

Mantenimiento a corto plazo con Buprenorfina: resultados del Tratamiento

Marc Galanter, MD
Helen Dermatis, PhD
Richard Resnick, MD
Robert Maslansky, MD
Erna Neumann, RNC, MSW

Resumen: Cincuenta y dos adictos a la heroína iniciaron tratamiento con buprenorfina bajo el control de residentes en psiquiatría con un diseño pensado para consulta ambulatoria. Los sujetos fueron mantenidos en un protocolo de seis semanas con una dosis diaria de 16 mg, luego se fue disminuyendo hasta la dosis cero en la semana 16, y se les mantuvo con placebo hasta la semana 18. De los 44 sujetos que continuaron después de recibir la primera dosis de inducción, 11 abandonaron durante el mantenimiento, 17 durante la fase de disminución y 16 durante la dosis cero. Los análisis toxicológicos de orina practicados dos veces por semana mostraron sucesivas disminuciones significativas en las muestras positivas para el uso de heroína durante estos tres periodos: 70%, 41% y 20% respectivamente. Entre las variables históricas, solo la asistencia previa a reuniones de alcohólicos anónimos (AA) diferenciaban a los sujetos que lograban dosis cero de los que no lo lograban. Una comparación con estudios recientes sugiere que médicos de consulta ambulatoria con relativamente poca experiencia pueden mantener a pacientes en tratamiento con buprenorfina a un nivel comparable al obtenido en centros de investigación clínica, con índices comparables de abstinencia de heroína. Se analizan estos descubrimientos en busca de opciones potenciales para el mantenimiento con opioides en consultas ambulatorias.

Palabras clave: Buprenorfina, heroína, mantenimiento de opioides, educación psiquiátrica, residentes en psiquiatría.

INTRODUCCIÓN

Se ha demostrado que la buprenorfina es útil en terapia de sustitución en adictos a opiáceos, requiriendo potencialmente su administración solo dos o tres veces por semana.^{1,2} Cuando se administra de manera sublingual en combinación con naloxona no produce síndrome de abstinencia. En cambio, sí que produce síndrome de abstinencia en sujetos dependientes de opiáceos cuando se administra tanto por vía intravenosa como por vía intramuscular, disminuyendo, por tanto, su empleo potencial en adictos activos.^{3,4} La buprenorfina también se ha utilizado con éxito para desintoxicar pacientes ambulatorios adictos a opiáceos,⁵ y se ha observado que es efectivo para el mantenimiento de adictos a la heroína en centros de atención primaria.⁶

La buprenorfina puede tener varias aplicaciones en la consulta. Esto está respaldado por un meta-análisis de estudios de tratamientos que muestran la relativa equivalencia de buprenorfina y metadona con las dosis apropiadas.⁷ Un estudio francés reciente de seguimiento sobre 919 adictos con tratamiento de mantenimiento con buprenorfina en consultas de médicos de asistencia primaria, mostró que el 60% seguían en mantenimiento después de 2 años, con una mejora significativa en su adaptación social.⁸ El cambio de pacientes de un tratamiento de mantenimiento con metadona a uno con buprenorfina también se presenta como una opción terapéutica para el uso del fármaco.⁹ Estos estudios sugieren que pueden evaluarse una variedad de opciones de uso de esta medicación para su aplicación en tratamientos en la comunidad.

No obstante, el tratamiento con buprenorfina tiene

sus limitaciones. Ampliar el periodo entre las dosis tiene limitaciones evidentes. Incluso cuando se quintuplican las dosis, los pacientes sufren síndrome de abstinencia pasados 5 días.¹⁰ Las dosis sublinguales de 16 mg de buprenorfina solo bloqueaban parcialmente el efecto de la heroína intravenosa.¹¹ Así, en un estudio, tras 24 semanas de tratamiento, los pacientes que se mantenían en 12 mg de buprenorfina diaria daban positivo en toxicología de opiáceos en el 58% de las muestras de orina analizadas, frente al 45% en las muestras analizadas de pacientes con 65 mg de metadona.¹² Un problema de la buprenorfina, incluso cuando se combina con naloxona, es su potencial derivación hacia drogadictos no dependientes de opiáceos que pueden experimentar efectos similares a los opiáceos sin ningún síntoma de abstinencia.¹³ Esto se confirma en estudios en este campo realizados en Francia sobre la derivación de buprenorfina¹⁴ y la mortalidad relacionada con el uso ilícito;¹⁵ allí ha estado ampliamente disponible para su uso sin combinarla con naloxona.

MÉTODOS

Sujetos

Los sujetos de nuestro estudio debían tener 21 años o más, debían estar diagnosticados como heroínómanos por el criterio del DSM-IV, no debían tener ninguna enfermedad médica grave ni antecedentes de psicosis y no debían tener historia previa de tratamiento de mantenimiento con buprenorfina o tratamiento de mantenimiento con metadona durante los tres meses anteriores a la admisión. Se excluyeron las mujeres embarazadas, los individuos con tendencias suicidas, los que cumplían los criterios del DSM-IV para dependencia de sustancias distintas a la heroína, los que tenían trastorno bipolar o esquizofrenia. Se realizó un contacto inicial cuando un sujeto llamaba en respuesta a los servicios generales de la NYU (New York University) a anuncios en los periódicos o a nuestros servicios de tratamientos contra la adicción en la NYU o a un servicio afiliado. Se obtuvo el consentimiento informado de cada paciente antes de incluirlo en el estudio.

Instrumentos de evaluación

Los instrumentos incluyeron información personal y antecedentes, historial de abuso de sustancias, síntomas psiquiátricos y una toxicología inicial de orina (Accutes, Jant, Encino CA) para abuso de drogas. Durante el tratamiento, se valoraba el uso de drogas ilegales dos veces por semana analizando muestras de orina recién obtenidas, y que se confirmaban comprobando la temperatura de la orina. Los resultados de otros instrumentos se comentarán por separado.

Administración de buprenorfina

Los pacientes fueron informados de que el protocolo iba a involucrar la inducción y el mantenimiento y luego la disminución de dosis de buprenorfina. Se les pidió que se abstuvieran de consumir heroína durante 24 horas antes de la dosis inicial de buprenorfina. La combinación buprenorfina/naloxona se administró por vía sublingual en forma de tabletas, que puso a disposición el Instituto Nacional de Abuso de Drogas con la autorización de la FDA IND. El día 1 se suministró una dosis inicial de 8 mg. La dosis del sujeto se incrementó a 16 mg el día 2 y luego se mantuvo hasta la semana 5. Esta dosis se podía ajustar en caso de ser clínicamente necesario. Los viernes se proporcionaban dos dosis diarias para la autoadministración del sábado y del domingo. Las dosis se fueron disminuyendo diariamente desde la semana 9 hasta el día 3 de la semana 16, después de la cual el paciente era mantenido con placebo hasta la semana 18. Durante la disminución, las reducciones diarias iban desde 1.0 mg a 0.1 mg., con clonidina y trazodona prescritas p.r.n. (de latín pro re nata que significa "si es necesario"). Si se saltaban una sesión de medicación tenían que esperar hasta la siguiente toma programada. Los residentes en psiquiatría recetaban las dosis de buprenorfina y dirigían dos sesiones de apoyo psicológico a la semana, empezando con inducción a la buprenorfina para cada sujeto. Los residentes podían consultar con la facultad de adicciones de la NYU. Los sujetos no sabían su dosis diaria (o placebo) a lo largo del estudio para evitar reacciones adversas al retirar la medicación.

RESULTADOS

Demográficos

Cuarenta y dos (81%) de los 52 pacientes eran hombres; 26 (50%) eran blancos, 12 (23%) eran negros, 10 (19%) eran hispanos y 4 (8%) eran de otras etnias. La mayoría (N = 38, 73%) vivían en familia o con amigos. Veintidós (42%) trabajaban a jornada completa o media jornada. La mayoría (N = 29, 56%) tenía historial de arrestos.

Consumo de drogas y tratamiento previo

La vía reportada como más frecuente para el consumo de heroína en los últimos 30 días era la nasal, (alguna vez, N = 43; diariamente, 30). Otras vías eran intravenosa (nada, N = 14; 8 diariamente); fumada (alguna vez, N = 3, 2 diariamente). Doce habían usado cocaína por lo menos una vez durante el mes anterior a la inducción.

La mayoría de los sujetos (N = 36, 69%) habían sido tratados previamente por adicción a la heroína. La mitad de ellos (N = 26) habían recibido mantenimiento con metadona. Una minoría habían recibido o tratamiento psiquiátrico (N = 20, 39%) o tratamiento alcohólico (N = 1, 4%) y la mayoría (N = 30, 58%) habían asistido a alguna reunión de Doce Pasos.

Antes de la inducción, se analizó la orina de los pacientes para drogas secundarias a través de un panel

de inmunoensayo de multidroga de un solo paso. En total, 31 (59%) sujetos dieron positivo para THC - (delta-9-tetrahydrocannabinol, principio activo de la marihuana (N = 13, 25%), barbitúricos (N = 4, 8%), benzodiacepinas (N = 14, 27%) o cocaína (N = 11, 21%).

Tratamiento y resultado

A pesar de que se hizo un intento de minimizar la angustia del síndrome de abstinencia durante la inducción, las respuestas de los sujetos variaron considerablemente en respuesta a las dosis iniciales. Las dosis se escalaron según sus estados clínicos y según las cantidades reportadas de consumo de heroína. Las dosis iniciales estaban entre los 6 mg para un sujeto que interrumpió la inducción debido a un inadecuado periodo de tiempo libre de heroína, hasta 70 mg para un sujeto que necesitaba esta dosis alta para una inducción más cómoda. La mayoría de los sujetos (N = 35), experimentaron un alivio entre suave y moderado del síndrome de abstinencia y 6, un alivio grande o total. No obstante, cinco sujetos no experimentaron alivio del síndrome de abstinencia y en 6 sujetos, los síntomas del síndrome de abstinencia empeoraron, probablemente debido a no haber cumplido las 24 horas requeridas de abstinencia de consumo de heroína. La dosis media de buprenorfina del segundo día de inducción fue de 15.1 mg. (DE 8.6, media 16).

TABLA 1. Correlaciones de los estadios del estudio en las que los sujetos (N = 52) completaron el protocolo

Interrupción	Duración	Dosis Inicial		Dosis Máxima de Mantenimiento		% orina libre de opiáceos ¹
		Media (DE)	Rango	Media (DE)	Rango	Media (DE)
Tras 1 día de inducción (n=8)	Día 1	11.0 (4.3)	6-16	--	-	--
Durante mantenimiento (n=11)	Hasta semana 6	14.5 (4.4)	8-24	16.4 (4.5)	8-24	(a) 20.3 (35.4)
Durante la disminución estándar (n=17)	Hasta día 3 de la semana o semana 16	14.2 (3.3)	8-18	16.7 (2.0)	16-22	(b) 40.8 (37.5)
Dosis cero (n=16)	Hasta final semana 18	18.4 (14.1)	8-70	18.1 (3.4)	16-24	(c) 70.1 (27.0)

¹ANOVA para orina libre de opiáceos: $F_{2,40} = 7.291$, pacientes = .002. Comparación múltiple significativa, Tukey: (a)(b): p = .042. (a)(c): p = .042. (b)(c): p = .002

Tal y como se ilustra en la tabla 1, los pacientes recibieron sus últimas dosis en el protocolo en diferentes momentos del estudio, de la siguiente manera: 8 durante la inducción, 11 durante el mantenimiento de buprenorfina, 17 durante la disminución y 16 en la dosis cero de placebo. De los 28 que abandonaron durante el mantenimiento o las fases de disminución, 11 lo hicieron voluntariamente y el resto fueron descartados por el personal debido a que no cumplían con el protocolo, de la siguiente manera: 15 faltaron a tres sesiones consecutivas de apoyo psicológico o una semana de recogida de buprenorfina, uno fue arrestado por un delito grave anterior, y otro que tuvo que ser ingresado en el hospital para desintoxicación alcohólica. De los 16 que alcanzaron la dosis cero, 5 completaron el periodo placebo y fueron iniciados en el bloqueo con naltrexona y el resto fueron remitidos hacia otras opciones de asistencia.

Las correlaciones de alcanzar la dosis cero fueron examinadas en relación a dos aspectos de la secuencia del protocolo: (1) entre los 52 sujetos a partir del día de la inducción y (2) entre los 33 sujetos que completaron la etapa de mantenimiento. Para ambos análisis, los que alcanzaron la dosis cero fueron comparados con los que no la alcanzaron. En ambos grupos de análisis, las siguientes características de los sujetos previas al tratamiento no distinguieron significativamente a los que alcanzaron la dosis cero de los que no la alcanzaron: demográficas (género, edad, educación, empleo), antecedentes al tratamiento (uso de heroína IV contra otras vías de administración), tratamiento anterior por adicción y detección de drogas secundarias en toxicología urinaria en el momento de la inducción. No obstante, hubo una relación positiva entre un sujeto que tenía una historia de asistencia a AA y el hecho de conseguir dosis cero. Los sujetos de dosis cero tenían más probabilidad de haber asistido a AA que (1) todos los sujetos restantes ($N = 52$: 8/16 contra 8/36 respectivamente, test exacto de Fisher, $p = .048$); y también (2) sujetos que alcanzaron el mantenimiento pero no la dosis cero ($N = 52$, 8/16 contra 3/14, respectivamente, test exacto de Fisher, $p = .054$, una tendencia).

DISCUSIÓN

El propósito de este informe es examinar la utilidad del tratamiento con buprenorfina a corto plazo, seguido de una disminución hasta la dosis cero. Es sabido que la desintoxicación de heroína sola, se asocia con un pobre resultado clínico, pero cuando es un prólogo a un tratamiento ambulatorio a largo plazo, puede ser un importante componente de rehabilitación. Un análisis mediante la técnica de Cochrane de la literatura disponible ha apoyado la viabilidad de usar buprenorfina para la desintoxicación ambulatoria de la heroína.⁵ Esto es particularmente importante en relación con el interés creciente acerca del manejo de buprenorfina en las consultas como se ilustra en los informes de muestras adecuadas.¹⁶

El formato de tratamiento aplicado aquí era semejante al que se lleva a cabo en la práctica diaria en las consultas en este campo, pero debemos destacar varias diferencias. Estas incluyen la relativa inexperiencia en el tratamiento de abuso de drogas de los médicos tratadores (residentes en psiquiatría general); un periodo fijo de mantenimiento; designación de una dosis específica de mantenimiento (16mg de buprenorfina) disminución de la medicación sin opciones mejoradas de apoyo farmacológico auxiliar tales como lofexidina;¹⁷ la comprensión del hecho de que el tratamiento a largo plazo no estaría disponible en el mismo centro que la asistencia original; y el criterio de alta que impedía la reinstauración de asistencia si había fallos en la adherencia del sujeto al protocolo. Sin embargo, las interferencias deben verse en relación con la aplicación del mantenimiento a corto plazo y la técnica de disminución de dosis cuando se aplica a un entorno de consulta médica más flexible.

Nosotros podemos comparar nuestros resultados actuales, detallados en la Tabla 1, a los de otros seis estudios comparables: el primer estudio realizado por Resnick y col.¹⁸ y otros cinco más recientes de Schonttenfeld^{12,2} Ling y col.¹⁹ Johnson y col.²⁰ y Amass y col.²¹ Los hallazgos disponibles de estos estudios se presentan en la Tabla 2. La proporción de nuestros sujetos que alcanzó la dosis cero, momento en que la fase de seguimiento del tratamiento estuvo disponible,

es aleccionador. De nuestra muestra de intención de tratar un 52,33 completaron la fase mantenimiento, y 17 de 33 abandonaron durante la fase de disminución; visto de otra manera, de 44 que volvieron tras la inducción, 33 (75%) completaron la fase de mantenimiento.

La mayoría de nuestros pacientes que completaron la fase de mantenimiento abandonaron durante la fase de disminución. Esto fue también evidente en el estudio anterior de Resnick y col.¹⁸ llevado a cabo en un periodo flexible de 11 a 19 semanas. Solo un 2% de los pacientes de los sujetos en fase de disminución en este último estudio permanecieron en tratamiento, mientras se mantuvieron un 54% de aquellos que continuaron con buprenorfina durante todo el estudio. El mantenimiento por un periodo de tiempo más largo o la provi-

sión de otra medicación de apoyo durante la disminución, podría haber llevado a una mayor probabilidad de haber alcanzado la dosis cero tras el periodo de disminución. De los otros cuatro estudios citados, la dosis de buprenorfina se mantuvo hasta el final del periodo de estudio; y la retención tras la inducción fue comparable a la de nuestro estudio actual y a la del anterior, esto es Resnick y col.¹⁸ Solo Amass y col²¹ tenían una proporción inferior de sujetos retenidos tras la inducción esto es del 28%. El problema de cómo retener a los pacientes durante un periodo de disminución de buprenorfina requiere más investigación.

La proporción media de toxicologías de orina negativas para heroína a lo largo de todo el estudio fue del 47% (DE 38.1) una cifra similar a la de los cuatro

TABLA 2. Comparación del estudio actual con otros cinco

Estudio	N	Semanas de duración	Dosis diaria (mg)	% orina (-) para heroína	Completados	Dosis	Comentarios	
Estudio actual	52	18	16	47%	Solo mantenimiento	4 veces al día	Solo 6 semanas	Estos números se incluyen al día de inducción
					mantenimiento y disminución		18 semanas completas	
Schonttenfeld y col. 2000	45	12	16	43%	Tras inducción 32/45 (71%)	4 veces al día	También 3 veces por semana Sin disminución	
Amass y col. 2001	46	5.4	8	55%	Tras dos días 13/46 (28%)	4 veces de inducción y 3 veces al día	2 días de inducción al día rápida Sin disminución	
Johnson y col 2000	55	17	Individualizada 16-50 3 veces por semana	Aprox. 50% de las muestras de orina	31/110 (56%)	3 veces por semana	Sin disminución	
Ling y col 1998	181	16	16	38%	67/110 (61%)	4 veces al día	Inducción durante 5 días Inducciones repetidas dadas en general Sin disminución	
Schonttenfeld y col. 1997	12	24	12	42%	16/29 (55%)	4 veces al día	Una hora de apoyo psicológico por semana Sin disminución	
Resnick y col 1992	51	4-52	1.5-8	No disponible	mantenimiento 19/22 (86%)	4 veces al día	Resultados de discontinuar el protocolo	
					disminución 1/29 (3%)			

estudios que informaron de hallazgos toxicológicos, tal como se muestra en la Tabla 2. En el caso de que esta degradación en el uso de heroína ocurriera en la práctica clínica habitual, podría reducir algo la morbilidad y la mortalidad que se asocia normalmente con la adicción a la heroína no tratada.

Varios factores adicionales pueden contribuir a la finalización precoz entre los sujetos de nuestro estudio. Un aspecto es que el tratamiento se llevó a cabo por médicos residentes que no tenían experiencia previa ni en el manejo ambulatorio sostenido ni en el tratamiento de adicción a la heroína. Es probable que médicos con más experiencia en este campo, fueran más capaces en retener a los pacientes de forma más eficiente. Además, la actitud de los pacientes hacia la oportunidad de adaptación a un periodo largo libre de heroína pueda afectar claramente sus motivaciones para continuar en tratamiento. Esto se desprende de la asociación observada entre la asistencia previa a Doce Pasos y un mejor resultado para algunos sujetos. Por otra parte, algunos sujetos pueden haber visto el protocolo como una oportunidad para disminuir el tamaño de su "hábito" y consecuentemente retornar a la droga. Queda por ver si la aplicación a rajatabla de los requerimientos de eliminación del uso de heroína durante el tratamiento con buprenorfina contribuiría a un mejor resultado. Una comprensión implícita de que en nuestro estudio se toleraba la detección del uso de heroína (al igual como en los otros citados) puede contribuir tácitamente a una actitud comprometida de los pacientes hacia una eventual abstinencia de heroína. Es decir, alguno de los sujetos inducidos a buprenorfina pueden haber estado realmente en la fase de contemplación o precontemplación de abstinencia más que en una fase de acción.²² Por otra parte, la asistencia previa a Doce Pasos, se asoció con un mejor resultado, quizá porque refleja una mayor orientación hacia la fase de acción del tratamiento. El uso continuado de heroína podría ser influyente en relación al resultado entre pacientes mantenidos con buprenorfina en consultas de medicina general por largos periodos de tiempo. En Francia, por ejemplo, se permite la prescripción de buprenorfina a los médicos generalistas, se ha valorado las tasas de retención de los pacientes, pero el uso secundario de

heroína mientras se sigue tratamiento con buprenorfina no se ha monitorizado informado completamente.²³ El uso continuado de heroína y su diversificación a politoxicómanos que se ha notificado puede constituir un problema solo donde se permite una amplia prescripción de buprenorfina.

Otros asuntos merecen más estudios. Las comparaciones de las dosis para los sujetos en el grupo que interrumpieron con aquellas del grupo que continuaron no se hicieron para las siguientes variables: uso de heroína en cada estadio del estudio y dosis de buprenorfina en cada estadio. No se realizaron debido al tamaño de la muestra. Tales comparaciones se podrían hacer en un estudio posterior en el que una muestra más amplia proporcionase un mayor poder estadístico. Adicionalmente, en un más amplio estudio multicéntrico, sería posible obtener muestras que fueran representativas de otro grupo de médicos tales como médicos generalistas en consultas privadas localizadas en el interior de la ciudad. Con más experiencia en el uso de buprenorfina, será posible determinar que pacientes pueden ser seleccionados para una serie corta de inducción a buprenorfina, mantenimiento y disminución en lugar de a un mantenimiento a largo plazo. La claridad emergerá a medida que se traten largas series de pacientes dada la actual liberación de la medicación para uso general.

La decisión del Acta de Tratamiento de la Adicción a Drogas del Congreso de EEUU del 2004 fue permitir el mantenimiento con opioides por los médicos en las consultas con diversa experiencia de formación en adicciones. A la vista de nuestros hallazgos, es probable que médicos relativamente inexpertos, con el consejo de expertos, puedan ser capaces de retener a pacientes en un tratamiento seguido en la consulta de manera comparable a la observada en la investigación realizada en clínicas. Sin embargo, sería probablemente común el uso concomitante de heroína durante el tratamiento. El apoyo coadyuvante farmacológico o social durante la disminución de dosis de buprenorfina probablemente mejoraría la retención y una menor tasa del uso concomitante de heroína. La investigación sobre técnicas para mejorar la motivación del paciente y la asistencia durante el mantenimiento con buprenorfina, precisan, por tanto, de más investigaciones.