

Buprenorfina en dependencia a opiáceos: reflexiones sobre la seguridad

Buprenorphine in opiate dependence: considerations on its safety

MEANA, J. Y PINEDA, J

Departamento de Farmacología. Universidad del País Vasco/Euskal Herriko Unibertsitatea. Leioa, Bizkaia. España.

RESUMEN: *Objetivo:* Establecer una opinión formada sobre la seguridad de buprenorfina en la dependencia a opiáceos.

Material y métodos: Revisión personal, crítica y no sistematizada de los estudios clínicos y revisiones publicados; análisis comparativo con metadona.

Resultados: La seguridad de buprenorfina es mayor que la de otros opiáceos porque conlleva un menor riesgo de depresión respiratoria, pero el contexto de policonsumo de psicofármacos decrece sus ventajas. No existen suficientes datos contrastados sobre efectos adversos, interacciones o uso en grupos especiales de pacientes.

Conclusiones: La buprenorfina representa una alternativa terapéutica que podría beneficiar a ciertos pacientes dependientes de opiáceos. Sin embargo, considerando globalmente la información disponible y las formas de presentación y dispensación existentes, la buprenorfina no constituye una alternativa novedosa que aporte más seguridad global que la actualmente establecida para metadona.

PALABRAS CLAVE: Buprenorfina. Dependencia a opiáceos. Seguridad.

Abstract: *Objectives:* The development of an scientific-based opinion on buprenorphine safety in opiate dependence.

Material and methods: Non-systematized, critical and personal revision of published clinical trials and reviews; comparative analysis with methadone.

Results: Buprenorphine is safer than other opiates because it displays a lower risk of respiratory depression, but the context of poly-drug use makes it less safe than expected. There is not enough scientific information on adverse events, drug interactions and use in especial group of patients.

Conclusions: Buprenorphine could be a therapeutic alternative in selected opiate-dependent patients; However, taken together current data and available pharmaceutical forms, buprenorphine does not represent a real alternative that would improve in practice the safety of methadone.

KEY WORDS: Buprenorphine. Opiate dependence. Drug safety.

Correspondencia:

J. JAVIER MEANA Y JOSEBA PINEDA
Dpto. Farmacología
Universidad del País Vasco/
Euskal Herriko Unibertsitatea
48940 Leioa, Bizkaia. España
E-mail: kfpmemaj@lg.ehu.es y kfzpiorj@lg.ehu.es

Introducción

El perfil farmacodinámico de la buprenorfina es característico de un agonista parcial de los receptores opiáceos mu, al margen de otras acciones farmacológicas. La actividad intrínseca de la buprenorfina es relativamente más baja que la de otros opiáceos como la metadona, lo que le dota de un nivel de seguridad superior en relación con efectos indeseables tales como la depresión respiratoria de origen central.

Perfil de efectos adversos de la buprenorfina

Los efectos adversos observados en los diferentes ensayos clínicos con buprenorfina en adicción a opiáceos muestran el patrón esperable de un agonista parcial, con una mezcla de acciones propias de los opiáceos (náuseas, estreñimiento, sedación) junto a otros síntomas y signos típicos de un cierto grado de abstinencia residual a los mismos (dolor abdominal, cefalea, insomnio, malestar subjetivo)¹⁻³.

En los ensayos clínicos comparativos frente a metadona durante 13 semanas, la administración de buprenorfina diaria o a días alternos en tabletas sublinguales de hasta 32 mg mostró una ligera mayor presencia de sintomatología abstinente (sudoración, dolores, cefalea) e insomnio mientras que el estreñimiento y la somnolencia fueron algo inferiores⁴. Cabe suponer que cierta inexperiencia en las pautas de inducción a buprenorfina podrían ser responsables de esta sintomatología residual.

En cuanto a la incidencia de estos efectos adversos, los ensayos clínicos aleatorizados, comparativos⁵ o controlados con placebo⁶, detectaron efectos indeseables en un 40-50% de los pacientes que tomaban buprenorfina (16-32 mg sublingualmente).

Depresión respiratoria

Los datos clínicos publicados sugieren que la buprenorfina administrada por vía oral (tabletas sublinguales) no induce depresiones respiratorias que requieran intervención, incluso a dosis 6 veces superiores a las habitualmente utilizadas en terapéutica⁷.

Intoxicaciones letales

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 psicofármacos, fundamentalmente benzodiazepinas^{3,8,9}. Por este motivo, la asociación de buprenorfina con naloxona (cociente de dosis, 1:4) en los preparados sublinguales representa un factor sobreañadido de seguridad a considerar para proteger del uso inyectado.

El consumo habitual de benzodiazepinas entre los usuarios de buprenorfina es alto, y está presente en el

77-79% de las intoxicaciones letales relacionadas con buprenorfina en Francia⁸. Esta tasa es superior a la descrita para el consumo de benzodiazepinas en usuarios de metadona. Por ejemplo, se ha detectado el siguiente porcentaje de consumidores de benzodiazepinas: en el 43-55% de pacientes de un programa de mantenimiento con metadona en Israel¹⁰, en el 59% de las intoxicaciones fatales por metadona en Estados Unidos¹¹, en el 65% de usuarios habituales de metadona en Australia¹² y en el 54% de pacientes consumidores de metadona en Irlanda¹³. Complementariamente, un estudio de prescripciones entre usuarios de buprenorfina en Francia, ha mostrado un máximo del 58% de los usuarios más problemáticos como consumidores de benzodiazepinas hipnóticas y análogos¹⁴. Por tanto, la cuestión permanece abierta pero, dados los riesgos derivados del desvío hacia la vía intravenosa de los preparados de buprenorfina, la potencial letalidad de la asociación entre benzodiazepinas y buprenorfina debiera tenerse en mayor consideración que la existente en los programas de metadona⁴. El consumo de etanol también parece ser superior entre los usuarios de buprenorfina respecto a los de metadona^{4,15}.

Toxicidad hepática

No existe una evaluación rigurosa de otros efectos adversos asociados a la buprenorfina. En algunos casos con evidencia serológica previa de hepatitis B o C, se ha observado un incremento de las enzimas hepáticas tras el uso de buprenorfina². Un 38% de los sujetos incluidos en otro estudio⁶, presentó una elevación de transaminasas con buprenorfina, aunque más de la mitad de ellos ya presentaba valores elevados previamente a la exposición al fármaco. Se han descrito casos de hepatitis citolítica asociados a buprenorfina y toxicidad hepática en relación con el uso de la vía intravenosa para este fármaco¹⁶. Se recomienda una monitorización hepática en pacientes con hepatopatías o disfunción hepática. Además, la buprenorfina debe evitarse en casos de insuficiencia hepática grave.

Toxicidad cardíaca

En algunos ensayos clínicos realizados con buprenorfina, se han publicado los resultados de monitorización de conducción cardíaca. No se han observado alteraciones cardíacas, lo que representa una ventaja

respecto a la metadona. Diferentes estudios han mostrado la prolongación del intervalo QTc inducido por metadona, lo que podría representar un riesgo para arritmias del tipo *torsade de pointes*, al igual que se describiera para LAAM¹⁷⁻¹⁹.

Efectos sobre el neonato y empleo durante el embarazo

En la actualidad, existen datos publicados de seguimiento de varios cientos de recién nacidos vivos de madres en tratamiento con buprenorfina por adicción a opiáceos, sin que existan aparentes efectos adversos fetales a excepción de un síndrome de abstinencia neonatal. Los estudios existentes en madres adictas demuestran que la buprenorfina administrada durante la gestación no produce complicaciones maternas, ni fetales y los neonatos casi siempre presentan medidas normales de salud²⁰⁻²². Similarmente, el empleo de buprenorfina a dosis analgésicas en pacientes nunca se ha asociado a efectos teratogénicos. No obstante, dado que los trabajos realizados hasta ahora (abiertos, no comparativos y con muestras muy pequeñas) no permiten extraer conclusiones definitivas en este aspecto, se sigue recomendando como precaución el paso a metadona en caso de embarazo y, en algunos casos, el uso de metadona en toda mujer en edad fértil.

La revisión de la bibliografía muestra, en series de casos muy descriptivas y sin controles adecuados, la presencia de un síndrome de abstinencia neonatal en recién nacidos de madres en tratamiento con buprenorfina, cuya intensidad es menor y cuyo patrón temporal es diferente a los observados en los casos de tratamiento con metadona²³.

Interacciones

La buprenorfina se metaboliza a través del citocromo P450 CYP3A4, lo que sugiere posibles interacciones metabólicas que llevarían a un incremento de las concentraciones plasmáticas del fármaco asociados al uso de algunos inhibidores de la recaptación de serotonina como fluvoxamina, de fármacos utilizados en el tratamiento del VIH y de antifúngicos imidazoles²⁴. Desde esta perspectiva, la buprenorfina no representa una ventaja respecto a la metadona.

Conclusiones y recomendaciones

La buprenorfina podría ser un fármaco seguro en el tratamiento de la dependencia a opiáceos, dado que el riesgo de depresión respiratoria es comparativamente menor que el de la metadona y otros opiáceos. Sin embargo, la forma de presentación que permite el desvío hacia el consumo por vía intravenosa y la posible mayor demanda de benzodiacepinas, establecen limitaciones prácticas a este factor de seguridad. Debe evitarse la buprenorfina en situaciones de hepatopatías graves. No existe excesiva información acerca de otros posibles efectos adversos; las interacciones farmacológicas parecen guardar similitud con las de la metadona, y su seguridad en embarazo no está totalmente establecida. La buprenorfina podría resultar una alternativa a la metadona en situaciones de prolongación del intervalo QTc.

En resumen, la buprenorfina representa una alternativa terapéutica que podría beneficiar a determinados pacientes dependientes de opiáceos. Sin embargo, considerada en sus formas actuales de presentación y dispensación, la buprenorfina no constituye una alternativa novedosa que aporte más seguridad global que la actualmente establecida para la metadona.

Bibliografía

1. Chapleo CB, Crossley DI. Terapias de buprenorfina para el tratamiento de la dependencia a opiáceos (Subutex® y Subuxone®). *Trastornos Adictivos*. 2003;5:320-8.
2. Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S, Williford WO, Chiang CN, Jones K, et al. Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. *New Engl J Med*. 2003;349:949-58.
3. Davids E, Gastpar M. Buprenorphine in the treatment of opioid dependence. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2004;14:209-16.
4. 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.
5. Johnson RE, Chutuape MA, Strain EC, Walhs SL, Stitzer ML, Bigelow GE. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. *New Engl J Med*. 2000;343:1290-7.

6. 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.
7. Walsh SL, Eissenberg T. The clinical pharmacology of buprenorphine: extrapolating from the laboratory to the clinic. *Drug Alcohol Depend.* 2003;70:S13-27.
8. Kintz P. Deaths involving buprenorphine: a compendium of French cases. *Forensic Sci Int.* 2001;121:65-9.
9. Boyd J, Randell T, Luurila H, Kuisma M. Serious overdoses involving buprenorphine in Helsinki. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003;47:1031-3.
10. Bleich A, Gelkopf M, Weizman T, Adelson M. Benzodiazepine abuse in a methadone maintenance treatment clinic in Israel: characteristics and a pharmacotherapeutic approach. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 2002;39:104-12.
11. Mikolaneck I, Robinson CA Jr, Davis GG. A review of methadone deaths in Jefferson County, Alabama. *Am J Forensic Med Pathol.* 2002;23:299-304.
12. Ross J, Darke S. The nature of benzodiazepine dependence among heroin users in Sidney, Australia. *Addiction.* 2000;95:1785-93.
13. Rooney S, Kelly G, Bamford L, Sloan D, O'Connor JJ. Co-abuse of opiates and benzodiazepines. *Ir J Med Sci.* 1999;168:36-41.
14. Lapeyre-Mestre M, Llaou ME, Gony M, Navel AM, Bez J, Grau M, et al. Opiate maintenance with buprenorphine in ambulatory care: a 24-week follow-up study of new users. *Drug Alcohol Depend.* 2003;72:297-303.
15. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. Buprenorphine versus methadone in the treatment of opioid-dependent cocaine users. *Psychopharmacology.* 1994;116:401-16.
16. Auriacombe M, Daulouède JP, Tignol J. Experiencia con buprenorfina en Francia. *Trastornos Adictivos.* 2003;5:309-19.
17. Krantz MJ, Lewkowicz L, Hays H, Woodroffe MA, Robertson AD, Mehler PS. Torsade de pointes associated with very-high-dose methadone. *Ann Intern Med.* 2002;137:501-4.
18. Gil M, Sala M, Anguera I, Chapinal O, Cervantes M, Guma JR, et al. QT prolongation and Torsades de Pointes in patients infected with human immunodeficiency virus and treatment with methadone. *Am J Cardiol.* 2003;92:995-7.
19. Martell BA, Ray B, Gourevitch MN. The impact of methadone induction on cardiac conduction in opiate users. *Ann Int Med.* 2003;139:154-5.
20. Fischer G, Johnson RE, Eder H, Jagsch R, Peternell A, Weninger M, et al. Treatment of opioid-dependent pregnant women with buprenorphine. *Addiction.* 2000;95:239-44.
21. 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.
22. Schindler SD, Eder H, Ortner R, Rohrmeister K, Langer M, Fischer G. Neonatal outcome following buprenorphine maintenance during conception and throughout pregnancy. *Addiction.* 2003;98:103-10.
23. Johnson RE, Jones HE, Fischer G. Use of buprenorphine in pregnancy: patient management and effects on the neonate. *Drug Alcohol Depend.* 2003;70:S87-101.
24. Jones HE. Practical considerations for the clinical use of buprenorphine. *NIDA Science & Practice Perspectives.* 2004;2:4-20.