

## ÁREA CLÍNICA

# Terapias de buprenorfina para el tratamiento de la dependencia a opiáceos (Subutex<sup>®</sup> y Suboxone<sup>®</sup>)

## *Buprenorphine therapies for the treatment of opioid dependence (Subutex<sup>®</sup> and Suboxone<sup>®</sup>)*

CHAPLEO, C.B. y CROSSLEY, D.I.

*Reckitt Benckiser Healthcare (UK) Limited. Hull. Reino Unido.*

**RESUMEN:** *Objetivo:* Demostrar la flexibilidad ofrecida por la nueva farmacoterapia de buprenorfina, Subutex<sup>®</sup> y Suboxone<sup>®</sup>, para el tratamiento de la dependencia a opiáceos.

*Materiales y métodos:* Revisar los datos existentes, publicados y no publicados, especialmente cuando la buprenorfina ha sido comparada con otros fármacos utilizados en el tratamiento de mantenimiento y desintoxicación. Las propiedades farmacológicas y farmacocinéticas son revisadas en el contexto del resultado clínico.

*Resultados:* La buprenorfina posee propiedades agonistas con gran afinidad por el receptor opiáceo mu. Es fácilmente biodisponible a través de la vía de administración sublingual, con un efecto cima o máximo alrededor de los 90 min. Hay un techo a sus efectos en depresión respiratoria que le confiere un perfil de seguridad superior comparado con agonistas como la heroína y la metadona. Por lo tanto, la inducción del paciente puede ser rápida y las dosis de mantenimiento de 8-24 mg producen resultados comparables a los observados con metadona y LAAM. Debido a la larga duración de la acción de buprenorfina, Subutex<sup>®</sup> y Suboxone<sup>®</sup>

pueden ser administrados en días alternativos, tres veces a la semana o cada 3 días. La buprenorfina ha sido utilizada con éxito en programas de desintoxicación y es superior a clonidina. Aunque Suboxone<sup>®</sup> contiene naloxona, si es tomado por vía sublingual ésta no interfiere con la absorción y eficacia de buprenorfina y por tanto, Suboxone<sup>®</sup> es equivalente a Subutex<sup>®</sup> por esta vía de administración. No obstante, si Suboxone<sup>®</sup> es usado por drogodependientes vía inyectable entonces causará síntomas de abstinencia. Por tanto, es mucho menos probable que se «desvíe» el uso de Suboxone<sup>®</sup> y se utilice inadecuadamente cuando se administra por la vía inyectable.

*Conclusiones:* Suboxone<sup>®</sup> y Subutex<sup>®</sup> ofrecen al médico una considerable flexibilidad cuando trata a drogodependientes; su inducción rápida y segura permite que se alcancen rápidamente las dosis de mantenimiento, después de las cuales un programa menor de dosis diaria puede ser instaurado para satisfacer a ambos, paciente y médico. Cuando el paciente y el médico lo consideren apropiado entonces la reducción de la dosis puede ser llevada a cabo en un programa de desintoxicación con una mínima aparición de síntomas de abstinencia. Suboxone<sup>®</sup> es el producto preferido para tomar en casa, ya que es un fármaco con menor potencial de desviación y abuso.

**PALABRAS CLAVE:** Buprenorfina. Dependencia a opiáceos. Revisión. Eficacia. Seguridad. Farmacocinética. Economía. Calidad de vida.

---

*Correspondencia:*

CHRISTOPHER CHAPLEO  
Director, Buprenorphine Business Group  
Reckitt Benckiser Healthcare (UK) Limited  
Dansom Lane, Hull, HU8 7DS, UK  
E-mail: chris.chapleo@ReckittBenckiser.com

**ABSTRACT: Objective:** To demonstrate the flexibility offered by the new buprenorphine pharmacotherapies, Subutex® and Suboxone®, for the treatment of opioid dependence.

**Material and methods:** Review of existing published and unpublished data, especially where buprenorphine has been compared with other maintenance and detoxification agents. The pharmacological and pharmacokinetic properties are reviewed in the context of the clinical outcome.

**Results:** Buprenorphine possesses agonist properties with high affinity for the mu opioid receptor. It is readily bioavailable through the sublingual administration route with a peak effect around 90 minutes. There is a ceiling to its effects on respiratory depression which confers a superior safety profile compared to agonists such as heroin and methadone. Patient induction can therefore be rapid and maintenance doses over the range 8-24 mg result in comparable outcomes to those observed with methadone and LAAM. Because of the long duration of buprenorphine action, Subutex® and Suboxone® can be administered on alternate days, three times a week or every three days. Buprenorphine has been successfully used in detoxification schedules and is superior to clonidine. Although Suboxone® contains naloxone, if taken sublingually, naloxone does not interfere with the buprenorphine uptake and effectiveness and therefore Suboxone® is equivalent to Subutex® via this route. However, if Suboxone® is taken by the injectable route by opioid dependents, this will then result in precipitated withdrawal; Suboxone® is therefore much less likely to be diverted and misused by the injectable route.

**Conclusions:** Suboxone® and Subutex® provide physicians considerable flexibility when treating opioid dependent patients, its rapid and safe induction allows maintenance doses to be reached quickly after which time, a less than daily dosing schedule can be implemented to suit both patient and physician. When patient and physician consider it appropriate, then the dose reduction in a detoxification schedule can be carried out with minimum withdrawal symptoms resulting. Suboxone® is the preferred product for take-home dosing because it is a less divertible and abusable product.

**KEY WORDS:** Buprenorphine. Opioid dependence. Review. Efficacy. Safety. Pharmacokinetics. Economics. Quality of life.

## Introducción

Desde la última vez que buprenorfina fue revisada en esta Revista<sup>1</sup> el medicamento ha sido autorizado alrededor del mundo para el tratamiento de la dependencia a opiáceos y ahora está disponible como Subutex® tabletas sublinguales en 25 países, con más países aún pendientes de su autorización. Aunque la aprobación comercial para Subutex® fue otorgada en España en el 2000 el producto aún no está disponible, ya que el reembolso por parte de la Seguridad Social/Comunidades Autónomas no ha sido concedido. En el 2002 se obtuvo una aprobación para la combinación Suboxone® tabletas sublingual (buprenorfina con naloxona) en Estados Unidos y ambos, Subutex® y Suboxone®, pueden ser ahora prescritos allí por el médico general apropiadamente cualificado en sus propias consultas, el único opiáceo disponible de uso de esta forma<sup>2</sup>.

El uso de Subutex® está difundido particularmente en Francia, donde se estima que alrededor de 90.000 pacientes están actualmente recibiendo tratamiento. A lo largo de Europa se cree que hay más de 150.000 pacientes que están siendo tratados con Subutex®. Aunque el tratamiento de mantenimiento ha sido satisfactorio en disuadir a muchos pacientes del uso del medicamento vía intravenosa, una minoría de pacientes ha machacado Subutex® tabletas y se las han inyectado como alternativa a heroína donde ésta no está disponible y donde no es posible la supervisión de la dosis. Esto puede ser un problema, en particular cuando se combina con otros depresores del sistema nervioso central (SNC) como las benzodiazepinas, como resultado se han reportado en Francia cierto número de fallecimientos<sup>3</sup>. Suboxone® tabletas ha sido desarrollado para disuadir dicho uso, incluyendo una pequeña dosis del opiáceo antagonista naloxona. Cuando se toma de forma sublingual los efectos de Suboxone® son los mismos que los de Subutex® ya que la cantidad de naloxona absorbida por esta vía es insuficiente para producir un efecto. No obstante, si las tabletas se disuelven y se inyectan, la naloxona producirá síntomas de abstinencia en drogodependientes y, por tanto, actúa como un disuasivo para dicho uso. La aprobación del uso de Suboxone® está bajo consideración por las autoridades sanitarias en Europa y Australia.

Hay más de 6.000 publicaciones de todos los aspectos de buprenorfina y una lista de éstos está disponible gratuitamente en Internet<sup>4</sup>.

Es difícil obtener cifras exactas de la dimensión del problema del uso de heroína vía intravenosa en España, pero 1.723 centros estaban dispensando trata-

miento de agonistas opiáceos en 2000, involucrando a 78.806 pacientes y más de cuatro millones de jeringuillas fueron entregadas en los programas de intercambio éstas<sup>5</sup>.

## Farmacología

Recientemente se han revisado nuevos aspectos de la farmacología de buprenorfina<sup>6</sup>. La buprenorfina es un agonista parcial en el receptor opiáceo  $\mu$  y un antagonista en el receptor kappa. Las propiedades del agonista parcial de buprenorfina le confieren un «efecto techo», que significa que no producirá los mismos resultados que los agonistas plenos, indistintamente de lo grande de la dosis administrada. Esto es una medida importante de seguridad, particularmente en lo que se refiere a la depresión respiratoria, que es la principal causa de fallecimiento en pacientes con sobredosis de heroína y metadona.

La buprenorfina se une lentamente pero con gran afinidad a receptores opiáceos con muy lenta cinética de disociación, resultando en una larga duración de la acción<sup>7,8</sup>.

Debido a su actividad agonista parcial el pretratamiento de buprenorfina puede bloquear los efectos de opiáceos administrados posteriormente. Esto ha sido demostrado en estudios farmacológicos en humanos, donde los pacientes fueron estabilizados con buprenorfina sublingual durante 5 días y luego se les administró hidromorfona<sup>9</sup>. Se encontró que una dosis de 12 mg de buprenorfina solución producía un bloqueo significativo de hidromorfona intramuscular durante al menos 72 h. En un estudio similar, buprenorfina (2, 8 mg) fue comparada con naltrexona (25, 100 mg) en voluntarios con experiencia de consumo de opiáceos<sup>10</sup>. Se encontró casi un bloqueo total de hidro-

morfona con 8 mg de buprenorfina de hasta 72 h de duración y un bloqueo completo con ambas dosis de naltrexona.

Un estudio a pequeña escala ha valorado los efectos de naloxona en pacientes en mantenimiento con metadona (20-30 mg diarios)<sup>11</sup>. El estudio mostró que dosis sublinguales de 1-2 mg de naloxona no provocaban síntomas de abstinencia. Sin embargo, en un estudio con pacientes estabilizados con morfina, la buprenorfina/naloxona intravenosa 2/1 mg y 2/0,5 mg causó importantes síntomas de abstinencia, llegando a su punto álgido 5 min después de la inyección, mientras buprenorfina 2 mg no produjo síntomas de abstinencia<sup>2</sup>. Esto fue confirmado en un estudio con un aumento de dosis intramusculares de buprenorfina /naloxona (1/0,25-16/4 mg) dadas a pacientes estabilizados con hidromorfona<sup>13</sup>. Se observaron respuestas antagonistas relacionadas con la dosis pero sólo efectos agonistas con buprenorfina sola.

## Farmacocinética

Los estudios iniciales con buprenorfina fueron difíciles por la falta de técnicas de análisis específicos y sensitivos. Recientemente, dichos análisis han sido desarrollados usando una cromatografía gas/líquido con espectrometría de masas, con la capacidad de detectar concentraciones de hasta 0,05 ng/ml.

La buprenorfina se absorbe bastante rápidamente por vía sublingual, con concentraciones en plasma perceptibles a partir de los 15 min después de la administración de la dosis<sup>14</sup>.

Las farmacocinéticas de Subutex® y Suboxone® han sido caracterizadas en un número sustancial de voluntarios sanos protegidos de los efectos secundarios de buprenorfina por el pretratamiento con naltrexona<sup>14</sup>.

**Tabla 1.** Resumen (media (SD) de los parámetros farmacocinéticos de buprenorfina después de la administración de dosis única de Subutex® y Suboxone® tabletas sublinguales (datos en archivo)

Parámetro	0600503		0600506		0600163	
	Subutex® 2 mg	Subutex® 8 mg	Subutex® 12 mg	Subutex® 16 mg	Suboxone® A 8 mg	Suboxone® B 8 mg
N	33	27	30	28	36	36
C <sub>máx</sub> (ng/ml)	1,6 ± 0,5	3,9 ± 1,2	5,4 ± 1,7	6,4 ± 2,5	3,2 ± 1,3	3,2 ± 1,2
T <sub>máx</sub> (h) <sup>a</sup>	1,50 (0,5-3,0)	1,03 (0,75-2,0)	1,0 (0,50-2,0)	0,88 (0,50-2,0)	1,0 (0,50-2,0)	1,00 (0,50-2,02)
AUC <sub>0-1</sub> (ng.h/ml)	9,09 ± 2,84	26,31 ± 7,28	36,69 ± 9,28	46,07 ± 14,25	21,72 ± 8,14	21,30 ± 6,88
AUC (ng.h/ml)	ND	30,83 ± 7,69 <sup>b</sup>	42,24 ± 12,12	51,81 ± 16,77	24,90 ± 9,40	24,60 ± 7,99
T <sub>1/2z</sub> (h)	ND	ND	26,02 ± 7,48	23,92 ± 6,43	26,90 ± 11,76	26,79 ± 8,17

ND = no determinado; <sup>a</sup>media (rango); <sup>b</sup>N = 21.

En una serie de tres estudios, grupos de hasta 36 pacientes recibieron sólo dosis de Subutex® (2, 8, 12, 16 mg) y dos formulaciones diferentes en tabletas oval naranja (A) y blanca hexagonal (B) de Suboxone® (8 mg); los resultados se muestran en la tabla 1. Estos estudios confirman la larga vida media observada en otros estudios con picos de concentraciones en plasma que ocurren 0,75-1,5 h después de la dosis.

Estudios de dosis múltiples indican que las concentraciones en estado de equilibrio estacionario se alcanzan alrededor de 8 días después de iniciar la administración de buprenorfina<sup>14</sup>.

La buprenorfina se metaboliza principalmente en el hígado por 14-N-dealquilación a través del citocromo P450 CYP3A4 a norbuprenorfina<sup>15</sup> y por la conjugación de la droga madre y norbuprenorfina con glucoronidos<sup>16</sup>. En un estudio balance masivo de buprenorfina con radioligando intravenosa se halló que el 70% de la radiactividad era excretada en las heces y el 30% en la orina<sup>14</sup>. La recirculación enterohepática es una característica del metabolismo de este fármaco.

## Eficacia

Ambos, Subutex® y Suboxone® tabletas han sido evaluados en estudios a corto y largo plazo confirmando los resultados de ensayos clínicos iniciales en una solución sublingual basada en alcohol.

Gran parte de estos trabajos ha sido costeados y dirigidos por el Instituto Nacional Americano de Abuso de Drogas (NIDA) y algunos han sido llevados a cabo en España.

## Inducción

En estudios iniciales con buprenorfina se abordó un acercamiento natural prudente al cambio de pacientes de heroína; las dosis iniciales fueron bajas y se procedió lentamente a un escalado hasta las dosis de mantenimiento, algunas de las que ahora están consideradas como subterapéuticas. Esto llevó a algunos resultados decepcionantes, comparados con metadona. Recientemente se ha establecido que la inducción se lleva a cabo mejor realizándola de manera relativamente rápida, e idealmente comenzando al menos 4 h después de la última dosis de heroína y cuando los síntomas de abstinencia han comenzado. En un estudio de un año con 472 heroinómanos, buprenorfina 8 mg fue administrada con seguridad el primer día<sup>14</sup>. El posterior escalado de la dosis permitió que fueran administrados hasta 16 mg en el segundo día y hasta 24 mg en

el tercer día. Otros estudios han utilizado satisfactoriamente 4 mg el primer día y 8 mg el segundo día; la recomendación actual es de 4-8 mg el primer día, si es necesario en dosis divididas, y 8-16 mg el segundo día.

Debido a la mayor vida media de metadona, el cambio a buprenorfina puede ser más difícil que el de heroína. Se recomienda que siempre que sea posible la dosis de metadona deberá ser ajustada a menos de 30 mg y al menos permitir 24 h de tiempo transcurrido entre la dosis final de metadona y la primera dosis de buprenorfina, preferiblemente cuando los signos de abstinencia son evidentes.

## Mantenimiento

La buprenorfina es un tratamiento eficaz para la dependencia a heroína porque reduce el deseo por la droga y además tiene por sí misma un potencial de adicción menor. También bloquea la euforia y otros efectos de la heroína sentidos «en la cima».

El objetivo de la dosis diaria de mantenimiento de Subutex® o Suboxone® es 16 mg, pero los pacientes pueden estar bien controlados con dosis de 2-32 mg y no sienten la necesidad de «potenciar» con heroína u otros agonistas opiáceos plenos, uno de los principales objetivos del tratamiento. Un estudio clave sobre la eficacia de este fármaco se ha llevado a cabo en Estados Unidos, se compararon 16 mg de Subutex®, 16 mg de Suboxone® y combinación de placebo en 326 drogodependientes<sup>17</sup>. Los dos parámetros de eficacia principales fueron el uso de opiáceos, valorado por la presencia de la droga en orina, y el deseo de heroína. En términos de reducir ambos, el uso de heroína y el deseo de ésta, Subutex® y Suboxone® fueron más eficaces que placebo a un nivel estadístico significativo alto. Además, no hubo diferencia obvia entre las dos medicaciones de buprenorfina.

En un estudio en Suecia 40 pacientes fueron aleatorizados para recibir Subutex® 16 mg o placebo en combinación con terapia de grupo y asesoramiento individual bajo condiciones doble ciego durante 12 meses, con una supervisión diaria de la dosis durante los 6 primeros meses<sup>18</sup>. El mantenimiento en el tratamiento al año fue del 75% en el grupo de buprenorfina y 0% en el grupo de placebo (todos los pacientes del grupo de placebo abandonaron antes de los 3 meses). Los controles de orina fueron el 75% negativos para opiáceos ilícitos, estimulantes centrales, cannabinoides y benzodiacepinas en los pacientes que permanecían en tratamiento.

Estadísticamente hubo importantes reducciones en el grupo de Subutex® en el uso de drogas y crímenes,

acompañados por mejoras en la ocupación, comparado con el punto de partida. Cuatro pacientes del grupo de placebo fallecieron durante el estudio frente a ninguno del grupo de Subutex®.

Un importantes estudio comparativo de Subutex® y metadona fue llevado a cabo en Australia con 405 pacientes<sup>19</sup>. Este estudio era doble ciego, doble *dummy*, comparación de dosis flexible, comprendiendo 6 semanas de dosis diaria seguida por 7 semanas de días alternativos de dosis de Subutex®. La dosis de metadona fue diaria a lo largo del estudio. Alrededor de los 10 días, cuando fueron alcanzadas en los pacientes las dosis adecuadas diarias de Subutex® y metadona, no existían diferencias en los ratios de retención de pacientes entre los dos grupos de tratamiento sobre el resto del estudio. Subutex® y metadona tenían una eficacia comparable en este estudio. En las primeras 6 semanas no existieron diferencias de tratamiento con relación a la reducción en el uso de opiáceos medido por la toxicología de la orina, o deseo de heroína medido por VAS. La dosis media diaria asociada con estos efectos fue de 10 mg/día de Subutex® y 53 mg/día de metadona. No obstante, el rango de dosis eficaz de Subutex® fue bastante amplio, ya que algunos pacientes se mantenían adecuadamente con dosis bajas (4 mg diarios) y otros necesitaban hasta 24 mg diarios.

### Frecuencia de administración de menos de una dosis diaria

Tal como aumenta la dosis de buprenorfina así aumenta su duración de acción. Debido al efecto techo en la depresión respiratoria, dosis más altas de las dosis diarias establecidas pueden ser administradas con seguridad, a diferencia de metadona. Esto ha conducido al uso con éxito de buprenorfina en días alternativos o incluso tres veces a la semanas, sin ningún problema de seguridad.

Un estudio australiano comparó días alternativos de dosis de Subutex® con dosis diarias de metadona. Ésta fue la segunda fase de un estudio doble ciego, doble *dummy*<sup>19</sup>.

En las primeras 6 semanas del estudio, las dosis de Subutex® y metadona fueron escalonadas hasta alcanzar la eficacia clínica. Los pacientes en el grupo de tratamiento de Subutex® fueron cambiados a días alternativos de dosis con el doble de la dosis diaria establecida, con tal de que ésta no fuera mayor de 32 mg al día. Los sujetos en el grupo de metadona continuaron recibiendo la medicación diaria del estudio. El estudio demostró que Subutex® administrado en días

alternativos era tan eficaz como metadona administrada diariamente, con relación al mantenimiento o retención en el tratamiento, deseo de heroína y uso de ésta.

Un estudio cruzado doble ciego, placebo controlado comparó los efectos de 21 días con 8 mg diarios de Suboxone®, 8 mg en días alternos de Suboxone® y 16 mg en días alternos de Suboxone®<sup>20</sup>. Los pacientes recibieron placebo en los días que no recibían Suboxone®. Veintiséis pacientes comenzaron el estudio y 14 lo finalizaron. Sólo 2 pacientes abandonaron durante la fase días alternos con 16 mg. No hubo diferencias significativas en los ratios del cumplimiento de la medicación, en el uso de opiáceos ilícitos y en las medidas valoradas de paciente y observador de opiáceos entre los tres regímenes de tratamiento en sujetos que finalizaron el estudio. Aunque las cifras son pequeñas, el menor ratio de abandono con la dosis de 16 mg sugiere que éste puede ser preferible al de 8 mg.

Un estudio similar fue llevado a cabo por el mismo grupo para comparar los efectos de la dosis diaria y 3 veces a la semana<sup>21</sup>. Los siguientes regímenes de dosis fueron comparados durante 21 días cada uno:

- 8 mg Suboxone® administrados diariamente en la clínica.
- Visitas a la clínica los lunes, miércoles y viernes para tomar 8 mg de Suboxone® y para recibir abastecimiento para los días intermedios.
- Visitas a la clínica los lunes, miércoles y viernes para tomar 16, 16 y 24 mg de Suboxone®, sin llevarse medicación a casa.

Veinticuatro pacientes entraron en la fase doble ciego y 13 terminaron todos los tratamientos. A los pacientes «les gustaban» ambos programas de 3 días de forma más significativa que el programa de visita diaria ( $p = 0,002$ ) y los ratios de «bueno» fueron de forma significativa mayores para los de 3 días con abastecimiento para llevarse a casa, en contraposición a los de tres días en la clínica ( $p = 0,04$ ). El 85, el 77 y el 67% de los pacientes continuarían si pudieran en los programas de 3 días recibiendo abastecimiento para casa, 3 días en la clínica y dosis diarias, respectivamente. Casi todos los pacientes (91%) señalaron que 3 días recibiendo abastecimiento para casa era el mejor programa, mientras el 82% señalaron a la dosis diaria como la menos preferida. No hubo diferencias significativas entre las condiciones sobre el uso de drogas ilícitas, con un 45% de las muestras de orina positivas para opiáceos durante todo el período de tratamiento. Estos datos sugieren que reduciendo la atención clínica mejora el cumplimiento de la medicación

y aumenta la satisfacción del paciente sin el uso de drogas ilegales. Además, el programa de dosis de 3 días recibiendo abastecimiento para casa fue preferido al programa de tres días sin llevarse medicación.

Un estudio doble ciego llevado a cabo en España comparó la dosis diaria frente a la dosis de 3 días de Subutex® en 60 pacientes<sup>22</sup>. Un grupo recibió 8 mg de Subutex® diarios y el otro grupo recibió Subutex® tres veces a la semana: 16 mg los lunes y miércoles y 24 mg los viernes; los pacientes de ambos grupos tenían que acudir a la clínica diariamente. El grupo de tratamiento de dosis 3 veces a la semana y el grupo de tratamiento diario fueron asociados con similares tasas de retención del tratamiento, 70 y 63%, respectivamente, y no hubo diferencia en la incidencia de efectos secundarios. No obstante, los pacientes que recibían dosis 3 veces a la semana señalaron mayor uso de heroína y deseo a opiáceos que aquellos tratados diariamente. Los autores indicaron que esto podía ser debido a una dosificación inadecuada.

### Abandono asistido clínicamente (desintoxicación)

Muchos de los estudios publicados investigando el uso de buprenorfina en protocolos de desintoxicación han sido el tema de una revisión Cochrane<sup>23</sup>. Ésta concluyó que «buprenorfina parece ser más eficaz que clonidina en la reducción de signos y síntomas de la retirada de opiáceos y en mantener la abstinencia de heroína». El uso de buprenorfina durante la desintoxicación de heroína o metadona ha sido destacado por el bajo nivel de síntomas de abstinencia observados cuando buprenorfina se deja de administrar.

Un trabajo comparativo en Australia ha examinado los efectos de Subutex® en el abandono de heroína en estudios multicéntricos con pacientes internos y pacientes externos<sup>24,25</sup>. Sesenta y tres pacientes internos recibieron bien Subutex® o placebo cuatro veces diarias de acuerdo a la intensidad de sus síntomas durante un período de 5 días<sup>24</sup>. El estudio se completó con 32 pacientes, con una dosis media diaria de 4 mg el primer día, 6 mg el segundo, 5 mg el tercero, 2 mg el cuarto y 1 mg el quinto. La mayoría de los pacientes que lo finalizaron (85%) señalaron picos de síntomas de abstinencia en los dos primeros días con algunos síntomas posteriores de abstinencia a continuación de la última dosis, aunque esto fue generalmente poco intenso y se resolvió sin medicación adicional. Los pacientes con un hábito más intenso, mayor disfunción psicosocial grave y mujeres necesitaron mayores dosis

de Subutex®. Treinta y seis pacientes no señalaron efectos secundarios.

El mismo grupo comparó los efectos de Subutex® con clonidina y otras medicaciones sintomáticas en un estudio abierto, con 114 pacientes heroínomanos externos<sup>25</sup>. Los pacientes de Subutex® comenzaron con 6 mg, incrementando a 12 mg y parando el quinto día. Los pacientes de clonidina fueron tratados durante 8 días en combinación con otra medicación. A continuación del octavo día los pacientes podían elegir entre un rango de opciones: naltrexona, mantenimiento de sustitución u asesamiento. El grupo de Subutex® tuvo de modo significativo mejor seguimiento de tratamiento al octavo día (el 86 frente al 57%) y al día 35 (el 62% frente al 39%); usaron heroína menos días durante el programa de desintoxicación (2,6 frente a 4,5 días) y en el período posdesintoxicación (9,0 frente a 14,6), y señalaron menor intensidad de sintomatología de abstinencia. Los autores concluyen que buprenorfina es eficaz a corto plazo para el abandono de heroína ambulatoria, con mayor seguimiento, menor uso de heroína y menor malestar durante el período de desintoxicación y aumento del seguimiento del tratamiento de mantenimiento después de la desintoxicación que con medicación sintomática.

En la tabla 2 se muestra un régimen de dosis propuesto para la desintoxicación.

### Seguridad

Debido a sus propiedades de agonista parcial y su efecto techo en la depresión respiratoria, buprenorfina tiene un margen significativo de seguridad sobre metadona. Sólo ha habido dos casos informados de muertes atribuidas a buprenorfina sola y éstos fueron debido a la ingesta del vómito<sup>26</sup>. No obstante, como con otros opiáceos, la buprenorfina puede ser mortal cuando se usa en combinación con otros depresores del SNC, en particular con las benzodiazepinas cuando se administran por la vía intravenosa.

Los principales datos de seguridad para Suboxone® se obtuvieron de un estudio comparativo de eficacia frente a placebo y Subutex®, de 4 semanas y de una continuación de 48/52 semanas<sup>14</sup>.

**Tabla 2.** Régimen de dosis recomendado para un paciente típico ambulatorio en un programa de desintoxicación de 8 días

Días	1	2	3	4	5	6-8
Dosis (mg)	6	10 ± 2	10 ± 2	8 ± 2	4	0

De los 472 pacientes que entraron en el estudio y recibieron al menos una dosis de Suboxone®, 261 recibieron Suboxone® durante 6 meses o más y 168 finalizaron el estudio de un año. En general había 92.930 personas/días de exposición a Suboxone® (media 197 días por paciente). Los efectos secundarios señalados más comunes en el estudio durante un año fueron dolor de cabeza (30%), estreñimiento (22%), insomnio (20%), síndrome de abandono (16%), sudación (12%) y náuseas (11%).

Los efectos secundarios señalados por al menos el 5% de los sujetos tratados en estudios clínicos de Subutex® se resumen en la tabla 3.

En el período desde el lanzamiento en Francia, en febrero de 1996 hasta el 31 de julio de 2002, fueron distribuidas 340 millones de tabletas de Subutex® para el tratamiento de drogodependientes, aproximadamente 45.000-60.000 pacientes al año<sup>14</sup>. En Francia en 2002 se estimó que alrededor de 70.000 pacientes estaban siendo tratados con Subutex®<sup>27</sup>. Desde el lanzamiento en Francia ha habido una reducción del 76% de la mortalidad a causa de la sobredosis de heroína, la cual ha sido atribuida a una combinación de la educación del paciente y a la terapia de mantenimiento predominantemente con Subutex®<sup>28</sup>. Entre el 1 de agosto de 2001 y el 31 de julio de 2002, 86 millones de tabletas de Subutex® fueron distribuidas para el tratamiento de drogodependientes. Asumiendo una dosis media diaria de 8 mg de Subutex®, esto equivale a 39,4 millones de dosis de 8 mg de Subutex® administradas durante 12 meses o 107.945 pacientes/año de exposición.

A diferencia de metadona, el uso accidental en niños y adultos que no han consumido previamente opiáceos es poco probable que termine en fallecimiento, debido a su efecto techo en la depresión respiratoria. Si dicho consumo realmente no es intencionado,

es poco probable que la vía sublingual se use y la cantidad de buprenorfina absorbida por la vía oral será relativamente pequeña, debido al fenómeno de metabolismo de primer paso hepático. El resultado más probable, dependiendo de la dosis, es náusea intensa prolongada y vómitos, acompañado de sedación, prurito, mareos y astenia.

## Economía y calidad de vida

El potencial del impacto económico de Suboxone® en la medicina en Estados Unidos ha sido evaluado en la Facultad de Medicina de Yale<sup>29</sup>. Aunque Suboxone® puede ser asociado con un aumento de los costes de enfermería, médico y medicación comparado con los de metadona dispensados a través de clínicas de salud pública, creen que existirán costes menores debidos a

### Apéndice 1. Sitios Web relevantes de buprenorfina

#### Global

Buprenorphine bibliography: [www.coretext.org](http://www.coretext.org)  
Buprenorphine Experts Web Site: [www.buplink.com](http://www.buplink.com)

#### EE.UU.

Reckitt Benckiser Suboxone®: [www.Suboxone.com](http://www.Suboxone.com)  
FDA Approval of buprenorphine:  
[www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2002/ANS01165.html](http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2002/ANS01165.html)  
American Academy of Addiction Psychiatry (AAAP):  
[www.aaap.org/buprenorphine/buprenorphine.html](http://www.aaap.org/buprenorphine/buprenorphine.html)  
Center for Substance Abuse Treatment (CSAT), US Dept of Health & Human Services, Substance Abuse & Mental Health Services Administration (SAMHSA):  
[www.buprenorphine.samhsa.gov/](http://www.buprenorphine.samhsa.gov/)  
American Osteopathic Academy of Addiction Medicine (AWAAM): [www.aoa-net.org](http://www.aoa-net.org)  
American Society of Addiction Medicine (ASAM):  
[www.asam.org](http://www.asam.org)  
International Center for the Advancement of Addiction Treatment: [www.opiateaddictionrx.info](http://www.opiateaddictionrx.info)  
National Institute of Drug Abuse: [www.nida.nih.gov](http://www.nida.nih.gov)  
Addiction Treatment Forum: [www.atforum.com](http://www.atforum.com)

#### Europa

National Treatment Agency for Substance Misuse (NTA):  
[www.nta.nhs.uk/](http://www.nta.nhs.uk/)  
EMCDDA - European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction: [www.emcdda.org/](http://www.emcdda.org/)

#### Australia

Australian Drug Foundation: [www.adf.org.au/drughit/facts/buprenorphine.htm](http://www.adf.org.au/drughit/facts/buprenorphine.htm)  
National Drug & Alcohol Research Centre (NDARC):  
<http://ndarc.med.unsw.edu.au/ndarc.nsf>  
Turning Point Alcohol & Drug Centre:  
[www.turningpoint.org.au/](http://www.turningpoint.org.au/)

**Tabla 3.** Efectos secundarios señalados por al menos el 5% de los pacientes tratados con Subutex®<sup>14</sup>

Sistema corporal	Efecto secundario
General	Dolor abdominal, astenia, dolor de espalda, escalofríos, fiebre, dolor de cabeza, infección, dolor y síndrome de abstinencia
Cardiovascular	Vasodilatación
Sistema digestivo	Estreñimiento, diarrea, dispepsia, náuseas, vómitos
Sistema nervioso	Insomnio
Sistema respiratorio	Rinitis
Piel	Sudación

la dispensación, análisis toxicológicos, asesoramiento y administración. También puede haber una marcada reducción de costes para los pacientes, particularmente en viajes o desplazamientos para consultar con su médico, que serán menos frecuentes y posiblemente más cercanos al domicilio resultando en ahorros netos para la sociedad en su conjunto. Desde el punto de vista que Suboxone® y metadona tienen una eficacia equivalente, Suboxone® puede tener mayor coste-eficacia que metadona cuando se dispense a grupos de pacientes comparables. Debido a la conveniencia y al estigma reducido para los pacientes en tratamiento ambulatorio, puede existir un aumento general en el número de pacientes que siguen el tratamiento, con reducción de la actividad criminal asociada y la necesidad de múltiples desintoxicaciones con el consiguiente ahorro substancial neto.

Un análisis preliminar a los 6 meses de un estudio cualitativo longitudinal llevado a cabo en 1.083 pacientes franceses mostró que los que se trataron con altas dosis de buprenorfina consumieron menos dro-

gas psicoactivas (heroína, cocaína, benzodiacepinas) y tenían menores riesgos asociados<sup>30</sup>. Además, varios criterios involucrados en integración social mostraron una mejora y descendió la mortalidad y la morbilidad. Estas mejoras fueron seguidas por una reducción del coste social y del uso de drogas generado por el grupo de pacientes considerado. Se efectuará un análisis final de los datos a los 12 meses.

Los pacientes en Francia mostraron una mejoría en su calidad de vida después de comenzar con Subutex® comparado con tratamientos previos, como se aprecia en los cambios del Índice Severo de Adicción a los 3 y 12 meses<sup>31</sup>. Fueron observadas mejoras en la salud psicológica, médica, familiar, laboral y en el uso de drogas ilegales y alcohol. Hubo un pequeño aumento de problemas legales a los 3 meses, posiblemente debido a que a los pacientes una vez estabilizados les fue más fácil continuar sus «delitos», si bien los problemas legales decrecieron otra vez a los 12 meses. Cuestionarios de depresión, ansiedad y salud subjetiva también mostraron mejoras a los 12 meses.

## Bibliografía\*

1. Valderrama JC, Martínez-Raga, J, Sancho, A. La Buprenorfina. *Trastornos Adictivos* 2000;2:94-8.
2. FDA. Subutex® and Suboxone® approved to treat opiate dependence. Disponible en: [www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2002/ANS01165.html](http://www.fda.gov/bbs/topics/ANSWERS/2002/ANS01165.html)
3. Kintz P. Deaths involving buprenorphine: a compendium of French cases. *Forensic Sci Int* 2001;121:65-9.
4. [www.coretext.org](http://www.coretext.org)
5. EMCDDA. National report 2001 for the European Monitoring Centre for Drugs and Drug Addiction. Spanish Focal Point. Lisbon: EMCDDA, 2001. Disponible en: [http://www.emcdda.eu.int/multimedia/publications/national\\_reports/2001/NR\\_](http://www.emcdda.eu.int/multimedia/publications/national_reports/2001/NR_)
6. Cowan A. Buprenorphine: new pharmacological aspects. *Int J Clin Pract* 2003;133(Suppl):3-8.
7. Sadee W, Rosenbaum JS, Herz A. Buprenorphine: differential interaction with opiate receptor subtypes in vivo. *J Pharmacol Exp Therap* 1982;223:157-62.
8. Boas RA, Viliger JW. Clinical actions of fentanyl and buprenorphine. *Br J Anaesth* 1985;57:192-6.
9. Rosen MI, Wallace EA, McMahon TJ, Pearsall HR, Woods SW, Price LH, et al. Buprenorphine: duration of blockade of effects of intramuscular hydromorphone. *Drug Alcohol Depend* 1994;35:141-9.
10. Schuh KJ, Walsh SL, Stitzer ML. Onset, magnitude and duration of opioid blockade produced by buprenorphine and naltrexone in humans. *Psychopharmacology* 1999;145:162-74.
11. Preston KL, Bigelow GE, Liebson IA. Effects of sublingually given naloxone in opioid dependent human volunteers. *Drug Alcohol Depend* 1990;25:27-34.
12. Mendelson J, Jones RT, Welm S, Baggott M, Fernández I, Melby AK, et al. Buprenorphine and naloxone combinations: the effects of three dose ratios in morphine-stabilized, opiate-dependent volunteers. *Psychopharmacology* 1999;141:37-46.
13. Stoller KB, Bigelow GE, Walsh SL, Strain EC. Effects of buprenorphine/naloxone in opioid-dependent humans. *Psychopharmacology* 2001;154:230-42.
14. Data on file. Reckitt Benckiser.
15. Iribarne C, Picart D, Dreano Y, Bail JP, Berthou F. Involvement of cytochrome P450 3A4 in N-Dealkylation of buprenorphine in human liver microsomes. *Life Sci* 1997;60:1953-64.
16. Hand CW, Baldwin D, Moore RA, Allen MC, McQuay HJ. Radioimmunoassay of buprenorphine with iodine label: analysis of buprenorphine and metabolites in human plasma. *Ann Clin Biochem* 1986;23:47-53.
17. Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S, Chiang CN, Leiderman DB. A multisite efficacy evaluation of a buprenorphine/naloxone product for opiate dependence treatment. *NIDA Research Monograph Series* 1998;179:105.
18. Kakko J, Svanborg KD, Kreek MJ, Heilig M. 1-year retention and social function after buprenorphine-assisted relapse prevention treatment

\*Además de las publicaciones mencionadas en la bibliografía, en Internet<sup>4</sup> hay otros sitios web relevantes de buprenorfina (apéndice 1).

- for heroin dependence in Sweden: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet* 2003;361:662-8.
19. Mattick RP, Ali R, White J, 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.
  20. 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.
  21. Amass L, Kamien JB, Mikulich SK. Thrice-weekly supervised dosing with the combination buprenorphine-naloxone tablet is preferred to daily supervised dosing by opioid-dependent humans. *Drug Alcohol Depend* 2001; 61:173-81.
  22. 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.
  23. Gowing L, Ali R, White J. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal (Cochrane Review). En: *The Cochrane Library*, 4, 2000. Oxford: Update Software.
  24. Lintzeris N, Bammer G, Rushworth L, Jolley DJ, Whelan, C. Buprenorphine dosing regime for inpatient heroin withdrawal: a symptom-triggered dose titration study. *Drug Alcohol Depend* 2003;70:287-94.
  25. Lintzeris N, Bell J, Bammer G, Rushworth L. A randomized controlled trial of buprenorphine in the management of short-term ambulatory heroin withdrawal. *Addiction* 2002;97:1395-404.
  26. Kintz P. Buprenorphine-related deaths. En: Kintz P, Marquet P, editors. *Buprenorphine Therapy of Opiate Addiction*. Totowa, New Jersey: Humana Press, 2002; p. 109-18.
  27. Varescon I, Vidal Trecañ G, Nabet N, Boissonnas A. Buprenorphine abuse: high dose intravenous administration of buprenorphine. *Encephale* 2002;28:397-402.
  28. Anónimo. Annual report from the Office Central pour la Repression du Trafic illicite des Stupefiants (OCRTIS) [Central Office for the Suppression of Illicit Trafficking in Narcotics]. Statistics, 1998.
  29. Rosenheck R, Kosten T. Buprenorphine for opiate addiction: potential economic impact. *Drug Alcohol Depend* 2001;63:253-62.
  30. Lavignasse P, Lowenstein W, Batel P, Constant MV, Jourdain JJ, Kopp P, et al. Economic and social effects of high-dose buprenorphine substitution therapy: six-month results. *Ann Intern Med* 2002;153:1S20-1S26.
  31. Auriacombe M, Tignol J, Picard G. Buprenorphine use in France: quality of life and conditions for treatment. *Research and Clinical Forums* 1997;19:25-32.