

# Buprenorfina-naloxona: lo nuevo de 2009

Durante el XIII Congreso Nacional de la Sociedad Española de Toxicomanías celebrado del 7 al 9 de octubre de 2009 en las Palmas de Gran Canaria, tuvo lugar una mesa redonda titulada "Buprenorfina/naloxona: avanzando en la calidad de vida de los pacientes con dependencia a opiáceos". En ella participaron el Dr. Carlos Roncero (Hospital Universitario Vall d'Hebron, Servicio de Psiquiatría, Coordinador del CAS Drogodependencias Vall d'Hebron, Barcelona), el Dr. Gregorio Martín (Unidad de Tratamiento y Estudio de las Dependencias [UTED] Cruz Roja, Madrid) y la Dra. Josefa Gutiérrez y el Dr. Francisco González-Saiz (ambos de la Fundación Andaluza para la Atención a las Drogodependencias e Incorporación Social –FADAIS–, Sevilla).

El Dr. Roncero presentó el "Estudio Proteus: situación actual de las drogodependencias en España". En el presente número de la revista *Trastornos Adictivos* se recogen los aspectos más relevantes de dicho estudio<sup>1</sup>. Dado que muchos aspectos relacionados con la comorbilidad y el manejo del tratamiento de los pacientes tratados con agonistas opiáceos permanecen aún desconocidos, se ha diseñado y realizado el estudio Proteus, que es un estudio epidemiológico en los pacientes dependientes de opiáceos centrado en conocer más sus tratamientos y comorbilidades médicas y psiquiátricas<sup>1</sup>. La presentación realizada por el Dr. Roncero con los resultados preliminares evidenció que el estudio Proteus será una valiosa fuente de información para conocer la situación actual de la dependencia a opiáceos en España.

El Dr. Martín analizó en su presentación ("Manejo clínico de buprenorfina/naloxona: evidencia y experiencia clínica") tres casos clínicos reales: dos de ellos en varones de 40 años (uno de ellos inmigrante de Guinea Conakry) y el otro en una mujer de 35 años. El texto de su presentación aparece publicado en este número de *Trastornos Adictivos*<sup>2</sup>. No menos impresionante fue su última diapositiva sobre el *Cercis siliquastrum* que tienen en el centro de la Cruz Roja de Madrid.

Finalmente la Dra. Gutiérrez analizó el impacto del tratamiento con buprenorfina/naloxona sobre la calidad de vida relacionada con la adicción. Para ello se centró en el tratamiento con buprenorfina para pacientes con dependencia de opiáceos: experiencia piloto en la comunidad autónoma andaluza. Los objetivos de dicho estudio fueron: a) evaluar la efectividad (calidad de vida) del programa de tratamiento con buprenorfina en una muestra de pacientes que son transferidos de metadona a buprenorfina; b) evaluar la utilidad de la buprenorfina para el abordaje farmacológico de la retirada de la metadona.

En el presente número de *Trastornos Adictivos* se publica el estudio en el que, en parte, se basó su presentación: "Análisis cualitativo de la percepción del tratamiento con buprenorfina sublingual para la retirada del tratamiento con metadona"<sup>3</sup>. En este estudio los resultados obtenidos reflejan que "los pacientes perciben una mayor comodidad en la retirada del tratamiento con buprenorfina, en comparación con la de metadona. Además, los pacientes perciben que el tratamiento con buprenorfina es más fácil de adaptar a la vida cotidiana, a lo que contribuiría una posible dispensación en farmacias. Igualmente, relatan que el estigma percibido asociado a este fármaco es menor en comparación con lo que representa estar en tratamiento con metadona"<sup>3</sup>.

Mi participación como moderador se limitó a presentar a los ponentes y a hacer hincapié en la creciente evidencia científica acerca de la eficacia y seguridad de la buprenorfina/naloxona en comparación con la medicación existente (metadona). En el año 2009 las publicaciones muestran una clara evidencia a favor de la buprenorfina/naloxona, incluso como primera alternativa.

De todo lo publicado en 2009 sólo mencioné el estudio publicado en *Addiction*<sup>4</sup> sobre los costes del tratamiento con buprenorfina y metadona.

Dicho estudio rompe la creencia de que el tratamiento con buprenorfina/naloxona es más costoso económicamente que el tratamiento con metadona. Entre los resultados del estudio cabe destacar que, controlando por edad y diagnóstico, el coste a los 6 meses del inicio del tratamiento fue de 11.597 dólares para la buprenorfina y de 14.921 para la metadona ( $p < 0,001$ ), mientras que el coste no fue diferente en los siguientes meses (hasta el año de seguimiento)<sup>4</sup>.

Otro hallazgo importante del estudio, en mi opinión, es que la implementación de programas de tratamiento con buprenorfina no se asoció a un incremento de nuevos pacientes dependientes de opiáceos en busca de tratamiento<sup>4</sup>.

Quisiera aprovechar esta ocasión de escribir un editorial sobre la mesa redonda citada para destacar algunos de los estudios publicados de enero a octubre en 2009.

En una revisión Cochrane de julio de 2009<sup>5</sup> se ha analizado el papel de la buprenorfina en el tratamiento de la abstinencia de opiáceos, con la evaluación de 22 estudios. La buprenorfina es más efectiva que la clonidina o la lofexidina en el manejo de la abstinencia de opiáceos. Los autores concluyen además que la buprenorfina presenta ventajas sobre la metadona en el sentido de una más rápida resolución de la sintomatología de abstinencia y una posible mayor frecuencia de finalización del proceso de abstinencia, en especial en pacientes en ámbito hospitalario<sup>5</sup>. En otras dos revisiones Cochrane se analizan los tratamientos de mantenimiento<sup>6</sup> y de desintoxicación<sup>7</sup> para pacientes adolescentes (13-18 años) dependientes de opiáceos. En ambas publicaciones se destaca el número tan limitado de estudios que existe en este campo (2 y 1 estudios, respectivamente), lo que no permite establecer unas conclusiones claras a partir de ellos.

En 2009 se han publicado varias revisiones sobre buprenorfina y buprenorfina/naloxona<sup>8-10</sup>. De entre ellas destacan las de Orman y Keating en *Drugs*<sup>11</sup>. Por otra parte, la revista francesa *Annales Pharmaceutiques Françaises* ha publicado en el número de septiembre de 2009 un monográfico sobre el tratamiento de mantenimiento de opiáceos en Francia. En él se publican varias revisiones sobre la experiencia clínica del empleo de la buprenorfina en Francia<sup>12-16</sup>.

Un número importante de ensayos clínicos de diversa índole se han publicado en 2009 en relación con la buprenorfina y la buprenorfina/naloxona<sup>17-26</sup>.

En el estudio realizado en pacientes heroinómanos sentenciados a permanecer en prisión entre 10-90 días, 116 hombres (prisión de Rikers Island, New York) fueron asignados a tratamiento de mantenimiento con buprenorfina o metadona (este es el tratamiento estándar en esa prisión). Ambos tratamientos fueron similares en muchos aspectos, si bien los pacientes tratados con buprenorfina mostraron una mayor intención de continuar el tratamiento después de salir de prisión que los tratados con metadona (93% frente a 44%;  $p < 0,001$ ) y lo abandonaron menos frecuentemente en prisión que los que estaban en tratamiento con metadona (3% frente al 16%;  $p < 0,05$ )<sup>24</sup>.

Quizá cabe destacar de entre los distintos ensayos publicados el realizado con una formulación de buprenorfina para implantar (probuphine)<sup>26</sup>. Se ha publicado un estudio previo en 12 pacientes dependientes de heroína, con un seguimiento de 6 meses y resultados positivos. La mitad de los pa-

cientos refirió efectos adversos en el lugar de inyección del implante, si bien los autores señalaron que no fueron problemas graves<sup>26</sup>.

Un estudio previo en 9 mujeres embarazadas ha analizado la excreción urinaria de metabolitos de buprenorfina a lo largo del embarazo y posparto inmediato<sup>27</sup>. Aunque los resultados son preliminares, evidencian cambios en la excreción de buprenorfina durante el embarazo que quizá requieran un ajuste de las dosis en estadios avanzados del embarazo<sup>27</sup>. Un estudio multicéntrico francés analizó las características del embarazo en mujeres en tratamiento con metadona y altas dosis de buprenorfina<sup>28</sup>. Un estudio en 6 lactantes evidenció que sólo una cantidad reducida de la buprenorfina administrada a la madre pasa al lactante, por lo que se piensa que la lactancia sería segura en estos casos. Los autores concluyen que es preciso llevar a cabo estudios adicionales para confirmar el hallazgo<sup>29</sup>.

Durante el uso (y abuso) de la buprenorfina y buprenorfina/naloxona se ha descrito una variada gama de (infrecuentes) reacciones adversas a la medicación<sup>30-34</sup>.

Dos estudios han evidenciado el mejor perfil de seguridad de la buprenorfina frente a la metadona: menor mortalidad en casos de sobredosis<sup>35</sup> y menor efecto sobre el intervalo QT<sup>36</sup>.

Dos estudios han analizado los factores que influyen en prescribir buprenorfina, uno inglés<sup>37</sup>, y otro estadounidense<sup>38</sup>. Otro estudio americano analiza la prescripción de medicación para las adicciones en EE. UU. El acamprosato es la sustancia más prescrita para el tratamiento del alcoholismo y la prescripción de buprenorfina ha pasado de 48.000 prescripciones en 2003 a 1,9 millones en 2007 (para ambas formulaciones de buprenorfina y buprenorfina/naloxona), con un coste que pasó de 5 millones de dólares en 2003 a 327 millones de dólares en 2007<sup>39</sup>.

Un estudio francés ha analizado el doctor-shopping en pacientes en tratamiento con altas dosis de buprenorfina. El doctor-shopping consiste en que un paciente utiliza a varios médicos al mismo tiempo para obtener (más) recetas de la medicación que está tomando. Este fenómeno que se había incrementado en Francia desde 2000 a 2004, se ha controlado gracias a un programa de monitorización de la prescripción de buprenorfina<sup>40</sup>.

Comenzaba este repaso sobre lo nuevo de la buprenorfina y buprenorfina/naloxona en 2009 destacando que el coste de los programas de buprenorfina no es mayor que el de los de metadona, según un estudio en 606 pacientes en tratamiento con buprenorfina y 8.191 en metadona realizado en EE. UU. (Veterans Health Administration)<sup>4</sup>. En cambio, otro estudio americano, si bien con una muestra mucho menor (23 y 21 pacientes en programa de metadona, administración en la clínica o farmacia; 34 pacientes en programa de buprenorfina, compra en la farmacia) evidencia que el coste de la administración de metadona es menor<sup>41</sup>.

**F.J. Álvarez-González**

Instituto de Estudios de Alcohol y Drogas.  
Facultad de Medicina. Universidad de Valladolid.  
Valladolid. España.

## Bibliografía

1. Roncero C, Fuste G, Barralb C, Rodríguez-Cintas L, Eiroa F, Miguel Casas M. Manejo terapéutico y comorbilidades del paciente con dependencia a opiáceos, en programa de terapia sustitutiva: Estudio Proteus. *Trastornos Adictivos*. 2009;11:266-70.
2. Arance M, Arribas L, Martín G, Picazo A. *Trastornos Adictivos* 2009;11:252-6.
3. Bilbao I, Lozano O, Ballesta R, González-Saiz F. Análisis cualitativo de la percepción del tratamiento con buprenorfina sublingual para la retirada del tratamiento con metadona. *Trastornos Adictivos*. 2009;11:257-65.
4. Barnett PG. Comparison of costs and utilization among buprenorphine and methadone patients. *Addiction*. 2009;104:982-92.
5. Gowing L, Ali R, White JM. Buprenorphine for the management of opioide withdrawal. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Jul 8;(3):CD002025.
6. Minozzi S, Amato L, Davoli M. Maintenance treatments for opiate dependent adolescent. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15;(2):CD007210.
7. Minozzi S, Amato L, Davoli M. Detoxification treatments for opiate dependent adolescents. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009 Apr 15;(2):CD006749.
8. Mammen K, Bell J. The clinical efficacy and abuse potential of combination buprenorphine-naloxone in the treatment of opioid dependence. *Expert Opin Pharmacother*. 2009;10:2537-44.
9. Milne M, Crouch BI, Caravati EM. Buprenorphine for opioid dependence. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2009;23:153-5.
10. Wakhlu S. Buprenorphine: a review. *J Opioid Manag*. 2009;5:59-64.
11. Orman JS, Keating GM. Buprenorphine/naloxone: a review of its use in the treatment of opioid dependence. *Drugs*. 2009;69:577-607.
12. Chast F. [Opiate replacement therapy in France: assessment of the public policies]. *Ann Pharm Fr*. 2009;67:299-303.
13. Baud FJ. [Mechanisms of opioid-induced overdose: experimental approach to clinical concerns]. *Ann Pharm Fr*. 2009; 67: 353-359.
14. Gatignol C. [Opiate replacement therapy in France]. *Ann Pharm Fr*. 2009;67:360-4.
15. Chappard P. [Opiate substitution: the users' point of view]. *Ann Pharm Fr*. 2009;67:365-8.
16. Michel L. [Opioid substitution therapy in France: a physician's overview]. *Ann Pharm Fr*. 2009;67:369-73.
17. Chopra MP, Landes RD, Gatchalian KM, Jackson LC, Buchhalter AR, Stitzer ML, et al. Buprenorphine medication versus voucher contingencies in promoting abstinence from opioids and cocaine. *Exp Clin Psychopharmacol*. 2009;17:226-36.
18. Sheard L, Wright NM, Adams CE, Bound N, Rushforth B, Hart R, et al. The Leeds Evaluation of Efficacy of Detoxification Study (LEEDS) Prisons Project Study: protocol for a randomised controlled trial comparing methadone and buprenorphine for opiate detoxification. *Trials*. 2009;10:53.
19. Sheard L, Wright NM, El-Sayeh HG, Adams CE, Li R, Tompkins CN. The Leeds Evaluation of Efficacy of Detoxification Study (LEEDS) prisons project: a randomised controlled trial comparing dihydrocodeine and buprenorphine for opiate detoxification. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2009;4:1.
20. Greenwald MK, Steinmiller CL. Behavioral economic analysis of opioide consumption in heroin-dependent individuals: effects of alternative reinforcer magnitude and post-session drug supply. *Drug Alcohol Depend*. 2009;104:84-93.
21. Rapeli P, Fabritius C, Kalska H, Alho H. Memory function in opioide-dependent patients treated with methadone or buprenorphine along with benzodiazepine: longitudinal change in comparison to healthy individuals. *Subst Abuse Treat Prev Policy*. 2009;4:6.
22. Schäfer A, Wittchen HU, Backmund M, Soyka M, Götz J, Siegert J, et al. Psychopathological changes and quality of life in hepatitis C virus-infected, opioide-dependent patients during maintenance therapy. *Addiction*. 2009;104:630-40.
23. Ling W, Hillhouse M, Domier C, Doraimani G, Hunter J, Thomas C, et al. Buprenorphine tapering schedule and illicit opioide use. *Addiction*. 2009;104:256-65.
24. Magura S, Lee JD, Hershberger J, Joseph H, Marsch L, Shropshire C, et al. Buprenorphine and methadone maintenance in jail and post-release: a randomized clinical trial. *Drug Alcohol Depend*. 2009;99:222-30.
25. Ziedonis DM, Amass L, Steinberg M, Woody G, Krejci J, Annon JJ, et al. Predictors of outcome for short-term medically supervised opioide withdrawal during a randomized, multicenter trial of buprenorphine-naloxone and clonidine in the NIDA clinical trials network drug and alcohol dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2009;99:28-36.
26. White J, Bell J, Saunders JB, Williamson P, Makowska M, Farquharson A, et al. Open-label dose-finding trial of buprenorphine implants (Probuphine) for treatment of heroin dependence. *Drug Alcohol Depend*. 2009;103:37-43.
27. Kacinko SL, Jones HE, Johnson RE, Choo RE, Concheiro-Guisan M, Huestis MA. Urinary excretion of buprenorphine, norbuprenorphine, buprenorphine-glucuronide, and norbuprenorphine-glucuronide in pregnant women receiving buprenorphine maintenance treatment. *Clin Chem*. 2009;55:1177-87.
28. Simmat-Durand L, Lejeune C, Gourarier L; Groupe d' Etudes Grossesse et Addictions (GEGA). Pregnancy under high-dose buprenorphine. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2009;142:119-23.
29. Lindemalm S, Nydert P, Svensson JO, Stahle L, Sarman I. Transfer of buprenorphine into breast milk and calculation of infant drug dose. *J Hum Lact*. 2009;25:199-205.
30. Lim CC, Lee SH, Wong YC, Hui F. Embolic stroke associated with injection of buprenorphine tablets. *Neurology*. 2009;73:876-9.
31. Ho RC, Ho EC, Tan CH, Mak A. Pulmonary hypertension in first episode infective endocarditis among intravenous buprenorphine users: case report. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2009;35:199-202.
32. Chong E, Poh KK, Shen L, Yeh IB, Chai P. Infective endocarditis secondary to intravenous Subutex abuse. *Singapore Med J*. 2009;50:34-42.
33. Ho RC, Ho EC, Mak A. Cutaneous complications among i.v. buprenorphine users. *J Dermatol*. 2009;36:22-9.
34. Zuin M, Giorgini A, Selmi C, Batezzati PM, Cocchi CA, Crosignani A, et al. Acute liver and renal failure during treatment with buprenorphine at therapeutic dose. *Dig Liver Dis*. 2009;41:e8-10.

35. Bell JR, Butler B, Lawrance A, Batey R, Salmelainen P. Comparing overdose mortality associated with methadone and buprenorphine treatment. *Drug Alcohol Depend.* 2009;104:73-7.
36. Anchersen K, Clausen T, Gossop M, Hansteen V, Waal H. Prevalence and clinical relevance of corrected QT interval prolongation during methadone and buprenorphine treatment: a mortality assessment study. *Addiction.* 2009;104:993-9.
37. Ridge G, Gossop M, Lintzeris N, Witton J, Strang J. Factors associated with the prescribing of buprenorphine or methadone for treatment of opiate dependence. *J Subst Abuse Treat.* 2009;37:95-100.
38. Netherland J, Botsko M, Egan JE, Saxon AJ, Cunningham CO, Finkelstein R; BHIVES Collaborative. Factors affecting willingness to provide buprenorphine treatment. *J Subst Abuse Treat.* 2009;36:244-51.
39. Mark TL, Kassed CA, Vandivort-Warren R, Levit KR, Kranzler HR. Alcohol and opioid dependence medications: prescription trends, overall and by physician specialty. *Drug Alcohol Depend.* 2009;99:345-9.
40. Pradel V, Frauger E, Thirion X, Ronfle E, Lapierre V, Masut A, et al. Impact of a prescription monitoring program on doctor-shopping for high dosage buprenorphine. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009;18:36-43.
41. Jones ES, Moore BA, Sindelar JL, O'Connor PG, Schottenfeld RS, Fiellin DA. Cost analysis of clinic and office-based treatment of opioid dependence: results with methadone and buprenorphine in clinically stable patients. *Drug Alcohol Depend.* 2009;99:132-40.