

## ÁREA CLÍNICA

# Tratamiento de sustitución con buprenorfina (Subutex®): modelo de aplicación de una experiencia piloto en la Comunidad de Madrid

## *Substitution treatment with buprenorphine (Subutex®) Application methodology for a pilot experience in the Madrid region*

BAÑO RODRIGO, M.D.

*Programa Municipal de Drogas. Majadahonda. Madrid. España.*

**RESUMEN:** *Objetivo:* La metadona es el único sustitutivo opiode utilizado en programas de mantenimiento a opiáceos en el momento actual en la Comunidad de Madrid. El desarrollo de un fármaco sustitutivo opiáceo para programas de mantenimiento, buprenorfina (Subutex®), aprobado en diferentes países desde 1996, representa una nueva alternativa terapéutica. En España se aprobó en 2001, aunque en el momento actual no se comercializa, al estar clasificada como estupefaciente y autorizada sólo para uso hospitalario.

*Material y métodos:* Se evalúa la efectividad, seguridad y adecuación de buprenorfina para programas de mantenimiento en pacientes que consumen heroína o en mantenimiento con metadona a través de un protocolo específico cuya metodología de aplicación se presenta en este artículo.

*Resultados:* En dos programas de drogas de la red de la Agencia Antidroga de la Comunidad de Madrid se está realizando una experiencia piloto con 40 pacientes. Los resultados que se presentarán próximamente en Madrid, apuntan hacia un fármaco efectivo, seguro y bien tolerado para pacientes en programas con sustitutivos opiáceos.

*Conclusiones:* El protocolo específico diseñado para este estudio se ha adaptado a la realidad de

los pacientes de nuestros programas, que si bien no representan las condiciones ideales de un estudio de eficacia de un ensayo clínico, sí aportan datos sobre la efectividad del fármaco aplicado a la realidad de nuestros pacientes: policonsumidores, con patologías físicas y psíquicas asociadas y plurimedificados.

**PALABRAS CLAVE:** Sustitutivo opiáceo. Buprenorfina. Experiencia piloto. Protocolo.

**ABSTRACT:** *Objective:* Methadone is presently the only opioid substitute in opioid maintenance therapy in the Madrid region. The development of buprenorphine (Subutex®), a new opioid substitution therapy for maintenance programs, which has been approved in different countries since 1996, represents a new therapeutic alternative. Buprenorphine was approved in 2001 in Spain, but it is still not available commercially due to its classification as a narcotic authorized only for hospital use.

*Methods:* Efficacy, safety and suitability of buprenorphine for opioid maintenance programs are evaluated in patients consuming heroin or in methadone maintenance with a specific protocol. The application methodology used for this pilot experience is presented in this article.

*Results:* In two drugs addiction programs of the Antidrug Agency of the Madrid Region, a pilot experience is being carried out with 40 patients. The results that will be presented soon in Madrid show that buprenorphine is effective, safe and well tole-

---

*Correspondencia:*

M. DOLORES BAÑO RODRIGO  
C/ Doctor Calero, 20, 3.ª planta  
28220 Majadahonda. Madrid. España.  
E-mail: lolabr@infonegocio.com

rated for patients in substitution therapy.

**Conclusions:** The specific protocol designed for this study has been adapted to our program. It is not representative of an efficacy study in ideal conditions, but does add information about buprenorphine effective in the actual conditions of our patients with physical and psychiatric illness, poly-consumption and concomitant medication.

**KEY WORDS:** opioid substitution therapy, buprenorphine, pilot experience, protocol.

## Introducción. Historia y desarrollo de la buprenorfina

La buprenorfina es un opiáceo semisintético que se desarrolló en los años setenta, en un intento de buscar un analgésico opiáceo no adictivo.

Su uso se registra en distintas ciudades del mundo en la década de los ochenta como Temgésic® en algunos países y como Buprex® en España, utilizándose como medicamento alternativo para el dolor agudo, crónico y fundamentalmente en la analgesia perioperatoria y estados cancerosos a dosis bajas (0,2-0,4 mg en tabletas sublinguales y ampollas)<sup>1</sup>.

Posteriormente, a finales de los años setenta y principios de los ochenta comienzan a realizarse investigaciones para su uso en el manejo de la dependencia a heroína. En principio se examinaron las propiedades farmacológicas y las dosis respuesta en un pequeño número de pacientes dependientes a opiáceos, utilizando dosis bajas<sup>2-4</sup>. A pesar de los diferentes resultados que se obtuvieron en estos estudios, los datos indicaban que la buprenorfina representaba una promesa farmacológica para el tratamiento de la dependencia a heroína. A mediados de los ochenta aparecieron un gran número de estudios indicando que los usuarios de heroína estaban utilizando preparados de buprenorfina para aliviar síntomas de abstinencia<sup>5,6</sup>, comenzando a estudiarse para esta indicación<sup>7-10</sup>. Sin embargo, en estas primeras investigaciones las dosis utilizadas eran adecuadas para conseguir efectos analgésicos (0,2 a 2 mg) pero no para consumidores de heroína que manejaban dosis mayores (4-8 mg/día). Posteriormente se demostró que altas dosis (8 mg/día) eran más efectivas que bajas dosis en reducir el uso de heroína y retener a los pacientes en tratamiento<sup>11-13</sup>. A finales de los ochenta se realizaron diversos ensayos clínicos, comparando buprenorfina con metadona en programas de mantenimiento<sup>11,14-16</sup>. La conclusión de los autores sobre el interés de la buprenorfina era que

las propiedades agonistas de 8 mg de buprenorfina eran equivalentes a las de 40-60 mg de metadona, siendo la buprenorfina más segura, ya que no creaba dependencia física significativa y el riesgo de sobredosis era muy bajo, debido a sus efectos agonistas parciales sobre los receptores opiáceos, siendo un instrumento farmacoterapéutico muy seguro y de una enorme eficacia.

A mediados de los noventa ya había suficiente evidencia científica que demostraba la seguridad y la eficacia de la buprenorfina en el manejo de la dependencia a heroína, justificando su registro para este propósito.

En febrero de 1996 se comercializó una forma específica de buprenorfina a altas dosis que recibió el nombre de Subutex®. Francia fue el primer país en promover el uso extensivo de buprenorfina para tratamiento de la adicción a opiáceos a través de su prescripción por médicos de atención primaria y dispensación en farmacias. Su uso fue autorizado el 2 de diciembre de 1996 y los resultados obtenidos indican que es un medicamento seguro y con una buena respuesta en el tratamiento de la adicción a heroína<sup>17</sup>. Desde entonces otros muchos países han aprobado su uso para estos pacientes, como Portugal, Reino Unido, Alemania, Italia, Suiza, Países Nórdicos y Australia, entre otros, y múltiples artículos demuestran la eficacia y seguridad de la buprenorfina en el tratamiento de la adicción a opiáceos, como el realizado por Kakko et al, con una retención del 75% tras un año de tratamiento con buprenorfina y apoyo psicosocial<sup>18</sup>, o el publicado por Petitjean et al, en 2001, comparando buprenorfina y metadona y evaluando una retención similar en ambos<sup>19</sup>.

En octubre de 2002 la Food and Drug Administration (FDA) aprobó dos fármacos, buprenorfina (Subutex®) y buprenorfina/naloxona (Subuxone®) en el tratamiento de la dependencia a opiáceos, considerando que la buprenorfina tiene menos riesgo de producir dependencia psicológica y/o física comparada con otros opiáceos, como la morfina o la metadona<sup>20</sup>. Con esta nueva aprobación se amplían las expectativas de los pacientes en sus necesidades de tratamiento.

## Situación en España

En España, la aplicación de buprenorfina se enmarca en el contexto del Real Decreto RD 75/1990 de 19 de enero que regula los tratamientos con opiáceos (en pautas de más de 21 días) de personas dependientes de los mismos. En dicha norma se incluyen las substan-

cias siguientes: buprenorfina, butorfanol, codeína, dextropropoxifeno, dihidrocodeína, etilmorfina, folcodina, metadona, morfina, noscapina, opio extracto, pentazocina, petidina y tilidina.

Los criterios según el artículo 9 de dicho Real decreto serían: 1) haber realizado un intento de tratamiento en otra modalidad terapéutica; 2) diagnóstico confirmado de dependencia a opiáceos, y 3) personas dependientes de opiáceos positivos al virus de la inmunodeficiencia humana (VIH+) o con patología orgánica grave, aunque no cumplan los requisitos anteriores.

El Art 1.2. del Real Decreto (RD) 5/1996 de 15 de enero, BOE nº 44, 20 de febrero de 1996, para uso de agonistas, modifica el artículo 9: el cual establece la única condición de «diagnóstico confirmado de dependencia a opiáceos». En menores de 18 años es necesario el consentimiento de sus padres o tutor legal.

La buprenorfina (Buprex®) se comercializó en nuestro país en 1985 en forma de ampollas de 1 ml (0,3 mg) y en 1986 en forma de comprimidos de 0,2 mg para su utilización como analgésico. Esta posología ha imposibilitado su aplicación para programas de mantenimiento, ya que las dosis habituales de manejo son a partir de 4 mg diarios y la dosis media habitual d e 8 mg.

La buprenorfina (Subutex®) se aprobó en España en el año 2001, pero no está comercializada al estar clasificada como estupefaciente y autorizada sólo para uso hospitalario, lo que imposibilita su aplicación en programas de prescripción ambulatorios, que son los que manejarían este tipo de pacientes.

### **Justificación del estudio piloto en la Comunidad de Madrid**

La metadona es el único sustitutivo opiáceo para programas de mantenimiento a opiáceos en el momento actual en la Comunidad de Madrid.

Aunque la introducción del levo-alfa-acetilmetadol (LAAM) supuso un claro avance en la oferta terapéutica de estos trastornos, y significó el inicio de la normalización de la farmacopea en los programas de mantenimiento con opiáceos al poder diversificar los medicamentos utilizables que, hasta aquel momento, se habían reducido exclusivamente a la metadona; se retiró en marzo de 2001 de Europa por problemas de seguridad, aunque su uso continúa en EE.UU. en el momento actual. España participó con una experiencia controlada en 2000 donde intervino la Comunidad de

Madrid con buenos resultados en su aplicación.

A pesar de todas las limitaciones del fármaco, la Agencia Antidroga de la Comunidad de Madrid a través de dos centros específicos de atención a drogodependientes (Programa Municipal de Drogas de Majadahonda y UTED de Cruz Roja de Madrid), decidió apostar por una nueva terapia de mantenimiento alternativa a la metadona que pudiera abrir otras posibilidades en los tratamientos de mantenimiento con agonistas opiáceos, una vez limitado el uso de LAAM. Para ello se ha realizado un estudio piloto con pacientes que deseen optar por este nuevo agonista, en un intento de normalizar su vida con un fármaco, cuya vía de administración, se acerca a la de cualquier medicamento utilizado en tratamientos habituales (vía sublingual) y cuyos efectos, les acerca más al paso último de vivir sin opiáceo alguno incluyendo un proceso de desintoxicación con menos síntomas.

### **Trámites previos al tratamiento con buprenorfina**

1) Información al paciente: este es el primer paso previo al tratamiento con buprenorfina, siendo necesario para establecer un plan de tratamiento individualizado y evaluar si el paciente es adecuado para el tratamiento.

2) Firma de consentimiento informado: es un requisito médico-legal fundamental antes del inicio del tratamiento.

3) Carnet de tratamiento: la entrega del carnet de tratamiento es una garantía para el paciente, sobre todo en casos de accidentes o urgencias hospitalarias. En él se expresa las características farmacológicas de la buprenorfina.

4) Comunicar los casos al registro central de pacientes en la Agencia antidroga de la Comunidad de Madrid. El orden administrativo y control de registros en todos los tratamientos garantiza un control del sistema y es parte fundamental de los programas.

### **Indicaciones y contraindicaciones para el tratamiento con buprenorfina (Subutex®)**

Subutex® está indicado para el tratamiento de adictos dependientes a heroína y para pacientes en programa de mantenimiento con metadona con historia de dependencia a opiáceos, siempre y cuando cumplan criterios DSM IV de dependencia a opiáceos y tengan al menos 18 años.

Existen algunas contraindicaciones para su uso; fundamentalmente no debe utilizarse si además existe dependencia a alcohol o psicoestimulantes, hipersensibilidad previa a buprenorfina, embarazo o lactancia, ya que aunque no existen datos sobre toxicidad maternal o daño fetal durante el embarazo, las investigaciones realizadas sobre la seguridad de su uso todavía no son suficientes.

Las enfermedades médicas representan contraindicaciones relativas a tener en cuenta en el caso de pacientes con daños cerebrales o presión intracraneal donde los opiáceos pueden enmascarar alguna patología grave, insuficiencia respiratoria grave por los riesgos de depresión respiratoria vinculados a los opiáceos e insuficiencia hepática grave que puede afectar al metabolismo de la buprenorfina.

### Perfiles de aplicación

En el caso de la Comunidad de Madrid se determinaron los siguientes perfiles para su aplicación:

- Pacientes en programa de mantenimiento con metadona con dosis bajas (< 40 mg).
- Pacientes en programa de mantenimiento con metadona con dosis bajas y consumo de cocaína.
- Pacientes que consumen heroína (< 500 mg) con o sin consumo de cocaína y que solicitan programa de mantenimiento de corta duración.

El objetivo de este estudio fue «evaluar la efectividad, seguridad y adecuación de la buprenorfina para programas de mantenimiento de pacientes dependientes a opiáceos, que consumen heroína o en mantenimiento con metadona».

### Característica de la muestra

Se seleccionaron 40 pacientes del Programa Municipal de Drogas de Majadahonda y UTED de Cruz Roja de Madrid, ambos vinculados a la Agencia Antidroga de la Comunidad de Madrid, 33 en mantenimiento con metadona y 7 que consumían heroína menos de 500 mg al día. El estudio piloto se realizó durante 6 meses, comenzó en septiembre de 2002 y actualmente está en el proceso de análisis de los resultados.

Se admitió en esta muestra a los pacientes con abuso de cocaína y consumo excesivo de alcohol y/o BZD sin criterios de dependencia, enfermedades médicas concomitantes como infección por el VIH, hepa-

topatía por virus C (VHC), hepatitis B (VHB) así como medicación concomitante. También se incluyeron a pacientes con comorbilidad psiquiátrica, siempre y cuando el paciente no se encontrara con un cuadro delirante, un brote psicótico agudo o un cuadro afectivo intenso (depresión o manía).

### Metodología de aplicación

Para la realización del estudio piloto se elaboró una historia clínica específica informatizada, donde constaban los datos sociodemográficos del paciente, antecedentes personales, antecedentes familiares, anamnesis, historia de consumo de sustancia, diagnóstico psicopatológico (DSM IV-TR), escala de valoración de la gravedad de la adicción en 7 áreas (Europ-ASI) y exploración física general.

A todos los participantes en el estudio piloto se les realizaron una serie de pruebas complementarias basales previas al comienzo del tratamiento: hemograma sanguíneo, con marcadores serológicos (VIH, hepatitis B y C), control de tóxicos en orina, electrocardiograma, medición de constantes vitales (tensión arterial, frecuencia cardíaca), medición de síntomas de abstinencia a opiáceos SAO valorando dos escalas que diferenciaran SAO subjetivo (SOWS; 16 ítems, medida 0-64 puntos, 4 intensidades de síntomas: ninguna-un poco, moderado, bastante, extremadamente) y SAO objetivo (OOWS, signos 13 ítems, 2 medidas: presente o ausente)<sup>21</sup>.

Para los pacientes que se encontraban en tratamiento con metadona se realizaron concentraciones plasmáticas con la dosis que tenían antes del cambio a buprenorfina.

En el protocolo de seguimiento durante el tratamiento se realizaron consultas diarias durante la inducción del tratamiento, semanales hasta la estabilización y posteriormente quincenales hasta los 6 meses de tratamiento. Estas visitas aumentaron su frecuencia en caso de cualquier tipo de alteración que conllevara un seguimiento específico como es el uso de otras drogas, medicación concomitante, problemas sociales, comorbilidad psiquiátrica.

En estas visitas se valoró si las dosis eran correctas, si existían síntomas de abstinencia mediante las escalas referidas, efectos beneficiosos y adversos del tratamiento, cambios de medicación y se evaluaron las constantes vitales: tensión arterial, frecuencia cardíaca y peso, ofreciendo apoyo psicosocial como parte del tratamiento.

Las pruebas complementarias a determinar durante

el estudio piloto fueron: hemograma sanguíneo a los 3 y 6 meses. Durante el estudio se desarrolló una técnica específica para medir concentraciones plasmáticas de buprenorfina que se determinaron al mes, 3 y 6 meses de tratamiento. Se realizó electrocardiograma (ECG) a los 3 y 6 meses y controles toxicológicos de orina en cada visita.

## Evaluación del tratamiento

El diseño de la evaluación del tratamiento se hizo en función de la efectividad, la evaluación de variables farmacocinéticas durante el mismo, confortabilidad y seguridad.

### Efectividad

Se evaluó mediante la retención en programa, síntomas de abstinencia a opiáceos (SAO), medidos en cada visita, consumo de opiáceos, cocaína y otras drogas de abuso.

### Medidas farmacocinéticas

#### *Concentraciones de metadona previas*

Se determinaron las concentraciones plasmáticas de metadona antes del cambio a buprenorfina y la dosis de metadona previa, así como los meses que llevaban en tratamiento.

Duración de la transición entre metadona y buprenorfina en relación a dosis y nivel de metadona previo.

Dosis de buprenorfina en inducción y hasta la estabilización. Valoración del tiempo necesario hasta la dosis estable, correlacionándola con dosis y concentraciones de metadona previas. Cambios de dosis de buprenorfina durante el tratamiento.

#### *Concentraciones de buprenorfina*

Al mes, 3 y 6 meses del tratamiento.

Relación dosis/concentración de buprenorfina durante el estudio.

### Confortabilidad

Efectos positivos y efectos secundarios durante el tratamiento.

### Parámetros de seguridad

— *Metabólicos*. Colesterol, triglicéridos, glucosa antes de comenzar el tratamiento y a los 3 y 6 meses. Se evaluó el peso en cada visita.

— *Función hepática*. Transaminasas hepáticas (GOT, GPT, GGT) antes de comenzar el tratamiento, y a los 3 y 6 meses.

— *Función renal*. Creatinina: basal, 3 y 6 meses.

— *Hemodinámicos*. ECG: QTc antes del tratamiento y a los 3 y 6 meses. Se midieron la frecuencia cardíaca y tensión arterial media en cada visita.

— Nivel plasmático buprenorfina.

## Conclusiones

Los años de experiencia en España con metadona han demostrado claramente su eficacia como terapia de mantenimiento para el tratamiento de la adicción a opiáceos. Pero no todos los pacientes toleran bien la metadona, debiendo existir otras alternativas que permitan a los clínicos opciones farmacoterapéuticas diversas en el uso de agonistas opiáceos en programas de mantenimiento. El estudio piloto realizado en la Comunidad de Madrid con buprenorfina intenta abrir este margen terapéutico con el uso de otro agonista opiode.

El protocolo específico diseñado para este estudio se ha adaptado a la realidad de los pacientes de nuestros programas, que si bien no representan las condiciones ideales de un estudio de eficacia de un ensayo clínico, sí aportan datos sobre la efectividad del fármaco aplicado a la realidad de nuestros pacientes: policonsumidores, con patologías físicas y psíquicas asociadas y plurimedicados.

Los resultados que se presentarán próximamente en Madrid, apuntan hacia un fármaco efectivo, seguro y bien tolerado para pacientes en programas con sustitutivos opiáceos.

## Bibliografía

1. Lintzeris N, Clark N, Muhleisen P, Ritter A, Alf R, Bell J, et al. National Clinical Guidelines and Procedures for the use of buprenorphine in the treatment of heroin Dependence. Canberra: National Drug Strategy, Department of Health and Aged Care, 2001.
2. Jasinski DR, Pevnick JS. Human pharmacology and abuse potential of the analgesic buprenorphine: a potential agent for treating narcotic addiction. Arch Gen Psychiatry 1978;35:501-16.

3. Jasinski DR, Boren JJ. Progress report from the NIDA Addiction Research center. Baltimore, Maryland: CPCCD NIDA Re Monogr, 1983.
4. Mello NK, Mendelson JH. Buprenorphine supresses heroin use by heroin addicts. *Science* 1980;207:657-9.
5. Quigley AJ, Bredemeyer DE. A case of buprenorphine abuse. *Medicine Journal of Australia* 1984;140:425-6.
6. San L, Tremolada J. Prevalence of buprenorphine use by heroin addicts undergoing treatment. *Med Clin (Barc)* 1989;93:645-8.
7. Seow SS, Quigley AJ. Buprenorphine: a new maintenance opiate? *Medicine Journal of Australia* 1986;144:407-11.
8. Bickel WK, Stitzer ML. A clinical trial of buprenorphine:comparison with methadone in the detoxification of heroin addicts. *Clin Pharmacol Ther* 1988;43:72-8.
9. Kosten TR, Kleber HD. Buprenorphine detoxification from opioid dependence: a pilot study. *Life Sciences* 1988;42:635-41.
10. Kosten TR, Morgan C. Treatment of heroin addicts using buprenorphine. *Am J Drug and Alcohol Abuse* 1991;17:119-28.
11. Kosten TR, Schottenfeld R. Buprenorphine versus methadone maintenance for opioid dependence. *J Ner Ment Dis* 1993;181:538-64.
12. Schottenfeld RS, Pakes JR. Buprenorphine vs methadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:713-20.
13. Ling W, Charuvastra C. Buprenorphine maintenance treatment of opiate dependence: a multicenter, randomized clinical trial. *Addiction* 1998;93:475-86.
14. Johnson RE, Cone EJ, Henningfield JE, Fudala PJ. Use of buprenorphine in the treatment of opiate addiction I. Physiologic and behavioral effects during a rapid dose induction. *Clin Pharm Ther* 1989;46:335-43.
15. Strain EC, Stitzer ML. Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. *Am J Psychiatry* 1994;151:1025-30.
16. Ling W, Wesson DR. A controlled trial comparing buprenorphine and methadone maintenance in opioid dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:401-7.
17. Auriacombe M. Overview on substitution treatment for heroin users in France. En: Farrell M, Howes S, Verster A, Davoli M, Solberg U, Grennwood G, et al, editors. Reviewing current practice in drug substitution treatment in the European Union. Luxembourg: Office for Official Publications of the European Communities, 2000; p. 119-34.
18. Kakko J, Dybrandt K, Kreek MJ, Hellig M. 1-year retention and social function after buprenorphine-assisted relapse prevention treatment for heroin dependence in Sweden: a randomised, placebo-controlled trial. *The Lancet* 2003;361:662-7.
19. Petitjean S, Stohler R. Double blind randomized trial of buprenorphine and methadone in opiate dependence. *Drug Alcohol Depend* 2001;62:97-104.
20. FDA. Subutex and suboxone approved to treat opiate dependence. FDA talk papers. Oct. 8/2002.
21. Handelsman L, Cochrane KJ, Aronson MJ. Two new rating scales of opiate withdrawal. *American Journal of Alcohol Abuse* 1987;13:293-7.