

REVISIÓN

Eficacia y manejo clínico de la buprenorfina

C. RONCERO^{a,b}, N. SÁEZ-FRANCÀS^b, X. CASTELLS^b Y M. CASAS^c

^aCentro de Atención y Seguimiento de Drogodependencias Vall d'Hebron. Profesor Asociado de Psiquiatría. Universidad Autónoma de Barcelona. España.

^bServicio de Psiquiatría. Hospital Universitario Vall d'Hebron. Barcelona. España.

^cCatedrático de Psiquiatría. Universidad Autónoma de Barcelona. España.

RESUMEN. Objetivo. Describir la eficacia clínica de la buprenorfina en el tratamiento de los pacientes dependientes de opiáceos, junto a otros aspectos relevantes de su manejo clínico.

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 y otros fármacos. También se exponen algunos estudios que desarrollan otros aspectos del uso y manejo clínico de la buprenorfina.

Resultados. La buprenorfina es un fármaco opiáceo que ha demostrado su eficacia frente a placebo y otros tratamientos (metadona, levo-alfa acetilmefadol [LAAM], morfina y heroína) en el manejo de pacientes dependientes de opiáceos. Es un fármaco seguro y bien tolerado que permite una posología ajustable a las necesidades del paciente, hechos que facilitan el acceso al tratamiento y su seguimiento.

Conclusiones. La buprenorfina es eficaz en el tratamiento de pacientes dependientes de opiáceos tanto en programas de mantenimiento como de desintoxicación, siendo especialmente útil en enfermos con trastornos afectivos concomitantes.

PALABRAS CLAVE: buprenorfina, dependencia a opiáceos, eficacia, utilidad clínica.

Efficacy and clinical management of buprenorphine

ABSTRACT. Objectives. To describe both, the clinical efficacy of buprenorphine in the maintenance treatment of opioid dependence and the most relevant aspects of the clinical use.

Material and methods. This review describes the most relevant studies that have evaluated the efficacy of buprenorphine as maintenance treatment of opioid dependence, compared to placebo and other opiate treatments. Other indication for which buprenorphine has been studied are described.

Results. Buprenorphine is an opiate that has demonstrated efficacy in the maintenance treatment of opiate dependent patients when compared to placebo as well as to other opiate treatments (methadone, L-alpha-acetyl-methadol [LAAM], morphine and heroin). Buprenorphine is a safe and well tolerated drug and can be used as fixed or flexible doses, which means that is easy to start the treatment and carry on it.

Conclusions. Buprenorphine is effective in the treatment of opiate addiction, in maintenance or detoxification programs, specially in patients with affective disorders comorbidity.

KEY WORDS: buprenorphine, opiate dependence, efficacy, clinical utility.

Correspondencia:

C. RONCERO ALONSO
Servicio de Psiquiatría.
Escuela de Enfermería, 5.ª planta.
Hospital Universitario Vall d'Hebron.
Paseo Vall d'Hebron, 119-129.
08035 Barcelona. España.
Correo electrónico: croncero@vhebron.net

Recibido: 29-01-2008

Aceptado para su publicación: 09-03-2008

Introducción

El fenómeno de la recaída y el reinicio del consumo es muy frecuente en los pacientes dependientes. A pesar de ser correctamente desintoxicados, el 80% de los pacientes recaen durante el primer año¹.

Se ha propuesto la realización de programas de mantenimiento con fármacos opiáceos en los dependientes de opiáceos que recaen repetidamente o en los que no es realista plantear la abstinencia de sustancias opiáceas². Durante mucho tiempo la metadona era la única opción de tratamiento, sin embargo 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^{1,2}.

Actualmente existe mucha evidencia de que los programas de mantenimiento reducen el consumo de opioides y la morbilidad de estos pacientes. El hecho de que mejore su situación social también se asocia a un menor número de crímenes relacionados con las drogas y a una menor transmisión del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Sin embargo, no debe olvidarse que los tratamientos de mantenimiento con opiáceos, incluyendo la buprenorfina, no son tratamientos curativos de la dependencia, y que por lo tanto son más efectivos si el fármaco se administra como un componente más de un programa completo de tratamiento que incluya una intervención biopsico-social eficaz².

La buprenorfina es un opiáceo semisintético derivado de la tebaína, sintetizado en 1968 para el tratamiento del dolor², clasificada en el grupo de las oripavinas. Tiene una estructura hexacíclica que la diferencia de los opioides naturales como la morfina o la codeína, o de los derivados semisintéticos como la heroína, cuya estructura es pentacíclica. Desde el punto de vista farmacodinámico se distinguen varios tipos de opioides. Se denominan opioides agonistas puros aquellos fármacos que estimulan los receptores opioides, preferentemente el μ , como son la morfina, la heroína o la metadona. Son agonistas-antagonistas aquellos opioides agonistas sobre el receptor κ y agonistas parciales o antagonistas frente al μ ; siendo el representante principal la pentazocina. Los opioides agonistas parciales son aquellos con actividad agonista sobre el receptor μ pero cuya actividad es inferior a la de los agonistas puros, siendo el fármaco más importante de este grupo la buprenorfina. Finalmente, se denomina opioides antagonistas puros a aquellos fármacos con afinidad por los receptores opioides, principalmente sobre el μ , pero que carecen de actividad intrínseca; sus representantes principales son la naloxona y la naltrexona.

Todos estos fármacos tienen diferencias en la constante de afinidad. La buprenorfina tiene una elevada afinidad por los receptores opioides, lo que condiciona su utilidad clínica (tabla 1). La buprenorfina es un fármaco que actúa como agonista parcial del receptor μ y

Tabla 1. Constante de afinidad de fármacos opioides sobre los receptores μ , κ y δ

Fármaco	Receptor μ	Receptor κ	Receptor δ
Metadona	4,2	15	1.628
Pentazocina	7,0	106	22,2
Buprenorfina	0,6	1,3	2,0
Naloxona	1,8	27	17,2

como antagonista del receptor κ . Como es un agonista parcial, cuando se administra en monoterapia tiene acciones agonistas, pero cuando se administra concomitantemente con un agonista puro puede comportarse como un antagonista. Dado que la buprenorfina tiene una fijación a los receptores muy intensa, su acción es duradera y por lo tanto su supresión conlleva una abstinencia de aparición tardía y de intensidad menor a la de los agonistas puros. Sin embargo, en caso de intoxicación, sus efectos son más difíciles de contrarrestar con la administración de naloxona que cuando se producen intoxicaciones por metadona o heroína.

La buprenorfina tiene una baja biodisponibilidad por vía oral (16%) debido a su elevado metabolismo hepático de primer paso, pero aumenta por vía sublingual (60%) o por vía transdérmica (tabla 2). Su eliminación se produce mayoritariamente (70-90%) de forma inalterada por la bilis y heces, así como por vía renal tras su glucuronoconjugación. La buprenorfina se metaboliza parcialmente a norbuprenorfina mediante una reacción de desalquilación realizada por el CYP3A4.

Presenta pocas interacciones farmacológicas y sólo hay que destacar las que se pueden producir con benzodiazepinas cuyo origen parece farmacodinámico, aunque no puede descartarse que se trate de una interacción farmacocinética por inhibición del CYP3A4. Su elevada seguridad ante probables interacciones farmacológicas es la principal ventaja farmacocinética de la buprenorfina respecto a la metadona. Todas estas ca-

Tabla 2. Características farmacocinéticas de los fármacos opioides por vía oral

Fármaco	Vía	Bd (%)	t _{máx} (h)	t _{1/2} (h)
Morfina	PO	15-64	1,5-3	2,5-3
Metadona	PO	90	1-5	18-47
Pentazocina	PO	40	1-3	2-3
Buprenorfina	SL	60	3	3-44

Bd: biodisponibilidad; h: horas; PO: vía oral; SL: vía sublingual; t_{máx}: tiempo en alcanzar la concentración plasmática máxima tras su administración; t_{1/2}: tiempo de semivida.

racterísticas han impulsado el estudio de su uso en los programas de mantenimiento².

Estudios sobre la eficacia de 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 placebo³⁻¹⁰ como comparada con otros fármacos opiáceos¹¹⁻²² (tablas 3 y 4).

Comparación de la utilidad de la buprenorfina frente a placebo

En 1998 Ling et al⁸ desarrollaron 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 consumo⁸.

Los resultados de los distintos estudios son congruentes³⁻⁷, lo que ha sido destacado por Mattick et al⁹ en una amplia revisión en la que se concluye que la buprenorfina es estadísticamente superior al placebo en la retención al tratamiento tanto a dosis bajas, altas o muy altas, sin embargo en la supresión del uso de opiáceos sólo es superior al placebo si se usan dosis altas o muy altas¹⁰.

Comparación de la utilidad de la buprenorfina frente a metadona

De los estudios reseñados en la tabla 3 se puede concluir que la dosis de buprenorfina tiene un impacto en la retención al tratamiento. Los estudios que comparan las distintas dosis señalan que la de 16 mg se asocia tanto a una mayor retención como a un menor uso de opiáceos^{8,11,13,15}. 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^{8,23}.

Tras comparar la utilidad de los agonistas opiáceos, se conoce que una 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/día²⁴. Cuando se utilizan dosis de metadona de 60 mg/día y de buprenorfina de 8 mg/día se han presentado resultados contradictorios. Johnson et al concluyen que la buprenorfina es más eficaz que la metadona¹¹. En otros estudios se indica lo contrario^{13,17}. Se ha demostrado la superioridad de la eficacia de la buprenorfina a dosis de 12 mg frente a dosis bajas de metadona (20 mg)¹⁵. 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 pacientes²¹. Como conclusión de los diferentes estudios se puede afirmar que la eficacia de la buprenorfina tiene relación con la dosis utilizada.

Se han sugerido diferentes explicaciones al hecho de que algunos autores encuentren diferencias en la retención al tratamiento. Una inducción lenta o con dosis

Tabla 3. Estudios que comparan la buprenorfina frente a placebo

Autor, año	Dosis	n	Conclusiones
Johnson et al ³ , 1995	Buprenorfina: 2-8 mg/día Placebo	150	La buprenorfina es más eficaz que el placebo
Krook et al ⁴ , 2002	Buprenorfina: 16 mg/día Placebo	106	La buprenorfina disminuye el consumo de opiáceos y otras drogas, mejora el bienestar y la satisfacción del paciente
Fudala et al ⁵ , 2003	Buprenorfina: 16 mg/día Buprenorfina: 16 mg/día + naloxona 4 mg/día Placebo	326	El porcentaje de uronálisis negativos a opiáceos fue entre 3 y 4 veces superior en los grupos con sustancia activa
Kakko et al ⁶ , 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 ⁷ , 2005	Inyección subcutánea con 58 mg de buprenorfina depot Placebo	15	La buprenorfina disminuye más los síntomas de abstinencia que el placebo por lo que los pacientes precisan menos medicación adicional

Tabla 4. Estudios experimentales que comparan la buprenorfina con la metadona

Autor, año	n	Fármaco	Dosis (mg)	Retención (%)	Uso de opiáceos (%)
Johnson et al ¹¹ , 1992	162	Metadona	20	20	71
		Metadona	60	32	56
		Buprenorfina	8	42	47
Kosten et al ¹² , 1993	140	Metadona	35	82	51
		Metadona	65	63	52
		Buprenorfina	2	54	27
		Buprenorfina	6	39	24
Strain et al ¹³ , 1994	164	Metadona	50	56	48
		Buprenorfina	8	56	55
Ling et al ¹⁴ , 1996	225	Metadona	30	45	32
		Metadona	80	68	21
		Buprenorfina	8	47	32
Schottenfeld et al ¹⁵ , 1997	116	Metadona	20	47	72
		Metadona	65	64	45
		Buprenorfina	4	35	77
		Buprenorfina	12	55	58
Uehlinger et al ¹⁶ , 1998	58	Metadona	60-120	90	59
		Buprenorfina	8-16	56	62
Pani et al ¹⁷ , 2000	72	Metadona	60		35
		Buprenorfina	8		40
Amass et al ¹⁸ , 2000	162	Buprenorfina+naloxona	8:02	34	36
		Buprenorfina+naloxona	6:04	Incluye los dos grupos	36
		Metadona	45		64
		Metadona	90		48
Johnson et al ¹⁹ , 2000	220	Metadona	20	20	92
		Metadona	60-100	73	70
		Buprenorfina (3 veces semana)	16-32	58	74
		LAAM (3 veces semana)	75-115	53	64
Ahmadi et al ²⁰ , 2003	164	Metadona	30	61	
		Buprenorfina	1	29	
		Buprenorfina	3	46	
		Buprenorfina	8	68	
Mattick et al ²¹ , 2003	405	Metadona	Máximo 150	59	51
		Buprenorfina	Máximo 32	50	49
Kristensen et al ²² , 2005	50	Metadona	80-160	85	20
		Buprenorfina	16	36	24

bajas de buprenorfina está relacionada con una menor retención^{4,6}. Así, se considera que es eficaz y seguro realizar una inducción rápida utilizando entre 12 y 16 mg. Otros motivos que podrían explicar las diferentes tasas de retención serían una baja absorción de la buprenorfina sublingual como consecuencia de un mal uso de las pastillas, o por la variabilidad interindividual en la biodisponibilidad del fármaco. También por la preferencia que muestran algunos pacientes por el efecto de un agonista completo o la relativa facilidad

para dejar la buprenorfina dados los pocos síntomas de abstinencia que esto provoca²⁵.

Hay múltiples estudios observacionales que relacionan la buprenorfina con la metadona, entre los que se podría destacar el realizado por Gerra et al publicado en el 2004²⁶ que incluía 154 pacientes. Se concluyó 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 κ , 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 opioides²⁶. Previamente, en 2003, Giacomuzzi et al²⁷ 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 mantenimiento²⁷.

Comparación de la eficacia de la buprenorfina frente a otros fármacos opiáceos

Existen estudios que han comparado la utilidad de la buprenorfina en relación a otros fármacos opiáceos, como son la morfina de liberación retardada, el LAAM, e incluso la propia heroína.

La morfina de liberación retardada administrada por vía oral se utiliza actualmente, especialmente en Austria, para tratamiento de mantenimiento de opiáceos. Giacomuzzi e Ivonne²⁸ han publicado datos preliminares de un estudio experimental en el que se comparan 14 pacientes en tratamiento con morfina de liberación retardada por 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 morfina²⁸.

En relación al LAAM, se ha comparado la eficacia del tratamiento con buprenorfina y este fármaco en 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 a 115 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 tratamiento¹⁹.

En relación a la heroína, Ferri et al²⁹, en una revisión de los trabajos publicados en los que se compara la administración de heroína sola o combinada con me-

tadona frente a la administración de otros tratamientos de mantenimiento, afirman que en la actualidad no existen conclusiones definitivas. Los estudios que consideran que la heroína sería mejor se han realizado en pacientes en los que el tratamiento con metadona había fracasado previamente²⁹.

Otros usos de la buprenorfina

La buprenorfina también se ha utilizado para el tratamiento de desintoxicación de opiáceos³⁰. Existen múltiples estudios que la comparan con la clonidina y la mayoría concluye que la buprenorfina se asocia a menor número de efectos adversos y mayor número de pacientes que completan el tratamiento^{31,32}. Otros autores han analizado si existen diferencias entre la buprenorfina y la metadona a dosis decrecientes. En general concluyen 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 rápidamente³³⁻³⁵.

Durante los últimos años ha aumentado el número de dependientes de opiáceos que también consumen o tienen dependencia de otras drogas. Esto produce un síndrome de abstinencia más complicado, por lo que se están investigando nuevas estrategias para el tratamiento de desintoxicación. Recientemente Seifert et al³⁶ 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 carbamacepina³⁶.

Se han desarrollado varios trabajos comparando la buprenorfina con la metadona en poblaciones dependientes de opiáceos y cocaína. Inicialmente se había propuesto que la buprenorfina reduciría el consumo de cocaína en esta población. Montoya et al³⁷ 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; el efecto sobre la cocaína se mostró independiente del presentado sobre los opiáceos³⁷. Sin embargo, los estudios a este respecto son contradictorios. Schottenfeld et al³⁸ 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 largos³⁸. Montoya et al³⁹ evalúan la influencia de la psicoterapia en el tratamiento de los pacientes con buprenorfina, y concluyen 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 16 mg/día que si era menor³⁹. También se ha sugerido que la asociación de desipramina disminuiría la tasa de pacientes que usan opiáceos o cocaína durante el tratamiento⁴⁰.

La eficacia de la buprenorfina en el tratamiento de la depresión ya fue sugerida en 1983 cuando Emrich et al⁴¹, en un trabajo experimental y doble ciego, constataron un claro efecto antidepressivo de este fármaco en los pacientes con depresión endógena⁴¹. Posteriormente, en 1990, Kosten et al señalaron que los síntomas depresivos disminuían significativamente en el grupo de pacientes adictos a la heroína con diagnóstico de depresión que fueron tratados con buprenorfina⁴². En 1995 Bodkin et al⁴³ estudiaron la buprenorfina como antidepressivo en pacientes no adictos y demostraron una mejora significativa tanto de los síntomas objetivos como subjetivos de depresión⁴³. Estos resultados son congruentes con otros estudios, como el ya mencionado de Gerra et al²⁶. Incluso se ha llegado a postular que la mayor retención al tratamiento con buprenorfina que muestran en algunos estudios las mujeres con consumo abusivo de benzodiazepinas respecto a los varones podría ser debida a la coexistencia de una depresión, que frecuentemente es comórbida con la dependencia a estos fármacos⁴⁴. Se ha descrito efecto sobre la disforia, el negativismo y la ansiedad, que se ha relacionado con la acción antagonista sobre los receptores opiáceos⁴⁵. Recientemente Gerra et al²⁶, tomando como base un estudio no experimental de carácter retrospectivo, han llegado a sugerir que la presencia de síntomas depresivos sería un factor pronóstico más importante que la dosis de buprenorfina^{26,45}. Sin embargo, Dean et al en el 2004⁴⁶ publicaron un estudio que indicaba que los síntomas depresivos mejoraban tanto en los pacientes tratados con buprenorfina como con metadona, sin encontrar un beneficio diferente entre ambos tratamientos⁴⁶.

En otro sentido también existe algún estudio que analiza el uso de la buprenorfina como coadyuvante en el tratamiento de la esquizofrenia, señalando un posible efecto antipsicótico⁴⁷.

El uso de la buprenorfina como analgésico se conoce desde que fue sintetizada la molécula y es utilizada desde entonces como tratamiento del dolor moderado y severo de diferentes etiologías. Se ha propuesto que, debido a su farmacodinamia, posee efectos analgési-

cos más duraderos que otros agonistas puros del receptor μ , lo que permite incluso tratar a pacientes con dolor crónico que sean refractarios al tratamiento con otros opiáceos agonistas puros^{48,49}.

Manejo clínico de la buprenorfina

La buprenorfina presenta características clínicas específicas que condicionan el recurso sanitario donde se puede administrar^{49,50}, la posología de administración⁵¹⁻⁵⁴ y el uso en poblaciones especiales como son las mujeres embarazadas⁵⁵.

En relación al recurso terapéutico donde puede ser administrada, se ha evaluado la prescripción y el manejo por profesionales de Atención Primaria. Se ha planteado que este fármaco puede ser prescrito por dichos profesionales⁴⁹. Así, la 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, lo que disminuye el riesgo de infección por virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) y hepatitis C. Sin embargo, en algunos estudios se ha constatado 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 más frecuentemente varones, con trabajo activo, historia de consumo más corta y menor uso de drogas por vía parenteral⁵⁰.

Muchos estudios han evaluado diferentes pautas de tratamiento con buprenorfina. Pérez de los Cobos et al⁵¹ compararon la eficacia de una dosis diaria de buprenorfina con la administración de 8 mg de la misma tres veces a la semana; concluyeron que la retención al tratamiento era similar entre los dos grupos y que el grupo tratado tres veces por semana mostraba una mayor proporción de uroanálisis positivos. Sin embargo Schottenfeld et al⁵², 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 et al⁵³ compararon pacientes en tratamiento diario con otro grupo que lo recibe tres veces por semana (doble dosis de mantenimiento el lunes y el 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 encontraron 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 los resultados son diferentes en función del sexo ya que 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. También se describe que cuanto mayor es el número de años de consumo mejor es la respuesta con la pauta de tratamiento de tres veces semanales.

Se ha estudiado la forma de administración por distintas vías. En enero de 2004 se publicó el primer trabajo realizado en humanos en el que se estudiaba el uso de una inyección de 58 mg de buprenorfina depot en 5 pacientes dependientes. Se concluyó que esta posología podría ser adecuada tanto para la desintoxicación como para el tratamiento de mantenimiento⁵⁴. La buprenorfina puede ser administrada en pastillas o en forma líquida, sin embargo, cuando se administra en pastillas, la dosis utilizada debe ser entre un 15 y un 45% mayor que en la posología líquida para obtener picos plasmáticos y concentraciones medias durante 24 horas comparables. Las dosis de mantenimiento deben individualizarse en cada paciente en función de la respuesta clínica, dada la gran variabilidad de concentraciones plasmáticas alcanzadas. La administración en pastillas se asocia a una mayor variabilidad en las concentraciones plasmáticas, lo que obligaría a una mayor personalización del tratamiento que con la administración líquida⁵⁵.

También se han desarrollado parches transdérmicos, los cuales mejoran la adherencia y disminuyen el potencial de abuso con un buen control de la sintomatología de abstinencia durante la desintoxicación⁵⁶.

En el abordaje de la dependencia de opiáceos en las mujeres embarazadas, el único tratamiento autorizado es la metadona. Sin embargo, con este fármaco se observa frecuentemente síndrome de abstinencia en el neonato, hecho que requiere intervención médica. No hay muchos estudios que comparen el efecto sobre el recién nacido de las diferentes alternativas de tratamiento. Jones et al⁵⁷ han publicado el primer estudio aleatorizado y doble ciego que compara el síndrome de abstinencia en los hijos de madres tratadas con metadona con las tratadas con buprenorfina. Se concluye que no hay diferencias estadísticamente significativas en cuanto al porcentaje de neonatos que presenta síndrome de abstinencia, pero que este síndrome requiere menos tratamiento y días de hospitalización en el grupo que ha recibido buprenorfina⁵⁷. No se debe olvidar que la buprenorfina, al igual que la metadona, se secreta

con la leche materna. Actualmente el uso de buprenorfina no está aprobado durante la lactancia, aunque comienzan a publicarse estudios clínicos controlados sobre el uso de buprenorfina en pacientes dependientes de opiáceos embarazadas⁵⁷.

Otros aspectos fundamentales en el manejo de buprenorfina son los relacionados con la seguridad de este fármaco y sus interacciones farmacológicas. La seguridad de la buprenorfina ha sido demostrada en numerosos estudios clínicos. En un trabajo diseñado para investigar sus efectos adversos, se concluyó que los más prevalentes eran la sedación y el estreñimiento⁵⁸. Otros efectos adversos detectados son mareos, vértigo, cefalea, parestesias, hipotensión leve, vómitos, fatiga, depresión y euforia. Sin embargo los efectos adversos de la buprenorfina son menos frecuentes y de menor intensidad que los de otros agonistas opiáceos puros, incluso cuando se administra por vía endovenosa⁵⁹.

Este fármaco puede causar depresión respiratoria que no es revertida totalmente con naloxona. Por este motivo no debe ser utilizada en pacientes con insuficiencia respiratoria. También está contraindicada si hay insuficiencia hepática, intoxicación alcohólica aguda, *delirium tremens*, hipocaliemia o tratamiento con inhibidores de la monoaminoxidasa y antiarrítmicos de clase I y III.

Existe evidencia clínica de que el LAAM y la metadona, al prolongar el intervalo QT, pueden producir *torsades de pointes*, que es una arritmia ventricular potencialmente mortal. Por este motivo el LAAM fue retirado del mercado español⁶⁰. No se ha descrito este efecto adverso con la buprenorfina e incluso Krantz et al⁶¹ han descrito el caso de un paciente que siendo tratado con altas dosis de metadona presentó esta arritmia, la cual revirtió al cambiar la metadona por buprenorfina.

Existen algunas diferencias en las interacciones farmacológicas de la buprenorfina cuando se compara con las que presenta la metadona (tabla 5). En general se considera que la buprenorfina tiene pocas interacciones y cuando las presenta suelen conllevar un aumento de sus efectos debido a una disminución en su metabolismo, lo cual puede remediarse disminuyendo la dosis administrada de buprenorfina²³.

Estudios realizados en Francia han indicado que las intoxicaciones por buprenorfina casi siempre se asocian con el consumo de otros tóxicos. En el 2002 Kintz et al⁶² informaron de 13 fallecimientos por buprenorfina endovenosa combinada con fármacos psicotrópicos.

Obadia et al⁶³ describieron en 2001 que un 70,5% de los pacientes en un programa de mantenimiento con buprenorfina había utilizado el fármaco por vía endo-

venosa durante los últimos seis meses. Por ello se han desarrollado nuevas presentaciones que asocian buprenorfina con naloxona, con lo que se minimiza el abuso por vía parenteral^{20,63}. Sin embargo el uso de buprenorfina es más seguro que el de otros opiáceos. Al cuantificar el número de muertes por sobredosis, en Francia, se evidenció que el descenso de estas coincidía con el inicio de la utilización de buprenorfina. Se registraron 454 defunciones en 1993 y 120 en 1999⁶⁴. Se estima que la mortalidad por sobredosis en los pacientes tratados con metadona es 10 veces superior que la que presentan los tratados con buprenorfina^{64,65}.

Se ha hipotetizado que los pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona presentan un empeoramiento de sus capacidades cognitivas. En este sentido, se ha comparado el efecto de la metadona con la buprenorfina. Soyka et al⁶⁶ han realizado un estudio aleatorizado, con el que 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.

Finalmente, otro aspecto importante y relevante, aunque existen pocos estudios que lo analicen, es la repercusión farmacoeconómica. Como señalan Álvarez et al⁶⁷, la mayoría de ellos son del tipo análisis de costes y de estimación de su impacto económico. También existen algunos trabajos de coste-beneficio que señalan para el tratamiento con buprenorfina lo que es una generalidad para todas las modalidades de tratamiento de drogodependencias: tratar es más barato que no tratar y el coste del tratamiento se compensa por el ahorro en el uso de servicios sanitarios posteriormente. Son pocos los estudios de coste-efectividad. Doran et al⁶⁸ compararon el coste-efectividad de la buprenorfina con la metadona. Aunque aparentemente los resultados apuntaban a que el tratamiento con metadona era más

económico, estas diferencias no resultaron estadísticamente significativas. Harris et al⁶⁹ han evaluado este aspecto en Atención Primaria y tampoco han encontrado diferencias entre los dos tratamientos.

Situación actual

El interés científico y clínico sobre el tratamiento con buprenorfina ha aumentado durante los últimos años, por ello se han realizado múltiples ensayos clínicos y comienzan a desarrollarse metaanálisis y revisiones sistemáticas. La publicación de los estudios metaanalíticos sobre la utilidad y el manejo de buprenorfina se inició en el año 2000. En la tabla 6 se recogen los publicados hasta la fecha.

Es importante señalar que las conclusiones de los estudios internacionales no siempre son extrapolables a nuestro entorno político-sanitario, ya que el sistema asistencial es diferente. En algunas comunidades autónomas existen dos redes asistenciales que funcionan de forma paralela (recursos de salud mental general y red

Tabla 6. Metaanálisis

Autores	Última fecha de publicación
West SL et al ⁷⁰	2000
Barnett PG et al ⁷¹	2001
Iruín A et al ⁷²	2001
Farré M et al ⁷³	2002
Amato L et al ^{30,74}	2004
Gowing L et al ^{33,77}	2006
Sung S et al ⁷⁸	2006
Van den Brink W et al ⁷⁹	2006
Mattick RP et al ^{9,75,76}	2007

Tabla 5. Diferencias en las interacciones farmacológicas de la buprenorfina, comparada con las de metadona

Fármaco	Efecto de la buprenorfina	Efecto de la metadona
Alcohol	Aumenta. Puede ser mortal	Aumenta
Benzodiazepinas	Aumenta. Puede ser mortal	Aumenta. Puede ser fatal
Carbamacepina	No hay cambios	Disminuye
Desipramina	No hay cambios	Aumentan los niveles plasmáticos de desipramina
Fluvoxamina	Aumenta	Aumenta
Indinavir	Aumenta	Aumenta
Ketoconazol	Aumenta	No se toleran dosis altas de ketoconazol
Naltrexona	Riesgo de síndrome de abstinencia de opiáceos	Aumenta
Omeprazol	No hay cambios	Aumenta
Ritonavir	Aumenta	

de tratamiento de las drogodependencias). Además, en España la experiencia clínica con buprenorfina es limitada. Se han realizado proyectos piloto de tratamiento prolongado ambulatorio⁸⁰, ensayos aleatorizados sobre el manejo ambulatorio y estudios de la eficacia de distintas posologías⁵¹, ensayos sobre su utilidad en la retirada de metadona en unidades de desintoxicación hospitalaria con buprenorfina⁸¹ y, recientemente, estudios de inducción con este fármaco⁸².

Conclusiones

La buprenorfina es un agonista opiáceo que tiene la misma efectividad clínica que la metadona cuando se administra a dosis adecuadas. El efecto está directamente relacionado con la dosis administrada, por lo que debe ser suministrada a dosis medias-altas. En los estudios en los que se sugieren diferencias entre ambos fármacos, siempre se señala que la metadona sería más efectiva, especialmente en pacientes que necesitan dosis muy alta, y la buprenorfina sería más segura, con menos interacciones y posiblemente mejor tolerada en la desintoxicación de opiáceos.

De momento no existen unos criterios clínicos ni epidemiológicos definitivos⁴⁵ que indiquen en qué casos

sería más conveniente utilizar cada opción. En algunos países los dos medicamentos pueden ser administrados guiando la elección motivos de disponibilidad, conveniencia, coste y situaciones clínicas como la presencia de trastornos afectivos.

Es destacable la mayor seguridad respecto a otros fármacos opiáceos en cuanto al riesgo de abuso o sobredosis. Además, existen estudios con presentaciones que asocian buprenorfina con naloxona, lo que disminuye más el potencial de abuso, el uso por vías inadecuadas y la probabilidad de sobredosis. El menor riesgo de interacciones con otros fármacos es importante en estos pacientes, ya que frecuentemente están polimedicados con otros psicofármacos, medicamentos antiinfecciosos, etc.

La buprenorfina puede ser prescrita fácilmente, lo que probablemente mejorará el acceso al tratamiento de los pacientes con dependencia de opiáceos. La administración de buprenorfina en poblaciones especiales, como las mujeres embarazadas o en pacientes con patología dual, debe ser estudiada ya que existen estudios en los que se apunta su utilidad.

Los autores declaran que no existe conflicto de interés.

Bibliografía

1. Kreek MJ, LaForge KS, Butelman E. Pharmacotherapy of addictions. *Nat Rev Drug Discov.* 2002;1:710-26.
2. Roncero C, Casas M. Eficacia clínica de la buprenorfina. *Trastornos adictivos.* 2005;7:23-6.
3. 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.
4. 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.
5. 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.
6. 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.
7. 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.
8. 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.
9. 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.
10. Ling W, Wesson DR. Clinical efficacy of buprenorphine: comparisons to methadone and placebo. *Drug Alcohol Depend.* 2003;70(2 Suppl):S49-57.
11. Johnson RE, Jaffe JH, Fudala PJ. A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence. *JAMA.* 1992;267:2750-5.
12. Kosten TR, Schottenfeld R, Ziedonis D, Falcioni J. Buprenorphine versus methadone maintenance for opioid dependence. *J Nerv Ment Dis.* 1993;181:358-64.
13. 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.
14. 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.
15. 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.

16. 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;4:13-8.
17. 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.
18. Amass L, Kamien JB, Branstetter SA, Mikulich SK. A controlled comparison of the buprenorphine-naloxone tablet and methadone for opioid maintenance treatment interim results. En: Harvis LS, editor. *Problems of drug dependence. NIDA Research Monograph.* Washintong DC: US Government Printing Office; 2000.
19. 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.
20. Ahmadi J. Methadone versus buprenorphine maintenance for the treatment of heroin dependent outpatients. *J Subst Abuse Treat.* 2003;24:217-20.
21. 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.
22. 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.
23. Greenwald MK, Johanson CE, Schuster CR. Opioid reinforcement in heroin dependent volunteers during outpatient buprenorphine maintenance. *Drug Alcohol Depend.* 1999;56:191-203.
24. Simoens S, Matheson C, Bond C, Inkster K, Ludbrook A. The effectiveness of community maintenance with methadone or buprenorphine for treating opiate dependence. *Br J Gen Pract.* 2005;55:139-46.
25. 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;33:91-8.
26. Gerra G, Borella F, Zaimovic A, Moi G, Bussamdiri M, Bubici C, et al. Buprenorphine versus methadone for opioid dependence: predictor variables for treatment outcome. *Drug Alcohol Depend.* 2004;75:37-45.
27. 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.
28. Giacomuzzi S, Yvonne R. Driving impairment on buprenorphine and slow-release oral morphine in drug-dependent patients. *Forensic Sci Int.* 2005;152:323-4.
29. Ferri M, Davoli M, Perucci CA. Heroin maintenance for chronic heroin dependents. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(4):CD003410.
30. 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.
31. Marsh LA, Bickel WK, Badger GJ, Stothart 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.
32. 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;77:71-9.
33. Gowing L, Ali R, White J. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(2): CD002025.
34. Ebner R, Schreiber W, Zierer C. Buprenorphine or methadone for detoxification of young opioid addicts? *Psychiatr Prax.* 2004;31 Suppl 1:S108-10.
35. Seifert J, Metzner C, Paetzold W, Borsutzky 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.
36. Seifert J, Metzner C, Paetzold W, Borsutzky M, Ohlmeier M, Passie T, et al. Mood and affect during detoxification of opiate addicts: a comparison of buprenorphine versus methadone. *Addict Biol.* 2005;10:157-64.
37. 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.
38. Schottenfeld R, Chawarski M, Pakes JR, Pantalon M, Carroll K, Kosten TR. Methadone vs buprenorphine with contingency management or performance feedback for cocaine and opioid dependence. *Am J Psychiatry.* 2005;162:340-9.
39. 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;28:247-54.
40. 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.
41. Emrich HM, Vogt P, Herz A. Possible antidepressant effects of opioids: action of buprenorphine. *Ann N Y Acad Sci.* 1982;398:108-12.
42. Kosten TR, Morgan C, Kosten TA. Depressive symptoms during buprenorphine treatment of opioid abusers. *J Subst Abuse Treat.* 1990;7:51-4.
43. Bodkin JA, Zornberg GL, Lukas SE, Cole JO. Buprenorphine treatment of refractory depression. *J Clin Psychopharm.* 1995;15:49-57.
44. Schottenfeld RS, Pakes JR, Kosten TR. Prognostic factors in buprenorphine versus methadone maintained patients. *J Nerv Ment Dis.* 1998;186:35-43.
45. Gerra G, Leonardi C, D'Amore A, Strepparola G, Fagetti R, Assi C, et al. Buprenorphine treatment outcome in dually diagnosed heroin dependent patients: a retrospective study. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006;30:265-72.
46. Dean AJ, Bell J, Christie MJ, Mattick R. Depressive symptoms during buprenorphine versus methadone maintenance: findings from a randomised, controlled trial in opioid dependence. *Eur Psychiatry.* 2004;19:510-3.
47. Schmauss CL, Alexander MB, Yassousidis. Antipsychotic effect of buprenorphine in schizophrenia. *Am J Psychiatry.* 1987;144:1340-2.
48. Malinoff HL, Barkin RL, Wilson G. Sublingual buprenorphine is effective in the treatment of chronic pain syndrome. *Am J Ther.* 2005;12:379-84.
49. 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.

50. 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.
51. 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.
52. Schottenfeld RS, Pakes J, O'Connor P, Chewarski M, Oliveto A, Kosten TR. Thrice-weekly versus daily buprenorphine maintenance. *Biol Psychiatry.* 2000;47:1072-9.
53. 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.
54. 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.
55. Chawarski M, Moody DE, Pakes J, O'Connor P, Schottenfeld RS. Buprenorphine tablet versus liquid: A clinical trial comparing plasma levels, efficacy, and symptoms. *J Subst Abuse Treat.* 2005;29:307-12.
56. Lanier RK, Umbricht A, Harrison JA, Nuwayser ES, Bigelow GE. Evaluation of a transdermal buprenorphine formulation in opioid detoxification. *Addiction.* 2007;102:1648-56.
57. Jones HE, Johnson RE, Jasinski 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.
58. Lange WR, Fudala PJ, Johnson RE. Safety and side effects of buprenorphine in the clinical management of heroin addiction. *Drug Alcohol Depend.* 1990;26:19-28.
59. Umbricht A, Huestis MA, Cone EJ, Preston KL. Effects of high-dose intravenous buprenorphine in experienced opioid abusers. *J Clin Psychopharmacol.* 2004;24:479-87.
60. Casas M, Duro P, Roncero C. Drogodependencias no alcohólicas. En: Rodés J, Guardia J, editores. *Tratado de Medicina Interna*. 2.ª ed. Barcelona: Masson; 2004. p. 2158-70.
61. Krantz MJ, Garcia JA, Mehler PS. Effects of buprenorphine on cardiac repolarization in a patient with methadone-related torsade de pointes. *Pharmacotherapy.* 2005;25:611-4.
62. Kintz P. A new series of 13 buprenorphine-related deaths. *Clin Biochem* 2002;35:513-6.
63. Obadia Y, Perrin V, Feroni I, Vlahov D, Moatti JP. Injecting misuse of buprenorphine among French drug users. *Addiction.* 2001;96:267-72.
64. Auriacombe M, Fatséas M, Dubernet J, Daulouède JP, Tignol J. French field experience with buprenorphine. *Am J Psychiatry.* 2004;13 Suppl 1:S17-28.
65. Álvarez FJ. El coste del tratamiento con buprenorfina en los pacientes dependientes de opiáceos. Gastar 4 millones de euros o dejar que mueran 8 pacientes. *Conductas Adictivas.* 2004;4:1-2.
66. 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;25:490-3.
67. Álvarez FJ, González-Saiz 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.
68. Doran CM, Sanan M, Mattick RP, Ali R, White J, Bell J. Buprenorphine versus methadone maintenance: a cost-effectiveness analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2003;71:295-302.
69. Harris AH, Gospodarevskaya E, Ritter AJ. A randomised trial of the cost effectiveness of buprenorphine as an alternative in a primary care setting. *Pharmacoeconomics.* 2005;23:77-91.
70. West SL, O'Neal KK, Graham CW. A meta-analysis comparing the effectiveness of buprenorphine and methadone. *J Subst Abuse.* 2000;12:405-14.
71. Barnett PG, Rodgers JH, Bloch DA. A meta-analysis comparing buprenorphine to methadone for treatment of opiate dependence. *Addiction.* 2001;96:683-90.
72. Iruín A, Aizpuru I, Ruiz de Apodaka J, Zapirain E, Aizpuru A. Review of scientific evidence on alternatives to methadone in the psychopharmacologic treatment of opiate dependence. *Rev Esp Salud Publica.* 2001;75:207-19.
73. Farré M, Mas A, Torrens M, Moreno V, Camí J. Retention rate and illicit opioid use during methadone maintenance interventions: a meta-analysis. *Drug Alcohol Depend.* 2002;65:283-90.
74. Amato L, Minozzi S, Davoli M, Vecchi S, Ferri M, Mayet S. Psychosocial and pharmacological treatments versus pharmacological treatments for opioid detoxification. *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(4):CD005031.
75. Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2002;(4):CD002207. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2): CD002207.
76. Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD002207. Review. Update in: *Cochrane Database Syst Rev.* 2004;(3): CD002207.
77. 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;(2):CD002025.
78. Sung S, Conry JM. Role of buprenorphine in the management of heroin addiction. *Ann Pharmacother.* 2006;40:501-5.
79. Van den Brink W, Haasen C. Evidenced-based treatment of opioid-dependent patients. *Can J Psychiatry.* 2006;51:635-46.
80. Baño Rodrigo MD. Tratamiento de sustitución con buprenorfina (Subutex®): modelo de aplicación de una experiencia piloto en la Comunidad de Madrid. *Trastornos Adictivos.* 2003;5:303-8.
81. García Cabeza A, González Rodríguez A. Uso de buprenorfina en la desintoxicación del mantenimiento con metadona. *Trastornos Adictivos.* 2003;5:303-8.
82. 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;10:49-64.