

## **Buprenorfina-naloxona en el tratamiento de la dependencia a opiáceos.**

**Beatriz Martínez, Lucas Donat, Enrique Soler, Raúl Ferrando,  
Noemí Perez, Rocio Romero.**

*Servicio de Farmacia. Hospital "Arnau de Vilanova" de Valencia.*

### **Resumen**

En los últimos diez años la buprenorfina ha aumentado su disponibilidad en Europa como alternativa a la metadona en el tratamiento de la dependencia a opiáceos. La buprenorfina es un opiáceo sintético con actividad agonista parcial utilizado en el tratamiento de sustitución de la dependencia a opiáceos. Diversos estudios han demostrado que posee una eficacia superior a placebo y similar a metadona.

Con el fin de disminuir el uso inadecuado de la buprenorfina por vía intravenosa, en octubre de 2002 se aprobó en Estados Unidos la combinación sublingual de buprenorfina con una pequeña dosis del antagonista opiáceo naloxona. Sin embargo, no es hasta octubre de 2006 cuando la Comisión Europea aprueba su comercialización para el tratamiento de sustitución de dependencia a opiáceos, dentro de un marco médico, social y psicológico.

Hemos revisado la eficacia clínica, seguridad y utilidad terapéutica de la asociación buprenorfina-naloxona en los diferentes programas para el tratamiento de la dependencia a opiáceos.

Los diferentes estudios publicados han demostrado que los comprimidos sublinguales de buprenorfina-naloxona poseen la misma eficacia, seguridad y tolerabilidad que la utilización de buprenorfina sola en el tratamiento de dependencia a opiáceos.

Con los resultados obtenidos de los diversos estudios podemos concluir que la asociación buprenorfina-naloxona podría considerarse una buena elección para el tratamiento ambulatorio de la dependencia a opiáceos. Sin embargo, se necesitan más estudios que comparen buprenorfina sola frente a la asociación, así como estudios farmacoeconómicos.

### **Palabras Clave**

Buprenorfina-naloxona, buprenorfina, suboxone, dependencia opiáceos.

- Correspondencia a: \_\_\_\_\_  
Beatriz Martínez. Servicio de Farmacia. Hospital "Arnau de Vilanova"  
C/ San Clemente, 12. 46015-Valencia. Tel: 963868597 - Fax: 963868180



## Summary

For the last ten years, buprenorphine has increasingly become available in Europe as an alternative to methadone for the treatment of opioid dependence.

Buprenorphine is a synthetic opioid with partial agonist activity that is available to use in the opioid dependence treatment. Some studies have shown that buprenorphine is more effective than placebo and has similar effectiveness to methadone.

With the purpose of diminishing the inadequate use of buprenorphine for an intravenous therapy, in October 2002 the sublingual combination of buprenorphine with a small dose of the opiate antagonist naloxone was approved in the United States. Nevertheless, it is not until October 2006 when the European commission approves its commercialization for the treatment of dependency to opiate, in a medical, social and psychological framework.

We reviewed effectiveness, security and utility of buprenorphine in the opioid dependence treatment.

The different published studies have demonstrated that, sublingual tablets present the same effectiveness, security and tolerability as the use of single buprenorphine in the treatment of dependency to opioid.

With the results we have obtained from the diverse studies, we can conclude that the association buprenorphine-naloxone could be considered a good election for the ambulatory treatment of the dependency to opiate. Nevertheless, more studies are needed to compare single buprenorphine with the association, as well as pharmacoconomics studies.

## Key Words

Buprenorphine-naloxone, buprenorphine, suboxone, opioid dependence.

## INTRODUCCIÓN.

La dependencia a opiáceos es un importante problema de salud pública en la mayoría de las sociedades, y aun cuando su prevalencia es baja, aproximadamente un 2% de la población general de Australia y Unión Europea ha consumido opiáceos con finalidades no médicas, la carga de la enfermedad es significativa (AIHV 1999; EMCDDA 1999).

En el 60% de los casos de las solicitudes de tratamiento realizadas en 2004, de acuerdo con el indicador de demanda de tratamiento, las principales drogas consumidas eran opiáceos, y más de la mitad (53%) de estos pacientes declararon inyectarse la droga (<http://ar2006.emcdda.europa.eu/es/home-es.html>)

El modelo de tratamiento de la dependencia a opiáceos ha evolucionado desde



los programas centrados exclusivamente en la abstinencia hasta la progresiva implementación de los programas de reducción de daños (PRD). Las estrategias de reducción de daños pueden definirse como el conjunto de las acciones individuales y colectivas dirigidas a minimizar los efectos físicos, psíquicos y sociales negativos asociados al consumo de drogas (Trujols J, 2000) Formando parte de los PRD se encuentran los programas de mantenimiento con agonistas opiáceos, que suponen la administración continuada a estos enfermos de un fármaco sustitutivo de la heroína, por vía oral y bajo control médico que disminuya los efectos negativos del uso de drogas, favorezca la accesibilidad a la red asistencial y mejore su calidad de vida. El programa de mantenimiento con metadona (PMM) continúa siendo en la actualidad el tratamiento de sustitución más prescrito en Europa. La razón fundamental del uso de la metadona es que debido a sus características farmacocinéticas y farmacodinámicas permite ser administrada por vía oral y una sola vez al día sin que aparezcan síntomas de abstinencia (Trujols J, 2000; Iruín A, et al. 2001). Sin embargo, la ambivalencia del uso de un fármaco que crea dependencia para tratar la dependencia de opiáceos, las restricciones normativas a la prescripción de la metadona y la aversión de los consumidores a la prolongada duración de la abstinencia han limitado su uso (Farrel, 1994) Esto ha conducido a un interés en farmacoterapias alternativas para la administración de tratamientos.

Entre ellos se encuentra la clonidina, agonista adrenérgico alfa 2, que se utilizó para mejorar algunos signos y síntomas de la abstinencia. Sin embargo, los efectos adversos de sedación e hipotensión redujeron el uso de este fármaco (Gowing L, et al. 2007).

Otras farmacoterapias que tratan a los pacientes con un opiáceo de prescripción médica y que posee una duración más prolongada de la acción que la metadona incluyen la buprenorfina, un agonista parcial de los opiáceos, y el agonista total levo-alfa-acetilmadol (LAAM) (Mattick RP, et al. 1998).

LAAM parecía ser una buena alternativa a la metadona debido a que poseía una eficacia similar y a que podía administrarse tres veces por semana. Sin embargo, su comercialización fue suspendida debido a los efectos adversos cardíacos que se asociaron con su uso, entre los que se incluyen arritmias cardíacas ventriculares tales como "torsade de pointes" (Iruín A, et al. 2001).

En los últimos diez años, la buprenorfina ha aumentado su disponibilidad en Europa como alternativa a la metadona para el tratamiento de la dependencia a opiáceos. La buprenorfina es un opioide sintético, agonista parcial de los receptores opiáceos, lo que hace que sea un fármaco muy seguro con el que apenas existe riesgo de depresión respiratoria. Sin embargo, existe el riesgo de un uso inadecuado del fármaco al ser administrado por vía intravenosa como alternativa a la heroína. Esto puede dar lugar a una sobredosis, sobre todo, si se combina con benzodiazepinas, alcohol u otras sustancias depresoras del sistema nervioso central. Con el fin de disuadir el uso intravenoso de la buprenorfina, en octubre de 2002 se aprobó en Estados Unidos la combinación sublingual de buprenorfina con una pequeña dosis del antagonista opiáceo naloxona. De esta forma cuando el comprimido se administra por vía sublingual la cantidad de naloxona absorbida es insuficiente para producir síntomas de abstinencia. Sin embargo, si los comprimidos se inyectan, la naloxona ejerce su acción antagonista produciendo síntomas de abstinencia en dependientes a opiáceos.



## OBJETIVO.

Revisar la eficacia clínica, seguridad y utilidad terapéutica de la asociación buprenorfina-naloxona oral en los programas de mantenimiento para el tratamiento de la dependencia a opiáceos.

## MATERIAL Y MÉTODOS.

Se ha realizado una revisión bibliográfica de las publicaciones sobre los programas de mantenimiento con la asociación buprenorfina-naloxona oral.

Se obtuvo literatura primaria y revisiones, mediante una búsqueda en la base de datos electrónica MEDLINE (1995 a Abril 2007), utilizando los términos: buprenorphine-naloxone, buprenorphine, suboxone, opioid dependence.

Además se realizó una búsqueda en la biblioteca Cochrane plus, así como seguimiento manual de las referencias.

## RESULTADOS.

### Buprenorfina

#### - Farmacología.

La buprenorfina es un potente analgésico opiáceo sintético que posee actividad agonista parcial. Principalmente actúa sobre los receptores  $\mu$  del sistema nervioso central y periférico, aunque también actúa sobre los receptores  $\kappa$  y  $\delta$ . Comparte con el resto de los agonistas opiáceos los efectos típicos de analgesia, sedación, depresión respiratoria y miosis. Debido a que la buprenorfina es un agonista parcial, si se administra dentro de

las 4 horas tras haber tomado otro agonista opiáceo (morfina, heroína) puede provocar un síndrome de abstinencia ya que, a causa de su alta afinidad por los receptores opiáceos, desplazaría a la morfina o heroína de los mismos. Por otra parte, la buprenorfina es un fármaco muy seguro y apenas existe riesgo de depresión respiratoria, incluso en caso de sobredosis (Iruín A, 2001). Otros beneficios de este fármaco pueden incluir una fase de abandono más fácil y la opción de días alternos en la dosificación debido a la larga duración de su efecto (Mattick RP, et al. 2007).

#### - La buprenorfina en la desintoxicación a opiáceos.

Actualmente alrededor del 20% de los pacientes en tratamiento con asistencia médica en la Unión Europea reciben buprenorfina, aunque la mayoría de estos pacientes se encuentran en Francia. En general, el uso de buprenorfina se ha extendido a muchos países, pero el número de pacientes actuales todavía es limitado. (<http://issues05.emcdda.eu.int>). La buprenorfina se encuentra disponible en todos los Estados miembros de la UE, aunque no queda claro si está oficialmente autorizado para los tratamientos de mantenimiento en todos los países que declaran su uso. Teniendo en cuenta que el tratamiento con buprenorfina a altas dosis se empezó a utilizar en Europa hace sólo 10 años, este medicamento se ha establecido como opción terapéutica a un ritmo particularmente rápido (<http://ar2006.emcdda.europa.eu/es/home-es.html>).

La buprenorfina también se emplea cuando el objetivo terapéutico es ayudar a la persona a lograr la abstinencia mediante la administración de una dosis reducida durante un período determinado de tiempo para atenuar al máximo la angustia producida por el síndrome de abstinencia.



La buprenorfina para el uso del tratamiento de sustitución de la dependencia mayor a opiáceos se encuentra disponible en España en comprimidos sublinguales que contienen 2 u 8 mg de buprenorfina.

#### - Evidencia disponible.

Existen una serie de estudios que sugieren que la buprenorfina puede ser efectiva en el tratamiento de la dependencia a opiáceos. Strain et al (1994) observaron que la buprenorfina puede tener un efecto positivo en una serie de medidas que incluyen la reducción del consumo de drogas, el incremento de la retención de los pacientes en el tratamiento y la mejora del estado de salud. En cuanto a la aceptación de la buprenorfina por parte de los pacientes, Schottenfeld et al. (1997) demostraron que ésta era buena, sin embargo, no llegaron a definir qué grupo de pacientes se podrían beneficiar de su uso y cual era su efecto en la respuesta o en la retención al tratamiento.

Otros estudios publicados comparan la buprenorfina para el tratamiento de mantenimiento, con placebo o metadona y se encuentran recogidos en una revisión Cochrane (Mattick RP, et al. 2007). En dicha revisión se incluyeron un total de 13 estudios aleatorios y doble ciego (excepto uno), de los cuales once incluían comparaciones de la buprenorfina con metadona y dos con placebo. Dichos estudios tenían dos abordajes de dosificación distintos: seis estudios usaron dosis variables mientras que el resto usó esquemas de dosis fijas, siendo estos últimos clasificados como "dosis baja" y "dosis alta" para la farmacoterapia correspondiente. La duración de las intervenciones varió entre 6 y 52 semanas. Algunas de las medidas de resultado analizadas fueron la retención en el tratamiento y el uso

de opiáceos. Los resultados que se extraen de esta revisión son:

- La buprenorfina administrada a dosis flexibles parece ser menos efectiva que la metadona a dosis flexibles en la retención de los pacientes en tratamiento (seis estudios).
- La comparación de la buprenorfina en dosis bajas con la metadona en dosis bajas no mostró diferencias estadísticamente significativas con respecto a la retención en el tratamiento.
- La buprenorfina en dosis altas no retiene más pacientes que la metadona en dosis bajas, pero en cambio puede suprimir mejor el uso de la heroína.
- Al comparar la buprenorfina en dosis altas y la metadona en dosis altas, la retención en el tratamiento no mostró diferencias estadísticas entre las dos intervenciones, pero sí demostró que la buprenorfina en dosis altas resultó menos capaz de discontinuar el uso de heroína.
- La buprenorfina resultó superior a la medicación con placebo para la retención de los pacientes en tratamiento con dosis bajas, altas y extremadamente altas. Sin embargo, sólo los pacientes que recibieron dosis altas y extremadamente altas experimentaron un menor uso de la heroína.

Los autores de esta revisión concluyeron que en comparación con placebo, la buprenorfina es efectiva para el tratamiento de mantenimiento de la dependencia de la heroína. Sin embargo, el tratamiento de mantenimiento con metadona en dosis altas se asocia con mayores tasas de retención y una mejor supresión del consumo de heroína que el tratamiento de mantenimiento con buprenorfina.



En cuanto al uso de la buprenorfina en protocolos de desintoxicación existe otra revisión Cochrane (Gowing L, et al. 2007) que recoge diversos estudios publicados con el objetivo de evaluar la efectividad de las intervenciones para el tratamiento de la abstinencia a opiáceos. Se incluyeron dieciocho estudios con 1.356 participantes. Diez estudios compararon la buprenorfina con clonidina, cuatro con metadona, tres compararon diferentes tasas de reducción de la dosis de buprenorfina, dos dosis iniciales diferentes de buprenorfina y uno comparó la buprenorfina con oxazepam. Dos estudios incluyeron más de una comparación: Umbrich 2003 incluyó comparaciones de clonidina y de metadona. Oredkovich 2005 comparó dos regímenes diferentes de dosis de buprenorfina con clonidina.

En relación con la clonidina, la buprenorfina es más efectiva para mejorar los signos y síntomas de la abstinencia de opiáceos. Los datos disponibles indican que la buprenorfina se asocia con una mayor retención en el tratamiento, en particular en el ámbito ambulatorio, y además los pacientes tratados con la buprenorfina tienen mayores probabilidades de finalizar el tratamiento de abstinencia. En cuanto a la incidencia de efectos adversos no existen diferencias significativas, aunque el abandono debido a estos puede ser más probable con clonidina.

Si comparamos la buprenorfina con la reducción de la dosis de metadona los datos extraídos de los estudios de Petitjean 2002 y Seifert 2002 sugieren que existen pocas diferencias en cuanto a la gravedad de la abstinencia controlada con reducción gradual de buprenorfina o de metadona. Los datos limitados disponibles sugieren un tiempo levemente más corto en el tratamiento cuando la abstinencia se controla con buprenorfina en

lugar de metadona. En cuanto a los efectos adversos parece ser que ni la buprenorfina ni la metadona se asocian con efectos adversos significativos cuando se administran para controlar la abstinencia de opiáceos.

Los datos de los estudios que compararon los regímenes de diferentes dosis sugieren que los signos y síntomas de abstinencia son más marcados y que el cumplimiento de la abstinencia tras el tratamiento de mantenimiento es más probable cuando las dosis de buprenorfina se reducen en forma gradual en lugar de rápidamente.

Los hallazgos de Schneider 2000 indican que la buprenorfina es más efectiva que el oxazepam para la supresión de la abstinencia de opiáceos. Lo mismo ocurre con las tasas de cumplimiento.

Los autores del metanálisis concluyen que la buprenorfina es más efectiva que la clonidina para el tratamiento de la abstinencia de opiáceos. Al parecer no existen diferencias significativas entre la buprenorfina y la metadona en relación con la finalización del tratamiento, pero los síntomas de abstinencia pueden resolverse más rápidamente con buprenorfina.

### **Buprenorfina-naloxona.**

Diferentes formulaciones de buprenorfina han sido evaluadas durante el desarrollo del producto para el tratamiento de la dependencia a opiáceos: una solución sublingual, comprimidos sublinguales que solamente contenían buprenorfina y un comprimido compuesto por una combinación de buprenorfina y naloxona en una proporción 4:1. La eficacia clínica de buprenorfina para el tratamiento de mantenimiento de un año o menos de duración está claramente establecida (Amass L, et al. 2004).



La administración supervisada del tratamiento de mantenimiento con agonistas para la adicción a heroína ha sido defendida en muchos países con el fin de reducir el abuso y su desviación al mercado negro. Sin embargo, a pesar de la administración supervisada, la desviación y el mal uso de la buprenorfina intravenosa ha aumentado. En Francia, donde la administración de la buprenorfina no estaba supervisada, se produjo un aumento de su uso intravenoso, lo cual ha conducido al desarrollo de terapias más supervisadas y restrictivas (Bell J, et al. 2004).

La buprenorfina por vía intravenosa puede producir efectos estimulantes similares a los asociados a otros agonistas opiáceos, y consecuentemente hay un riesgo potencial de que los pacientes que reciben tratamiento de mantenimiento con dicho fármaco disuelvan los comprimidos y se los inyecten, constituyendo una alternativa a la heroína (Ciraulo A, et al. 2006). Esto puede ser un problema, en particular cuando se combina con otros depresores del sistema nervioso central, como las benzodiazepinas, pudiendo producir incluso la muerte de dichos pacientes.

La naloxona administrada sublingualmente tiene una biodisponibilidad menor al 10%, y su vida media en plasma es inferior a una hora. La acción de la combinación de buprenorfina-naloxona tomada sublingualmente es igual a la acción de la buprenorfina sola. Sin embargo, la administración intravenosa de dicha combinación en sujetos dependientes a heroína o metadona precipitaría un síndrome de abstinencia (Bell J, et al. 2004).

Por lo tanto, al disminuir la posible desviación y el riesgo de usar la buprenorfina por vía intravenosa, la combinación buprenorfina-naloxona puede además reducir la necesidad de una administración supervisada en los programas de mantenimiento.

Los comprimidos de buprenorfina-naloxona sublinguales fueron aprobados por la FDA en octubre de 2002, en Estados Unidos, para el tratamiento de la dependencia a opiáceos, estando disponible para el uso en los programas de tratamiento autorizados. En octubre de 2006 la Comisión Europea concedió la aprobación de comercialización para los comprimidos sublinguales de buprenorfina-naloxona, sin embargo, estos aún no se encuentran disponibles en España.

#### Farmacocinética y Farmacodinamia.

Ciraulo et al. (2006) presentan las conclusiones de dos estudios que investigan los efectos farmacodinámicos y farmacocinéticos de los comprimidos de buprenorfina sola y buprenorfina-naloxona. Además comparan los datos de ambos estudios con respecto a los parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos para evaluar si existen diferencias importantes entre ambas presentaciones. Los sujetos de ambos estudios eran usuarios de opiáceos con experiencia, los cuales recibieron dosis escalonadas de buprenorfina sola (de 4 a 24 mg) o de buprenorfina-naloxona (de 4:1 a 24:6 mg). En el estudio de buprenorfina sola se seleccionaron 28 sujetos y 16 en el de buprenorfina-naloxona. En los resultados encontraron que la concentración máxima y el área bajo la curva concentración-tiempo se incrementaron con ambos comprimidos al aumentar la dosis. Comparando los resultados no se encontró diferencia entre las propiedades farmacocinéticas de los comprimidos de buprenorfina y buprenorfina-naloxona, sin embargo los niveles plasmáticos de buprenorfina tendían a ser ligeramente superiores en el grupo de buprenorfina-naloxona. Al observar las curvas de concentración plasmática encontraron que los niveles plasmáticos



de buprenorfina se incrementaban con la dosis aunque no de forma proporcional. La naloxona fue detectada en las muestras plasmáticas tras la administración sublingual de los comprimidos de buprenorfina-naloxona, y los niveles plasmáticos de la misma se incrementaban proporcionalmente con la dosis. Para ambas formulaciones, la máxima disminución de la frecuencia respiratoria y del diámetro de la pupila no varió significativamente con la dosis. Además varios de los efectos subjetivos de la buprenorfina no se incrementaron con la dosis de la misma, lo cual es coherente con el efecto techo asociado con la acción agonista parcial de buprenorfina.

#### **Eficacia, Seguridad y Tolerabilidad.**

En la literatura revisada encontramos dos ensayos clínicos llevados a cabo por la Red de Ensayos Clínicos (CTN) del Instituto Nacional sobre la Drogadicción de Estados Unidos (NIDA) (Amass L, et al. 2004). Evalúan la eficacia, seguridad y tolerabilidad del tratamiento de desintoxicación con buprenorfina-naloxona a corto plazo (13 días) comparándolo con clonidina. Se trata de dos estudios paralelos, multicéntricos, abiertos y randomizados. Un total de 234 pacientes recibieron un programa de inducción rápida, 13 días, con dosis crecientes de buprenorfina-naloxona. La mayoría de los pacientes (83%) recibieron los 8 mg de buprenorfina y los 2 mg de naloxona el primer día y el 90% completó con éxito la inducción, alcanzando la dosis de 16 mg de buprenorfina y 4 mg de naloxona en tres días. Una media del 81% de la dosis fue administrada y el 68% de los pacientes completaron la desintoxicación. El perfil de seguridad de buprenorfina-naloxona fue excelente. Los autores concluyen que la desintoxicación a corto plazo con buprenorfina-naloxona es factible, práctica y segura.

Otro ensayo clínico fue publicado por Fudala et al. (2003) con el objetivo de evaluar la seguridad y eficacia de los comprimidos sublinguales de buprenorfina-naloxona. Este estudio se llevó a cabo en dos partes. La primera fase doble ciega, controlada con placebo y de cuatro semanas de duración se utilizó para medir la eficacia. Participaron un total de 326 pacientes adictos a la heroína a los que se les asignó tratamiento ambulatorio con comprimidos sublinguales de buprenorfina (16 mg) junto con naloxona (4 mg), buprenorfina sola (16 mg) o placebo. Las principales medidas de resultado fueron el porcentaje de muestras de orinas negativas para opiáceos y la "ansiedad" (craving) por consumir opiáceos descrita por los sujetos del estudio. La segunda fase, abierta, de 48 semanas (para las personas que habían participado en la primera parte) o 56 semanas (para las que no participaron en la primera fase) de duración, sirvió para medir la seguridad de la combinación buprenorfina-naloxona. Se incluyeron un total de 461 pacientes a los que se les administró buprenorfina-naloxona (dosis de 24 y 6 mg respectivamente) y otros 11 pacientes que sólo recibieron dicha combinación durante la primera parte del estudio. Los resultados de la primera fase determinaron que buprenorfina y buprenorfina-naloxona tenían una eficacia superior a placebo. La proporción de muestras de orina negativas para opiáceos fue mayor en los grupos de buprenorfina-naloxona y buprenorfina sola comparados con el grupo placebo así como la "ansiedad" por consumir opiáceos. Los efectos adversos fueron similares en todos los grupos. La segunda parte demostró que el tratamiento con la combinación de buprenorfina-naloxona es seguro y bien tolerado. El porcentaje de muestras de orina negativas a opiáceos varió entre el 35,2%, para las muestras tomadas a las cuatro semanas, y el



67,4% para las tomadas en la semana 52. Los autores concluyen que tanto la buprenorfina sola como la combinación con naloxona son eficaces y seguras en el tratamiento ambulatorio de la dependencia a opiáceos.

El siguiente estudio (Caldiero RM, et al. 2006) retrospectivo y controlado comparaba la calidad del tratamiento del síndrome de abstinencia entre pacientes que reciben tratamiento con buprenorfina y aquellos que reciben tratamiento con un protocolo de desintoxicación con tramadol. Además buscaba determinar si existían diferencias en la iniciación y en la retención en el tratamiento ambulatorio entre los pacientes que habían sido tratados con buprenorfina versus a los que habían sido desintoxicados con tramadol. Para el estudio se seleccionaron sesenta pacientes dependientes a opiáceos. Treinta de estos pacientes recibieron tratamiento de inducción hospitalario con buprenorfina. Los otros treinta fueron inducidos en el hospital con un tratamiento de desintoxicación que incluía tramadol. Tras tres días de tratamiento los pacientes fueron dados de alta para comenzar un programa intensivo para pacientes externos. Este programa consistía en diversas sesiones que incluían orientación, terapias de grupo e individuales con una duración total de 17 semanas. En los resultados encontraron que no existían diferencias significativas en cuanto a la intensidad de los síntomas de abstinencia entre ambos grupos. Además los pacientes tratados con buprenorfina permanecieron más tiempo en tratamiento. Pese a las limitaciones de dicho estudio (retrospectivo, no randomizado, no ciego, bajo número de pacientes, diferencias socioculturales entre ambos grupos) los autores concluyen que la inducción y el mantenimiento con buprenorfina puede ser más efectivo que el tratamiento

de desintoxicación habitual atrayendo y reteniendo a más pacientes.

Bell et al. (2004) llevaron a cabo un estudio piloto cuyo objetivo fue investigar la tolerabilidad y la efectividad de buprenorfina-naloxona al administrarlos sin supervisión. Un total de 17 pacientes en situación estable (con trabajo o estudios, sin consumo de heroína, estimulantes, alcohol o benzodiazepinas) y en tratamiento previo con buprenorfina se incluyeron en el estudio. Estos fueron monitorizados diariamente durante la primera semana, una vez a la semana durante 3 meses y cada 15 días hasta completar 6 meses. La combinación buprenorfina-naloxona fue bien tolerada y solamente 2 pacientes abandonaron el tratamiento durante el estudio. Los autores concluyen que el estudio piloto sugiere que buprenorfina-naloxona puede ser administrada sin supervisión en pacientes bien seleccionados.

Por último, encontramos un estudio en el que se examinan la eficacia y la utilidad del tratamiento con buprenorfina-naloxona en atención primaria (Mintzer IL, et al. 2007). Se incluyeron 99 pacientes. El tratamiento fue realizado en dos escenarios diferentes: consultas externas (45 pacientes) y centro de salud (54 pacientes). La principal medida del estudio fue la abstinencia a los 6 meses, siendo del 54% al final del estudio. Los autores concluyen que los pacientes adictos a opiáceos pueden ser tratados de forma segura y efectiva en centros de atención primaria no especializados.

#### Frecuencia de administración y seguimiento clínico.

En cuanto a la frecuencia de administración de buprenorfina-naloxona encontramos en la literatura dos estudios clínicos llevados a cabo por Amass et al. El primero de ellos (Amass L, et al. 2000) es un estudio cruzado, doble ciego



y controlado con placebo. En él, se comparaba los efectos de 21 días de tratamiento con buprenorfina-naloxona con dosis de 8 mg diarios, 8 mg en días alternos o 16 mg en días alternos. Los pacientes recibieron placebo en los días que no recibían buprenorfina-naloxona. Veintiséis pacientes comenzaron el estudio y 14 lo finalizaron. No hubo diferencias significativas en el cumplimiento de la medicación ni en el uso de opiáceos ilícitos. La menor tasa de abandono con la dosis de 16 mg sugiere que éste puede ser preferible a la de 8 mg. El segundo (Amass L, et al. 2001) estudio doble ciego comparaba los efectos de la dosis diaria y tres veces a la semana utilizando los siguientes regímenes durante 21 días: 8mg de buprenorfina-naloxona administrados diariamente en la clínica, visita a la clínica tres veces a la semana para tomar 8 mg de buprenorfina-naloxona y recibir abastecimiento para los días intermedios y visita a la clínica tres días a la semana para tomar 16, 16 y 24 mg de buprenorfina-naloxona sin llevarse medicación a casa. Veinticuatro pacientes entraron en el estudio y trece terminaron todos los tratamientos. El 91% de los pacientes señalaron que tres días recibiendo la medicación para casa era el mejor programa, mientras el 82% señalaron a la dosis diaria como la menos preferida. No hubo diferencias significativas entre las condiciones sobre el uso de drogas ilícitas. Estos datos sugieren que reduciendo la atención clínica mejora el cumplimiento de la medicación y aumenta la satisfacción del paciente sin el uso de drogas ilegales (Chapleo CB, et al 2003).

Recientemente se ha llevado a cabo un ensayo clínico (Fiellin A, et al. 2006) aleatorio de 24 semanas de duración en el que se incluyeron 166 pacientes con dependencia a

opiáceos que se encontraban en tratamiento de mantenimiento con agonistas de opiáceos. El objetivo era evaluar diferentes niveles de consejo y dispensación de medicación en pacientes que reciben buprenorfina-naloxona en atención primaria. Tras inducción y estabilización con buprenorfina-naloxona los pacientes fueron randomizados para recibir uno de los siguientes tratamientos: seguimiento estándar y dispensación de medicación una vez a la semana, seguimiento estándar y dispensación de la medicación tres veces a la semana o seguimiento con refuerzo del consejo y dispensación de la medicación tres veces a la semana. El seguimiento estándar consistió en sesiones de 20 minutos de duración que implicaban consejo de eficacia demostrada. Cada sesión de seguimiento con refuerzo duraba aproximadamente 45 minutos e implicaban un consejo más intenso. En los resultados se observó una reducción de la frecuencia de uso de opiáceos en los tres tratamientos aunque no se encontraron diferencias significativas entre ellos. El porcentaje de muestras de orina negativas a opiáceos o a cocaína no difirió entre los tres grupos. La media de pacientes que completaron el estudio en la semana 24 no difirió entre los tres grupos. Los pacientes informaron de una satisfacción mayor con el tratamiento que implicaba seguimiento estándar y dispensación semanal. El porcentaje de días de adherencia de los pacientes a buprenorfina-naloxona fue de  $71 \pm 22\%$  no encontrándose diferencias entre los tres grupos de tratamiento. Los autores concluyen que la eficacia del seguimiento estándar y dispensación una vez a la semana no difiere significativamente del seguimiento con refuerzo y dispensación tres veces a la semana.



## CONCLUSIONES

Los comprimidos sublinguales buprenorfina-naloxona han demostrado la misma eficacia, seguridad y tolerabilidad que la utilización de buprenorfina sola en el tratamiento de desintoxicación y mantenimiento a opiáceos. Además la presencia de naloxona supone un menor potencial de abuso y desviación al mercado negro de la buprenorfina. Es por ello, por lo que la asociación buprenorfina-naloxona podría considerarse una buena elección para el tratamiento ambulatorio de la dependencia a opiáceos.

Sin embargo, se necesitan más estudios que comparen la buprenorfina sola con buprenorfina-naloxona, así como estudios que demuestren la menor desviación y abuso de dicha asociación.

En los países en los que está comercializada la asociación buprenorfina-naloxona el coste de adquisición de la misma es superior al de buprenorfina sola y al de la metadona. Por lo tanto sería interesante la realización de estudios farmacoeconómicos comparando la asociación frente a la buprenorfina sola y frente a la metadona.

Una de las limitaciones que hemos encontrado en los diversos estudios revisados ha sido los estrictos criterios utilizados de inclusión de pacientes, que podría ser causa de sesgo en los resultados y ser una restricción para generalizar dichos resultados a la población general de adictos a opiáceos en programas de mantenimiento.

## BIBLIOGRAFIA

- Amass L, Kamien JB, Mikulich SK. (2000). Efficacy of daily and alternate-day dosing regimens with the combination buprenorphine-naloxone tablet. *Drug Alcohol & Depend.* 58:143-52.
- Amass L, Kamien JB, Mikulich SK. (2001) Thrice-weekly supervised dosing with the combination buprenorphine-naloxone tablet is preferred to daily supervised dosing by opioid-dependent humans. *Drug Alcohol & Depend.* 61:173-81.
- Amass L, Ling W, Freese TE, et al. (2004). Bringing buprenorphine-naloxone detoxification to community treatment providers: the NIDA Clinical Trials Network field experience. *Am J Addict.* 13(1):42-66.
- Australian Institute of Health and Welfare (1999). 1998 National Drug Strategy Household Survey: First results. Canberra, Australia.
- Bell J, Byron G, Gibson A, Morris A. (2004). A pilot study of buprenorphine-naloxone combination tablet (Suboxone) in treatment of opioid dependence. *Drug & Alcohol Rev.* 23(3):311-7.
- Caldiero RM, Parran TV Jr, Adelman CL, Piche B. (2006). Inpatient initiation of buprenorphine maintenance vs. Detoxification: can retention of opioid-dependent patients in outpatient counseling be improved? *Am J Addict.* 15(1):1-7.
- Chapleo CB, Crossley DI. (2003). Terapias de buprenorfina para el tratamiento de la dependencia a opiáceos (Subutex® y Suboxone®). *Trastornos adictivos.* 5(4):320-28.
- Ciraulo A, Hitzemann J, Somoza E, Knapp M., Rotrosen J, Sarid-Segal O, et al. (2006). Pharmacokinetics and pharmacodynamics of multiple sublingual buprenorphine tablets in dose-escalation trials. *J. Clin. Pharmacol.* 46:179-92.



European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Annual report on the state of the drugs problem in the European Union. Office for Official Publications of the European Communities Luxembourg.

Farrel M. (1994). Opiate withdrawal. *Addiction*. 89(11): 1471-5.

Fiellin DA, Pantalon MV, Chawarski MC, Moore BA, Sullivan LE, O'Connor PG, Schottenfeld RS. (2006). Counseling plus buprenorphine-naloxone maintenance therapy for opioid dependence. *N Engl J Med*. 355(4):365-74

Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S, Williford O, Chinang N, Jones K, et al. (2003). Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. *N Engl J Med*. 349:949-58.

Gowing L, Ali R, White J. (2007). Buprenorfina para el tratamiento de la abstinencia de opiáceos (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus.

<http://issues05.emcdda.eu.int>. European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Annual report 2005. Buprenorphine: treatment, misuse and prescription.

<http://ar2006.emcdda.europa.eu/es/home-es.html>. Informe anual 2006: el problema de la drogodependencia en Europa.

Iruín A, Aizpura I, Riz de Apoddaka J, Zapirain E, Aizpuru A. (2001). Revisión de la evidencia científica sobre las alternativas a la metadona en el tratamiento psicofarmacológico de la dependencia a opiáceos. *Rev Esp Salud Pública*. 75: 207-220.

Mattick RP, Oliphant D, Ward J, May W. (1998) The effectiveness of other opioid replacement therapies: LAAM, heroin, buprenorphine, naltrexone and injectable maintenance.

Methadone maintenance and other opioid replacement therapies. Amsterdam: Harwood Academic Publishers. 123-160.

Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. (2007). Mantenimiento con buprenorfina versus placebo o mantenimiento con metadona para la dependencia de opiáceos (Revisión Cochrane traducida). En: La biblioteca Cochrane Plus.

Mintzer IL, Eisenberg M, Terra M, MacVane C, Himmelstein DU, Woolhandler S. (2007). Treating opioid addiction with buprenorphine-naloxone in community-based primary care settings. *Ann Fam Med*. 5(2):146-50.

Oreskovich Mr, Saxon AJ, Ellis ML, Malte CA, Reoux JP, Knox PC. (2005). A double-blind, double-dummy, randomized, prospective pilot study of the partial mu opiate agonist, buprenorphine, for acute detoxification from heroin. *Drug & Alcohol Dependence*. 77(1):71-9.

Petitjean S, von Bardeleben U, Weber M, Ladewig D. (2002). Buprenorphine versus methadone in opiate detoxification: preliminary results. *Drug & Alcohol Dependence*. Vol. 66, issue Supple:S138.

Schneider U, Paetzold W, Eronat V, Huber TJ, Seifert J, Wiese B, et al. (2000). Buprenorphine and carbamazepine as a treatment for detoxification of opiate addicts with multiple drug misuse: a pilot study. *Addiction Biology*. 5:65-9.

Schottenfeld RS, Pakes JR, Oliveto A, et al. (1997). Buprenorphine vs methadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse. *Archives of General Psychiatry*. 54: 713-20.

Seifert J, Metzner C, Paetzold W, Borsutzky M, Passie T, Rollnik J, et al. (2002). Detoxifica-



tion of opiate addicts with multiple drug abuse: a comparison of buprenorphine vs. Methadone. *Pharmacopsychiatry*. 35(5):159-64.

Strain EC, Stilzer ML, Liebson IA, Bigelow GE (1994). Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. *American Journal of Psychiatry*. 151:1025-30.

Trujols, J. (2000) Los Programas de Mantenimiento con Heroína en el contexto de las estrategias de reducción de daños: Reflexiones y límites de la preocupación ética. *GOZE*. 9:47-51.

Umbricht A, Hoover DR, Tucker MJ, Leslie JM, Chaisson RE, Preston KL. (2003). Opioid detoxification with buprenorphine, clonidine, or methadone in hospitalized heroin-dependent patients with HIV infection. *Drug & Alcohol Dependence*. 69:263-72.