

ÁREA CLÍNICA

Eficacia clínica de la buprenorfina

Clinical efficacy of buprenorphine

RONCERO, C.* Y CASAS, M.**

*Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. **Catedrático de Psiquiatría. Universidad Autónoma de Barcelona. España.

RESUMEN: *Objetivo:* Describir la eficacia clínica de la buprenorfina en el tratamiento de mantenimiento de los pacientes dependientes de opiáceos.

Material y métodos: Se describen los estudios más significativos que han valorado la utilidad de la buprenorfina, como tratamiento de mantenimiento de pacientes dependientes de opiáceos, en comparación con placebo o con otros tratamientos opiáceos, como la metadona o el LAAM.

Resultados: La buprenorfina es un fármaco opiáceo que ha demostrado su eficacia en el tratamiento de pacientes dependientes de opiáceos cuando se compara con placebo. También ha demostrado su eficacia cuando se compara con otros fármacos opiáceos, como son el LAAM o la metadona. La buprenorfina, a dosis de entre 8 y 16 mg al día es bien tolerada y es eficaz en la reducción del uso de opiáceos y es, al menos, tan eficaz como la metadona.

Conclusiones: La buprenorfina es eficaz en el tratamiento de pacientes dependientes de opiáceos, como primera línea de tratamiento, en programas de mantenimiento en pacientes que se incorporen por primera vez o que hayan recibido previamente tratamiento de mantenimiento con otros fármacos opiáceos.

PALABRAS CLAVE: Buprenorfina. Dependencia opiáceos. Eficacia. Utilidad clínica.

ABSTRACT: *Objectives:* Describe the clinical efficacy of buprenorphine in the maintenance treatment of opioid dependence.

Material and methods: This study describes the most relevant studies that have evaluated the utility of buprenorphine as maintenance treatment of opioid dependence, compared to placebo and other opiate treatments such as methadone and LAAM.

Results: Buprenorphine is a pharmaceutical opiate that has demonstrated efficacy in the maintenance treatment of opiate dependent patients when compared to placebo as well as to other opiate treatments such as methadone and LAAM. Buprenorphine, at doses between 8 mg. and 16 mg. is well tolerated and is effective in the reduction of opiate use and is at least as effective as methadone.

Conclusions: Buprenorphine is effective in the treatment of opiate addiction, as a first line treatment, in maintenance programs for first time patients or for patients who have previously been in maintenance programs with other opiate treatments.

KEY WORDS: Buprenorphine. Opiate dependence. Efficacy. Clinical utility.

Correspondencia:

CARLOS RONCERO ALONSO
Servicio de Psiquiatría
Escuela de Enfermería 5 planta
Hospital Universitario Vall d'Hebron
Paseo Vall d'Hebron, 119-129
08035. Barcelona. España

Introducción

El fenómeno de la recaída y el reinicio del consumo son muy frecuentes en los pacientes dependientes. A pesar de ser correctamente desintoxicados, el 80% de los pacientes dependientes que no reciben tratamiento, recaen durante el primer año¹.

En los pacientes dependientes de opiáceos, que recaen repetidamente o en los que no es realista plantear la abstinencia de sustancias opiáceas, se han propues-

to los programas de mantenimiento con fármacos opiáceos. La metadona es el fármaco más estudiado como tratamiento sustitutivo de la heroína, y se ha utilizado ampliamente en las últimas 4 décadas. Dole y Nyswander², en 1965, propusieron un modelo metabólico de enfermedad para la dependencia de la heroína, afirmando que los adictos presentarían un desequilibrio fisiológico que solamente se equilibraría con la administración sostenida de opiáceos. Propusieron a la metadona como fármaco de elección e introdujeron el concepto de bloqueo narcótico, según el cual el consumo crónico de metadona produciría el bloqueo de los efectos reforzadores de la heroína. De este modo, al no haber gratificación inmediata en caso de consumir este tóxico, se extinguiría progresivamente la conducta de autoadministración. La existencia de este bloqueo narcótico, actualmente está muy cuestionada³, aunque su introducción y el del modelo metabólico de enfermedad, significó un cambio fundamental en el abordaje de los pacientes toxicómanos, iniciándose el uso de la metadona en programas de mantenimiento. La elección de este fármaco se vio mediatizada por las características farmacocinéticas y farmacodinámicas, más que por estudios sobre su eficacia³. Los tratamientos con metadona han demostrado su eficacia, tanto en la desintoxicación como en los programas de mantenimiento. En España existen más de 90.000 pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona⁴. Sin embargo, en algunos pacientes este tratamiento fracasa sistemáticamente, y es ampliamente conocido que muchos de ellos realizan frecuentemente consumos de opiáceos, como la heroína, u otras drogas como la cocaína. Son diversas las razones que pueden explicar el fracaso de los programas, tanto de tipo biológico, psicológico o social. Desde la perspectiva biológica se han planteado diversas hipótesis sobre las posibles causas que expliquen el fracaso: de origen farmacocinético, como la existencia de diferentes tipos de metabolizadores^{5,6}, farmacodinámico, o por la posible producción de anticuerpos frente a la metadona^{7,8}. En relación con los factores de tipo psicológico, se ha propuesto que la presencia de alteraciones psicopatológicas facilitaría la recaída en el consumo, como un intento de autotratamiento de la sintomatología, lo que se ha denominado, hipótesis de la automedicación^{9,10}.

Estudios sobre la eficacia

La buprenorfina es un fármaco opiáceo que ha demostrado su eficacia en el tratamiento de pacientes

dependientes de opiáceos, tanto en estudios frente a placebo¹¹⁻¹⁴, como cuando se compara con otros fármacos opiáceos, como son el levo-alfa acetilmetadol (LAAM)¹⁵ o la metadona¹⁵⁻¹⁸. Además se ha demostrado la relación entre la dosis utilizada y las respuesta¹⁶. La dosis habitualmente utilizada en los diferentes trabajos, como tratamiento de mantenimiento, se sitúa entre los 8 y los 16 mg/día.

Estudios con placebo

Se han realizado diversos estudios comparando la utilidad del uso de buprenorfina frente a placebo¹¹⁻¹³. También se ha estudiado junto con naloxona comparado con placebo¹⁴.

En un primer estudio, de duración breve, Johnson et al¹¹, en 1995, demostraron la eficacia de 2 dosis de buprenorfina (2 y 8 mg) en la reducción de opiáceos ilegales, cuando se comparaba con placebo. La muestra incluyó 150 pacientes, por lo que se planteó la posibilidad de utilizar este fármaco como una nueva estrategia terapéutica en el tratamiento de mantenimiento de la dependencia de opiáceos. Posteriormente, Krook et al¹², en 2002, estudiaron a 106 pacientes, comparando el tratamiento con 16 mg de buprenorfina frente a placebo. El grupo de buprenorfina tenía una mayor disminución en el consumo de opiáceos y otras drogas, mejorando el bienestar y la satisfacción del paciente. Fudala et al¹⁴, en 2003, estudiaron 326 pacientes asignados de forma aleatoria a 3 grupos de tratamiento. El primero recibía 16 mg de buprenorfina, el segundo la misma cantidad de buprenorfina junto 4 mg de naloxona y el tercero recibía placebo. Los pacientes fueron seguidos durante 48 o 52 semanas. El porcentaje de urinoanálisis negativos a opiáceos fue entre 3 y 4 veces superior en los grupos de sustancia activa. Debido a las diferencias en la eficacia de los grupos de buprenorfina frente al de placebo, el estudio finalizó antes del plazo previsto.

En los últimos años, se ha valorado la eficacia de la buprenorfina como tratamiento a largo plazo, en un grupo de 40 pacientes seguidos durante un año. Cuando se comparó la buprenorfina y la ayuda psicosocial frente a placebo con la misma ayuda psicosocial, se detectó que las diferencias en el seguimiento eran evidentes (retención del 75 frente al 0%), a pesar de que ambos grupos fueron correctamente desintoxicados antes de comenzar el seguimiento¹³. Al realizar una evaluación sistemática de los estudios, se describe la superioridad en la retención frente a placebo, independientemente de que se administre a dosis bajas, medias o altas¹⁹.

Estudios con otros fármacos opiáceos

Se han realizado estudios comparando la eficacia de buprenorfina con otros fármacos opiáceos como son el LAAM y la metadona. Dado que la metadona es el tratamiento más frecuente y extendido, la mayoría de los estudios han comparado su eficacia con este fármaco.

Se ha valorado la eficacia del tratamiento con buprenorfina (dosis de 16 a 32 mg) o con LAAM (dosis de 75 a 115 mg), ambas administradas 3 veces a la semana. Se ha demostrado que los 2 tratamientos producen reducciones similares en el uso de opiáceos ilegales y su retención en los programas es similar¹⁵.

Con respecto a la metadona, en diversos ensayos clínicos controlados^{15-18,20}, la buprenorfina ha demostrado tener una eficacia similar. En estudios iniciales, cuando se comparaban tratamientos de 80 mg de metadona frente a 8 mg de buprenorfina²¹, se describió mayor retención, menor uso de opiáceos y *craving* de estas sustancias; sin embargo, cuando se ha comparado el tratamiento de 8 mg de buprenorfina con 60 mg de metadona, no se han detectado diferencias en cuanto a la eficacia²⁰. Por ello se debe tener precaución cuando se valora la eficacia de los fármacos, debido a la importancia de las dosis de fármaco utilizadas ya que, incluso, se ha demostrado la superioridad de la eficacia de la buprenorfina (dosis de 12 mg) frente a dosis bajas de metadona (20 mg)¹⁶. 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 y en la retención de los pacientes¹⁸.

También se ha estudiado la eficacia de dosis altas de buprenorfina, 16-32 mg administradas 3 veces a la semana, frente a dosis altas (60-100 mg) o bajas (20 mg) de metadona. Tanto los resultados del grupo que recibía buprenorfina como el de dosis altas de metadona, fueron superiores que los del grupo que recibía dosis bajas de metadona en múltiples medidas, que incluían la abstinencia y la retención en el tratamiento¹⁵.

Por todo lo referido, con los datos disponibles en la actualidad, no se puede hablar de una mayor eficacia de la buprenorfina¹⁹, aunque cuando se compara la eficacia de la buprenorfina y la metadona a dosis adecuadas se ha demostrado que los 2 tratamientos producen reducciones equivalentes en el uso de opiáceos ilegales y su retención en los programas es similar¹⁵.

Eficacia clínica de buprenorfina

Existen amplias experiencias clínicas acerca de la eficacia y la utilidad de este fármaco en países de nuestro entorno, especialmente en Francia. En este

país se estima que la mitad de los dependientes de opiáceos son tratados con buprenorfina²². En España hay experiencias recientes²³. Los pacientes que siguen tratamiento de mantenimiento con buprenorfina presentan una adecuada adhesión al programa terapéutico¹³. Tanto la buprenorfina sola²⁴ como con naloxona disminuye el uso de opiáceos y el *craving*¹⁴.

Además de ser útil en la reducción del consumo de opiáceos ilegales, reduce los efectos negativos del consumo de drogas, como es la transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y otras enfermedades infecciosas^{13,18}, disminuye la mortalidad de estos pacientes^{13,22} y minimiza el posible síndrome de abstinencia neonatal en hijos de madres dependientes²².

En pacientes dependientes de opiáceos y cocaína, también se ha estudiado la utilidad de la buprenorfina para disminuir el consumo de cocaína. En trabajos iniciales no fue eficaz en la reducción del consumo de cocaína¹⁶. Sin embargo, en estudios recientes se ha documentado su eficacia y que el efecto terapéutico aparecía independientemente del uso de opiáceos²⁴. Por todo ello, es necesario seguir estudiando la utilidad real para esta indicación y aclarar la dosis eficaz, pues, nuevamente, varía en los distintos trabajos entre 12¹⁶ y 16 mg²⁴.

La buprenorfina puede ser prescrita con diferentes pautas. Además de la administración diaria, se puede utilizar a días alternos^{18,25}, o se puede pautar 3 veces a la semana^{15,26}. Con esta administración se ha señalado que se detecta mayor número de urinoanálisis positivos a opiáceos, en comparación con la administración diaria²⁷. Sin embargo, este tipo de pauta está muy próximo a la realidad clínica diaria¹⁵ y podría estar indicado para algún subgrupo de pacientes. La combinación de buprenorfina junto con naloxona también ha sido estudiada y puede ser administrada con las mismas pautas señaladas anteriormente²⁵.

Conclusiones

El tratamiento de mantenimiento con buprenorfina es eficaz en la reducción del consumo de opiáceos y disminuye la mortalidad. Las dosis habitualmente empleadas en el tratamiento de mantenimiento se sitúan entre 8 y 16 mg/día. La eficacia del fármaco tiene un efecto dependiente de la dosis y se puede utilizar con pautas de administración diaria, a días alternos o cada 3 días. Por todo ello, la buprenorfina presenta eficacia en el tratamiento de pacientes dependientes de opiáceos, como primera línea de tratamiento en pacientes que reciban tratamiento por primera vez o que hayan fracasado previamente otros tratamientos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Kreek MJ, LaForge KS, Butelman E. Pharmacotherapy of addictions. *Nat Rev Drug Discov.* 2002;1:710-26.
2. Dole VP, Nyswander M. A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction. a clinical trial with methadone hydrochloride. *JAMA.* 1965;193:646-50.
3. Casas M, Roncero C, Ramos JA, Collazos F, Bosch R, Valero S. Abordaje actual de la dependencia a opiáceos. Master de drogodependencias. Curso de formación a distancia por internet Director prof. Sanchez-Turet. Barcelona: Universidad de Barcelona; 2001.
4. Plan Nacional sobre drogas: Informe n.º 5 [consultado 07/2002]. Disponible en: www.mir.es/pnd
5. Eap CB, Déglon JJ, Bauman P. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of methadone: clinical relevance. *Heroin Add and Rel Clin Probl.* 1999;1:19-34.
6. Eap CB, Buclin T, Baumann P. Interindividual variability of the clinical pharmacokinetics of methadone: implications for the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41: 1153-93.
7. Gamaleya N, Dmitrieva I, Borg S, Ericsson N. Induction of antibodies to methadone during methadone maintenance treatment of heroin addicts and its possible clinical implications. *Eur J Pharmacol.* 1999;369:357-64.
8. Li Y, Wang X, Tian S, Guo CJ, Douglas SD, Ho WZ. Methadone enhances human immunodeficiency virus infection of human immune cells. *J Infect Dis.* 2002;185:118-22.
9. Khantzian EJ. The self-medication hypothesis of addictive disorders: focus on heroin and cocaine dependence. *Am J Psychiatry.* 1985;142:1259-64.
10. Casas M. Trastornos duales. En: Vallejo J, Gastó C, editores. Trastornos afectivos: ansiedad y depresión. 2.ª ed. Barcelona: Masson; 2000.
11. 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.
12. 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.
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. 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.
15. Johnson RE, Chutuape MA, Strain EC, Walsh SL, Stitzer ML, Bigelow GE. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. *N Engl J Med.* 2000; 343:1290-7.
16. Schottenfeld RS, Pakes JR, Oliveto A, Ziedonis D, Kosten TR. Buprenorphine vs methadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse. *Arch Gen Psychiatry.* 1997;54:713-20.
17. 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. US Government Printing Office, Washington, DC. 2000.
18. 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.
19. 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
20. Pani P, Maremmani I, Pirastu R, Tagliamonte A, Gessa GL. Buprenorphine: a controlled clinical trial in the treatment of opioid dependence. *Drug Alcohol Depend.* 2000;60:39-50.
21. Ling W, Wesson DR, Charuvastra C, Klett CJ. A controlled trial comparing buprenorphine and methadone maintenance in opioid dependence. *Arch Gen Psychiatry.* 1996;53:401-7.
22. Auriacombe M, Fatseas M, Dubernet J, Daulouede JP, Tignol J. French field experience with buprenorphine. *Am J Addict.* 2004; 13 Suppl 1:S17-28.
23. Baño L. Tratamiento de sustitución con buprenorfina (subutex®): modelo de aplicación de una experiencia piloto en la Comunidad de Madrid. *Trastornos Adictivos.* 2003;5:303-8.
24. 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.
25. Amass L, Kamien JB, Mikulich SK. Efficacy of daily and alternate-day dosing regimens with the combination buprenorphine-naloxone tablet. *Drug Alcohol Depend.* 2000;58:143-52.
26. 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.
27. 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.