

## PUESTA AL DÍA EN...

# La Buprenorfina

## *The Buprenorphine*

VALDERRAMA J. C.<sup>1</sup>, MARTÍNEZ-RAGA J.<sup>2</sup> y SANCHO A.<sup>3</sup>

<sup>1</sup>UCA Alicante. Area 16 y 18. Consellería de Sanitat y Consum. Generalitat Valenciana, Valencia.

<sup>2</sup>Maudsley Hospital. Londres. Reino Unido.

<sup>3</sup>UCA Alicante. Area 18. Consellería de Sanitat y Consum. Generalitat Valenciana, Valencia.

### Introducción

La buprenorfina fue descubierta<sup>1</sup> en 1968 y fue propuesta como medicación para el tratamiento de la dependencia de opiáceos<sup>2</sup> en 1978. La buprenorfina es un opiáceo semisintético derivado de la tebaína que presenta propiedades agonistas parciales y antagonistas opiáceas, y posee una potente acción analgésica al igual que otros agonistas opiáceos como la morfina. La buprenorfina presenta una alta afinidad tanto por los receptores opioides  $\mu$  como  $\kappa$ , mientras que presenta una menor afinidad por los receptores opioides  $\delta$ <sup>3,4</sup>. La alta afinidad de la buprenorfina por el receptor  $\mu$  parece explicar en parte la larga duración de los efectos analgésicos producidos por este fármaco<sup>5</sup>. Las propiedades antagonistas opiáceas de la buprenorfina son similares a las de la naltrexona.

Las propiedades agonistas y antagonistas de la buprenorfina están relacionadas con la dosis y vía de administración. Por vía subcutánea, una dosis de 1 mg de buprenorfina tiene una potente acción analgésica, mientras que dosis superiores a 1 mg disminuyen la actividad agonista opiácea y su acción antagonista se hace predominante. Si la administración es intramuscular, la actividad antagonista de la buprenorfina aparece a dosis superiores a 0,8 mg<sup>6</sup>.

### Farmacocinética

La buprenorfina presenta una buena absorción por las distintas vías de administración excepto por la vía oral. Por la vía intramuscular la absorción es rápida, alcanzándose la concentración plasmática máxima, aproximadamente, a los 5-10 minutos de su administración<sup>7</sup>. La absorción por vía sublingual es más lenta, lográndose las concentraciones plasmáticas máximas

a los 90-120 minutos tras la administración. Por vía oral la buprenorfina sufre una extensa glucoronidación en el intestino delgado, así como metabolización de primer paso hepático<sup>8,9</sup>. Este metabolismo de primer paso es evitado si el fármaco es administrado por vía sublingual.

La biodisponibilidad sistémica de la buprenorfina también depende de la vía de administración, de modo que es mayor tras su administración intraarterial e intravenosa, y algo menor por vía intramuscular, así como por vía sublingual<sup>10</sup>. Diferentes estudios han estimado que la biodisponibilidad tras la administración sublingual y oral de una dosis de 4 mg de buprenorfina es de 51,4% y 27,5%, respectivamente, y se alcanzan unas concentraciones plasmáticas máximas de 3,29 y 1,9 ng/ml, respectivamente<sup>11</sup>. Para maximizar la biodisponibilidad de la buprenorfina administrada por vía sublingual, ésta debe disolverse completamente.

La buprenorfina se distribuye ampliamente a múltiples tejidos, pudiendo detectarse niveles significativos del fármaco en cerebro, pulmones, corazón, hígado y riñones<sup>8</sup>. Se ha observado también que la buprenorfina atraviesa la barrera placentaria<sup>12</sup>. La metabolización del fármaco se produce principalmente a nivel hepático con una eliminación biliar de buprenorfina o sus metabolitos, y se excreta, fundamentalmente, por heces (70%), mientras que pequeñas cantidades aparecen en orina en forma conjugada<sup>2</sup>.

### Efectos adversos

Con dosis de hasta 32 mg/día hay una baja incidencia de efectos adversos clínicamente significativos, con un amplio margen de seguridad. Sus propiedades antagonistas parecen prevenir las sobredosis letales, incluso a dosis 10 veces superiores a la dosis terapéu-

tica analgésica. La sedación es el efecto secundario más frecuentemente asociado con la buprenorfina, particularmente en pacientes oncológicos, apareciendo en aproximadamente dos tercios de los pacientes<sup>13</sup>. Aproximadamente del 5% al 10% de los pacientes experimentan mareos y vértigos, mientras que un 1-5% sufren cefaleas; otros efectos adversos neuropsiquiátricos que se dan en menos del 1% de los pacientes son la aparición de euforia, fatiga, depresión, parestesias, trastornos psicóticos, alucinaciones, despersonalización, insomnio o desorientación<sup>6,14</sup>.

A nivel gastrointestinal, se ha descrito la aparición de náuseas en aproximadamente el 5-10% de los pacientes y la aparición de vómitos en el 1-5%. Otros efectos secundarios gastrointestinales que se dan en menos del 1% de los pacientes son la sequedad de boca, y el estreñimiento; siendo la aparición de diarrea más rara<sup>2</sup>. Entre los efectos secundarios de origen cardiovascular asociados con la toma de buprenorfina destaca la hipotensión leve, que aparece en el 1-5% de los pacientes; otros efectos adversos como ligera taquicardia o bradicardia son muchos más raros<sup>6,15</sup>. La aparición de depresión respiratoria inducida por la buprenorfina ocurre muy raramente y tan sólo con dosis muy elevadas, siendo antagonizada sólo parcialmente mediante la administración de naloxona o doxapram<sup>13,14</sup>. Se ha descrito una disminución en el número de hematíes, en la hemoglobina, el hematocrito y en la concentración de proteínas totales en pacientes en tratamiento prolongado con buprenorfina (1-2 meses), si bien estos efectos eran reversibles al discontinuar el tratamiento<sup>15</sup>. No se han descrito efectos embriotóxicos, teratogénicos, ni mutagénicos asociados con la buprenorfina<sup>6</sup>.

Se ha postulado que en el cese brusco de la administración de buprenorfina tras su consumo crónico sólo aparecerían unos síntomas leves de abstinencia (Mello et al, 1993). Sin embargo, diferentes estudios han descrito un síndrome de abstinencia y un potencial de abuso similar al de otras sustancias opiáceas<sup>17,18</sup>. Los síntomas de abstinencia asociados con la buprenorfina son máximos a los 3-5 días tras cesar su consumo y duran 8-10 días<sup>19</sup>.

### Manejo clínico de la buprenorfina

La buprenorfina puede ser utilizada tanto en la desintoxicación en pacientes con dependencia de opiáceos, como en programas de mantenimiento con agonistas opiáceos.

En el caso de que esté indicada la desintoxicación

se puede comenzar con una dosis equivalente de buprenorfina, se aconseja una dosis de 2 a 3 mg/día vía sublingual dado que ésta tiene un perfil agonista que contrarrestará el síndrome de abstinencia a opiáceos al ser sustituida; una vez sustituida habrá que ajustar la dosis y seguidamente se recomienda una administración prolongada, no inferior a un mes, debido al perfil antagonista que le capacita para producir una desensibilización de los receptores opioides. Finalmente se dejará de administrar la buprenorfina y se introducirán los antagonistas. Si bien el síndrome de abstinencia es sensiblemente menor que el que se produciría con cualquier agonista puro, deberá acompañarse de agonistas de los adrenoceptores  $\alpha_2$ .

Cuando esté indicado un mantenimiento con agonistas (buprenorfina) se debe comenzar con una dosis equivalente al consumo del agonista opiáceo puro a tratar. Seguidamente se deberá ajustar las dosis a las necesidades del paciente y por último, una vez encontrada la dosis idónea, se mantendrá con los pertinentes reajustes que sea conveniente realizar. Una de las principales ventajas del uso de este fármaco es que a dosis más bajas de 6 mg por vía sublingual tiene un efecto agonista puro, sin embargo, a dosis superiores a 8 mg por vía sublingual puede presentar efectos antagonistas, y desencadenar un síndrome de abstinencia, lo cual reduciría el riesgo de sobredosis y también la derivación al mercado negro. Si se pretende cambiar a un paciente de un programa de mantenimiento con metadona a un programa de mantenimiento con buprenorfina esto se puede realizar de forma inmediata, pasando de 20-30 mg/día de metadona a 4 mg/día de buprenorfina<sup>20</sup>. Los ensayos clínicos muestran que la dosis media de mantenimiento con buprenorfina es de 8 mg/día<sup>21</sup>, siendo necesario ajustar las dosis según las características de cada individuo con una dosis que oscile de 2 a 32 mg/día<sup>22,23</sup>. Estudios recientes muestran la posibilidad de ser administrada una vez al día, cada dos días o tres veces a la semana<sup>23,24</sup>. Se ha observado que son necesarias dosis superiores a 4 mg en el tratamiento de pacientes dependientes de opiáceos<sup>25</sup>. Los resultados de diferentes estudios sugieren que la dosis efectiva de mantenimiento en este grupo de pacientes oscila entre los 6 y los 12 mg/día, que son comparables con una dosis de metadona de 30-60 mg/día<sup>23,26</sup>. Con dosis superiores a los 12 mg, el grado de euforia no aumenta, pero la duración de los efectos es más prolongada<sup>23</sup>.

Los programas de mantenimiento con buprenorfina puede incrementar la adhesión al tratamiento de antiretrovirales en pacientes infectados por el VIH, siendo necesario, al igual que ocurre en otros programas de mantenimiento con agonistas, la intervención psicosocial<sup>27</sup>.

## Bibliografía

1. Schering-Plough Ltd. Subutex. Buprenorphine HCl. Product Monograph. Schering-Plough Ltd. Kent: wells medical limited, 1998.
2. Jasinski DR, Pevnick JS, Griffith JD. Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine: a potential agent for treating narcotic addiction. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:501-16.
3. Cowan A, Lewis JW, McFarlane IR. Agonist and antagonist properties of Buprenorphine, a new antinociceptive agent. *Br J Pharmacol* 1977;60:537-45.
4. Richards ML, Sadee W. Buprenorphine is an antagonist at the  $\kappa$ -opioid receptor. *Pharmaceutical Res* 1985;2:178-81.
5. Tyers MB. A classification of opiate receptors that mediate antinociception in animals. *Br J Pharmacol* 1980;69:503-12.
6. Lewis JW, Rance MJ, Sanger DJ. The pharmacology and abuse potential of buprenorphine: a new antagonist analgesic. En: Mello NK, ed. *Advances in substance abuse*. Greenwich, CT: JAI Press Inc 1983;3:103-54.
7. Walter DS, Intrurrisi CE. Absorption, distribution, metabolism and excretion of buprenorphine in animals and humans. En: Cowan A, Lewis JW, eds. *Buprenorphine: combatting drug abuse with a unique opioid*. Wiley-Lisws; 1995:113-35.
8. Bullingham RES, McQuay HJ, Moore A, Bennett MR. Buprenorphine kinetics. *Clin Pharmac Ther* 1980;28:667-72.
9. Rance MJ. The role of the gut in the metabolism of strong analgesics. *Biochem Pharmacol* 1976;25:735-41.
10. Brewster D, Humphrey MJ, Mcleavy MA. The systemic bioavailability of buprenorphine by various routes of administration. *J Pharmacy Pharmacol* 1981;33:500-6.
11. Kuhlman JJ Jr, Lalani S, Maglulilo J Jr, et al. Human pharmacokinetics of intravenous, sublingual and buccal buprenorphine. *J Anal Toxicol* 1996;20:369-78.
12. Olley JE. A study of opiate abuse during pregnancy using a rat model. *Nida Res Monogr* 1992;119:397.
13. Gourlay GK, Cousins MJ. Strong analgesics in severe pain. *Drugs* 1984;28:79-91.
14. Lorenzo P, Leza JC. Buprenorfina: aspectos farmacológicos y clínicos, *Rev Clin Esp* 1988;182:230-3.
15. Scott DHT, Arthur GR, Scott DB. Haemodynamic changes following buprenorphine and morphine. *Anaesthesia* 1980;35:957-61.
16. Mello NK, Mendelson JH, Lukas SE, Gastfriend DR, Teoh SK, Holman BL. Buprenorphine treatment of opiate and cocaine abuse: Clinical and preclinical studies. *Harvard Rev Psychiatry* 1993;1:168-83.
17. Cervera G, Bolinches F, Añón C, Llovet F, Martínez J, Valderrama JC, Quirós T: Análisis comparativo de los patrones de consumo de opiáceos legales en dos muestras de toxicómanos. *Rev Esp Drogodepend* 1990; 15(4):239-47.
18. San L, Camí J, Fernández T, Ollé JM, Peri JM, Torrens M. Assessment and management of opioid withdrawal symptoms in buprenorphine-dependent subjects. *Br J Addict* 1992;87:55-62.
19. Fudala PJ, Jaffe JH, Dax EM, Johnson RE. Use of buprenorphine in the treatment of opioid addiction. II. Physiologic and behavioral effects of daily and alternate-day administration and abrupt withdrawal. *Clin Pharmacol Ther* 1990;47:525-34.
20. Walsh SL, June HL, Schuh KJ, Preston KL, Bigelow GE, Stitzer ML. Effects of buprenorphine and methadone in methadone-maintained subjects. *Psychopharmacology* 1995;119:268-76.
21. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. *Am J Psychiatry* 1994a;151:1025-30.
22. 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.
23. Ling W, Charuvastra C, Collins JF, et al. Buprenorphine maintenance treatment of opiate dependence: a multicentre, randomised clinical trial. *Addiction* 1998;93:475-86.
24. 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.
25. Jasinski DR, Henningfield JE, Hickey JE, Johnson RE. Study IV-studies of buprenorphine as a treatment agent in narcotic addiction. *NIDA Res Monogr* 1982;43:92-8.
26. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. Buprenorphine versus methadone in the treatment of opioid-cocaine users. *Psychopharmacology* 1994b;116:401-6.
27. Matti JP, Carrieri MP, Spire B, Gastaut JA, Cassuto JP, Moreau J. Adherence to HAART in French HIV-infected injecting drug users: the contribution of buprenorphine drug maintenance treatment. The Manif 2000 study group. *AIDS* 2000;14:151-5.

## Revisión bibliográfica comentada acerca de la buprenorfina

A continuación se presenta una selección de las principales publicaciones sobre buprenorfina. En determinados casos se comenta la publicación.

### Generalidades

Johnson RE, Fulada PJ. Investigación y desarrollo de la buprenorfina para el tratamiento de la dependencia de opiáceos. En: Casas M, Gutiérrez M, San L (ed.). *Avances en drogodependencias*. Barcelona: Ediciones en Neurociencias; 1995:169-237.

En este capítulo del libro *Avances en Drogodependencias*, de la colección de *Monografías de Toxicomanías*, se hace una revisión exhaustiva del tratamiento farmacológico de la dependencia de opiáceos con buprenorfina. Se revisan las características farmacocinéticas, farmacodinámicas, pautas de dosificación y tratamiento de desintoxicación y mantenimiento con buprenorfina. Los autores concluyen que la buprenorfina es eficaz para el tratamiento de la dependencia de opiáceos.

Lizasoain I. La buprenorfina como agonista y antagonista en la drogadicción opiácea experimental. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 1989.

En esta tesis doctoral realizada en el Departamento de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid se concluye que la buprenorfina, por su capacidad antagonista, puede provocar un síndrome de abstinencia en animales morfinodependientes y, a la vez, por su doble actividad agonista y antagonista, puede ser útil en el tratamiento de deshabituación a opiáceos.

Torrens M. Dependencia de la buprenorfina. Aspectos epidemiológicos y clínicos. Barcelona: Universidad Autónoma de Barcelona; 1990.

En esta tesis doctoral se obtiene que la prevalencia de consumo de buprenorfina en pacientes con dependencia de opiáceos a lo largo de su historia toxicológica era del 66% y el 6,7% presentaban controles de orina positivos a buprenorfina (prevalencia puntual). Así mismo la presencia, curso temporal y características de la abstinencia a la buprenorfina obligan a reconsiderar el potencial de abuso y el control de la dispensación de la buprenorfina.

## Tratamiento de desintoxicación de opiáceos con buprenorfina

Bouchez J, Beauverie P, Touzeau D. Substitution with buprenorphine in methadone- and morphine sulfate-dependent patients. Preliminary results. *Eur Addict Res* 1998; 4(Suppl 1):8-12.

Diamant K, Fischer G, Schneider C, Lenzinger E, Pezawas L, Schindler S, Eder H. Outpatient opiate detoxification treatment with buprenorphine. Preliminary investigation. *Eur Addict Res* 1998;4:198-202.

Vignau J. Preliminary assessment of a 10-day rapid detoxification programme using high dosage buprenorphine. *Eur Addict Res* 1998; 4(Suppl 1):29-31.

## Programas de mantenimiento con buprenorfina

Gasquet I, Lancon C, Parquet P. Facteurs predictifs de reponse au traitement substitutif par buprenorphine haut dosage. Etude naturaliste en medecine generale. *Encephale* 1999;25:645-51.

En este estudio, realizado con una muestra de 956 pacientes, se obtienen aquellos factores predictivos de una mayor retención de los pacientes en programas de mantenimiento con buprenorfina. Pacientes con un buen ajuste social y períodos de abstinencia previos son los que mejor responden a alta dosis de buprenorfina, mientras que aquellos pacientes con patología psiquiátrica no tratada eran los que peor respondían.

## Comparación buprenorfina versus metadona

Eder H, Fischer G, Gombas W, Jagsch R, Stuhlinger G, Kasper S. Comparison of buprenorphine and methadone maintenance in opiate addicts. *Eur Addict Res* 1998; 4(Suppl 1):3-7.

Fischer G, Gombas W, Eder H, Jagsch R, Peternell A, Stuhlinger G, Pezawas L, Aschauer HN, Kasper S. Buprenorphine versus methadone maintenance for the treatment of opioid dependence. *Addiction* 1999;94:1337-47.

Fischer G, Gombas W, Eder H, Jagsch R, Stuhlinger G, Aschauer HN, Kasper S. Vergleichsuntersuchung von Buprenorphin und Methadon im Rahmen der Erhaltungs-therapie Opiatkranker. *Nervenarzt* 1999;70:795-802.

Schering-Plough Ltd. Subutex. Buprenorphine HCl. Product Monograph. Schering-Plough Ltd. Kent: wells medical limited; 1998.

Schottenfeld RS, Pakes JR, Kosten TR. Prognostic factors in Buprenorphine- versus methadone-maintained patients. *J Nerv Ment Dis* 1998;186:35-43.

Uehlinger C, Deglon J, Livoti S, Petitjean S, Waldvogel D, Ladewig D. Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. Swiss multicentre study. *Eur Addict Res* 1998; 4(Suppl 1):13-8.

## Ensayos clínicos doble ciego

Bickel WK, Amass L, Crean JP, Badger GJ. Buprenorphine dosing every 1, 2, or 3 days in opioid-dependent patients. *Psychopharmacology* 1999;146:111-8.

Los resultados de este estudio sugieren que la buprenorfina podría ser administrada cada 72 horas triplicando la dosis diaria de mantenimiento.

Kuhlman JJ Jr, Levine B, Johnson RE, Fudala PJ, Cone EJ. Relationship of plasma buprenorphine and norbuprenorphine to withdrawal symptoms during dose induction, maintenance and withdrawal from sublingual buprenorphine. *Addiction* 1998;93:549-59.

Petry NM, Bickel WK, Badger GJ. A comparison of four buprenorphine dosing regimens in the treatment of opioid dependence. *Clin Pharmacol Ther* 1999;66:306-14.

Umbricht A, Montoya ID, Hoover DR, Demuth KL, Chiang CT, Preston KL. Naltrexone shortened opioid detoxification with buprenorphine. *Drug Alcohol Depend* 1999;56:181-90.

### **Mantenimiento con buprenorfina durante el embarazo**

Fischer G, Johnson RE, Eder H, Jagsch R, Peternell A, Weninger M, Langer M, Aschauer HN. Treatment of opioid-dependent pregnant women with buprenorphine. *Addiction* 2000;95:239-44.

En este artículo se estudia la administración de buprenorfina en mujeres embarazadas y se mide la aceptabilidad por parte de la madre y la presencia del síndrome de abstinencia neonatal tras el parto. La duración media del síndrome de abstinencia neonatal es de 1,1 días. Los autores concluyen que la buprenorfina es bien aceptada durante el embarazo y la incidencia del síndrome de abstinencia neonatal es baja.

Fischer G, Etzersdorfer P, Eder H, Jagsch R, Langer M, Weninger M. Buprenorphine maintenance in pregnant opiate addicts. *Eur Addict Res* 1998; 4(Suppl 1):32-36.

### **Actitud de los profesionales**

Moatti JP, Souville M, Escaffre N, Obadia Y. French general practitioners' attitudes toward maintenance drug abuse treatment with buprenorphine. *Addiction* 1998;93:1567-75.

En este artículo se estudia la actitud de los médicos generales franceses hacia los programas de mantenimiento con buprenorfina. Los autores sugieren la necesidad de servicios especializados de drogodependencias y la necesidad de motivar a los médicos generales para que prescriban de un modo adecuado la buprenorfina.