, sin embargo en la práctica clínica su uso no ha tenido una especial relevancia mientras en otros países de la Unión Europea como Francia se estimaba que a principios del siglo XXI existían mas de noventa mil pacientes en tratamiento con este opioide y mas de ciento cincuenta mil en Europa<sup>(4)</sup>. Otras opciones con opioides incluyen a la morfina de liberación lenta (Bulgaria, Austria y Eslovenia), la codeína (Alemania, Austria y Chipre) y la heroína en otros seis países en los que los adictos a opiáceos no se benefician de forma suficiente de otros tratamientos<sup>(3)</sup>.

Queda claro, por tanto, que precisamos de otras alternativas de tratamiento de sustitución de opiáceos que nos ayuden a dar respuestas eficaces a pacientes en los que no pueda o no sea aconsejable utilizar la metadona:

- Prolongación del QTc
- Interacciones farmacológicas con otros fármacos (citocromo P450)
- Intolerancia a la metadona
- Presencia de Anticuerpos anti-metadona
- Metabolizadotes rápidos de la metadona
- Pacientes que manejan maquinaria pesada o conductores
- Rechazo expreso del paciente a la metadona
- Otros

Las autoridades sanitarias de la Unión Europea aprobaron en 2006 la administración de la combinación buprenorfina/naloxona para el tratamiento de la dependencia de opiáceos en el marco de un abordaje médico, psicológico y social y desde el año 2008 está comercializada en España con el nombre comercial de Suboxone®.

La asociación buprenorfina/naloxona aporta toda una serie de ventajas relacionadas con su farmacocinética y farmacodinamia, mas allá de convertirse

exclusivamente en una solución a los pacientes en los que no pueda utilizarse la metadona. Como ha sido amplia y detalladamente expuesto a lo largo de los capítulos precedentes de esta guía, la buprenorfina es un agonista parcial de los receptores  $\mu$  y antagonista de los receptores  $\kappa$  de opioides lo que le confiere un menor potencial de dependencia física y el que su retirada y desintoxicación sean mejor toleradas. Presenta, asimismo, un efecto techo gracias al cual el riesgo de depresión respiratoria mortal en caso de sobredosis es menor que la de los agonistas totales como heroína o metadona. Finalmente, la incorporación de naloxona al preparado (SUBOXONE®) contribuye a disuadir a los pacientes de la utilización del fármaco por otra vía que no sea la indicada (sublingual). De no ser así y hacerlo por vía intravenosa, la naloxona provoca un síndrome de abstinencia con el malestar y las sensaciones desagradables propias de la abstinencia de opiáceos. Asimismo, existen múltiples evidencias científicas (ver capítulo 3) que confirman su eficacia en programas de mantenimiento, eliminando los síntomas de abstinencia de la heroína, la apetencia o deseo compulsivo por esta droga y la reducción de su consumo favoreciendo: la reducción de los daños asociados al consumo de opiáceos, la recuperación del estado de salud y la normalización de las relaciones familiares/sociales. Se cumpliría así uno de los objetivos de la Estrategia Nacional sobre Drogas en la que se hace mención especial a la necesidad de diferentes respuestas terapéuticas para los diferentes perfiles: “Se hace necesaria una atención integral y coordinada dirigida a la incorporación social de la persona con problemas de drogas, que tenga en cuenta los distintos perfiles, no solo desde las carencias, sino, sobre todo, desde sus potencialidades y capacidades, lo que exige la diversidad y personalización en la atención, acompañamiento y tratamiento”<sup>(3)</sup>. También existen múltiples evidencias del uso de buprenorfina y buprenorfina/naloxona en programas de desintoxicación de opiáceos<sup>(5)</sup> aunque, esta indicación no haya obtenido la aprobación por el momento.

Las autoridades de la Unión Europea aprobaron en el año 2006 la utilización de la combinación **buprenorfina/naloxona** para el tratamiento de la **dependencia de opiáceos** en el marco de un abordaje médico, psicológico y social.

A pesar de que , a buen seguro, los lectores de esta guía conocen los criterios para el diagnóstico de la Dependencia de Drogas en general y de opiáceos en particular, recordaremos los establecidos por los dos manuales clasificatorios vigentes en el momento actual : DSM-IV-TR de la Asociación Psiquiátrica Americana y CIE10 de la Organización Mundial de la Salud, al objeto de situar con mas precisión el tratamiento con buprenorfina/naloxona

## CRITERIOS DIAGNÓSTICOS (DSM-IV-TR) (ASOCIACIÓN AMERICANA DE PSIQUIATRÍA, 2000) PARA LA DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS<sup>(6)</sup>

Un patrón desadaptativo del consumo de opiáceos que conlleva un deterioro o malestar clínicamente significativos expresado por tres (o más) de los ítems siguientes en algún momento de un periodo continuado de 12 meses

1. Tolerancia, definida por cualquiera de los siguientes ítems:

**1.a)** necesidad de cantidades marcadamente crecientes de opiáceos para conseguir la intoxicación o el efecto deseado.

**1.b)** el efecto de las mismas cantidades de opiáceos disminuye con su consumo continuado

2. Abstinencia, definida por cualquiera de los siguientes ítems:

**2.a)** síndrome de abstinencia característico para los opiáceos (criterios A y B de los criterios diagnósticos para la abstinencia de opiáceos).

**2.b)** se toma la misma sustancia (o una muy parecida) para aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.

(\*) Criterios para el diagnóstico de abstinencia de opiáceos :

A. Alguna de las siguientes posibilidades:

1. interrupción (o disminución) de un consumo abundante o prolongado (varias semanas o más) de opiáceos.
2. administración de antagonistas opiáceos después de un periodo de consumo de opiáceos

B. Tres (o más) de los siguientes signos y síntomas, que aparecen de pocos minutos a varios días después del criterio A:

1. humor disfórico
2. náuseas o vómitos
3. dolores musculares
4. lagrimeo rinorrea
5. dilatación pupilar, piloerección o sudoración
6. diarrea
7. bostezos
8. fiebre
9. insomnio

3. Los opiáceos son tomados con frecuencia en cantidades mayores o durante un período más largo de lo que inicialmente se pretendía.

4. Existe un deseo persistente o esfuerzos infructuosos de controlar o interrumpir el consumo de opiáceos

5. Se emplea mucho tiempo en actividades relacionadas con la obtención, el consumo o en la recuperación de los efectos de los opiáceos.
6. Reducción de importantes actividades sociales, laborales o recreativas debido al consumo de opiáceos
7. Se continúa tomando opiáceos a pesar de tener conciencia de problemas psicológicos o físicos recidivantes o persistentes, que parecen causados o exacerbados por el consumo de la sustancia.

Especificar si:

- \* Con dependencia fisiológica: signos de tolerancia o abstinencia (p. ej. si se cumplen cualquiera de los criterios 1 o 2)
- \* Sin dependencia fisiológica: no hay signos de tolerancia o abstinencia (p. ej. si no se cumplen los criterios 1 y 2)

Codificación del curso de la dependencia en el quinto dígito:

- 0 Remisión total temprana/ Remisión parcial temprana
- 0 Remisión total sostenida/ Remisión parcial sostenida
- 2 En terapéutica con agonistas
- 1 En entorno controlado
- 4 Leve/moderado/grave

### **CRITERIOS DIAGNÓSTICOS DE LA CIE-10 (ORGANIZACIÓN MUNDIAL DE LA SALUD, 1992) PARA LA DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS<sup>(7)</sup>**

Conjunto de manifestaciones fisiológicas, comportamentales y cognoscitivas en el cual el consumo de opiáceos adquiere la máxima prioridad para el sujeto, mayor incluso que cualquier otro tipo de comportamiento de los que en el pasado tuvieron el valor más alto. La manifestación característica del síndrome de dependencia es el deseo (a menudo fuerte y a veces insuperable) de ingerir opiáceos. La recaída en el consumo de opiáceos después de un periodo de abstinencia lleva a la instauración más rápida del resto de las características del síndrome de lo que sucede en sujetos no dependientes.

#### **Pautas para el diagnóstico**

El diagnóstico de dependencia sólo debe hacerse si en algún momento de los doce meses previos o de un modo continuo han estado presentes tres o más de los rasgos siguientes:

- a. Deseo intenso o vivencia de una compulsión a consumir opiáceos.

- b. Disminución de la capacidad para controlar el consumo de opiáceos, unas veces para controlar el comienzo del consumo y otras para poder terminarlo o para controlar la cantidad consumida.
- c. Síntomas somáticos de un síndrome de abstinencia cuando el consumo de opiáceos se reduce o cesa, cuando se confirme por: el síndrome de abstinencia característico de los opiáceos; o el consumo de esta droga (o de otra sustancia próxima) con la intención de aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.
- d. Tolerancia, de tal manera que se requiere un aumento progresivo de la dosis del opiáceo para conseguir los mismos efectos que originalmente producían dosis más bajas.
- e. Abandono progresivo de otras fuentes de placer o diversiones, a causa del consumo de opiáceos, aumento del tiempo necesario para obtener o ingerir los opiáceos o para recuperarse de sus efectos.
- f. Persistencia en el consumo de opiáceos a pesar de sus evidentes consecuencias perjudiciales, tal y como daños cardíacos, estados de ánimo depresivos, deterioro cognitivo, etc., secundarios al consumo de opiáceos.

Una característica esencial del síndrome de dependencia de opiáceos es que deben estar presentes el consumo de esta droga o el deseo de consumirla. La conciencia subjetiva de la compulsión al consumo suele presentarse cuando se intenta frenar o controlar su consumo.

El diagnóstico de síndrome de dependencia de opiáceos se puede especificar más con los siguientes códigos de cinco caracteres:

F14.20 En la actualidad en abstinencia.

F14.21 En la actualidad en abstinencia en un medio protegido (hospital, comunidad terapéutica, prisión, etc.).

F14.22 En la actualidad en un régimen clínico de mantenimiento o sustitución supervisado (metadona, buprenorfina, etc.) (dependencia controlada)

F14.23 En la actualidad en abstinencia con tratamiento con sustancias aversivas o bloqueantes.

F14.24 Con consumo actual de la sustancia (dependencia activa)

F14.25 Con consumo continuo

F14.26 Con consumo episódico.

## CONCLUSIÓN

Las tendencias actuales en programas de sustitución están encaminadas hacia la normalización del paciente en el sentido más amplio del concepto, para lo cual se hace necesario ampliar las posibilidades de acceso a los tratamientos actuales, así como el acceso a nuevos tratamientos<sup>(1)</sup>. Asimismo, es fundamental reforzar los mecanismos que promueven la “no desvinculación” de las personas de su medio laboral y, en todo caso, que faciliten la reinserción en el mismo, garantizando una asistencia de calidad y adaptada a sus necesidades a todas aquellas personas directa o indirectamente afectadas por consumo de drogas<sup>(2)</sup>.

La asociación buprenorfina/naloxona acumula el suficiente número de evidencias científicas sobre su efectividad y eficiencia en el tratamiento de la adicción a opiáceos además de la existencia de un consenso a nivel internacional sobre las ventajas añadidas en determinados grupos de pacientes. La propia Organización Mundial de la Salud declara a la buprenorfina como medicamento esencial.

## *Referencias bibliográficas:*

1. Estrategia Nacional en Salud Mental del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad y Consumo 2007.
2. Delegación del Gobierno Para el Plan Nacional sobre Drogas. Estrategia Nacional sobre Drogas 2009-2016. Ed: Delegación del Gobierno Para el Plan Nacional sobre Drogas. Ministerio de Sanidad y Política Social. 2009.
3. Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. Informe Anual 2008: el problema de la drogodependencia en Europa. Oficina de Publicaciones Oficiales de las Comunidades Europeas. Luxemburgo 2008.
4. Chapelo CB & Crossley DI. Terapias de buprenorfina para el tratamiento de la dependencia a opiáceos (Subutex y Subuxone). *Trastornos Adictivos* 2003;5(4):320-328.
5. Roncero C, Sáez-Francàs N, Castells X, Casas M. Eficacia y manejo clínico de la buprenorfina. *Trastornos Adictivos* 2008 10, (2): 77-87 .
6. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: DSM-IV-TR. American Psychiatric Association. Washington, D,C 2000. Traducción de la edición española. Masson S.A. 2002.
7. Organización Mundial de la Salud. The ICD-10 Classification of Mental and Behavioural Disorders: Diagnostic criteria for research. Organización Mundial de la Salud. 1992



## 8 *Buprenorfina/Naloxona en la práctica clínica*

*Dr. Julián Oñate Gómez*

### INTRODUCCIÓN

El objeto de este capítulo es complementar el de las indicaciones del fármaco Buprenorfina/Naloxona (Suboxone®), con una serie de recomendaciones o sugerencias que, sin reunir a veces los niveles de evidencia que permiten efectuar estas indicaciones, sí permiten aportar una ayuda en la elección y manejo del fármaco, basadas en sus características farmacológicas, apoyadas en la experiencia clínica y avaladas por la literatura científica disponible.

Existe la opinión generalizada de que la metadona continuará siendo el fármaco más ampliamente utilizado en el tratamiento de pacientes adictos a opioides y ello por varias razones. En primer lugar por su facilidad de manejo; en segundo, por su elevada actividad intrínseca en el receptor  $\mu$ , lo que satisface las expectativas de la mayoría de los pacientes, sobre todo de los más graves; y en tercer lugar porque todos los clínicos conocen bien el producto, que se ha ganado un merecido prestigio en varias décadas de utilización y han adquirido una amplia experiencia con él, y esto, como ocurre con cualquier fármaco, supone una garantía de éxito.

Por ello, y por cuestiones de coste directo, metadona seguirá siendo por el momento el fármaco de referencia en los tratamientos sustitutivos.

Sin embargo, esto no quiere decir que un buen número de pacientes, (podemos estar hablando de más de 10.000 en nuestro país), no puedan verse beneficiados, dadas sus especiales características y problemática asociada, de la alternativa de la que hoy disponemos, los comprimidos sublinguales de buprenorfina/naloxona (BUP/NLX).

Se trata pues de definir determinados grupos de pacientes o circunstancias en los que la elección de BUP/NLX aporte algún tipo de ventaja.

Se ha evitado titular este apartado como “Aproximación al perfil de usuario de BUP/NLX”, a pesar de responder mejor a este enunciado, por entender los redactores de esta monografía que asignar a este fármaco un determinado “perfil de usuario” podría ser entendido como excluyente del resto de dependientes de opiáceos, siendo un hecho suficientemente contrastado que, desde un punto de vista clínico, puede utilizarse BUP/NLX en cualquiera de estos pacientes con similar garantía de eficacia que con otros opioides como metadona.

A continuación, repasaremos estos grupos o circunstancias que permiten definir determinados “perfiles” en los que Suboxone® puede resultar un fármaco con interés específico.

## **BUP/ NLX EN PACIENTES CON BAJO NIVEL DE NEUROADAPTACIÓN**

Incluimos en este apartado, aquellos pacientes que, bien por su breve historia de consumo de heroína, bien por las bajas dosis utilizadas, o por ambas circunstancias, aún no han desarrollado un elevado nivel de tolerancia / dependencia a los opioides, presentando un reducido número de problemas relacionados con el consumo.

El perfil de una parte de los nuevos heroinómanos atendidos en nuestros servicios responde al de usuarios que nunca han utilizado la vía parenteral, que utilizan la heroína en dosis bajas / moderadas, y con una frecuencia variable de consumo, en ocasiones con patrón recreativo, e incluso para contrarrestar los efectos estimulantes de la cocaína.

En estos casos y otros similares que coloquialmente etiquetamos como “recuperables”, la utilización de un opioide agonista total como metadona puede dar lugar a la cronificación del proceso adictivo haciendo más difícil la rehabilitación posterior.

La desintoxicación inicial, seguida de un programa de los denominados “libres de drogas” es una posible elección, pero conlleva los riesgos conocidos de recaídas precoces (hasta el 80% en el primer año)<sup>1, 2</sup> y la dificultad de retención de pacientes que aún no suelen tener una elevada motivación hacia la permanencia en tratamiento.

La farmacodinamia de la buprenorfina en el receptor opioide  $\mu$ , implica que la probabilidad de producir tolerancia y/o dependencia sea comparativamente baja respecto a los agonistas totales,<sup>3,4,5,6,7</sup> hecho probablemente relacionado con el proceso de desensibilización e internalización de estos receptores.

Otra de las características farmacodinámicas de BUP, la lenta disociación del receptor  $\mu$ , hace que las manifestaciones de abstinencia en el proceso de retirada sean, en su caso, de baja intensidad<sup>8</sup>, facilitando la desintoxicación del paciente en el momento idóneo.

La elección de un tratamiento sustitutivo con BUP/NLX como alternativa a la desintoxicación, en pacientes con bajo nivel de dependencia, debe considerarse como una opción válida que nos asegurará la retención del paciente en las primeras etapas del proceso, permitiendo una correcta evaluación del mismo y favoreciendo el establecimiento de la relación terapéutica.

Recientemente, las tres sociedades científicas de drogodependencias de ámbito nacional (Socidrogalcohol, SET y SEPD), han elaborado una declaración conjunta, referida a inequidades de usuarios en tratamiento con agonistas opiáceos, en la que se incluye el grupo de pacientes descrito en este apartado entre los “perfiles” candidatos al tratamiento con BUP/NLX.

## BUP/NLX EN PACIENTES POLIMEDICADOS

Es habitual que los pacientes en tratamiento sustitutivo con opioides sigan varios tratamientos farmacológicos por diversas patologías y también por automedicación.

Se ha comprobado que los opioides presentan interacciones clínicamente importantes con muchos compuestos. La mayoría de estas interacciones son de tipo farmacocinético, mediadas por la inducción o inhibición del citocromo P450 (CYP), en el que existen más de 40 isoenzimas, siendo la CYP3A4 la más importante de ellas, ya que metaboliza en torno al 50% de los fármacos.

Los fármacos que inhiben la actividad de los enzimas CYP pueden elevar las concentraciones plasmáticas de otros con los consiguientes riesgos de sobredosis o toxicidad. Por el contrario, los fármacos inductores de estas enzimas pueden aumentar el metabolismo de otros fármacos, reduciendo sus concentraciones plasmáticas y, en consecuencia, la intensidad de sus efectos.

Se sabe que varias enzimas CYP hepáticas intervienen en el metabolismo de la metadona, no sólo la CYP3A4, sino también CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19 y, principalmente, CYP2D6<sup>9</sup>. Dada la participación de tantas isoenzimas, la metadona interacciona con una amplia variedad de compuestos.

Los fármacos inhibidores de estas isoenzimas pueden dar lugar a elevaciones de las concentraciones plasmáticas de metadona dando lugar a episodios de sobredosis potencialmente mortales, aumentando así mismo el potencial arritmógeno de metadona por sus efectos (dosis – dependientes) sobre el intervalo QTc<sup>10</sup>. Un ejemplo: la administración conjunta de fluvoxamina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de metadona entre un 20 y un 100%<sup>9, 11, 12</sup>.

En general, se considera que la buprenorfina tiene pocas interacciones<sup>11</sup>. La buprenorfina interacciona con la CYP3A4 y tiene una afinidad relativamente baja por esta isoenzima. A concentraciones terapéuticas de buprenorfina no se han comunicado variaciones significativas de la actividad enzimática.

Aunque los inhibidores de la CYP3A4 pueden elevar las concentraciones plasmáticas de buprenorfina, el perfil de seguridad de este medicamento, en particular el efecto techo en relación con la depresión respiratoria, hace que los episodios potencialmente fatales sean improbables<sup>9</sup>. De igual manera, al

carecer BUP de efectos sobre el ritmo cardiaco, el aumento en sus niveles carece igualmente de toxicidad cardiaca. Únicamente se ha detectado prolongación subclínica del QTc en la combinación de BUP con delavirdina y ritonavir<sup>9</sup>.

En general podemos afirmar que en pacientes polimedicados, BUP/NLX presenta ventajas de manejo sobre metadona, con la particularidad de estrechar la vigilancia en los pacientes abusadores de otras sustancias depresoras del SNC.

## **BUP/ NLX EN PACIENTES VIH**

Lo referido en el apartado anterior es válido para la polimedicación a la que se ven sometidos los pacientes VIH en tratamiento de sustitución con opioides. Puede afirmarse que la coadministración de BUP/NLX junto con medicación antirretroviral está asociada a un número menor de efectos adversos comparada con metadona.

Aún en el caso de producirse interacciones, las alteraciones en las concentraciones de buprenorfina carecen habitualmente de significación clínica, obligando sólo en ocasiones a reajustar la dosificación.

La concentración de antirretrovirales no parece verse afectada con la administración de BUP/NLX<sup>11</sup> al ser buprenorfina un débil inductor del citocromo P450<sup>3</sup>.

Por otra parte, la administración de la mayoría de opioides altera los mecanismos inmunitarios, afectando particularmente a la inmunidad celular<sup>13</sup>.

Morfina y metadona, entre otros opioides, alteran las funciones de los linfocitos, las células NK y los macrófagos, afectando a la proliferación, diferenciación, citotoxicidad, y producción de anticuerpos entre otras funciones<sup>14</sup>.

Si embargo, buprenorfina posee la peculiaridad de no afectar al sistema inmune, lo que supone una ventaja evidente para el tratamiento sustitutivo con opioides de pacientes inmunocomprometidos<sup>5</sup>.

Tanto por su comportamiento en las interacciones con antirretrovirales como por su efecto neutro sobre la inmunidad, BUP/NLX es una alternativa válida a metadona en el tratamiento de sustitución y desintoxicación en pacientes dependientes de opioides con infección concomitante por VIH.

## BUP/NLX EN PATOLOGÍA DUAL

Durante mucho tiempo se ha conocido y descrito las características antidepresivas del opio.

Varios opioides se usaron como antidepresivos ocasionales hasta mediados de los años 1950, época en que dejaron de utilizarse de forma definitiva debido a su naturaleza adictiva, a su perfil de efectos secundarios, y sobre todo a la aparición de los primeros medicamentos antidepresivos.

A pesar de ello hay suficientes referencias en la literatura desde 1983, perfectamente referenciadas por Roncero y cols.<sup>1</sup>, y Vega Astudillo<sup>15</sup>, que demuestran el efecto antidepresivo de la buprenorfina, tanto en pacientes adictos como no adictos, incluso en depresiones refractarias<sup>16</sup>.

El mecanismo exacto de la acción de BUP en la depresión no es del todo conocido, aunque los antagonistas kappa son antidepresivos por derecho propio, proporcionando alivio de la disforia, el negativismo y la ansiedad<sup>1</sup>. La mayoría de autores respaldan esta hipótesis neurobiológica. BUP se comporta como antagonista de los receptores opiáceos  $\kappa_2$ , lo que le confiere los citados efectos.

A pesar de que el uso de BUP/NLX como antidepresivo no sea una indicación autorizada, puede aprovecharse este efecto en pacientes adictos a opiáceos con un trastorno dual tan frecuente como el del estado de ánimo, de la misma forma que cualquier clínico experimentado sabe aprovechar el efecto “neuroléptico” de la metadona<sup>17,18,19</sup> en heroinómanos con patología dual de rango psicótico, (efecto que también ha sido atribuido a buprenorfina<sup>20</sup>), o como se ha aprovechado el efecto antidepresivo de bupropión en los fumadores que presentaban síntomas depresivos, antes de ser aprobada la indicación de este fármaco para el tratamiento de la depresión.

## BUP/NLX EN PREVENCIÓN DE RECAÍDAS

Dole, Nyswander y Kreek plantearon, ya desde del comienzo del desarrollo de los tratamientos con metadona, que una dosis eficaz para la reducción del consumo de heroína era aquella que lograba alcanzar la tolerancia cruzada. En estas circunstancias, si el paciente consumía dosis adicionales de heroína, apenas experimentaría los efectos de sedación y euforia, lo que conduciría a una reducción del consumo de heroína. Estos autores denominaron este fenómeno «bloqueo opioide» o «bloqueo narcótico» (*narcotic blockade*)<sup>21</sup>.

Un efecto añadido al de la tolerancia cruzada para conseguir el bloqueo opioide sería la mayor afinidad de un fármaco por el receptor, lo que impediría la fijación al mismo de la molécula de heroína.

Los programas para prevenir la recaída en el consumo de heroína con antagonistas opioides (naltrexona) se fundamentan en este efecto, aprovechando

la mayor afinidad por el receptor  $\mu$  que naltrexona posee sobre heroína. Desafortunadamente, estos programas han tenido escasa aceptación debido, entre otras razones, a la ausencia de efecto opioide detectable, circunstancia que gran parte de pacientes son incapaces de soportar.

La capacidad y la eficacia de la buprenorfina para reducir el consumo de heroína se fundamenta en este mismo fenómeno de «bloqueo opioide», tanto por la existencia de tolerancia cruzada como por la mayor afinidad por el receptor  $\mu$ , siendo sus propiedades antagonistas en este sentido similares a las de la naltrexona<sup>22</sup>.

De esta manera comparte las ventajas del antagonista sin los inconvenientes del mismo, ya que buprenorfina sí posee actividad intrínseca sobre el receptor, aunque menor que la de los agonistas puros.

Así pues, desde este punto de vista, buprenorfina puede ser catalogado como fármaco agonista / antagonista, (al margen de su antagonismo sobre el receptor  $\kappa$ ), pues teniendo actividad opioide, es capaz a su vez (a partir de una dosis sublingual de 8 mg), de antagonizar los efectos de la hidromorfona intramuscular, de manera similar a como lo hacen 25 – 100 mg. de naltrexona, durante un periodo de 72 horas<sup>23</sup>.

El efecto de bloqueo opioide de BUP ha sido igualmente demostrado con comprimidos de BUP/NLX<sup>24</sup>.

Confirma el efecto mencionado el hecho de que pacientes en tratamiento sustitutivo con BUP/NLX que pretenden compaginar el mismo con consumos esporádicos de heroína, acaban solicitando el reinicio en el programa de metadona donde les es más fácil percibir el buscado efecto euforizante de la heroína.

BUP/NLX puede utilizarse en el marco de los tratamientos sustitutivos con opioides, disminuyendo el craving y bloqueando los efectos de la heroína y consiguientemente la recaída en el consumo de la misma, a partir de dosis de 8 mg. / 2 mg. con una duración de dicho efecto de al menos 72 horas.

Este efecto abre además una perspectiva interesante en el marco de los tratamientos en Instituciones Penitenciarias para los permisos concedidos a internos dependientes de opiáceos.

## **BUP/ NLX Y SEGURIDAD FRENTE A SOBREDOSIS**

Se estima que la mortalidad por sobredosis en pacientes tratados con metadona es hasta 10 veces superior que la que presentan los tratados con buprenorfina<sup>1,25</sup>.

En Francia disminuyó bruscamente el porcentaje de accidentes mortales por parada respiratoria tras la introducción de la buprenorfina como tratamiento sustitutivo en relación a los acontecidos con metadona<sup>1</sup>.

Las intoxicaciones letales atribuidas o relacionadas con el uso de buprenorfina descritas hasta ahora, guardan relación con el uso de preparados sublinguales de buprenorfina que se han administrado por vía intravenosa a dosis elevadas, y al uso concomitante por la misma vía de otros depresores del SNC, fundamentalmente benzodiazepinas y alcohol.

En este sentido, la asociación de buprenorfina con naloxona (cociente de dosis, 4:1) en los preparados sublinguales, representa un factor sobreañadido de seguridad para proteger de las consecuencias del uso inyectado<sup>26</sup>.

No obstante, no hay que olvidar que la elevada afinidad de la buprenorfina por el receptor  $\mu$ , dificulta el proceso de reanimación en los episodios de sobredosis mixta, debiendo utilizarse para revertirla dosis muy superiores de naloxona.

BUP/NLX no es un producto atractivo para su desvío al mercado ilegal, pues usado por vía oral, precipita la aparición de SAO en usuarios de heroína, y su uso aislado por vía parenteral supone que la actividad de naloxona contrarresta la de buprenorfina.

Mención especial merecen las intoxicaciones accidentales por metadona en niños. Las llamadas dosis *Take Home* alivian la situación para el afectado, pero, además de posibilitar el tráfico ilegal, aumentan el riesgo de intoxicación accidental en niños debido a mala custodia de la medicación por los adultos que conviven con ellos<sup>27</sup>. Este hecho lamentable, no por infrecuente deja de tener una importancia transcendental en el ejercicio clínico de la atención a drogodependientes.

A diferencia de metadona, el uso accidental de BUP/NLX en niños no es potencialmente mortal<sup>28</sup>. Hasta el año 2001 recibieron tratamiento con buprenorfina en Francia 74.300 pacientes sin un solo informe de muerte en niños por ingestión accidental<sup>29</sup>.

La menor actividad intrínseca de buprenorfina como agonista parcial y el efecto techo para la depresión respiratoria hacen que su perfil de seguridad sea muy elevado. Además, sin un consumo intencional, es altamente improbable que un niño use BUP/NLX por vía sublingual y la cantidad de buprenorfina absorbida por la vía oral será relativamente pequeña, debido al fenómeno de metabolismo de primer paso hepático<sup>3</sup>. El cuadro más probable, dependiendo de la dosis ingerida, es el de náusea intensa prolongada y vómitos, acompañado de sedación, prurito, mareos y astenia<sup>23</sup>.

Esto no debe inducir a exceso de confianza ni a relajar la intensidad de las instrucciones de precaución por los sanitarios a los pacientes a los que se les entrega BUP/NLX para llevar a casa. Aunque sin resultado mortal, hay descritos casos de intoxicación en niños que tomaron comprimidos de BUP o BUP/NLX y que probablemente los chuparon el tiempo suficiente para dar lugar a absorción sublingual<sup>30,31</sup>. En este sentido opinamos que debería revisarse la adición de saborizantes a este tipo de medicación.

BUP/NLX constituye una elección válida para el tratamiento de sustitución de pacientes con episodios de sobredosis anteriores o aquellos en los que el clínico evalúe que existe un alto riesgo de sufrir dichos episodios en un futuro.

Igualmente, BUP/NLX reúne un perfil de seguridad muy ventajoso sobre metadona para prevenir las intoxicaciones accidentales en niños cuando la evaluación y antecedentes del paciente ofrezcan sospechas fundadas de que exista esta posibilidad.

## **BUP – NLX Y CAPACIDAD COGNITIVA**

La toma de buprenorfina tiene poca influencia sobre el funcionamiento cognitivo y psicomotor<sup>3</sup>.

Uno de los aspectos que más llaman la atención de los pacientes que pasan de un tratamiento con metadona a otro con BUP/NLX es la mejoría subjetiva manifestada respecto a sus capacidades cognitivas. Este efecto ya era señalado hace un año por González –Saiz y cols<sup>32</sup> en los pacientes que indujeron a buprenorfina desde metadona en comunidad terapéutica. Los propios pacientes describían esta diferencia como *“estar más despierto”, “tener la mente más despejada”* *“percibir con mayor intensidad los estímulos sensoriales”* *“mejorar el contacto con las cosas”* o estar *“como si no tomara nada, pero sin síndrome de abstinencia”*.

Se ha documentado menor afectación cognitiva de buprenorfina respecto de metadona<sup>33</sup>. Esta diferencia es especialmente pertinente cuando se trata de la capacidad de conducción y el funcionamiento social<sup>34</sup>. Estos hallazgos pueden también ser de importancia con respecto a la rehabilitación y la psicoterapia de los pacientes y las cuestiones de seguridad<sup>34</sup>.

No es que este hecho deba sorprendernos, tratándose de un agonista parcial en el que se supone que la afectación cognitiva y psicomotriz ha de ser de intensidad menor que con agonistas puros. Siendo este un aspecto aparentemente significativo, puede tener interesantes aplicaciones prácticas en pacientes que conducen vehículos, manejan maquinaria peligrosa o trabajan en



profesiones en las que el nivel de alerta es importante para evitar accidentes laborales.

Ningún fármaco psicoactivo es en principio compatible con estas situaciones, e incluso La Ley General de Tráfico, en el artículo 27 y el anexo 1, prohíbe la conducción de vehículos de motor cuando se estén tomando sustancias “psicoactivas”, pero sería ingenuo pensar que los pacientes hacen caso siempre de nuestras recomendaciones. Es utópico plantearse la retirada del permiso de conducir a todos los usuarios de opioides, benzodiacepinas, antidepresivos, antihistamínicos y demás fármacos depresores del SNC, a pesar de que supondría una disminución sin precedentes del número de accidentes de circulación (conducir con somnolencia multiplica por 7 el riesgo de sufrir un accidente de tráfico según la Sociedad Española de Neurología).

En los casos, en que es importante mantener un buen rendimiento cognitivo y psicomotor, BUP/NLX puede ser una opción de tratamiento ventajosa realizando un traspaso desde metadona, o como alternativa a la misma al iniciar el tratamiento.

## BUP/NLX Y FUNCIÓN SEXUAL

Diversos estudios sobre usuarios de heroína y metadona dan cuenta de una reducción en la libido, disfunción sexual, índices de testosterona bajos en los hombres y amenorrea en las mujeres<sup>35</sup>.

Se cree que hay dos mecanismos que son responsables de estos efectos. Los opioides inhiben la producción de la hormona liberadora de gonadotropinas, reduciendo después la liberación de la hormona luteinizante (LH) y, por lo tanto disminuyen la producción de testosterona. Los opioides también producen hiperprolactinemia, que causa retroalimentación negativa en la liberación de la LH y reduce a su vez la producción de testosterona.

Aunque se ha evaluado predominantemente estos aspectos en el hombre, la experiencia clínica indica que hay comportamientos similares en la mujer.

Aparentemente, buprenorfina está exenta de este efecto de otros opioides. Buprenorfina no altera los niveles plasmáticos de prolactina fuera de los límites normales. Los pacientes tratados con buprenorfina tienen un nivel significativamente más alto de testosterona y una frecuencia significativamente menor de disfunción sexual en comparación con los pacientes tratados con metadona. El nivel de testosterona de los pacientes tratados con BUP no difiere de la de los controles sanos<sup>36</sup>.

La sexualidad es parte importante de la calidad de vida de una persona. Muchos pacientes podrían informarnos de cambios en la libido y de disfunción

sexual, pero el relato de estas dificultades rara vez suele ser espontáneo, tal como ocurre en población no drogodependiente. Debe considerarse la inclusión de la evaluación de la función sexual como parte de la rutina de detección de problemas en los pacientes que reciben metadona o buprenorfina para la dependencia de opiáceos.

BUP/NLX podría ser el fármaco de elección en el tratamiento de la dependencia de opiáceos en los pacientes con consecuencias clínicas de hipogonadismo inducidas por metadona, aportando una mejoría a la sexualidad del paciente<sup>37</sup>.

## BUP/NLX Y SOLICITUD DEL PACIENTE

Además de los perfiles o circunstancias que hemos relacionado, hay que considerar un último grupo susceptible de beneficiarse de un tratamiento con BUP/NLX: el de los pacientes que lo solicitan directamente.

Las razones pueden ser de lo más variadas, desde el rechazo al tratamiento con metadona por razones físicas o psicológicas, hasta sentirse marginado en un tratamiento como el de metadona, que por sus características tanto farmacológicas (sentir que se depende de otra droga), como estructurales (dispositivos y horarios específicos, dispensación diaria, normas estrictas, etc.), es altamente estigmatizante para muchos pacientes afectando a su vida personal, familiar y de empleo.

Una parte de pacientes en tratamiento con metadona quisieran intentar prescindir de esta sustancia pero tiene miedo de los síntomas de abstinencia que aparecen durante la desintoxicación, que consideran larga y tediosa<sup>27</sup>.

Parece que los pacientes tratados con buprenorfina sienten un menor sentimiento de estigma que los tratados con metadona. Los pacientes tratados con buprenorfina muestran en comparación con los tratados con metadona mejores parámetros en el empleo, actividades de ocio, ingresos y aceptación de sí mismo. La buprenorfina es una buena opción para los pacientes enfermos con marcado deterioro grave en sus parámetros de calidad de vida<sup>38</sup>.

BUP/NLX puede ser un fármaco menos estigmatizante que metadona (sobre todo si su dispensación se efectúa en las oficinas de farmacia), no sólo desde la percepción que del paciente tenga el resto de ciudadanos, sino desde el propio autoconcepto y la consiguiente autoestima<sup>39</sup>.

La posibilidad de administrar dosis para 2 – 3 días, gracias a su lenta disociación del receptor opioide, hace que el paciente pueda disminuir la frecuentación al centro dispensador, favoreciendo su adaptación social.

Afortunadamente, cada vez viene siendo más habitual a la hora de diseñar un tratamiento para la adicción, escuchar y tener en cuenta la opinión y necesidades sentidas del paciente tras haberle informado de las opciones existentes.

En nuestra experiencia, los pacientes tratados con BUP/NLX presentan un alto grado de satisfacción con el tratamiento.

Es necesaria la realización de mayor número de estudios reglados que aporten evidencia científica a los aspectos que hemos expuesto. Entre tanto, podemos afirmar que BUP/NLX constituye, desde una perspectiva de práctica clínica, una opción terapéutica que, utilizada adecuadamente, puede contribuir a mejorar la salud y la calidad de vida de un importante número de pacientes dependientes de opioides y a evitar la presentación de circunstancias indeseables asociadas al tratamiento de esta patología.

## Referencias bibliográficas

1. Roncero C, Sáez – Francàs N, Castells X, Casas M. Eficacia y manejo clínico de la buprenorfina. *Tr Adictivos*.2008;10(2):77 – 87
2. Kreek MJ, Lafarge KS, Bueltman E. Pharmacotherapy off addictions. *Nat Rev Drug Discov*. 2002;1:710 – 26
3. González Saiz f, Alvarez FJ. Aspectos farmacológicos de los programas de tratamiento con Buprenorfina - Naloxona. *Trastornos Adictivos*. 2009;10 (1):1 -16
4. Blake AD, Bot G, Freeman JC, Reisine T. Differential opioide agonista regulation of the mouse  $\mu$  opioid receptor. *JBC*.1997;272:789 -90
5. Plancarte R, Gutiérrez H. Buprenorfina transdérmica en pacientes con dolor oncológico. *Cancerología* 2006;1:253 - 271
6. Micó JA. Perfil farmacológico de la buprenorfina. *Actas V Congreso de la Sociedad Española del Dolor*.2002
7. Rull M. Manejo de buprenorfina transdérmica en pacientes que no han usado previamente opioides. *Rev. Iberoamericana del Dolor* 2. 1995;1:33 – 37
8. Farré M, Mas A, Torrens M, Moreno V, Camí J. Índice de retención y uso ilegal de opiáceos durante intervenciones de mantenimiento con metadona: un meta-análisis. *RET, Revista de toxicomanías* 2005; 42: 27-32
9. Pharmacon media. *Interacciones farmacológicas en el tratamiento de mantenimiento con opioides*. 3ª ed. 2008.
10. Stephenson DK. *Guideline for physicians working in California opioid treatment programs*. 2008; 42-7
11. Arribas A, Bandrés F. *Toxicología clínica y drogodependencias: metadona*. 2009;1ª ed. ADEMÁS Comunicación Gráfica, s.l.:29-30
12. Berstschy G, Bauman P, Eap CB, Baeting D. Probable metabolic interaction between methadone and fluvoxamine in addict patients. *Ther drug monit*. 1994;16:42 – 5
13. Sacerdote P. Opioids and the immune system. *Palliat med*. 2006; 20S: S9-15
14. Gómez Flórez R, Támez Guerra M, Rodríguez Padilla C, Támez Guerra P. Regulación de la respuesta inmunológica por el sistema neuroendocrino. 2004; 6 8239. 116 - 33

15. Vega Astudillo P. Patología dual en adictos a heroína en tratamiento con buprenorfina. [http://www.psiquiatria.com/articulos/patologia\\_dual/43671/](http://www.psiquiatria.com/articulos/patologia_dual/43671/); [consulta: 17/7/2009]
16. Bodkin JA, Zornberg GL, Lukas SE, Cole JO. Buprenorphine treatment of refractory depression . 1995; 15 (1):49-57
17. Casas M (coord). Trastornos psíquicos en toxicomanías. Barcelona: Ed Neurociencias; 1992
18. Fernández Miranda JJ, Marina González PA (coord). Manual de los tratamientos de mantenimiento con opiáceos. Asturias: Ed. Lilly Psiquiatría; 1999
19. Gold MD, Redmond DE, Danabedian KF. Increase in serum prolactin by exogenous and endogenous opiates: evidence for antidopamine and antipsychotic effects. *Am J Psychiatry* 1978;135:1415-6
20. Schmauss CL, Alexander MB, Yassousidis. Antipsychotic effect of buprenorphine in schizophrenia. *Am J Psychiatry*. 1987; 144: 1340-2
21. Dole VP, Nyswander ME, Kreek MJ. Narcotic blockade. *Arch Intern Med*. 1966;118:304-9.
22. Valderrama JC, Martínez Raga J, Sancho A. La Buprenorfina. *Trastornos adictivos* 2000; 2(2): 94-8
23. Chapleo CD, Crossley DI. Terapias de buprenorfina para el tratamiento de la dependencia a opiáceos (Subutex® y Subuxone®). *Trastornos adictivos*. 2005; 5(4): 320-28
24. Strain EC, Walsh SL, Bigelow GE. Blockade of hydromorphone effects by buprenorphine/naloxone and buprenorphine. *Psychopharmacol*. 2002; 159:161-6.
25. Bell JR, Butlerb B, Lawrancec A, Bateyc R, Salmelainend P. Comparing overdose mortality associated with methadone and buprenorphine treatment. *Drug and Alcohol Dependence* 2009;104: 73–77
26. Meana JA, Pineda JA. Buprenorfina en dependencia a opiáceos. Reflexiones sobre seguridad. *Trastornos Adictivos*. 2005; 07: 27-30.
27. Baño Rodrigo MD, López García ML, Guillén Llera JL. De metadona a buprenorfina, la inducción del tratamiento. *Trastornos adictivos* 2003; 5(4): 295-302
28. Xunta de Galicia. Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios. Boletín de evaluación farmacoterapéutica de nuevos medicamentos. 2009 ;Nº4

29. Auriacombe M, Daulouède JP, Tignol J. Experiencia con buprenorfina en Francia. *Trastornos adictivos*. 2003; 5(4): 309-19
30. Geib AJ, Babu K, Burns M, Boyer EW. Adverse Effects in Children After Unintentional Buprenorphine Exposure. *Pediatrics* 2006;118;1746-51
31. Hayes BD, Klein-Schwartz W, Doyon S. Toxicity of Buprenorphine Overdoses in Children. *Pediatrics*. 2008;121;782-86
32. González – Saiz F, Gutiérrez Ortega J, Bilbao Acedos I, Ballesta Gómez R, Lozano Rojas O. Inducción a buprenorfina sublingual desde metadona: estudio clínico descriptivo en una muestra de pacientes tratados en una comunidad terapéutica. *Trastornos adictivos*. 2008; 10(1):46-49
33. Rapeli P, Fabritius C, Alho H, Salaspuro M, Wahlbeck K, Kalska H. Methadone vs. Buprenorphine/naloxone Turing early opioide substitution treatment: a naturalistic comparison of cognitive performance relative to healthy controls. *BMC Clinical Pharmacology*. 2007; 7(5)
34. Soyka M, Hock B, Kagerer S, Lehnert R, Limmer C, Kuefner H. Less impairment on one portion of a relevant psychomotor battery in buprenorphine-maintained than in methadone-maintained patient. Results of a randomized clinical trial. *Journal of Clinical Psychopharmacology*. 2005; 25(5): 490-3
35. Instituto Nacional del Cáncer. Efectos farmacológicos de los medicamentos complementarios en la función sexual. <http://www.cancer.gov/espanol/pdq/cuidados-medicos-apoyo/sexualidad/HealthProfessional/page5> actualizado: [consulta: 3-9-2009]
36. Bliesener N, Albrecht S, Schwager A, Weckbecker K, Lichtermann D, Klingmüller D. Plasma Testosterone and Sexual Function in Men Receiving Buprenorphine Maintenance for Opioid Dependence. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*. 2004; 90(1) 203-6
37. Patrício L. Tratamento da dependência de Heroína. 2009; 1ª ed. Dias Patrício:137-141
38. Maremmani I, Pani PP, Popovic D, Pacini N, Deltito J, Perugi G. Improvement in the Quality of Live in Heroin Addicts: Differences Between Methadone and Buprenorphine Treatment. *Heroin Addict Relat Clin Probl*. 2008; 10(1): 39-46
39. Lozano Rojas O M, Bilbao Acedos I, González Saiz F, Ballesta Gómez R. Dimensiones emergentes para la creación de una escala de percepción del tratamiento con sustitutivos opiáceos. *Adicciones*. 2008; 20(1); 19-26

## 9. Manejo clínico del tratamiento con *Buprenorfina/Naloxona*

*Dr. Gregorio Martín Carmona*

*Dra. Dolores Baño Rodrigo*

*Dr. Ricardo Ortega García*

*Dr. Antonio Terán Prieto*

### 9.1. INTRODUCCIÓN

Desde su introducción en los años 60, la metadona ha sido el opioide más utilizado en tratamientos de sustitución en casi todos los países del mundo<sup>(1)</sup>.

Las ventajas de este tratamiento sustitutivo se han evaluado en múltiples trabajos de investigación a lo largo de estos años, sobre todo en relación a la disminución del uso de opioides de forma ilícita<sup>(2)</sup>, al aumento de la retención de los pacientes en los tratamientos, disminución de la mortalidad y morbilidad asociado con el uso ilícito de heroína, disminución de la transmisión parenteral de la infección VIH<sup>(4,5)</sup> reducción de actividades criminales y marginales<sup>(6)</sup>, así como normalización de la función inmune y endocrina<sup>(7)</sup>.

En la práctica clínica y hasta el momento actual, en España sólo contamos con la metadona como estrategia farmacológica fundamental para el tratamiento de este grupo de pacientes, a pesar de que la buprenorfina sublingual está aprobada por la Agencia Española del Medicamento para esta misma indicación desde el 12 de abril de 2000. Tanto en Estados Unidos como en todos los países de nuestro entorno, la buprenorfina/naloxona (Suboxone<sup>®</sup>), ya forma parte del arsenal terapéutico de nuestra especialidad, con excelentes resultados. Por su perfil farmacológico, la buprenorfina ocupará el «espacio» existente entre los programas de tratamiento con metadona y los denominados «programas libres de drogas». Aunque la metadona seguirá siendo el fármaco de primera línea para la mayoría de los pacientes con dependencia de opiáceos, la buprenorfina/naloxona (Suboxone<sup>®</sup>) es la opción a tener en cuenta para un determinado perfil de pacientes. La población drogodependiente es muy heterogénea, por lo que será necesario disponer de distintos fármacos para tratar más eficaz y eficientemente cada tipología de paciente<sup>(8)</sup>.

El objetivo de este capítulo es la revisión, desde una perspectiva práctica, de cómo realizar la inducción de buprenorfina/naloxona (Suboxone<sup>®</sup>) en pacientes en adictos a opiáceos bien por consumo de heroína o en programa de mantenimiento con metadona.

## 9.2. ELECCIÓN DE PROGRAMA DE MANTENIMIENTO METADONA VS BUPRENORFINA/NALOXONA. PERFILES DE APLICACIÓN

La buprenorfina/naloxona(Suboxone®) se enmarcaría dentro de las alternativas de programas de mantenimiento con opiáceos en todas sus modalidades: programas de corta duración, en la espera para ingreso en unidades de desintoxicación o comunidad terapéutica o incluso para pacientes tratados con metadona que toleran mal este sustitutivo por diversas razones: metabolizadores rápidos a los que apenas les hace efecto; los que generan anticuerpos contra la metadona; los que toman fármacos que inducen su metabolismo y otros casos que sin motivos claros no responden bien al mantenimiento con metadona.<sup>(9)</sup>

Las investigaciones realizadas hasta el momento, no identifican cuáles son los pacientes que responden mejor a buprenorfina/naloxona o a metadona, ni existen suficientes ensayos clínicos que apoyen más una medicación u otra, existiendo preferencias que tienen que ver con la farmacología de ambas sustancias o preferencias personales tanto de los pacientes como de los clínicos que los prescriben<sup>(10-12)</sup>.

## 9.3. INDUCCIÓN AL TRATAMIENTO CON BUPRENORFINA/NALOXONA DESDE HEROÍNA

Las características de fármaco agonista/antagonista junto con su gran afinidad por el receptor mu, hacen que la inducción adecuada sea la clave del programa condicionando el resto del tratamiento y la retención en el mismo.

El objetivo de la fase de inducción es alcanzar de forma rápida la dosis óptima de buprenorfina/naloxona con la que el paciente se sienta confortable en ausencia de síntomas de abstinencia. Diferentes estudios han destacado que cuanto mas rápido se consigue la estabilidad mayor es la retención en el programa<sup>(13),(14)</sup>. Teniendo en cuenta esta premisa y una vez confirmada con el paciente la modalidad de tratamiento elegida, buprenorfina/naloxona, para su adicción a los opiáceos, seguiremos los siguientes pasos:

La inducción con buprenorfina/naloxona de forma rápida, en el menor tiempo posible y con las dosis adecuadas para controlar el SAO y conseguir la estabilidad del paciente facilitan la adherencia al tratamiento.



## 1ª consulta: Día 1

- 1.- Información sobre las características del fármaco, efectos esperados, efectos secundarios posibles, forma de consumo, riesgos de consumo fuera de prescripción, complicaciones y peligros de mezclar con otros psicofármacos o drogas, riesgos de sobredosificación, etc.
- 2.- información sobre características y normas del programa de mantenimiento con buprenorfina/naloxona, forma de dispensación (diaria, semanal, etc); (en el centro o en farmacia), periodicidad de los controles de drogas en orina, revisiones médicas, evaluación del programa, etc.
- 3.- Aclaración de las dudas y firma del consentimiento informado (no es obligado aunque nosotros lo hacemos de forma rutinaria, como un documento en el que se especifican los acuerdos, los compromisos por ambas partes y la información a saber sobre el fármaco, entregando una copia al paciente que puede presentar a su médico de familia o en las situaciones en las que sea pertinente).
- 4.- Preparación para la inducción:
  - a) Se adiestra al paciente en la administración del fármaco: apertura del blister, humedecer la mucosa de la boca para facilitar la absorción, colocación sublingual, inclinación de la cabeza hacia delante para evitar tragar el comprimido, tiempo de disolución del comprimido, sabor. Es decir, todos aquellos detalles que permiten al paciente familiarizarse con el fármaco, propician una toma tranquila y favorecen la cumplimentación.
  - b) ¡¡ Muy importante !!. Se insiste en que tiene que permanecer sin consumir heroína o cualquier otro opiáceos al menos 6-10 horas previas a la inducción (si es posible intentar alargar este periodo a 16-18 horas). Es decir, el paciente debe acudir al centro con signos y síntomas claros de SAO (abstinencia de opiáceos): destemplanza, bostezos, rinorrea, piel de gallina, etc. De no ser así se retrasaría el inicio de la inducción. Se permite al paciente que en este periodo previo pueda tomar otros fármacos/psicofármacos ¡¡ no opiáceos!! para aliviar los síntomas que pudieran aparecer: diazepam, gabapentina, ibuprofeno+arginina, etc.

Aconsejamos que esta primera consulta de preparación de la inducción se realice en los primeros días de la semana (lunes, martes) con objeto de tener días por delante para poder valorar la evolución del tratamiento. Nunca empezáramos un viernes que obligaría a estar al paciente dos días sin apoyo y seguimiento.

Para proceder a la inducción con buprenorfina/naloxona en un consumidor de heroína se precisa obligatoriamente de la presencia de signos y síntomas de abstinencia de opiáceos.

## 2º consulta: Día 2

Se produce a las 24 horas de la anterior. Se cita al paciente a primera hora de la mañana en el centro, puede acudir solo o acompañado, para iniciar la inducción.

- a) Se procede a la valoración clínica general, toma de constantes, valoración de las horas previas y de la evolución del síndrome de abstinencia de opiáceos. Confirmado el periodo de abstinencia acordado y ante la presencia de síntomas de abstinencia iniciamos la inducción con 2-4 mg de buprenorfina/naloxona sublingual dependiendo de la intensidad del SAO. El paciente queda en la sala de espera del centro en observación.
- b) Se realiza una nueva valoración del paciente a los 45-60 minutos: evaluación del estado general, síntomas de SAO, toma de constantes.
  - (\* Si existiera malestar general, síntomas de SAO, ansia por la heroína, administraremos una nueva dosis de 2 mg de buprenorfina/naloxona y mantenemos al paciente en la sala de espera en observación cada 30 minutos
  - (\* Si la normalidad es la nota dominante, no se aprecian síntomas de SAO y el paciente refiere encontrarse bien, puede quedar en observación aunque, por lo general, se le envía a su casa citándole en el centro para última hora de la mañana para nueva valoración. Se le indica que en cualquier momento puede contactar telefónicamente o personarse en el centro de surgir algún problema.
- c) Se realiza una nueva valoración del paciente a última hora de la mañana
  - (\* El paciente se encuentra bien, estable, niega síntomas de SAO. Se le envía para casa citándole para el día siguiente a primera hora. Puede prescribirse medicación añadida según valoración o sensación subjetiva del paciente: hipnóticos, ansiolíticos.
  - (\* El paciente mantiene molestias inespecíficas de SAO, no termina de encontrarse bien, refiere ansia por heroína. Se le administra una nueva dosis de 2 mg de buprenorfina/naloxona y se le cita para el día siguiente a primera hora. Como en el caso anterior puede pautarse tratamiento complementario a base de hipnóticos y/o ansiolíticos.

En ambos casos, además del posible tratamiento complementario con ansiolíticos y/o hipnóticos, se le proporciona un comprimido de 2 mg de buprenorfina/naloxona dentro del blister por si fuera preciso su toma a lo largo de la tarde, lo que denominamos dosis ¡¡de rescate!! o seguridad del paciente. La experiencia nos enseña que en la gran mayoría de los casos, el paciente acude al día siguiente a consulta con el comprimido sin haber sido extraído del blister.

### 3° Consulta: Día 3

El paciente acude al centro a primera hora de la mañana procediéndose a la valoración de las primeras 24 horas en tratamiento con suboxone. Se evalúan los síntomas objetivos/subjetivos de SAO, los acontecimientos y las sensaciones de la tarde/noche pasada y si fuera necesario se procede al ajuste de la dosis. Podemos llegar hasta 24 mg/día aunque en nuestra experiencia, con las dosis de heroína que habitualmente consumen nuestros pacientes, no es lo habitual consiguiéndose la estabilidad del paciente en dosis entre 8-16 mg/día

### 4ª Consulta: Día 5

Transcurridas 48 horas citamos nuevamente al paciente en el centro para valoración. Conseguida la dosis eficaz de buprenorfina/naloxona, que no solo controle los síntomas de SAO sino que mantenga la estabilidad, confortabilidad y ausencia de “craving” por la heroína; mantendremos esta dosis en las semanas sucesivas con las variaciones oportunas en función de las evaluaciones semanales/quincenales y de los controles de orina que se realizan al paciente. La estabilidad y normalidad propiciarán el distanciamiento de las citas y alcanzar el régimen de dispensación que permita al paciente una mayor autonomía y un régimen de vida lo mas normalizado posible.

## 9.4. INDUCCIÓN AL TRATAMIENTO CON BUPRENORFINA/NALOXONA DESDE METADONA

### FASE DE INDUCCIÓN

*El objetivo* de la fase de inducción es encontrar la dosis mínima con la que el paciente se encuentre bien, sin deseo de consumo.

Para conseguir este objetivo es necesario elegir el momento adecuado para la inducción al tratamiento.

La buprenorfina tiene una mayor afinidad por el receptor  $\mu$  que la metadona, pero una menor actividad intrínseca sobre el mismo. Cuando los pacientes en tratamiento con metadona toman una dosis de buprenorfina, la metadona queda desplazada del receptor opioide  $\mu$  por la buprenorfina.

Por lo general, si un paciente viene tomando una dosis de metadona de 30 mg/día, o menos, suelen tolerar esta transición prácticamente sin síntomas. Sin embargo, la sustitución de metadona por buprenorfina en pacientes que tomen dosis más elevadas de metadona puede producir síntomas de abstinencia.

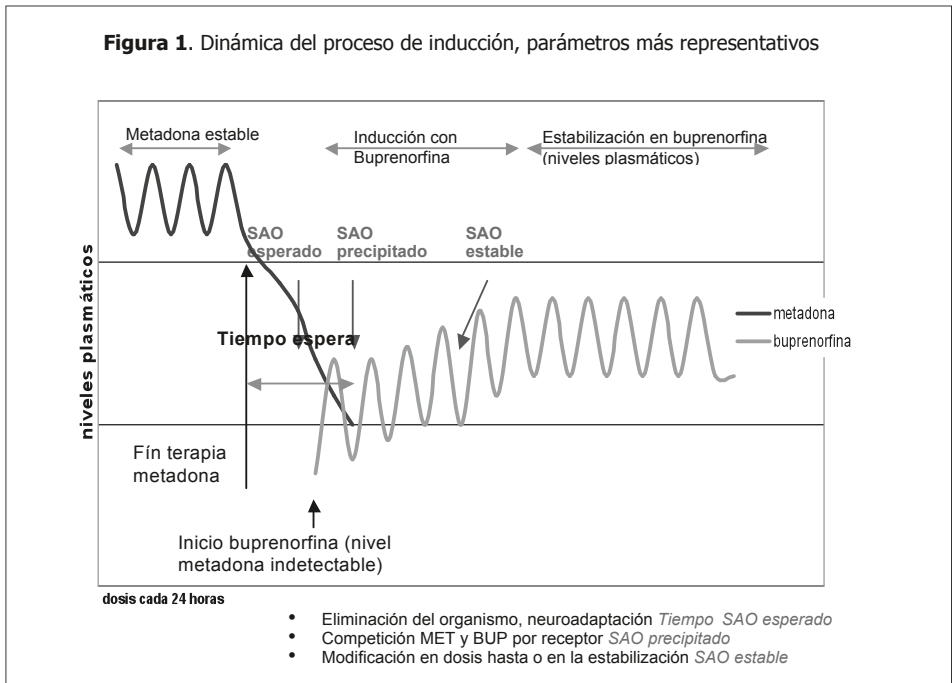
Como norma general, antes de iniciar la inducción con buprenorfina, debe disminuirse, en lo posible, la dosis de metadona y transcurrir un tiempo mínimo de 24 horas después de la última dosis de metadona.

La primera dosis se debe administrar cuando comienzan los primeros síntomas de abstinencia (SAO). Siempre debe transcurrir un tiempo mínimo de 24 horas después de la última dosis de metadona<sup>(15)</sup>.

Si no se cumplen estos requisitos la dosis administrada de buprenorfina puede desplazar el opioide de los receptores y precipitar sintomatología de abstinencia aguda.

### EVALUACIÓN DE LOS DIFERENTES MOMENTOS DE SÍNTOMAS DE ABSTINENCIA A OPIÁCEOS (SAO) (DURANTE LA TRANSICIÓN DE METADONA A BUPRENORFINA/NALOXONA(SUBOXONE®))

A lo largo del proceso de cambio de metadona a buprenorfina/naloxona (Suboxone®) y hasta que un paciente está estabilizado en el tratamiento existen distintas fases que provocan Síntomas de Abstinencia a Opioides (SAO) y que hay que identificar en el manejo clínico del paciente para que la inducción se lleve a cabo con éxito<sup>(9)</sup> (Figura 1):



**1.-SAO PREVIO: es el que se produce durante las bajadas de metadona previas al paso a buprenorfina/naloxona(Suboxone®).**

En la medida de lo posible, los pacientes en tratamiento con metadona, deben estar estabilizados con una dosis baja antes de pasar a buprenorfina/naloxona (Suboxone®)

**Si el paciente estaba con una dosis de metadona igual o inferior a 40 mg/día.** Suele aconsejarse mantener durante una semana la dosis de 40 mg/día de metadona, antes de iniciar el tratamiento con buprenorfina/naloxona (algunos autores aconsejan el paso a partir de 30 mg/día de metadona).

Las dosis de buprenorfina/naloxona(Suboxone®) aconsejadas para cada dosis de metadona se recogen en la Tabla I .

**Si el paciente estaba con una dosis de metadona entre 40 y 60 mg/día.** Aunque la dosis ideal de metadona previa a la inducción con buprenorfina debería ser de 30 o 40 mg/día, algunos pacientes toman 40 y 60 mg/día y no son capaces de reducir sus dosis sin experimentar síntomas de abstinencia. Con estas dosis es posible hacer el paso a buprenorfina en aquellos pacientes que una vez informados de los riesgos quieran hacerlo. Si no se consigue una reducción de dosis por debajo de 60 mg, se aconseja no realizar la transición a buprenorfina/naloxona (Suboxone®); así mismo, si durante las bajadas el paciente vuelve a consumir heroína, se aprecian síntomas de abstinencia a opioides y consumo excesivo de otras sustancias como benzodiazepinas, alcohol etc., no se debe pasar a buprenorfina.

**2.- SAO ESPERADO-** son los síntomas de abstinencia que aparecen al retirar la última dosis de metadona y condicionan el inicio de la primera dosis de buprenorfina/naloxona.

En el proceso de transición de metadona a buprenorfina/naloxona (Suboxone®) como regla general, no se debe comenzar con buprenorfina/naloxona mientras dure el efecto del opioide anterior. La aparición de síntomas de abstinencia objetivos tras la última dosis de metadona, se relaciona con la dosis previa al cambio.

Aunque en la bibliografía se recomienda realizar la transición transcurridas 24 horas tras la última dosis de metadona, la valoración de las dosis previa y el tiempo de espera habitual suele superar las 24h. después de una dosis de metadona < 40 mg y mas de 48 horas si es mayor. A pesar de todo lo comentado hay que tener en cuenta que existe una gran variabilidad metabólica interindividual, así como posibles interacciones farmacocinéticas en pacientes que toman otros medicamentos.

Al igual que en el punto anterior, es necesario que el médico antes de iniciar el tratamiento con buprenorfina/naloxona se asegure de que en efecto padecen

un síndrome de abstinencia a opioides y cuantificarlo, retrasando el inicio si estos síntomas no han aparecido o son muy débiles, ya que, cuanto mayores sean los síntomas, es señal que más vacío están los receptores opioides de metadona. De esta forma disminuyen las posibilidades de precipitar la aparición de los mismos.

Es fundamental organizar el cambio en un momento donde el paciente no tenga compromisos laborales o de otra índole, y el médico esté disponible y le pueda explicar adecuadamente los detalles del tratamiento para que esté tranquilo.

### **3.- SAO PRECIPITADO: es el que se produce tras la primera dosis de buprenorfina/naloxona por competición a nivel del receptor.**

La dosis inicial de buprenorfina/naloxona puede precipitar síntomas de abstinencia a opiáceos en algunos casos. La aparición de síntomas precipitados por la primera dosis es de gran relevancia clínica durante la inducción de pacientes que estaban en tratamiento con metadona y condiciona la adherencia posterior al mismo. Puede evitarse retrasando lo más posible el inicio del tratamiento. Es fundamental preparar al paciente y que entienda que la aparición de síntomas no se debe a que la dosis pauta sea insuficiente, sino que son provocados porque la buprenorfina/naloxona (Suboxone®) ha desplazado a la metadona del receptor, y esta salida brusca de la metadona, reemplazada sólo parcialmente por la dosis de inicio de buprenorfina, provoca su aparición.

El por qué de la aparición de estos efectos se debe a que la buprenorfina tiene una alta afinidad por los receptores  $\mu$ , más que la metadona aunque tenga una débil actividad intrínseca sobre los mismos, y desplaza a otros agonistas opioides que estén ocupando el receptor, precipitando la aparición de síntomas de abstinencia al tardar la metadona más tiempo en vaciarse de los receptores que otros opiáceos como la heroína (Figura 2).

La inducción con SUBOXONE se inicia habitualmente con 2 mg y los efectos empiezan a ser patentes transcurridos 30-60 minutos, siendo máximo a la 1-4 horas y la duración del mismo es dosis dependiente: 8-12 horas cuando se administran dosis < 4 mg y de 24- 72 horas cuando se administran dosis superiores a 16 mg.

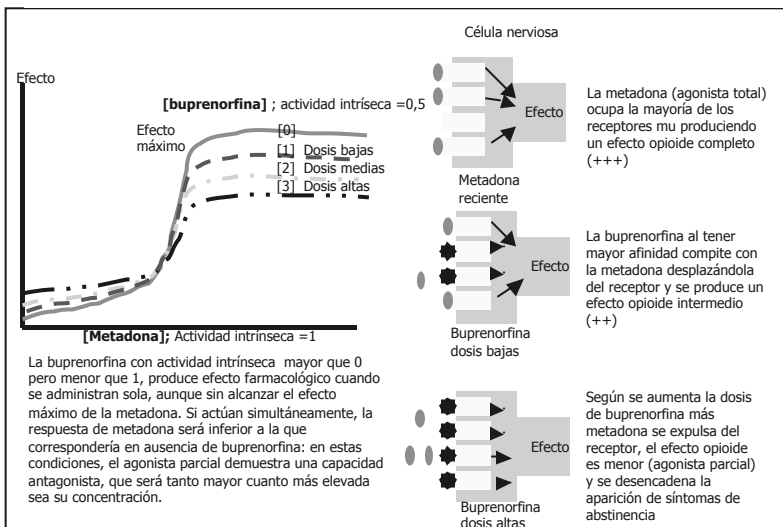
Los síntomas suelen aparecer entre 1-4 h tras la primera dosis de buprenorfina, duran un máximo de 12 h. antes de empezar a decaer. En condiciones normales los síntomas suelen ser moderados, pero en algunos casos pueden ser de suficiente severidad para causar náuseas, vómitos, dolores abdomina-

les, ansiedad y deseo de consumo, causando malestar a un paciente que no esté física y psicológicamente preparado, necesitando medicación sintomática.

En general, la transición se tolera bien con síntomas mínimos si la dosis de metadona previa era baja (< 30mg) y ha dado tiempo a que los receptores se vacíen de metadona (es decir han pasado horas suficientes desde la última dosis hasta la primera de buprenorfina). Pero si la dosis de metadona previa era media (40-60 mg), o no se han esperado las horas suficientes desde la última dosis de metadona, es más probable la aparición de síntomas de abstinencia ya que parte de los receptores aún pueden estar ocupados. Por este motivo a mayor dosis y menor tiempo de espera desde la última dosis de metadona mayor probabilidad de SAO precipitado<sup>(9)</sup>.

La inducción se inicia habitualmente en consulta médica con una tableta de 2mg. por vía sublingual (debe disolverse lentamente en 8 minutos). Lo ideal es que permanezcan en el centro de tratamiento durante las dos horas posteriores al comienzo para poder evaluar la aparición de síntomas y realizar los ajustes necesarios en la dosis de Suboxone (administrar nuevas dosis) hasta conseguir la estabilidad del paciente.

**Figura 2.** Consecuencia de la administración conjunta de metadona y buprenorfina



## Cómo prevenir la aparición de síntomas de abstinencia tras la primera dosis de buprenorfina

Existen diferentes estrategias para tratar de minimizar la precipitación de síntomas de abstinencia con la primera dosis de buprenorfina, actuando en distintos niveles:

- Dosis de metadona: Intentar hacer el paso de metadona a buprenorfina/naloxona (Suboxone®) con dosis bajas de metadona < 30- 40 mg. No pasar con dosis superiores a 60 mg.
- Tiempo transcurrido entre la última dosis de metadona y la primera de buprenorfina: Un aumento de intervalo entre la última dosis de metadona y la primera de buprenorfina reduce la incidencia y la gravedad de los síntomas de abstinencia precipitados.
- Dosis de buprenorfina: Dosis muy bajas de buprenorfina (<2mg) hacen menos probable la precipitación de síntomas de abstinencia, pero suelen ser inadecuadas para sustituir a la metadona a menos que la dosis de metadona sea muy baja. Dosis iniciales de buprenorfina muy elevadas (8 mg o más) precipitan más síntomas de abstinencia debido a un mayor desplazamiento de la metadona de los receptores. (Este es un error frecuente en médicos con poca experiencia) Se recomienda utilizar la siguiente tabla de conversión (tabla 1).

Última dosis de metadona	Primera dosis de buprenorfina	Segundo día tto. con buprenorfina
20-40 mg	4 mg	6 a 8 mg
10-20 mg	4 mg	4 a 8 mg
1-10 mg	2 mg	2 a 4 mg

- Expectativas del paciente. Los pacientes no preparados para la posibilidad de un síndrome de abstinencia precipitado pueden desanimarse y sentirse confusos ante su aparición, con posibles consecuencias negativas. La Información adecuada durante la inducción es fundamental tanto a pacientes como a familiares y cuidadores si es preciso sobre la posible aparición de síntomas de abstinencia y un plan de gestión de emergencia para síntomas severos. Permanecer en el centro de tratamiento o poder acudir en caso de que aparezcan síntomas. Es fundamental para que el paciente esté tranquilo



- Medicación para disminuir el SAO precipitado. Ante la posible aparición de síntomas de abstinencia es necesario instruir al paciente en el control y la toma de la medicación sintomática que alivie los síntomas en caso de que se produzcan. clonidina; diacepam; antieméticos; antidiarreicos
- Dispensación correcta- si el centro donde se prescribe la metadona está separado del centro donde se dispensa la buprenorfina es fundamental la coordinación entre ambos y dar la mayor información al paciente para tranquilizarlo y para manejar la situación si aparecen síntomas de abstinencia por los profesionales que dispensan la medicación al inicio del tratamiento.
- 

#### **4.- SAO ESTABILIZACION- - es el que puede aparecer en los días sucesivos hasta conseguir una dosis estable. .**

La dosis de mantenimiento óptima se debe individualizar de acuerdo con la respuesta del paciente a la buprenorfina.

Las primeras dosis de buprenorfina tienen como objetivo aliviar la sintomatología de abstinencia, debiendo ser reajustadas sucesivamente para alcanzar todos los efectos esperados de una dosis eficaz (reducción del craving, alcanzar el bloqueo y reducción del consumo de heroína). Para ello debe reevaluarse periódicamente al paciente para observar:

- 1.- Grado de adecuación de la dosis de buprenorfina y su eventual modificación.
- 2.- Monitorizar el consumo de heroína y otras sustancias
- 3.- Reevaluar la información y la actitud del paciente sobre el tratamiento, aplicando técnicas de educación para la salud con objeto de modificar las creencias o actitudes erróneas si fuera necesario<sup>(8)</sup>

La respuesta hasta conseguir la estabilización, será individual en cada paciente y condicionará ajustes de dosis sucesivos que variarán de acuerdo con los factores siguientes:

- Tasas de absorción o metabolismo de la buprenorfina.
- Niveles de neuroadaptación y dependencia de opioides.
- Efectos secundarios y aparición de efectos adversos que incluyan intoxicaciones y sobredosis
- Uso continuado de otras drogas
- Grado de intoxicación o aparición de síntomas de abstinencia medidos a través de escalas de valoración y del autoinforme del paciente.
- Deseo de consumo de heroína.

- Adherencia en función del tipo de dosificación, forma de dispensación, vía de administración.
- Satisfacción del paciente con la dosis y el plan de tratamiento.

Las primeras dosis suelen ser dosis de prueba que permitan tanto al paciente como al médico vigilar la respuesta a la medicación. En algunas personas pueden no resultar adecuadas para prevenir el síndrome de abstinencia en un período de 24h mientras que otras pueden sentirse sedadas en exceso por una dosis demasiado alta o por mezclar con otras sustancias.

La primera dosis de buprenorfina debe ser de 4 mg. Posteriormente se van incrementando paulatinamente de 2 a 4 mg cada vez teniendo en cuenta que las dosis efectivas se alcanzan en general entre los 8 a 16 mg.

En general las dosis sucesivas tras el inicio del tratamiento con buprenorfina no suelen provocar síntomas de abstinencia y de hacerlo, no son tan severos como los producidos por la salida brusca de metadona al inicio del mismo<sup>(14)</sup>, aunque aquellos pacientes que continúen consumiendo heroína u otros opiáceos durante el periodo de estabilización pueden continuar experimentando síntomas de abstinencia con cada dosis de buprenorfina, e incrementar la dificultad de alcanzar una dosis estable ya que se pueden producir interacciones en la ocupación del receptor y como tal en el efecto farmacológico esperado<sup>(16)</sup>.

## **RESUMEN DE LOS PASOS A SEGUIR EN LA INDUCCIÓN Y MANTENIMIENTO CON BUPRENORFINA**

Se propone una pauta de tratamiento que puede esquematizarse como sigue:

1. Preparar al paciente para la inducción mediante una correcta y veraz información, organizar apoyos y contar con un horario de dispensación/tratamiento suficientemente flexible<sup>(8)</sup>.
2. Después de la última dosis de metadona, retrasar la primera dosis de buprenorfina hasta el momento en que el paciente experimente síntomas significativos de abstinencia (por lo general entre 24 y 72 horas desde la última toma de su dosis de metadona). Si es necesario, puede administrarse algún fármaco para aliviar los síntomas de abstinencia tales como clonidina o benzodiazepinas en dosis moderadas (lógicamente, está contraindicada en este momento cualquier medicación que contenga opiáceos).
3. Administrar, como primera dosis, 4 mg de buprenorfina a primera hora de la mañana o de la tarde.
4. Revisar al paciente entre 2 y 4 horas después de la primera dosis y actuar en consecuencia del siguiente modo:

- a) si se observa un empeoramiento de la sintomatología de abstinencia, facilitar al paciente fármacos no opiáceos para aliviarla y citar al día siguiente,
  - b) si no se observa un empeoramiento de la sintomatología de abstinencia, o bien hay una marcada disminución de la misma, dar una dosis adicional de 2 o 4 mg de buprenorfina.
5. El segundo día el paciente debe ser evaluado de nuevo antes de tomar la dosis correspondiente de buprenorfina (valorando la respuesta a la dosis de primer día y la situación actual del paciente), ajustándola hasta 6-10 mg según las necesidades.
  6. Revisar al paciente frecuentemente, y ajustar las dosis hasta la estabilización clínica.<sup>(16)</sup>

## AJUSTE DE LA DOSIS DE MANTENIMIENTO

En este período son necesarias visitas de control hasta lograr ajustar la dosis definitiva. Al final de la primera semana los pacientes suelen encontrarse bien y estables ya que la estabilidad con buprenorfina se consiguen rápidamente y los efectos de un cambio de dosis se hacen aparentes a los 2-3 días.

Es conveniente ajustar las dosis de buprenorfina de forma individualizada en base a las experiencias del paciente durante su estancia fuera del centro; por ejemplo, si el paciente manifiesta SAO se debe aumentar la dosis de buprenorfina y por el contrario se debe disminuir si el paciente muestra síntomas de sobredosificación, aunque el aumento de dosis puede realizarse relativamente rápido sin riesgo de toxicidad y existen evidencias de que una inducción demasiado lenta, puede causar un abandono del tratamiento debido al uso de dosis demasiado bajas<sup>(17,18)</sup>.

La curva dosis-respuesta de buprenorfina indica que cuando las dosis de buprenorfina son bajas los incrementos de dosis tienen mucha repercusión en la curva dosis-respuesta, mientras que con dosis altas de buprenorfina se necesitan administrar grandes dosis para alterar los efectos.

### **Pautas Generales en el Ajuste de Dosis.**

Es necesario:

- Disminución de Dosis:

- En caso de síntomas de intoxicación como sedación sobre todo en el pico de máximos efectos (1-4 horas después de la toma).
- Uso regular y alto riesgo de uso de otras drogas sedativas (benzodiazepinas, alcohol, etc)
- Efectos secundarios graves o intolerancia.

- Incremento de Dosis:

- Aparición de síntomas de abstinencia antes de las 24 h de la siguiente dosis, sobretodo en las horas previas y con ausencia de síntomas de intoxicación.
- Si continúan consumiendo heroína y/o aparece el deseo de consumo pasadas las 24 h. de la última dosis y no aparecen efectos secundarios.

- Mantenimiento de la dosis:

- No aparecen síntomas de abstinencia a opiáceos ni de intoxicación.
- No deseo de consumo de heroína u otras drogas.
- No efectos secundarios.

## FASE DE MANTENIMIENTO O ESTABILIZACIÓN

La fase de mantenimiento o estabilización comienza en el momento que se consigue una dosis estable. El llegar a una dosis estable es muy complicado si el paciente continúa consumiendo opioides (heroína, codeína etc), siendo difícil en estos casos interpretar los efectos de intoxicación o síntomas de abstinencia.

Se debe aumentar la frecuencia asistencial en caso que sea necesario el control de otros aspectos del tratamiento, sociales, legales, familiares, medicación concomitante, problemas psiquiátricos, así como controlar el uso de heroína y otras drogas a través de controles toxicológicos de orina, evaluar los síntomas de abstinencia y evaluar la adaptación al mismo.

## AJUSTE DE LAS DOSIS DE MANTENIMIENTO

Al igual que en el tratamiento con metadona, la dosificación de buprenorfina ha de ser un proceso individualizado, no existiendo, en términos absolutos, dosis «altas» o «bajas», sino dosis «adecuadas». No obstante, se ha observado que dosis de 12 a 24 mg/día de buprenorfina son eficaces en términos de reducción del consumo de heroína y aumento de la retención en tratamiento. Sin embargo, muchos pacientes pueden alcanzar estos mismos objetivos con dosis de 8 a 12 mg/día. No hay evidencia de eficacia adicional con dosis superiores a 24 mg/día. La dosis máxima recomendada es de 32 mg/día. No obstante, y como se comentó en un apartado anterior, ésta es la dosis con la que se alcanza el efecto techo, apareciendo síntomas propios de su actividad agonista-parcial antagonista. Es preciso decir que en la autorización del producto por parte de la agencia europea EMEA se señala que la dosis diaria máxima es de 24 mg. Por el contrario dosis menores de 4 mg o menos no son tan eficaces para retener a los pacientes en tratamiento o reducir el uso de heroína<sup>(16)</sup>.

El estado estacionario de la buprenorfina se alcanza antes que el de metadona, de modo que los máximos efectos esperados para una determinada dosis pueden observarse a los 2-3 días de su toma sucesiva, pudiéndose realizar entonces nuevos ajustes. La forma de la curva dosis-respuesta de buprenorfina indica que pequeños incrementos tienen mayor impacto en dosis bajas, mientras que a dosis altas se requieren mayores incrementos para alcanzar efectos similares. Así, si la dosis previa de buprenorfina es inferior a 16 mg/día,

los incrementos deben ser de 2 a 4 mg, mientras que si las dosis previas son superiores a 16 mg/día, los incrementos deben ser de 4 a 8 mg.

### DOSIS PARA LLEVAR A CASA (TAKE-HOME)

Los criterios para otorgar el «privilegio» de dar dosis para llevar a casa, o pautas de recogida semanal son similares a los tenidos en cuenta en otros programas: buena evolución, controles negativos de drogas en orina, etc.

### INTERVENCIÓN PSICOSOCIAL

El tratamiento con buprenorfina se concibe como un programa de tratamiento multidisciplinar (al igual que el de metadona. Ver Capítulo 10) donde, además de la prescripción, dispensación y evaluación clínica de la respuesta a este fármaco, se requieren distintas intervenciones coordinadas que busquen cubrir las distintas necesidades del paciente.

### PACIENTE NO RESPONDEDOR

A pesar de tener una dosis adecuada, un paciente en tratamiento con buprenorfina, puede presentar consumos aislados de heroína u otras sustancias. Sin embargo, si este consumo es continuado, se producen cuadros de intoxicación/sobredosis, alteraciones de conducta asociadas al consumo, o un deterioro en la salud física o mental atribuible al consumo de drogas debe replantearse el tratamiento. En primer lugar, debe intentarse un mayor apoyo psicosocial, y reajustar la dosis de buprenorfina (incremento de las dosis, retirada temporal de las autorizaciones semanales y supervisión de la toma del fármaco). Si esto no es posible, habrá que plantear la posibilidad de incorporarse (o reincorporarse, en su caso), al programa de tratamiento con metadona. De forma simultánea, o como alternativa, puede plantearse el tratamiento en una comunidad terapéutica o en una unidad de toxicomanías en el ámbito hospitalario<sup>(8)</sup>

## 9.5. TRATAMIENTO CON BUPRENORFINA/NALOXONA DE LA ADICCIÓN A OTROS OPIÁCEOS DIFERENTES A METADONA

En los apartados previos hemos visto las pautas a seguir para el cambio de tratamiento con metadona al propuesto en esta guía de buprenorfina/naloxona. En el actual capítulo veremos las pautas a seguir para el cambio de heroína y otros opiáceos diferentes a la metadona al tratamiento con buprenorfina/naloxona.

Podemos recibir pacientes que solicitan tratamiento con antecedentes o no de programa de mantenimiento con metadona que están consumiendo de forma activa heroína. Por otro lado, podemos recibir consumidores de codeína, oxicodona, morfina, fentanilo..., fármacos que pueden haber sido o no indicados por un facultativo. Estas diferentes situaciones pueden solicitar tratamiento en nuestros Centros, y todos ellos pueden ser candidatos al tratamiento con buprenorfina/naloxona.

Los únicos problemas que podemos encontrar serán el conocer las dosis equivalentes de los diferentes opiáceos con respecto a la buprenorfina y cuál es la vida media de cada sustancia con el fin de realizar una correcta inducción de este tratamiento.

El origen de los consumidores de éstos opiáceos es muy variable: consumidores del comercio de opiáceos ilegales, la automedicación en pacientes que han sido o son usuarios de las unidades del dolor, tratamientos prescritos en Atención Primaria, etc; en muchos casos los fenómenos de tolerancia farmacológica o bien la escasa capacidad de tolerancia al dolor de algunas personalidades patológicas hacen necesaria nuestra intervención para el control de la ingesta de fármacos opiáceos.

En todos estos casos podemos encontrar en la buprenorfina/naloxona un tratamiento alternativo que conlleva numerosas ventajas:

1. El efecto techo del agonista parcial evita los fenómenos de sobredosis de los otros fármacos agonistas puros.
2. Evitamos el comercio ilegal por el síndrome de abstinencia que genera en los adictos a agonistas totales.
3. Evitamos el uso concomitante de los opiáceos que el paciente consumía de forma inadecuada. La mayor afinidad por el receptor mu de la buprenorfina no permite el efecto del opiáceo tomado inadecuadamente.
4. Tiene un mejor perfil de tolerabilidad que la metadona, especialmente en los pacientes con afectación hepática y en los pacientes VIH en tratamiento con antirretrovirales

Antes de iniciar el tema en cuestión y ver cómo podemos inducir el tratamiento desde el resto de opiáceos diferentes a heroína, comentaremos la posibilidad del cambio de buprenorfina sola a buprenorfina/naloxona. Tan

sencillo como utilizar la misma dosis de buprenorfina en la presentación combinada como en la simple. (16 mgr de buprenorfina por 16/4 de buprenorfina/naloxona).

En el caso que se pase desde buprenorfina en solución, debemos saber que la biodisponibilidad de ésta es diferente a la de buprenorfina en tabletas sublinguales, la equivalencia entre ambas sería la de 4 mgr en solución es equivalente a 6 mgr en tableta sublingual

**Tabla 2. Guía para la selección de dosis de buprenorfina en el tratamiento de la dependencia a opiáceos (adaptado de Bickel y Amass,1995)**

NOMBRE GENÉRICO	DOSIS DE LAS UNIDADES DE USO (en mgr)	CANTIDADES RECONOCIDAS DE UNIDADES DE USO (cuatro veces al día)		DOSIS DIARIA EQUIVALENTE DE MORFINA PARENTERAL	DOSIS EQUIVALENTE DE METADONA ORAL DIARIA	DOSIS EQUIVALENTE DE BUPRENORFINA SUBLINGUAL DIARIA
		ORAL	PARENTERAL			
OXYCODONA	5	6-9	2-3	40-60	20-30	4
		12	4	80	40	8
		15-18	5-6	100-120	50-60	16
HIDROCODONA	5	6-9	2-3	40-60	20-30	4
		12	4	80	40	8
		15-18	5-6	100-120	50-60	16
CODEINA	5	13-20	9-14	40-60	20-30	4
		26	18	80	40	8
		33-40	22-28	100-120	50-60	16
MEPERIDINA	50	6-9	2-3	40-60	20-30	4
		12	4	80	40	8
		15-18	5-6	100-120	50-60	16
HIDROMORFINA	2	2	1	40-60	20-30	4
		4	1-2	80	40	8
		5-6	2-3	100-120	50-60	16
MORFINA	15	4-6	1	40-60	20-30	4
		8	1-2	80	40	8
		10-12	2	100-120	50-60	16
HEROINA	Papalina 100 mgr con 15% de pureza	4-6	0,25	40-60	20-30	4
		8	0,5	80	40	8
		10-12	1,00	100-120	50-60	16

La tabla 2 incluye las medicaciones opioides más frecuentes en los pacientes que reconocen su abuso. La primera columna describe cada medicación (nombre genérico). La segunda los miligramos del fármaco o droga que vienen por unidad (tableta, pastilla... debemos tener en cuenta que el estudio es en EEUU, por las distintas presentaciones). La tercera columna indica la cantidad

de unidades que referían tomar cuatro veces al día los pacientes (para calcular la dosis diaria recordar multiplicar la segunda columna por el número de unidades indicada en la tercera y por cuatro). En las siguientes columnas las dosis diarias equivalentes de morfina, metadona y buprenorfina respectivamente. (Adaptado de Bickel y Amass, 1995; que se basan en los datos de Jasinski, 1977; Agency for Health Care Policy and Research, 1994; Jaffe and Martin, 1990 y Vallner et al, 1981)

No obstante todas estas equivalencias son puramente orientativas, debemos individualizar las dosis y la inducción de cada uno de los opiáceos de la tabla 3. Debido a las diferentes vidas medias de los diferentes opiáceos la fase de inducción se inicia tras un periodo de tiempo ajustado a cada uno de ellos.

**Tabla 3. Propiedades farmacocinéticas de los principales opiáceos utilizados en clínica.**

FARMACO	BIO-DISPONIBILIDAD ORAL (%)	VIDA MEDIA (HORAS)	UNIÓN A PROTEINAS PLASMÁTICAS	DURACIÓN (HORAS)	DOSIS EQUI-ANALGÉSICAS A 10 mgr. DE MORFINA I.M.	
					IM	VO
MORFINA	25	2-3	35	3-6	10	30-60
HEROÍNA	25	0,1	35	3-6	520	20
CODEINA	50	2-4	7	4	130	75
METADONA	90	15-40	80	4-6	10	20
DEXTRO-PROPOXIFENO	60	6-12	78	4-6	-	130
PETIDINA	50	3-5	70	2-4	100	300
FENTANILO	90 (vía transdérmica)	2-7	83	1	0,2	-
TRAMADOL	68	6	4	4-6	100	100
BUPRENORFINA	50 (sublingual) 90 (transdérmica)	3-5	96	6-8	0,3	0,8 sl
PENTAZOCINA	40	4-5	65	3-4	60	150

Está claro que cuando podamos objetivar un síndrome de abstinencia a opiáceos (SAO) con datos objetivos y una clínica tangible, es el momento en que podemos inducir el tratamiento con buprenorfina/naloxona. En otras ocasiones no nos queda tan claro la sintomatología objetiva del SAO y nos dejamos influir por la sintomatología subjetiva de éste, es aquí donde debemos tener la precaución de inducir más lentamente y dónde debemos fijarnos en la vida media del opiáceo que se va a sustituir.

No obstante, siempre tendremos la duda de si el paciente es sincero y nos cuenta la verdad en cuanto a cuándo fue la última dosis, por este motivo es



imprescindible la firma de un consentimiento informado, donde quede claro que el paciente es informado de los problemas que puede tener si no nos ha comunicado correctamente de su último consumo.

## INDUCCIÓN A BUPRENORFINA/NALOXONA EN PACIENTES ADICTOS A OTROS OPIÁCEOS

1. **Heroína.** Para realizar el tratamiento sustitutivo de la heroína con buprenorfina/naloxona hemos de considerar los mismos principios que al pautar metadona a estos usuarios de opiáceos ilegales: la pureza de la heroína que se consigue en el mercado ilegal, la sinceridad del paciente a la hora de reconocer las dosis que consume y de la intensidad del SAO que presenta... Las dosis que precisa el usuario son variables pero podrían ser orientativas las indicadas en la tabla 1. Debería esperarse un mínimo de 8 horas tras el último consumo para iniciar el tratamiento y valorarse el SAO presentado
2. **Morfina.** Lo primero a reseñar son las equivalencias entre morfina oral y parenteral (60 mgr de morfina oral es equivalente a 10 mgr de parenteral). 10 mgr de morfina parenteral equivalen a 0,4-0,8 mgr de buprenorfina. A partir de aquí el cálculo de la dosis indicada no nos debe ser difícil. El cuándo se inicia la inducción es variable, hay que tener en cuenta que el efecto analgésico de estos fármacos no dura el mismo tiempo que el resto de los efectos opioides. Por este motivo no sólo es el dolor el síntoma clave que nos debe indicar el inicio de la inducción, si no el resto de síntomas que comprenden el SAO. Igualmente debemos tener en cuenta que dependiendo de la cantidad de morfina que el individuo consume, desde cuándo, la neuroadaptación del sistema endorffnico, etc... el tiempo que se debe esperar puede ser variable, y el inicio de la inducción lo debe marcar siempre la aparición del SAO. Si éste es marcado iniciaremos el tratamiento con las dosis aconsejadas en las tablas, si es de menor intensidad debemos ser conservadores e iniciar con 2 mgr de B/N y valorar a la hora u hora y media. Seguiremos el proceso indicado en anteriores capítulos con la inducción a Buprenorfina Naloxona desde metadona.
3. **Oxicodona.** Existen dos presentaciones de este opiáceo, una presentación rápida y otra de liberación lenta. La inducción será como lo explicado hasta ahora, según la tabla expuesta pero ambas presentaciones necesitan diferente tiempo para que aparezcan los primeros síntomas de SAO.
4. **Codeína.** Hay multitud de presentaciones en el mercado de este opiáceo, asociado a otros fármacos o sólo, y en presentación rápida o retard. Para

el cálculo de las dosis nos orientaremos con la tabla, la inducción se realizará dependiendo de la presentación.

- 5. Resto de fármacos opiáceos.** Nos fijaremos en la tabla antes reseñada, en la vida media y, ante la duda, optaremos por la lenta inducción de buprenorfina/naloxona con una detenida observación del paciente.

Podemos decir que el tratamiento con buprenorfina/naloxona es tan válido para nuestros pacientes como la metadona. Las dosis indicadas son orientativas, hay que individualizarlas. De forma aproximada, si el SAO es leve podríamos comenzar con 2 mgr el primer día, valorable a la hora; si el paciente encuentra alivio sintomático administrar 2 mgr más o parar, si empeora dar tratamiento sintomático y citar a las 24 horas. Si el SAO es más importante dar 4 mgr y valorar a la hora, si hay alivio parcial dar 4 más, alivio total parar y valorar a las 24 horas, si empeora dar tratamiento sintomático y citar a las 24 horas. En caso de duda iniciar siempre con las dosis más bajas.

## 9.6. CONCLUSIONES

Los años de experiencia con metadona en programas de mantenimiento, aparte de demostrar su eficacia, han permitido al clínico tener experiencia en el manejo de la misma conociendo sus ventajas e inconvenientes. La buprenorfina/naloxona (Suboxone®) representa una nueva alternativa opioide de la cual existe una amplia experiencia clínica en otros países y que de forma progresiva, en los dos últimos años, se ha conocido y empieza a utilizarse también en España, ya que su uso hasta hace unos meses ha estado limitado fundamentalmente por su no financiación por el Sistema Sanitario Público. Por este motivo es fundamental, que el clínico esté bien informado sobre su manejo antes de comenzar a utilizarlo. La inducción al tratamiento desde heroína, metadona u otros opiáceos, siendo sencilla, debe ser cuidadosa, teniendo en cuenta todos los aspectos indicados en los diferentes momentos de la transición para que el paciente se sienta bien informado, confortable y seguro para evitar abandonos del tratamiento.

## *Referencias bibliográficas*

1. Ling W, Rawson R, Compton MA. Substitution pharmacotherapies for opioid addiction: from methadone to LAAM and buprenorphine. *Journal Psychoactive Drugs*. 1994 26:119-128.
2. Ball JC, Ross A. The Effectiveness of methadone maintenance treatment: patients, Programs services and outcome. New York: Springer-Verlag,1993
3. Senay EC, Uchtenhagen A. Methadone in the treatment of opioid dependence: a review of the world literature. In: J. Westermeyer & A.Arif (eds). Methadone maintenance in the management of opioid dependence- an international review. New York: Praeger,1990
4. Dole VP. Methadone treatment and the axquired inmunodeficiency syndrome epidemic. *Journal of the American Medical Association* 1989, 262 : 1681-2
5. Cooper JR. Methadone treatment and acquired inmunodeficiency syndrome. *Journal of the American Medical Association*, 1989; 262:1664-8.
6. Hubbard RL., Marsden ME, Rachal JV, Cavanaugh ER & Ginzburg HM. Drug Abuse treatment: a national study of effectiveness. Chapel Hill: University of North Carolina Press,1989
7. Kreek MJ (Using methadone effectively: achieving goals by application of laboratory, clinical and evaluation resarch and by developoment of laboratory, clinical and evaluation research and by development of innovative programs. In: R.W.Pickens CG Leukfelk & CR Schuster (Eds) *Improving Drug Abuse Treatment*, Washington, NIDA Research Monograph 106, 1991;
8. Gonzalez Saiz y Álvarez FJ. Aspectos farmacológicos de los programas de tratamiento con buprenorfina-naloxona. *Trastornos Adictivos*. 2008; 10(1):1-16
9. Baño Rodrigo MD., Lopez Garcia M.L., Guillen Llera J.L. De metadona a bruprenorfina. La inducción del tratamiento. *Trastornos Adictivos* 2003; 5(4): 295-302.
10. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. Comparison buprenorphine and methadone in treatment of opioid dependence. *American Journal of Psychiatry* 1994;151:1025-1030
11. Kosten TR, Schottenfeld R, Ziedonis D, Falcioni J. Buprenorphine versus methadone maintenance for opioid dependence. *Journal of Nervous and mental disease* 1993; 181:358-364

12. Ling W, Wesson DR, Charuvastra C, Klett CJ. A controlled Trial comparing buprenorphine and methadone maintenance in opioid dependence. *Archives of General Psychiatry* 1996; 53: 401-407
13. Kakko J, Svanborg KD, Kreek MJ, Heilig M. 1-year retention and social function after buprenorphine assisted relapse prevention treatment for heroin dependence in Sweden: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*.2003;361:662-8.
14. Krook AL, Brors O, Dahlberg J, Grouff K, Magnus P, Roysamb E, et al. A placebo controlled study of high dose buprenorphine in opiate dependents waiting for medication-assisted rehabilitation in Oslo, Norway. *Addiction*. 2002;97:533-42.
15. Aizpurua I, Iruín A, Ruiz de Apodaka J, Zapiraín E, Aizpuru A. Revisión de la evidencia científica sobre las alternativas a la metadona en el tratamiento psicofarmacológico de la dependencia a opiáceos. *Revista Española de Salud Pública* 2001; 75: 207-220
16. Lintzeris N, Clark N, Muhleisen P, Ritter A, Alí R, Bell J, Gowing L, Hawkin L, Henry Edwards S, Mattick RP, Monheit B, Newton I, Quigley A, Whickers, White J. National Clinical Guidelines and Procedures for the use of buprenorphine in the treatment of heroin Dependence. Canberra: National Drug Strategy, Department of Health and Aged Care, 2001.
17. Bickel WK, Stitzer ML, Bigelow GE, Liebso IA, Jasinki DR and Jhonson RE. A clinical trial of buprenorphine: Comparison with methadone in detoxifications of heroin addict. *Clinical Pharmacology and Therapeutics* 1988; 43: 72-78
18. Fischer G, Gombas W, Eder H, Jagsch R, Peternell A, Stuhlinger G, Pezawas L, Aschauer HN, Kasper S. Buprenorphine versus methadone maintenance for treatment of opioid dependence. *Addiction* 1999; 94: 1937-1347.
19. Johnson RE, Strain EC. Buprenorphine, how to use it right. *Drug and Alcohol Dependence* 2003; 70:59-77
20. Doran C, Holmes J, Lidewig D, Ling W. Buprenorphine induction and stabilization in the treatment of opiate dependence. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems* 2005; 7 (1): 7-18.
21. Kamien JB, Branstetter SA, Amass L. Buprenorphine-Naloxone Versus Methadone Maintenance Therapy: A Randomised Double-Blind Trial With Opioid-Dependent Patients”. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems* 2008; 10 (4): 5-18.
22. McQuay H. Opioids in a pain management. *Lancet* 1999; 353: 2229-32.
23. Alvarez Y, Farré M. Farmacología de los opioides. Monografía opiáceos. *Adicciones* 2005, 17 (2):23-40.

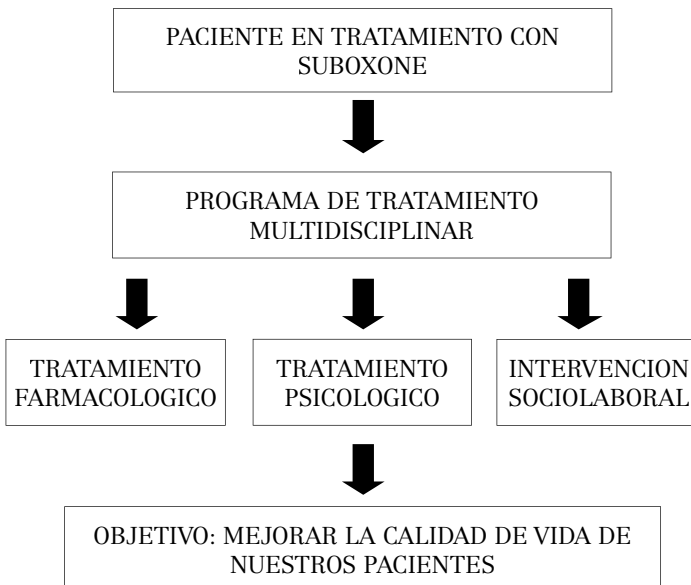
## 10. Aspectos psicosociales / Calidad de Vida en los tratamientos con Buprenorfina / Naloxona.

*Dra. M<sup>a</sup> del Mar Sánchez Fernández*

El tratamiento farmacológico con Suboxone para pacientes con dependencia de opiáceos debe encuadrarse en el contexto de un programa de tratamiento multidisciplinar, donde se incluiría la intervención psicosocial<sup>1,2,3</sup>.

Cualquier paciente que sea incluido en un programa de mantenimiento con Buprenorfina/Naloxona debe ser tratado, al igual que se hace en otros programas de tratamiento, desde una óptica bio-psico-social.

Ya hemos visto en otros capítulos de esta guía que Buprenorfina/Naloxona (Suboxone®) es una alternativa farmacológica con un buen perfil de eficacia y seguridad para el tratamiento de la dependencia a opiáceos. Estamos ante un fármaco muy útil para un determinado perfil de pacientes. Pero tenemos que recordar que el abordaje del paciente drogodependiente en tratamiento con Buprenorfina/Naloxona, ha de ser integral y que debemos hablar de un programa asistencial que vaya dirigido a mejorar la calidad de vida de nuestros pacientes.



El concepto calidad de vida es relativamente nuevo en la evaluación de la salud. Según la OMS, la calidad de vida es *“la percepción que un individuo tiene de su lugar en la existencia, en el contexto de la cultura y del sistema de valores en los que vive y en relación con sus objetivos, sus expectativas, sus normas, sus inquietudes. Se trata de un concepto muy amplio que está influido de modo complejo por la salud física del sujeto, su estado psicológico, su nivel de independencia, sus relaciones sociales, así como su relación con los elementos esenciales de su entorno”*.

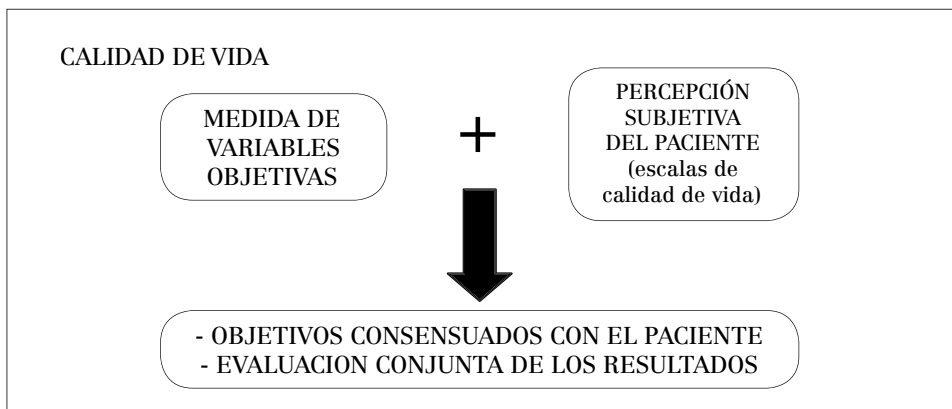
Algunos autores la definen como calidad de la vivencia que de la vida tienen los sujetos. Es un concepto que se define muy bien como “bienestar subjetivo”<sup>4</sup>.

Para analizarla es importante conocer como viven nuestros pacientes, sus condiciones objetivas de existencia y qué expectativas de transformación de estas condiciones desean, y evaluar el grado de satisfacción que se consigue.

La mayoría de los autores conciben la calidad de vida como una construcción compleja y multifactorial sobre la que pueden desarrollarse algunas formas de medidas objetivas, pero donde tiene un gran peso específico la vivencia que el sujeto pueda tener de sí mismo.

Hasta ahora la efectividad de los programas de mantenimiento con opiáceos se median con las variables: consumo de drogas ilegales, situación somática, criminalidad, morbi-mortalidad, actividad laboral, etc; pero no conocíamos el nivel de calidad de vida obtenido por los pacientes en tratamiento (percepción subjetiva). Por tanto, los instrumentos para medir la calidad de vida constituyen una herramienta complementaria para evaluar la respuesta al tratamiento.

Si a la medida de variables objetivas, le sumamos la percepción subjetiva del paciente, proporcionada por las escalas de calidad de vida, tendremos la posibilidad de plantear objetivos consensuados con el paciente, además de una evaluación conjunta de los resultados<sup>5</sup>.



Dentro de los instrumentos de evaluación de la calidad de vida relacionada con la salud, señalamos algunos de los más utilizados<sup>6</sup>:

- ☺ Cuestionario SF-36 sobre el estado de salud (Short-Form, SF-36)
- ☺ Instrumento de Evaluación de Calidad de Vida de la Organización Mundial de la Salud (World Health Organization Quality of Life, WHO-QOL-100)
- ☺ Cuestionario de Salud EUROQOL- 5D (EQ- ED)
- ☺ Cuestionario sobre Calidad de Vida: Satisfacción y Placer (Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire, Q-LES-Q)
- ☺ Escala de Calidad de Vida (Quality of Life Scale, QLS)

La calidad de vida de los adictos está muy por debajo de lo observado en las poblaciones normales. Se deteriora conforme avanza la edad y el tiempo de consumo. Las recaídas le afectan negativamente<sup>7</sup>.

A continuación expondremos resultados de una revisión de distintos estudios, en los cuales se valora la calidad de vida en pacientes en tratamiento con buprenorfina.

La evidencia clínica y experiencia de los pacientes tratados con buprenorfina-naloxona en otros países ha demostrado una mejora importante en la calidad de vida de los mismos además de que les facilita una mayor reintegración social y laboral.

En un estudio realizado en pacientes en tratamiento con Metadona que se cambiaron a buprenorfina/naloxona pagándolo ellos mismos, los resultados fueron excelentes, permitiendo una vida más independiente al enfermo, mayor adherencia al tratamiento, controles toxicológicos en orina negativos y una mejor calidad de vida, al extremo de que siendo la metadona gratuita optaron por prescindir de ella y aportar el 100% del coste del medicamento por considerarlo superior y menos estigmatizante<sup>8</sup>.

Un estudio francés llevado a cabo en 1083 pacientes tratados con altas dosis de buprenorfina mostró una mejoría en su calidad de vida comparado con tratamientos previos. Fueron observadas mejoras en la salud psicológica, médica, familiar, laboral y en el uso de drogas ilegales y alcohol<sup>9,10</sup>.

Los pacientes refieren niveles altos de satisfacción cuando son tratados con buprenorfina/naloxona. Las mujeres son las que presentan mayor índice de satisfacción; también esta es mayor si la dispensación es semanal. Mayor satisfacción a mayor intervención, es decir, si en el programa además del tratamiento farmacológico se interviene con los pacientes a nivel psicológico y social<sup>11</sup>.

Un estudio de pacientes en tratamiento con metadona que tras ser admitidos en comunidad terapéutica cambian su tratamiento a buprenorfina. Se les

valora al mes y a los tres meses de tratamiento, experimentando mejoría en la calidad de vida relacionada con la salud<sup>12</sup>.

En varios estudios de calidad de vida se concluye que la metadona es tan efectiva como la buprenorfina, aunque con esta última se reduce más el daño causado por el consumo ilegal de drogas y se observa menos consumo adicional de opioides<sup>13</sup>.

Un reciente estudio realizado por Maremmani y cols., (2008) intento buscar diferencias entre metadona y buprenorfina en cuanto a la calidad de vida de los pacientes en tratamiento con estos dos opiáceos observando que las tasas de retención a los doce meses eran similares en ambos grupos (76% para BUP y 77% para MET) sin que tampoco existieran diferencias significativas en los resultados de los urinoanálisis y de la impresión clínica media (CGI). En ambos grupos se produce una mejora de la calidad de vida; sin embargo los tratados con buprenorfina presenta un incremento significativamente mayor tanto en las puntuaciones totales de la escala QLQ como en las subescalas de trabajo, ocio, ingresos económicos y autoaceptación<sup>(14)</sup>.

## **TRATAMIENTO PSICOLÓGICO EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON BUPRENORFINA/NALOXONA.**

El NIDA (1999) señala que las terapias psicológicas son componentes esenciales para el tratamiento efectivo de la adicción, mientras que el tratamiento farmacológico es un elemento importante del tratamiento para muchos pacientes, especialmente cuando se combina con terapias conductuales<sup>15</sup>. Las técnicas operantes (manejo de contingencias), de condicionamiento clásico (exposición), las técnicas cognitivo-conductuales (entrenamiento en habilidades) y las distintas combinaciones entre ellas, se muestran como los componentes críticos de estos programas bio-psico-sociales o bio-conductuales<sup>16</sup>. El NIDA (2005) apunta que aunque los tratamientos conductuales y farmacológicos pueden ser extremadamente útiles cuando se emplean solos, la evidencia empírica ha demostrado que la integración de ambos tipos de tratamiento es la estrategia más efectiva<sup>17</sup>.

Actualmente existen tres grandes modelos terapéuticos que han revolucionado el tratamiento psicológico de las adicciones: el Modelo Transteórico del Cambio, el de la Entrevista Motivacional y el de la Prevención de Recaídas.

Ante un paciente en tratamiento con buprenorfina/naloxona podremos utilizar las siguientes intervenciones psicológicas recomendadas en las “Guías Clínicas” de Opiáceos y de Intervención Psicológica en Adicciones de Socidrogalcohol; recomendaciones basadas en hechos y evidencias contrastadas a nivel internacional<sup>18,19,20</sup>.



## INTERVENCIONES / TERAPIAS PSICOLÓGICAS

### ☞ TRATAMIENTOS CONDUCTUALES

- ✎ Manejo de contingencias
- ✎ Exposición a estímulos

### ☞ TRATAMIENTOS COGNITIVOS CONDUCTUALES

- ✎ Entrenamiento en habilidades sociales y de afrontamiento
- ✎ Prevención de recaídas
- ✎ Aproximación del reforzamiento comunitario
- ✎ Terapia conductual familiar y/o de pareja

#### ✎ Manejo de contingencias:

Las terapias basadas en el manejo de contingencias (en particular; el empleo de incentivos contingentes a analíticas negativas, a la asistencia a las sesiones o a la implicación en actividades alternativas) son estrategias eficaces cuando se combinan con fármacos agonistas. Por tanto, los tratamientos con agonistas se deben combinar con terapias de manejo de contingencias, las cuales son altamente recomendables, sobre todo cuando se utilizan dentro de programas de tratamiento más amplios.

#### ✎ Exposición a estímulos:

Algunos estudios han demostrado que la exposición a estímulos puede extinguir las respuestas condicionadas y, por tanto, reducir la probabilidad de recaída en el consumo de drogas.

Este tipo de terapia debe combinarse con técnicas de entrenamiento en habilidades de afrontamiento (exposición activa).

#### ✎ Entrenamiento en habilidades sociales y de afrontamiento

#### ✎ Prevención de recaídas

Las técnicas cognitivo-conductuales, basadas en el entrenamiento en habilidades y en la prevención de recaídas, son herramientas eficaces en el tratamiento de la adicción a la heroína.

#### ✎ Aproximación de reforzamiento comunitario

La aproximación de reforzamiento comunitario reduce el consumo de heroína, incrementa la participación en actividades alternativas y mejora el estado clínico general de los pacientes.

#### ✎ Terapia conductual familiar y/o de pareja

La terapia conductual de pareja, dirigida a mejorar las relaciones familiares, ayuda a incrementar las tasas de abstinencia.

Con los pacientes que conviven con parejas no consumidoras de drogas debe aplicarse terapia conductual familiar y/o de pareja.

No existen evidencias sobre si la intervención psicoterapéutica en pacientes en tratamiento con buprenorfina/naloxona ha de ser específica o no. Se

aconseja utilizar diferentes tipos de intervención en función del perfil de los pacientes, sus objetivos, sus necesidades, sus preferencias y la orientación del programa.

## **RECURSOS DE TRATAMIENTO EN PACIENTES CON BUPRENORFINA/NALOXONA.**

Un paciente en tratamiento con buprenorfina/naloxona puede beneficiarse de cualquier recurso asistencial, desde un tratamiento ambulatorio hasta un tratamiento hospitalario, pasando por centros de día, pisos de tratamiento o tratamientos residenciales en comunidades terapéuticas.

También se beneficiarán de todos los programas sociolaborales existentes encaminados a la normalización a nivel sociolaboral del paciente.

### **RECURSOS DE TRATAMIENTO**

- 1.- TRATAMIENTO AMBULATORIO**
- 2.- UNIDADES HOSPITALARIAS**
- 3.- TRATAMIENTO RESIDENCIAL:**
  - COMUNIDADES TERAPEUTICAS**
  - PISOS DE TRATAMIENTO**
  - PISOS DE APOYO A LA REINSECCION**
- 4.- PROGRAMAS SEMI- RESIDENCIALES (CENTROS DE DIA)**
- 5.- PROGRAMAS DE REDUCCION DEL DAÑO**

Por tanto, buprenorfina/naloxona es una opción más en el tratamiento farmacológico de la adicción a opiáceos y, al igual que con otros fármacos, complementaremos el tratamiento con una intervención psicosocial adecuada individualizada para cada paciente, pudiendo este realizar el tratamiento en cualquier recurso asistencial.

Hemos visto también que buprenorfina/naloxona mejora la calidad de vida según los profesionales en distintos estudios clínicos, pero ¿qué opinión tienen los pacientes de este fármaco con respecto a si les aporta algo para mejorar su calidad de vida?. Para contestar esta pregunta expondremos los resultados que aparecen en diferentes estudios en los que se tenía en cuenta esta variable.

## **APORTACIONES DE BUPRENORFINA/NALOXONA A LA CALIDAD DE VIDA EN EL TRATAMIENTO DE LA ADICCIÓN A OPIÁCEOS SEGÚN LAS OPINIONES DE LOS PACIENTES.**

- Menor consumo de drogas psicoactivas (heroína, cocaína, benzodiazepinas) y menos riesgos asociados<sup>21</sup>.
- Mejoría en integración social
- Menor estigmatización al poder ser adquirido en farmacias
- Al ser la vía de administración sublingual, esto conlleva una mayor seguridad en cuanto al riesgo de abuso o sobredosis y menor riesgo de interacciones con otros fármacos<sup>22</sup>.
- Disminución del riesgo de recaída en el consumo y disminución del craving de heroína<sup>23</sup>.
- Hasta la fecha, los datos de los que disponemos no revelan alteraciones en el funcionamiento cognitivo ni psicomotor de los pacientes en tratamiento<sup>24</sup>.
- Menos efectos secundarios<sup>25,26</sup>.
- Tomando buprenorfina/naloxona tres veces por semana mejora el cumplimiento de la medicación y aumenta la satisfacción del paciente sin el uso de drogas ilegales<sup>27</sup>.

## *Referencias bibliográficas*

1. González- Saiz F, Álvarez FJ: Aspectos farmacológicos de los programas de tratamiento con buprenorfina- naloxona. *Trastornos Adictivos*. 2008; 10(1): 1- 16
2. Bridge TP, Fudala PJ, Herbert S, Leiderman DB: Safety and health policy considerations related to the use of buprenorphine/naloxone as an office-based treatment for the opiate dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2003;70:S79-85
3. Whitley SD, Kunins HV, Arnsten JH, Gurevitch MN: Colocating buprenorphine with methadone maintenance and outpatient chemical dependency services. *J.Subst Abuse Treat*. 2007;33:85-90
4. Rueda Salvador: *Habitabilidad y Calidad de Vida*. Biblioteca Ciudades para un futuro más sostenible. 1997.
5. Fernández JJ, Marina PA: *Manual de los tratamientos de mantenimiento con opiáceos*. Asturias. Gráficas Papiro. 1999
6. García- Portilla MP, Bascarán MT, Sáiz PA, Parellada M, Bousoño M, Bobes J: Banco de instrumentos básicos para la práctica de la psiquiatría clínica. *Ars Medica*, 2008
7. Anicama G, Mayorga F, Henostroza C: Calidad de Vida y recaídas en adictos a sustancias psicoactivas de Lima metropolitana. *Psicoactiva* 19: 7- 27, 2001
8. Chapleo CB, Crossley DI: Terapias de buprenorfina para el tratamiento de la dependencia a opiáceos (Subutex y Suboxone). *Trastornos Adictivos*. 2003; 5(4): 320-328
9. Auriacombe M, Tignol J, Picard G: Buprenorphine use in France: quality of life and conditions for treatment. *Research and Clinical Forums* 1997; 19:25-32
10. Barry DT et al: Patient Satisfaction with Primary Care Office- Based Buprenorphine/ Naloxone Treatment. *Society of General Internal Medicine* 2007; 22: 242- 245
11. Gonzalez- Saiz F, Ballesta R, Bilbao I, Lozano O, Gutierrez J: Methadone-treated Patients After Switching to Buprenorphine in Residential Therapeutic Communities: An Addiction- specific Assessment of Quality of Life. *Heroin Addict Relat Clin Probl* 2009; 11(2):9-20
12. Giacomuzzi SM, Riemer Y, Ertl M, Kemmler G, Rössler H, Hinterhuber H, Kurz M. Buprenorphine versus methadone maintenance treatment in an ambulant setting: a health- related quality of life assessment. *Society for the Study of Addiction to Alcohol and Other Drugs*, 2003; 98: 693- 702

13. Maremmani I, Pani PP, Popovic D, Pacini M, Deltito J, Perugi G. Improvement in the Quality of Live in Heroin Addicts: Differences Between Methadone and Buprenorphine Treatment. *Heroin Addiction and Related Clinical Problems* 2008; 10(1): 39-46
14. National Institute on Drug Abuse: Principles of drug addiction treatment. Washington: US Department of Health and Human Services, 1999
15. Carroll KM, Onken LS: Behavioral therapies for drug abuse. *Am J Psych* 2005; 162:1452-1460
16. National Institute on Drug Abuse: Heroin Abuse and Addiction. Research Report Series. Washington: US Department of Health and Human Services, 2005
17. Arias F, Castillo C, Fernández JJ, Roncero C, Rovira MA, Secades R: Opiáceos, Guías Clínicas Socidrogalcohol basadas en la Evidencia Científica. *Socidrogalcohol*. 2008
18. Pedrero EJ, Fernández JR, Casete L, Bermejo MP, Secades R, Tomás V: Guía Clínica de Intervención Psicológica en Adicciones. *Socidrogalcohol*. 2008
19. Fernández JJ, Pereiro C: Guía Clínica para el tratamiento de la dependencia de opiáceos. *Socidrogalcohol*. 2007
20. Lavignasse P, Lowenstein W, Batel P, Constant MV, Jourdain JJ, Kopp P, et al. Economic and social effects of high-dose buprenorphine substitution therapy: six-month results. *Ann Intern Med* 2002;153(1):20-26
21. Roncero C, Sáez-Francàs N, Castells X, Casas M: Eficacia y manejo clínico de la buprenorfina. *Trastornos Adictivos*. 2008; 10(1): 77-87
22. Leonardi C, Hanna N, Laurenzi P, Fagetti R, I.D.A.C. Group: Multi-centre observational study of buprenorphine use in 32 Italian drug addiction centres. *Drug Alcohol Depend*. 2008;94:125-132
23. Walsh SL, Eissenberg T. The clinical pharmacology of buprenorphine: extrapolating from the laboratory to the clinic. *Drug Alcohol Depend*. 2003;70:13-27
24. Giacomuzzi SM, Riemer Y, Ertl M, Kemmler G, Rössler H, Hinterhuber H, et al. Buprenorphine versus methadone maintenance treatment in an ambulant setting: a health- related quality of life assessment. *Adicction*. 2003;98:693-702
25. Giacomuzzi SM, Ertl M, Kemmler G, Riemer Y, Vigl A. Sublingual buprenorphine and methadone maintenance treatment: a three-year follow-up of quality of life assessment. *Scient World J*. 2005; 5:452-468
26. Amass L, Kamien JB, Mikulich SK. Thrice-weekly supervised dosing with the combination buprenorphine-naloxone tablet is preferred to daily supervised dosing by opioid-dependent humans. *Drug Alcohol Depend* 2001;61:173-181



# 11. Farmacoeconomía de Buprenorfina/ Naloxona

*Dr. José Martínez-Raga*

Tal como se ha reflejado en las secciones previas de este consenso la buprenorfina/naloxona se ha evidenciado como una alternativa efectiva, con un buen perfil de tolerabilidad y seguridad a la metadona en el tratamiento de mantenimiento del paciente dependiente de heroína u otros opioides. Sin embargo, las preocupaciones sobre los costes asociados al tratamiento o sobre su relación coste efectividad constituyen una evidente preocupación tanto para gestores, para clínicos como para los propios pacientes, tal como por otro lado ocurre con cualquier novedad terapéutica. Es por ello que con la aparición de la buprenorfina primero y de la buprenorfina/naloxona más recientemente se ha evaluado la relación coste-efectividad y el impacto económico de este nuevo tratamiento farmacológico en particular en comparación con el tratamiento estándar, la metadona en distintos ámbitos de aplicación y con distintos grupos de pacientes<sup>(1-5)</sup>. A pesar de ello continúan siendo pocos los estudios que han evaluado de forma sistemática la relación coste-efectividad y el impacto económico de ambos tratamientos.

Una de las principales fuentes de información sobre los aspectos económicos del tratamiento de mantenimiento con buprenorfina y metadona para el tratamiento de pacientes dependientes de opioides proviene de una muy amplia y completa revisión sistemática en la que además se analizaba la eficacia clínica y la relación coste-efectividad de estos abordajes farmacológicos<sup>(6)</sup>. En este estudio se indicaba por una parte que todas las evidencias apoyan que el tratamiento de mantenimiento tanto con metadona como con buprenorfina y tanto a dosis fijas como a dosis flexible es más eficaz y más coste eficaz que el placebo o el no dar tratamiento y por lo tanto el tratamiento libre de drogas. Es decir, ambos fármacos se asociaban con menor mortalidad, mayor ganancia en salud y eran menos costosos globalmente que el tratamiento de mantenimiento sin fármacos. En la comparación directa entre tratamientos flexibles de ambos fármacos y por lo tanto lo más parecido al mundo real, el tratamiento de mantenimiento con metadona se asociaba con ligeramente menos costes que el tratamiento con buprenorfina, si bien como mencionan los propios autores esto debía ser contextualizado en función de la menor experiencia disponible hasta entonces con buprenorfina (y nula con buprenorfina/naloxona), así como con el posible mayor riesgo de mortalidad o de seguridad en general<sup>(7-11)</sup> y de interacciones<sup>(12,13)</sup> asociado con la metadona.

Es evidente en cualquier caso que la buprenorfina/naloxona es considerablemente más cara por dosis que la metadona. Sin embargo, a la hora de

considerar la relación coste efectividad o el impacto económico de los tratamientos hay que considerar muchas otras variables como el nivel de recursos utilizados<sup>(4)</sup>, las variables secundarias y el período de seguimiento<sup>(6)</sup>, o el grado de supervisión<sup>(14)</sup>, incluyendo si se mantienen o no los frecuentes análisis toxicológicos de orina que también pueden resultar en una importante reducción de costes<sup>(15)</sup>. Por ello, no es del todo sorprendente que en función del país en el que se haya realizado el estudio, los resultados sobre la relación coste efectividad de la buprenorfina/naloxona en comparación con la metadona sean aparentemente contradictorios. Así, por ejemplo, según datos procedentes de dos estudios realizados en Australia, uno de ellos además llevado a cabo en Atención Primaria, el tratamiento de mantenimiento con buprenorfina sería más costoso que mediante metadona<sup>(4,16)</sup>. Sin embargo, en ensayos aleatorizados de impacto económico realizados en Estados Unidos en su mayor parte muestran que a pesar del mayor coste de la medicación el coste global del tratamiento con buprenorfina/naloxona era igual o inferior al tratamiento de mantenimiento con metadona<sup>(1,2,5)</sup>. Al suprimirse todos los costes asociados con un tratamiento excesivamente regulado, rígido y burocratizado como frecuentemente continúa siendo el tratamiento de mantenimiento con metadona y la consiguiente abolición de gastos indirectos como por ejemplo son los gastos de viaje del paciente al reducirse las visitas o los desplazamientos a emplazamientos de los centros de dispensación de metadona en ocasiones de no muy fácil acceso<sup>(5)</sup> se produciría un abaratamiento global del tratamiento que conllevaría la buprenorfina/naloxona y que explicaría las discrepancias entre algunos de los estudios<sup>(3)</sup>.

Otro aspecto que a menudo no se incluye o es obviado en las evaluaciones de coste-efectividad son las mejorías en la calidad de vida de los pacientes o los potenciales beneficios de su integración social y que parecen más marcados con buprenorfina que con otros agonistas opioides<sup>(17)</sup>. En cualquier caso, en relación con los estudios de farmacoeconomía y más concretamente en los estudios de análisis de costes, hay que considerar la dificultad de la generalización de los resultados, mucho mayor que en el caso de estudios clínicos, debido a la heterogeneidad de los servicios y los sistemas sanitarios<sup>(18)</sup>.

Una de las preocupaciones en especial para los gestores que podría conllevar la introducción de la buprenorfina sola o en el caso que nos interesa de la buprenorfina/naloxona dado que este medicamento en cualquiera de sus dos variantes es la principal innovación en el tratamiento de pacientes con dependencia de opioides desde la metadona, es que su prescripción se generalice rápidamente reemplazando a la metadona como tratamiento de deshabituación más utilizado. Si bien en el Reino Unido se observó un aumento muy importante en el número de prescripciones de buprenorfina tras su introducción en la farmacopea<sup>(3)</sup>, sin embargo, en términos de la proporción del número total de prescripciones de fármacos opioides éstas aumentaron de un 13% en el tercer trimestre del 2001 al 23% en el mismo período del 2003. Estas cifras serían



coincidentes e incluso superiores a las observadas en 2009 a nivel Europeo (proporcionadas por Schering-Plough) que señalan que exceptuando Francia, país en la que la buprenorfina ocupa el 64,8% de pacientes adictos a opioides, y Suecia y Finlandia con el 27,9 y 21,5% de pacientes adictos a opioides en tratamiento con buprenorfina, respectivamente, en los 10 países Europeos restantes de los que se tienen datos actualizados la proporción de pacientes adictos a opioides tratados con buprenorfina es inferior al 15% y en la mayoría de casos inferior al 5%. Sin embargo, la proporción de pacientes tratados con buprenorfina-naloxona sobre aquellos tratados con buprenorfina sólo es altamente variable de un país a otro. En lo que respecta a España se ha estimado que entre el 5% y el 20% de pacientes en tratamiento con metadona o adictos a opioides podrían ser candidatos a recibir buprenorfina/naloxona<sup>(19,20)</sup>. Por otro lado, hasta la fecha en aquellas Comunidades Autónomas en las que si que ha existido la financiación del fármaco no se ha producido un aumento drástico ni tan importante de la prescripción del mismo como hubiera cabido esperar.

El aumento teórico previsible de los costes de los tratamientos para la dependencia de opioides con la inclusión en la financiación del Sistema Sanitario Público de la buprenorfina/naloxona no sólo parece razonable sino también justificable considerando la escasez de alternativas farmacológicas a disposición del clínico<sup>(19)</sup>. De hecho, el dextropropoxifeno, fármaco opioide frecuentemente utilizado para la desintoxicación de heroína<sup>(21)</sup> ha sido recientemente retirado por la Agencia Europea del Medicamento debido a problemas de seguridad<sup>(22)</sup>. Por otro lado, tan sólo dos fármacos están aprobados en nuestro país para la deshabitación de la dependencia de opioides, la metadona y la naltrexona en sus formas de administración oral, si bien en el caso de la naltrexona, este fármaco apenas tiene aceptación entre los pacientes. El coste anual de la atención sanitaria (incluyendo el tratamiento farmacológico y los costes asociados) de la introducción de de la buprenorfina/naloxona en comparación con la metadona para el Sistema Sanitario Español ha sido analizado mediante un modelo de impacto económico<sup>(23)</sup>. Los datos incluidos para el cálculos de este modelo fueron obtenidos de bases de datos oficiales y de paneles de grupos de expertos. Según este modelo la introducción de la buprenorfina/naloxona entre los medicamentos financiados por el Sistema Sanitario Público conllevaría un impacto presupuestario de 1,45 millones de euros durante el primer año, valores que se podrían incrementar 1,90 y 2,49 millones de euros en el segundo y tercer año de utilización del medicamento, respectivamente. En esta estimación se hizo una aproximación conservadora al no suprimir muchos de los gastos secundarios que han posibilitado que en determinados países la buprenorfina/naloxona sea dispensada fuera de los recursos tradicionales y que claramente hacen de este tratamiento de un abordaje más coste-eficaz, particularmente en subgrupos de pacientes con mayor adherencia<sup>(2,5)</sup>.

## *Referencias bibliográficas*

1. Barnett PG, Zaric GS, Brandeau ML. The cost-effectiveness of buprenorphine maintenance therapy for opiate addiction in the United States. *Addiction* 2001; 86: 1267-78.
2. Barnett PG. Comparison of costs and utilization among buprenorphine and methadone patients. *Addiction* 2009a; 104(6): 982-992.
3. De Wet CJ, Reed LJ, Bearn J: The rise of buprenorphine prescribing in England: analysis of NHS regional data, 2001–03. *Addiction* 2005; 100:495-499.
4. Harris, A. H, Gospodarevskaya E, Ritter AJ. A randomised trial of the cost effectiveness of buprenorphine as an alternative to methadone maintenance treatment for heroin dependence in a primary care setting. *Pharmacoeconomics* 2005; 23: 77-91.
5. Rosenheck R, Kosten T. Buprenorphine for opiate addiction: potential economic impact. *Drug Alcohol Depend* 2001; 63: 253-262.
6. Connock M, Juarez-Garcia A, Jowett S, Frew E, Liu Z, Taylor R J. et al. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007; 11: 1–171.
7. Fanoe S, Hvidt C, Ege P, Jensen GB: Syncope and QT prolongation among patients treated with methadone for heroin dependence in the city of Copenhagen. *Heart* 2007;93:1051-1055.
8. Maremmani I, Pacini M, Cesaroni C, Lovrecic M, Perugi G, Tagliamonte A: QTc interval prolongation in patients on long-term methadone maintenance therapy. *Eur Addict Res* 2005;11:44-49.
9. Peles E, Bodner G, Kreek MJ, Rados V, Adelson M: Corrected-QT intervals as related to methadone dose and serum level in methadone maintenance treatment (MMT) patients: a cross-sectional study. *Addiction* 2007;102:289-300.
10. Routhier DD, Katz KD, Brooks DE. QTc prolongation and torsades de pointes associated with methadone therapy. *J Emerg Med* 2007; 32:275-278.
11. Wedam EF, Bigelow GE, Johnson RE, Nuzzo PA, Haigney MC: QT-interval effects of methadone, levomethadyl, and buprenorphine in a randomized trial. *Arch Intern Med* 2007;167:2469-2475.
12. Haile CN, Kosten TA, Kosten TR. Pharmacogenetic treatments for drug addiction: alcohol and opiates. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2008; 34: 355-381.

13. Shiran MR, Lennard MS, Iqbal MZ, Lagundoye O, Seivewright N, Tucker GT, Rostami-Hodjegan A. Contribution of the activities of CYP3A, CYP2D6, CYP1A2 and other potential covariates to the disposition of methadone in patients undergoing methadone maintenance treatment. *Br J Clin Pharmacol* 2009; 67: 29-37.
14. Bell J, Shanahan M, Mutch C, Rea F, Ryan A, Batey R, et al. A randomized trial of effectiveness and cost-effectiveness of observed versus unobserved administration of buprenorphine-naloxone for heroin dependence. *Addiction* 2007; 102: 1899-1907.
15. Mintzer IL, Eisenberg M, Terra M, MacVane C, Himmelstein DU, Woolhandler S. Treating opioid addiction with buprenorphine-naloxone in community-based primary care settings. *Ann Fam Med* 2007;5:146-150.
16. Doran CM, Shanahan M, Mattick RP, Ali R, White J, Bell J. Buprenorphine versus methadone maintenance: a cost-effectiveness analysis. *Drug Alcohol Depend* 2003; 71: 295-302.
17. Auriacombe M, Tignol J, Picard G. Buprenorphine use in France: Quality of life and conditions for treatment success. *Res Clin Forums* 1997;19: 25-32.
18. Barnett PG. An improved set of standards for finding cost for cost-effectiveness analysis. *Med Care* 2009b; 47(7 Suppl 1): S82-88.
19. Alvarez FJ, Gonzalez-Saiz F: Buprenorphine prescription and the increased relative cost. *Addiction* 2005; 100: 1373-1374.
20. Álvarez FJ, González-Saíz F, Meana JJ, Pineda J, Roncero C. Documento de consenso de la Sociedad Española de Toxicomanías sobre el empleo y la disponibilidad de la buprenorfina para el tratamiento de la dependencia de opiáceos en España. *Trastornos Adictivos* 2005; 7: 44-46.
21. Pérez de los Cobos J, Trujols J, Ribalta E, Casas M. Cocaine use immediately prior to entry in an inpatient heroin detoxification unit as a predictor of discharges against medical advice. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1997; 23: 267-279.
22. Bateman ND, Sandilands EA. European Medicines Evaluation Agency bans dextropropoxyphene: a landmark decision for clinical toxicology? *Clin Toxicol (Phila)* 2009; 47: 782-783.
23. Martínez-Raga J, González-Saiz F, Pascual Fernández C, Casado Gómez MA, Sabater Torres FJ. Suboxone® (buprenorphine/naloxone) as an agonist opioid treatment in Spain: a budgetary impact analysis. *Eur Addict Res* 2010; 16 :31-42.



## 12. Resumen de evidencias y recomendaciones

*Dr. Antonio Terán Prieto*

Tal y como ha sido señalado en la introducción a esta guía la buprenorfina es un opiáceo derivado de la tebaína cuya identidad esta definida por sus características farmacológicas: agonista parcial de los receptores  $\mu$  y antagonista de los receptores  $\kappa$ . Sintetizado en 1968 para el tratamiento del dolor, es en el desarrollo posterior del fármaco en los años setenta cuando Jasinski et al.<sup>(1)</sup> propone su uso en el tratamiento de los dependientes de opiáceos. Años mas tarde, en los noventa, surgen las primeras experiencias y ensayos clínicos sobre su eficacia en el tratamiento de la dependencia de opiáceos<sup>(2-9)</sup> demostrando la capacidad de la buprenorfina para reducir los controles positivos a opiáceos en orina así como la implicación en actividades ilegales.

La naloxona es una antagonista total de los receptores  $\mu$  de opiáceos con escasos efectos por vía sublingual dado su escasa absorción a este nivel y su amplio metabolismo de primer paso. El objetivo de la asociación con buprenorfina es evitar la manipulación y su uso inadecuado por vía intravenosa ya que si un dependiente de opiáceos manipula la pastilla y la inyecta por vía intravenosa inmediatamente se producirán síntomas de abstinencia.

Existen un gran número de evidencias en la literatura científica, que documentan la eficacia, efectividad y seguridad de buprenorfina en el tratamiento de la dependencia de opiáceos. Así se han comparado sus resultados frente a placebo y frente a otros opiáceos utilizados de forma habitual en programas de mantenimiento, principalmente metadona y LAAM, clasificando las evidencias de acuerdo a los siguientes niveles:

### **Evidencia:**

- Nivel 1. Ensayos clínicos controlados, aleatorizados y bien diseñados, o bien metaanálisis.
- Nivel 2. Ensayos clínicos que tienen pequeñas limitaciones metodológicas
- Nivel 3. Estudios descriptivos, comparativos y de casos controles.
- Nivel 4. Consenso de comités de expertos, informes técnicos de las autoridades sanitarias y series de casos.

### **Grado de Recomendación:**

De acuerdo con los niveles de evidencia descritos

Grado de recomendación	Nivel de evidencia
A ( máxima)	1
B ( alta)	2 y 3
C ( media)	4

## BUPRENORFINA EN PROGRAMAS DE MANTENIMIENTO DE OPIÁCEOS: BUPRENORFINA VS PLACEBO

Diferentes ensayos clínicos <sup>(4),(10-15)</sup> han comparado la eficacia de buprenorfina frente a placebo destacándose en todos ellos las ventajas del tratamiento con buprenorfina tanto en la reducción del consumo de opiáceos ilegales, disminución del “craving” y mayor retención en los programas de tratamiento. Una amplia revisión metaanálisis realizado por Mattick y cols.,<sup>(16)</sup> concluye en que buprenorfina es un tratamiento efectivo en comparación con placebo en programas de mantenimiento en dependientes de opiáceos/heroína.

### Nivel de evidencia: 1

Buprenorfina es un tratamiento efectivo en comparación con placebo en programas de mantenimiento en dependientes de opiáceos/heroína.

## BUPRENORFINA VS OTROS OPIÁCEOS (METADONA, LAAM, MORFINA)

Junto a los estudios comentados en los que se comparó buprenorfina con placebo se fueron desarrollando otros en los que se sustituía el placebo por otro/s opiáceo/s, principalmente la metadona, de uso habitual en programas de mantenimiento. Las referencias en la literatura son innumerables tanto para estudios abiertos como controlados - ver revisión Roncero y cols.<sup>(17)-</sup> y los resultados, en algunos casos contradictorios y en función de diferentes factores a tener en cuenta como: dosis de metadona vs buprenorfina, tiempo de inducción, etc.

En los primeros ensayos clínicos <sup>(3)(5)(6)(7)(18)</sup> se comparó buprenorfina en solución alcohólica a dosis de 2-16 mg/día con metadona oral a dosis de 20-90 mg/día, concluyendo que buprenorfina presenta una eficacia comparable con metadona en el tratamiento de la dependencia de opiáceos tanto en términos de reducción del consumo como de permanencia y retención en el programa, si bien se subraya la importancia de la dosis de buprenorfina para conseguir los mejores resultados. Así los ensayos que compararon diferentes dosis de buprenorfina <sup>(3)(5) (7)(8)</sup>, relacionaban la dosis de 16 mg/día con un menor uso de opiáceos ilegales y una mayor retención en el tratamiento. Dosis superiores se relacionaron con un descenso en el “craving” de heroína<sup>(19)</sup>.

El primer ensayo clínico con Buprenorfina en forma de comprimidos de absorción sublingual fue realizado por Uehlinger<sup>(20)</sup> en tres centros de tratamiento ambulatorio suizos, en los que se incluyó 58 pacientes randomizados a recibir buprenorfina en dosis flexible (4-16 mg/día) o metadona (30-120 mg/día). Aunque no se evidenciaron diferencias apreciables entre ambos grupos respecto a la reducción en el consumo de opiáceos ilegales, si se apreció una mayor retención en los pacientes con metadona que los autores relacionaron con la mayor dificultad para alcanzar la dosis eficaz con buprenorfina. La inducción lenta o con dosis bajas de buprenorfina está relacionada con una menor retención<sup>(10) (12)</sup>, por lo que se aconseja una inducción rápida con dosis entre 12-16 mg/día. La comparación de resultados terapéuticos entre dosis de metadona de 65 mg/día frente a 12 mg/día de buprenorfina no muestra diferencias ni en la retención de pacientes en el programa ni en la suspensión del uso de opiáceos<sup>(21)</sup>. Las dosis de Buprenorfina, por tanto, tienen una importancia capital en la retención en el tratamiento, de forma que dosis en torno a 16mg/día se asocian a una mayor retención y a un menor consumo de opiáceos<sup>(3) (5)</sup> y dosis superiores a un descenso del craving<sup>(8) (19)</sup>. Un reciente metaanálisis<sup>(16)</sup> concluye en que Buprenorfina a dosis media (8-15 mg/día) y altas (superior a 16 mg/día) es eficaz en la reducción del consumo de heroína cuando se la compara con placebo, sin embargo, es menos eficaz que metadona, sobre todo si metadona es prescrita a dosis adecuadas entre 60-120 mg/día. Asimismo propugnan su utilización en programas de mantenimiento cuando no puedan administrarse dosis altas de metadona o esta no sea tolerada.

**Grado de recomendación: B**

La inducción rápida y con dosis altas de buprenorfina (12-16mg) favorece la retención en el tratamiento

Existen escasos estudios en los que se compare buprenorfina con otros opiáceos distintos a la metadona. Giacomuzzi e Ivonne<sup>(22)</sup> la comparan con morfina de liberación retardada en toma oral sin llegar a resultados concluyentes. También se ha utilizado el LAAM dentro de un estudio aleatorizado doble ciego en el que se valoraban los efectos de buprenorfina, LAAM y metadona concluyendo que buprenorfina era similar al LAAM en términos de retención en el tratamiento<sup>(23)</sup>.

Asimismo se han estudiado diferentes modalidades de dispensación de buprenorfina: diaria, dos o tres veces semana, sin que se encuentren diferencias en cuanto a la retención en los programas y mientras Pérez de los Cobos observa una mayor proporción de urinoanálisis positivos en los que acuden tres veces por semana<sup>(24)</sup>, este hallazgo no se reproduce en los estudios de Marsch

y cols<sup>(25)</sup> o el de Schottenfeld y cols<sup>(26)</sup> que relacionan la respuesta al tratamiento con los años de consumo y el sexo de los pacientes.

**Grado de Recomendación : A**

Dosis medias-altas de buprenorfina igualan la eficacia de metadona en programas de mantenimiento.

## **BUPRENORFINA/NALOXONA**

Una vez confirmada la eficacia clínica de buprenorfina en la dependencia de opiáceos se trataba de comprobar si la nueva presentación en la que se combina buprenorfina mas naloxona con objeto de evitar el uso indebido del fármaco, presentaba una eficacia terapéutica similar a buprenorfina. Los diferentes ensayos realizados frente a buprenorfina, placebo o metadona<sup>(11)</sup> <sup>(27)</sup> dieron como resultado que la combinación buprenorfina-naloxona se comporta en el tratamiento de la dependencia de opiáceos como buprenorfina sola a la vez que reduce el riesgo potencial de mal uso<sup>(28)</sup>, es segura, bien tolerada y reduce tanto el consumo como el craving de opiáceos. Asimismo, presenta una eficacia similar a metadona en programas de mantenimiento. También se ha comprobado su versatilidad y eficacia en diferentes tipos de poblaciones: adolescentes<sup>(29)</sup>, portadores del VHC<sup>(30)</sup> o del VIH<sup>(31)</sup> y en diferentes modalidades de dispensación: atención primaria<sup>(32)</sup> <sup>(33)</sup>; tratamiento supervisado/no supervisado<sup>(34)</sup>. Como ha sido comentado para la buprenorfina, la combinación buprenorfina/naloxona también puede administrarse tres veces por semana con buenos resultados en cuanto a la eficacia y una evidente comodidad para el paciente a la hora de la cumplimentación<sup>(35)</sup>.

**Nivel de Evidencia: 1**

Buprenorfina/naloxona iguala la eficacia de buprenorfina sola disminuyendo el potencial de mal uso.

## **BUPRENORFINA EN PROGRAMAS DE DESINTOXICACIÓN DE OPIÁCEOS**

La buprenorfina también ha sido estudiada en otro tipo de intervención con pacientes dependientes de opiáceos como es la desintoxicación. Diferentes ensayos comparan las posibilidades de buprenorfina frente al agonista  $\alpha 2$  (clonidina) utilizado clásicamente en el tratamiento de la desintoxicación de opiáceos, apreciándose que el uso de buprenorfina se relaciona con una mayor retención en el tratamiento que se concreta en la finalización del proceso de desintoxicación y la presencia de un menor número de efectos secundarios<sup>(36)</sup> <sup>(37)</sup> <sup>(38)</sup>.



Un estudio multicéntrico, randomizado, coordinado por Ling y cols., (2005) comparó en desintoxicación la combinación buprenorfina/naloxona frente a clonidina encontrando notables diferencias a favor de buprenorfina en eficacia frente a los síntomas de abstinencia, menor “craving” y mejor tolerabilidad<sup>(39)</sup>. Posteriormente Ziedonis y cols., (2009) comparando ambos fármacos para concluir en que el tipo de fármaco, buprenorfina/naloxona, fue el mejor predictor de retención y éxito<sup>(40)</sup>

**Nivel de evidencia: 1**

Buprenorfina es eficaz en la desintoxicación de opiáceos asociándose a una mayor retención/finalización del tratamiento, así como una mejor tolerabilidad y un menor número de efectos adversos en comparación con los agonistas  $\alpha 2$  (clonidina)

También se ha comparado buprenorfina con metadona, ambas en dosis decreciente, en programas de desintoxicación. Los resultados de los ensayos clínicos realizados<sup>(41) (42) (43)</sup> no encuentran diferencias apreciables entre ambas en cuanto a la eficacia, sin embargo buprenorfina es mejor tolerada, el síndrome de abstinencia se resuelve mas rápidamente y produce menos sintomatología residual. Un reciente metanálisis realizado por Gowing y cols.,<sup>(41)</sup> concluye después de revisar dieciocho estudios, 14 de ellos controlados y randomizados, con un total de 1356 participantes, que Buprenorfina es mas eficaz que clonidina en el control de los signos y síntomas de la abstinencia de opiáceos, produce mayor retención y finalización del tratamiento, al tiempo que se asocia a un menor número de efectos adversos y abandonos del tratamiento por estos. En cuanto a la comparación buprenorfina vs metadona en dosis decreciente presenta una eficacia similar en el control del síndrome de abstinencia de opiáceos aunque, se resuelve mas rápidamente con buprenorfina.

**Nivel de evidencia: 1**

Buprenorfina es tan eficaz como metadona, ambas en reducción progresiva, en la desintoxicación de opiáceos aunque el SAO se resuelve mas rápidamente con buprenorfina.

**PERFIL DE SEGURIDAD /INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS**

Todos los estudios y ensayos realizados con buprenorfina/naloxona tanto en el periodo preclínico, como para su aprobación y posteriormente en los dos años de experiencia en el mercado, además de la experiencia con buprenorfina con mas de 15 años de uso clínico, confirman que la asociación buprenorfi-

na/naloxona presenta un excelente perfil de seguridad, fácil manejo y escasos efectos secundarios, especialmente si la comparamos con otros opiáceos utilizados en programas de mantenimiento<sup>(44) (45) (46)</sup>. A pesar de ello, no debemos olvidar las posibles interacciones con otros depresores del sistema nervioso central como el alcohol y las benzodiazepinas con un alto potencial de riesgo para la salud y que obligan a realizar una información detallada al paciente previa al inicio del tratamiento<sup>(47)</sup>.

Las interacciones farmacológicas pueden darse a nivel farmacocinético o farmacodinámico. En el primero de los casos está en relación con su metabolismo en tracto intestinal e hígado por la isoforma del citocromo P450 denominado CYP 3A4 que puede verse afectado por el uso concomitante de algunos fármacos, alimentos, que modifican el metabolismo de la buprenorfina incrementando o disminuyendo su concentración en plasma. Si el uso conjunto se produce con sustancias inductoras enzimáticas del CYP 3A4, aumentaría el metabolismo de la buprenorfina obligando a un incremento de la dosis para obtener el mismo efecto. Si, por el contrario, se utiliza junto a inhibidores del CYP 3A4 las dosis de buprenorfina se incrementan pudiéndose producir cuadros de sobredosificación con riesgo de depresión respiratoria y muerte que, en el caso de buprenorfina estarían minimizados por el “efecto techo” de esta sustancia (ver capítulo de características farmacológicas).

**Nivel de evidencia: 1**

El uso conjunto de Buprenorfina/Naloxona con: fármacos, alimentos, hierbas medicinales, etc ; que inhiban el CYP 3A4 pueden dar lugar a la presencia de complicaciones (depresión respiratoria) por elevación de los niveles plasmáticos de buprenorfina que, debido a su “efecto techo” no tiene porque afectar a la seguridad del paciente.

A nivel farmacodinámico las interacciones de buprenorfina/naloxona están en relación con su actividad farmacológica sobre los receptores opioides. Así puede atenuar la actividad de opiáceos menores y mayores a través de mecanismos de bloqueo opioide, además de inducir tolerancia cruzada con otros opiáceos cuando se utiliza de forma continuada.

**Nivel de evidencia :1**

El efecto depresor sobre SNC de la buprenorfina a través del receptor opioide puede potenciar y verse potenciado por la administración conjunta de otros depresores del SNC como: alcohol, benzodiazepinas, antihistamínicos sedantes y algunos antidepresivos con potencial de riesgo vital.

## FARMACOECONOMÍA

La aparición de cualquier novedad terapéutica en el mercado se acompaña de forma inmediata, una vez confirmada su eficacia clínica, de una pregunta de especial interés, mucho más teniendo en cuenta la situación económica por la que atravesamos. ¿Cuánto nos costará?, esta pregunta ha sido valorada y contestada por diferentes estudios de coste-efectividad, por lo general utilizando como comparativo la metadona, opiáceos que durante más de veinte años se ha utilizado en nuestro país en programas de mantenimiento. Los resultados obtenidos han sido contradictorios y están en función de la metodología, número de pacientes y de las variables elegidas en cada uno de los estudios<sup>(48) (49)</sup>. A pesar de ello, si podemos destacar una serie de hallazgos que pueden ayudarnos en la conclusión final. El tratamiento de mantenimiento tanto con metadona como con buprenorfina tanto a dosis fijas como a dosis flexibles es más coste-eficaz que el placebo o el no dar tratamiento<sup>(50)</sup>. Buprenorfina/naloxona considerando el precio por dosis es más cara que metadona, sin embargo, si consideramos el conjunto de variables que influyen en la relación coste-efectividad o el impacto económico del fármaco, el coste global del tratamiento es similar o incluso inferior al tratamiento de mantenimiento con metadona<sup>(49), (51), (52) (53)</sup>.

### **Nivel de evidencia: 2**

El tratamiento de mantenimiento con buprenorfina/naloxona tanto a dosis fijas como flexibles es más eficaz (coste-eficaz) que el placebo o el no dar tratamiento.

## *Referencias bibliográficas*

1. Jasinski DR, Pevnick JS, Griffith JD. Human pharmacology abuse potencial of the analgesic buprenorphine. *Arch Gen Psychiatry*. 1978;35:501-16.
2. Bickel WK, Stitzer ML, Bigelow GE, Liebson IA, Jasinski DR, Jonson RE. Buprenorphine: dose-related blockade of opioid challenge effect in opioid dependent humans. *J Pharmacol Exp Ther*. 1988;274:47-53.
3. Jonson RE, Jaffe JH, Fudala PJ. A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence. *J Am Med Assoc*. 1992;267:2750-5.
4. Jonson RE, Eissenberg T, Stitzer ML, Strain EC, Liebson IA, Bigelow GE. A placebo controlled clinical trial of Buprenorphine as a treatment for opioid dependence. *Drug Alcohol Depend*. 1995;40:17-25.
5. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. *Am J Psych*. 1994;151:1025-30.
6. Ling W, Wesson DR, Charuvastra C, Klett CJ. A controlled trial comparing buprenorphine and methadone maintenance in opioid dependence. *Arch Gen Psych*. 1996;53:401-7.
7. Schottenfeld RS, Pakes JR, Olivito A, Ziedonis D, Kosten TR. Buprenorphine versus methadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse. *Arch Gen Psych*. 1997;54:713-20.
8. Ling W, Charuvastra C, Collins JF, Batki S, Brown LS Jr, Kintaudi P, et al. Buprenorphine maintenance treatment of opiate dependence: a multicenter, randomized clinical trial. *Addiction*. 1998; 93:475-86.
9. Admadi J. A controlled trial of buprenorphine treatment for opium dependence: The first experience from Iran. *Drug and Alcohol Dependence*. 2002; 66:111-4.
10. Krook AL, Brors O, Dahlberg J, Grouff K, Magnus P, Roysamb E, et al. A placebo controlled study of high dose buprenorphine in opiate dependents waiting for medication-assisted rehabilitation in Oslo, Norway. *Addiction*. 2002;97:533-42.
11. Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S, Williford WO, Chiang CN, Jones K, et al. Buprenorphine/Naloxone Collaborative Study Group. Office based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. *N Engl J Med*. 2003;349:949-58.
12. Kakko J, Svanborg KD, Kreek MJ, Heilig M . 1-year retention and social function after buprenorphine assisted relapse prevention treatment for heroin dependence en Sweden: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2003;361:662-8

13. Sigmon SC, Wong CJ, Chausmer AL, Liebson IA, Bigelow GE. Evaluation of an injection depot formulation of buprenorphine: placebo comparison. *Addiction*. 2004;99:1439-49.
14. Schottenfeld RS, Chawarski MC, Mazlan M. Maintenance treatment with buprenorphine and naltrexone for heroin dependence in Malaysia: a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet*. 2008 28; 371(9631):2192-200.
15. Ling W, Wesson DR . Clinical efficacy of buprenorphine: comparisons to methadone and placebo. *Drug Alcohol Dependend*. 2003;70(2 Suppl):S49-57.
16. Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2009, Issue 4. [DOI: 10.1002/14651858.CD002207].
17. Roncero C, Sáez-Francás N, Castells X, Casas M. Eficacia y manejo clínico de la buprenorfina. *Trastornos Adictivos*. 2008;10(2):77-87.
18. Kosten TR, Schottenfeld RS, Ziedonis D, Falcioni J. Buprenorphine versus methadone maintenance for opioid dependence. *J Nerv Mental Dis*. 1993;181:358-64.
19. Greenwald MK, Johanson CE, Schuster CR. Opioid reinforcement in heroin dependent volunteers during outpatient buprenorphine maintenance. *Drug Alcohol Depend*. 1999;56:191-203.
20. Uehlinguer C, Deglon JJ, Livoti S, Petijean S, Waldvogel D, Ladewin D. Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2000;60:39-50.
21. Mattick RP, Ali R, White JM, O'Brien S, Wolk S, Danz C . Buprenorphine versus methadone maintenance therapy: a randomized double blind trial with 405 opioid-dependent patients. *Addiction*. 2003;98:441-52.
22. Giazomuzzi SM, Yvonne R. Driving impairment on buprenorphine and slow-release oral morphine in drug-dependent patients. *Forensic Sci Int*. 2005;125:323-4.
23. Johnson RE, Chutuape MA, Strain Ec, Walsh SL, Stitzer ML, Bigelow GE. A comparison of levomethadil acetate, buprenorphine and methadone for opioid dependence. *N Engl J Med*. 2000;343:1290-7.
24. Pérez de los Cobos J, Martín S, Etcheberrigaray A, Trujols J, Batlle F, Tejero A et al. A controlled trial of daily versus thrice-weekly buprenorphine administration for the treatment of opioid dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2000;59:223-33.
25. Marsch LA, Bickel W, Badger G, Jacobs EA. Buprenorphine treatment for opioid dependence: the relative efficacy of daily, twice and thrice weekly dosing. *Drug Alcohol Depend*. 2005;77:195-204.

26. Schottenfeld RS, Pakes J, O'Connor P, Chewarski M, Oliveto A, Kosten TR. Thrice-weekly versus daily buprenorphine maintenance. *Biol. Psychiatry.* 2000;47:1072-79.
27. Kakko J, Grönbladh L, Svanborg KD, von Wachenfeldt J, Rück C, Rawlings B, Nilsson LH, Heilig M. A stepped care strategy using buprenorphine and methadone versus conventional methadone maintenance in heroin dependence: a randomized controlled trial. *Am J Psychiatry.* 2007;164(5): 797-803.
28. Mammen K, Bell J. The clinical efficacy and abuse potential of combination buprenorphine-naloxone in the treatment of opioid dependence. *Expert Opin Pharmacother.* 2009 27.
29. Woody GE, Poole SA, Subramaniam G, Dugosh K, Bogenschutz M, Abbott P, et al. Extended vs short-term buprenorphine-naloxone for treatment of opioid-addicted youth: a randomized trial. *JAMA.* 2008 Nov 5;300(17):2003-11.
30. Bruce R, Altice F . Case series on the safe use of buprenorphine/naloxone in individuals with acute hepatitis C infection and abnormal hepatic liver transaminases. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 2007;33(6):869-74
31. Sullivan LE, Moore BA, Chawarski MC, Pantalon MV, Barry D, O'Connor PG, Schottenfeld RS, Fiellin DA. Buprenorphine/naloxone treatment in primary care is associated with decreased human immunodeficiency virus risk behaviors. *J Subst Abuse Treat.* 2008;35(2):87-92
32. Mintzer IL, Eisenberg M, Terra M, MacVane C, Himmelstein DU, Woolhandler S. Treating opioid addiction with buprenorphine-naloxone in community-based primary care settings. *Annals of Family Medicine* 2007, 5 (2). March-april.
33. Fiellin DA, Moore BA , Sullivan LE, Becker WC, Pantalon MV, Chawarski MC, Barry DT, O'Connor PG, Schottenfeld RS. Long-term treatment with buprenorphine/naloxone in primary care: results at 2-5 years. *Am J Addict.* 2008 ;17 (2):116-20.
34. Bell J, Shanahan M, Mutch C, Rea F, Ryan A, Batey R, Dunlop A, Winstock A. A randomized trial of effectiveness and cost-effectiveness of observed versus unobserved administration of buprenorphine-naloxone for heroin dependence. *Addiction.* 2007;102(12):1899-907.
35. Orman JS, Keating GM. Buprenorphine/naloxone: a review of its use in the treatment of opioid dependence. *Drugs.* 2009;69(5):577-607
36. Marsh LA, Bickel WK, Badger GJ, Stothar ME, Quesnel KJ, Stanger C, et al. Comparison of pharmacological treatments for opioid-dependent adolescents: a randomized controlled trial. *Arch Gen Psychiatry.* 2005; 62:1157-64.

37. Osreskovich MR, Saxon AJ, Ellis ML, Malte CA, Reoux JP, Knox PC. A double-blind, double-dummy, randomized, prospective pilot study of the partial mu opiate agonist, buprenorphine, for acute detoxification from heroin. *Drug Alcohol Depend.* 2005;77:71-9.
38. Kovas AE, McFarland BH, McCarty DJ, Boverman JF, Thayer JA. Buprenorphine for acute heroin detoxification: Diffusion of research into practice. *Journal of Substance Abuse Treatment* 2007;32:199– 206.
39. Ling W, Amass L, Shoptaw S, Annon JJ, Hillhouse M, Badcock D, et al. A multi-center randomized trial of buprenorphine-naloxone versus clonidine for opioid detoxification: findings from the National Institute on Drug Abuse Clinical Trials Network. *Addiction.* 2005;100(8):1090-100.
40. Ziedonis DM, Amass L, Steinberg M, Woody G, Krejci J, Annon JJ, et al Predictors of outcome for short-term medically supervised opioid withdrawal during a randomized, multicenter trial of buprenorphine-naloxone and clonidine in the NIDA clinical trials network drug and alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2009 1;99(1-3):28-36.
41. Gowing L, Ali R, White J . Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2009;(2) DOI[10.1002/14651858] CD002025.pub3.
42. Ebner R, Schreiber W, Zierer C, Buprenorphine or methadone for detoxification of young opioid addicts?. *Psychiatr Prax.* 2004;31 Suppl1: S108-10.
43. Seifert J, Metzner C, Paetzold W, Boursutzky M, Paissie T, Rollnik J, et al. Detoxification of opiate addicts with multiple drug abuse: a comparison of buprenorphine vs methadone. *Pharmacopsychiatry.* 2002;35:159-64.
44. Bell JR, Butler B, Lawrance A, Batey R, Salmelainen P. Comparing overdose mortality associated with methadone and buprenorphine treatment. *Drug Alcohol Depend.* 2009;104:73-7.
45. Anchersen K, Clausen T, Gossop M, Hansteen V, Waal H. Prevalence and clinical relevance of corrected QT interval prolongation during methadone and buprenorphine treatment: a mortality assessment study. *Addiction.* 2009;104:993-9.
46. González-Saiz F. & Alvarez FJ. Aspectos farmacológicos de los programas de tratamiento con buprenorfina-naloxona. *Trastornos Adictivos.* 2008; 10(1):1-16.
47. T. Peter Bridge TP, Fudala PJ, Herbert S, Leiderman DB. Safety and health policy considerations related to the use of buprenorphine/naloxone as an office-based treatment for opiate dependence. *Drug and Alcohol Dependence* 2003, 70:79-85
48. Jones ES, Moore BA, Sindelar JL, O'Connor PG, Schottenfeld RS, Fiellin DA. Cost analysis of clinic and office-based treatment of opioid dependence:

- results with methadone and buprenorphine in clinically stable patients. *Drug Alcohol Depend.* 2009;99:132-40.
49. Barnett PG. Comparison of costs and utilization among buprenorphine and methadone patients. *Addiction* 2009a; 104(6): 982-992
  50. Connock M, Juarez-Garcia A, Jowett S, Frew E, Liu Z, Taylor R J. et al. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 2007; 11: 1-171.
  51. Barnett PG, Zaric GS, Brandeau ML. The cost-effectiveness of buprenorphine maintenance therapy for opiate addiction in the United States. *Addiction* 2001; 86: 1267-78.
  52. Rosenheck R, Kosten T. Buprenorphine for opiate addiction: potential economic impact. *Drug Alcohol Depend* 2001; 63: 253-262.
  53. Harris AH, Gospodarevskaya E, Ritter AJ. A randomised trial of the cost effectiveness of buprenorphine as an alternative to methadone maintenance treatment for heroin dependence in a Primary Care setting. *Pharmacoeconomics* 2005; 23 (1): 77-91.









Editado por

**SOCIDROGALCOHOL**

Sociedad Científica Española  
de Estudios sobre el Alcohol,  
el Alcoholismo y las otras Toxicomanías

