



universidad
del león

TRABAJO FIN DE MÁSTER

del *Máster Universitario en Investigación en Ciencias
SocioSanitarias*

Curso Académico 2014/2015

EL TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA A OPIÁCEOS CON BUPRENORFINA - NALOXONA.

*The treatment of dependence opiates with
buprenorphine-naloxone.*

Realizado por Irina Zorrilla Riesco
Dirigido por: Cristina Liébana Presa
Delio del Rincón Igea

En León, a 7 de julio de 2015.

VºBº DIRECTORES

VºBº AUTOR/A

Fdo. Delio Antonio del Rincón Igea Fdo. Cristina Liébana Presa Fdo. Irina Zorrilla Riesco

Resumen	3
Abstract	4
Marco teórico.....	5
Conceptos básicos sobre drogodependencias	7
Situación actual sobre el consumo de opiáceos	13
Tratamientos para la dependencia a opiáceos	18
Justificación del estudio.....	21
Objetivos	22
Metodología.....	23
Diseño.....	23
Fuentes	23
Procedimiento y estrategias de búsqueda.....	24
Variables objeto del estudio	26
Criterios de inclusión/exclusión	26
Resultados.....	27
Discusión y conclusiones.....	45
Limitaciones del estudio.....	49
Propuestas	49
Referencias bibliográficas.....	49

Resumen

Es evidente el descenso de la heroína en el ranking de drogas más consumidas, siendo destronada por el cannabis y la cocaína. No obstante, continúa existiendo el consumo de dicha sustancia con sus devastadoras consecuencias para la persona adicta a ella. Durante estos años han sido varios los tratamientos empleados en la desintoxicación y tratamiento de deshabitación de esta sustancia, siendo el mantenimiento con metadona el más conocido. Recientemente, la aparición de la buprenorfina asociada a una dosis de naloxona (en 2006 en nuestro país), como comprimido sublingual, promete un cambio para aquellas personas que no se adaptan bien a otros tratamientos. Nuestro interés se centra en saber qué ha pasado desde su implantación y si ha sido y es realmente tan eficaz como se aseguraba.

Es por este interés y curiosidad que se ha revisado el estado de la cuestión en la actualidad en cuanto a la eficacia, la seguridad y la adherencia al tratamiento y sus diferencias respecto a otros métodos. Se trata de un estudio de revisión bibliográfica sobre los trabajos publicados. Se realiza una recopilación exhaustiva e informe de los principales resultados encontrados en los trabajos obtenidos en la búsqueda bibliográfica, atendiendo a variables de adherencia al tratamiento, eficacia, seguridad y tolerabilidad del mismo.

Los resultados muestran que no existen diferencias en comparación con otros tratamientos aunque sí pequeñas diferencias que deben tenerse en cuenta a la hora de prescribir un tratamiento u otro. De igual manera en la mayoría de estudios se aprecia la necesidad de que el tratamiento farmacológico vaya unido al apoyo psicosocial. Se puede observar un escaso número de estudios enfocados a la vivencia del propio paciente sobre su tratamiento por lo que es conviene realizar estudios que midan la calidad de vida entre unos y otros.

Abstract

The decline of heroin in the ranking of most used drugs, being dethroned by cannabis and cocaine. However, there remains the consumption of the substance with its devastating consequences for the person addicted to it. During these years there have been several treatments used in detoxification and treatment for addiction to this substance, being the best known maintenance methadone. Recently, the emergence of buprenorphine associated with a dose of naloxone (in 2006 in Spain), as sublingual tablet promises a change for those who do not adapt well to other treatments. Our interest is in knowing what has happened since its implementation and whether it has been and is really as effective as claimed.

It is for this that has reviewed the state of affairs at present as to the efficacy, safety and adherence to treatment and its differences from other methods interest and curiosity. This is a bibliographic review of published papers. A comprehensive compilation and reporting of main results obtained in the work in the literature search , based on variables of adherence, efficacy, safety and tolerability of it is done .

The results show no differences compared with other treatments although small differences to be taken into account when prescribing a treatment or another. Similarly, in most studies the need for drug treatment linked to psychosocial support will be appreciated. You can see a small number of studies focused on the experience from the patient about treatment so it is appropriate to conduct studies to measure the quality of life between them.

Marco teórico

Cuando se habla y trabaja con drogodependencia es preciso tener en cuenta que se trata de un trastorno con tendencia a la cronicidad, recidivante, llevando a un comportamiento de búsqueda compulsiva de la droga, pérdida del control del autoconsumo a pesar de los efectos perjudiciales del mismo y fenómenos de recidiva, incluso tras largos periodos de abstinencia, es decir, que vuelve a aparecer una vez superada. Ante dicha situación el sujeto se ve arrastrado hacia una progresiva desestructuración de todas sus actividades. Los diferentes procesos que participan en los fenómenos adictivos son complejos tanto desde un punto de vista neurobiológico como comportamental y dan lugar a toda una serie de manifestaciones que incluyen la intoxicación, tolerancia farmacológica, dependencia física, sensibilización y búsqueda compulsiva o “craving” (Miranda & Gómez, 2007).

Concretamente, los opiáceos son compuestos que poseen propiedades farmacológicas de un alto interés terapéutico por lo que han sido empleados en el campo médico por sus efectos analgésicos. No obstante, estas sustancias tienen una gran capacidad adictiva y su administración incontrolada da lugar a una serie de modificaciones en el organismo que pueden originar la aparición de un cuadro de dependencia. Dichos procesos se desarrollan a consecuencia de los cambios adaptativos a nivel celular y molecular, producidos en diversos sistemas neuroquímicos en el SNC, como respuesta a la presencia reiterada de la droga y que persisten durante un largo período de tiempo incluso después que la administración de la sustancia es interrumpida (Miranda & Gómez, 2007).

La atención a los problemas generados por el fenómeno de la dependencia a la heroína ha ido evolucionando, desde su aparición en los años ochenta, con una oferta asistencial centrada en programas libres de drogas hasta que, principalmente por la propagación de la infección por el VIH, fue aceptándose un nuevo marco conceptual que consideraba el consumo de drogas como un problema multifactorial, con aspectos no únicamente sanitarios, sino también con aspectos sociales y de comportamiento fundamentales para conseguir su comprensión de manera más global. De este modo, la abstinencia y la reinserción ya no podían ser los únicos objetivos, añadiéndose otros como reducir la morbimortalidad o mejorar la calidad de vida sin modificar el hecho de la dependencia (Miranda & Gómez, 2007).

La heroína es un opiáceo agonista puro con elevada eficacia. Otros agonistas puros son también la morfina, la metadona, la petidina y el fentanilo. Los efectos de este grupo de agonistas sobre el sistema nervioso pueden dividirse en centrales y periféricos.

Son efectos centrales:

- Sedación: a dosis elevadas producen estupor, sueño profundo y coma; empeoran por tanto el rendimiento psicomotor. Si se administran dosis muy elevadas pueden aparecer convulsiones.
- Euforia: producen euforia, placer y sensación de bienestar, con reducción de la ansiedad. Este efecto es muy intenso y rápido por vía intravenosa y algo menor por vía fumada o inhalada. Es el efecto principal que explica su abuso. En la abstinencia aparecen alteraciones del estado de ánimo, inquietud y disforia.
- Analgesia: reducen los componentes sensoriales y afectivos (emocionales) del dolor. La analgesia es la propiedad terapéutica más importante, siendo dosis-dependiente. Alivian o suprimen dolores de gran intensidad (agudos o crónicos) y de múltiples localizaciones. La analgesia se debe a la acción sobre los receptores mu que controlan las vías del dolor de la médula espinal.
- Depresión respiratoria: deprimen la actividad respiratoria. Provocan una reducción del número de respiraciones por minuto que puede llegar a la apnea. Suprimen el reflejo de la tos, aunque las acciones antitusivas no se correlacionan con las analgésicas ni con la depresión respiratoria. Miosis: o constricción pupilar, se debe a la acción desinhibidora sobre el nervio oculomotor.
- Náuseas y vómitos: tras las primeras administraciones, por la activación del área postrema del bulbo raquídeo. El desarrollo de tolerancia al opiáceo inhibe este efecto.
- Acciones neuroendocrinas: estimulan la secreción de ACTH (hormona adrenocorticotropa); la hormona del crecimiento; la estimulante de los melanocitos; y la antidiurética. Inhiben la secreción de la TSH (hormona tiroestimulante) y las gonadotropinas (LH y FSH). Otros efectos centrales: pueden provocar hipotermia de origen hipotalámico e hipertonia muscular y rigidez.

Y los efectos periféricos:

- Gastrointestinales: los agonistas opiáceos provocan un aumento del tono muscular en el tracto gastrointestinal, incluidos los esfínteres, y una reducción de la motilidad, lo que da una manifestación clínica de aparición de estreñimiento y una disminución de la secreción biliar y pancreática.
- Cardiovasculares: pueden provocar hipotensión por acción sobre el centro vasomotor. También puede aparecer bradicardia de origen vagal.
- Liberación de histamina: en zonas de la cara y parte superior del tronco; como consecuencia aparece sensación de calor, enrojecimiento facial y prurito.

- Renales y urinarios: aumentan el tono del músculo detrusor de la vejiga con sensación de urgencia miccional y el del esfínter, por lo que dificultan la micción (retención urinaria).
- Otros: reducen el tono uterino y por ello alargan el trabajo del parto. Los opioides administrados de forma crónica son inmunosupresores. (Carreras Alabau, 2013)

Por fortuna, la evolución del fenómeno de la heroína en nuestro país ha pasado por un descenso importante de las admisiones a tratamiento debidas a esta sustancia como “droga principal”, mientras que la edad media de los sujetos que demandan atención ha aumentado considerablemente (Parrino & Grup, 1997).

Además, se produjo un cambio radical en la vía predominante de administración disminuyendo la proporción de inyectores actuales entre los tratados por consumo de drogas. La infección por el VIH y el desarrollo del SIDA han sido, desde su aparición, uno de los principales problemas asociados al uso de drogas en España. El número anual de nuevos diagnósticos de SIDA asociados al consumo inyectado en la actualidad ha descendido de forma importante desde la última etapa de la década de los 90. Dicho descenso puede atribuirse al conjunto de los avances de la lucha contra esta grave epidemia y al abandono de la vía intravenosa como forma mayoritaria de administración de la heroína y otras drogas. También se ha venido observando en estos últimos años una disminución muy importante de las menciones de heroína y un aumento de las de cocaína, alcohol y otras sustancias en relación a los ingresos hospitalarios derivados de reacciones agudas a sustancias psicoactivas. En relación con la mortalidad, ha descendido desde principios de los años 80 hasta nuestros días, la proporción de fallecidos por reacción aguda a opiáceos (Miranda & Gómez, 2007).

Conceptos básicos sobre drogodependencias

A continuación, explicaremos algunos conceptos para facilitar la comprensión del fenómeno de la drogodependencia.

- **Sustancia psicoactiva con capacidad adictiva o “droga”**

Se considera sustancia psicoactiva con capacidad adictiva o, coloquialmente “droga”, a toda sustancia farmacológicamente activa sobre el Sistema Nervioso Central (SNC) que, introducida en un organismo vivo, puede llegar a producir alteraciones indeseables y dañinas del nivel de conciencia, de las funciones psíquicas básicas, de la construcción y curso del pensamiento, de los procesos senso-perceptivos y, como resultado de todo ello, del comportamiento. Esta definición incluye, por tanto, no sólo lo que habitualmente se

conoce por «drogas ilegales» sino, también, a sustancias de uso legal como el tabaco o las bebidas alcohólicas, a determinados psicofármacos y a sustancias de uso doméstico o laboral como los disolventes volátiles (Bobes, Casas & Gutiérrez, 2010).

- **Opiáceos y opiodes**

Aunque estos dos términos muchas veces se utilizan de forma intercambiable tienen significados distintos.

Hay tres grandes clases de sustancias opiáceas: alcaloides del opio, tales como morfina (el opiáceo prototípico) y codeína; opiáceos semi-sintéticos, tales como heroína y oxicodona; y opioides completamente sintéticos, tales como petidina y metadona, que tienen una estructura no relacionada con los alcaloides del opio. El término opioide se refiere únicamente a las sustancias endógenas con capacidad para unirse a estos receptores, como las endorfinas, las encefalinas o las dinorfinas (National Institute on Drug Abuse (NIDA), 2012).

Así, en el término opioide se incluye a cualquier sustancia endógena o exógena que presenta afinidad por los receptores opioides, es decir, que se une a ellos de forma específica. Por otra parte, el término opiáceo se refiere a las sustancias obtenidas del opio. La palabra narcótico proviene del griego *narkos* y significa adormecimiento o torpeza. Aunque se utilizó para denominar a los opiáceos, está más extendido su empleo en el ámbito policial y jurídico para denominar a las drogas de abuso, por lo que no parece adecuado utilizarla (Álvarez & Farré, 2005).

- **Heroína**

Según la Real Academia Española (RAE) la heroína es la "droga adictiva obtenida de la morfina, en forma de polvo blanco y amargo, con propiedades sedantes y narcóticas."

Se trata pues de una droga semisintética, originada a partir de la adormidera, de la que se extrae el opio. El opio es el jugo extraído de las cápsulas de la adormidera (*Papaver somniferum*). El opio contiene más de 20 alcaloides activos entre los que destacan la morfina (9-17% del total), la codeína (0,5-4%), y la noscapina (2-9%), encontrándose en menores proporciones la papaverina y la tebaína. Para que el opio pueda fumarse, que es la forma de administración clásica en los fumaderos de opio del siglo pasado, debe cocerse. Para extraer la morfina se disuelve el opio seco en agua hirviendo y se añade óxido cálcico, hidróxido cálcico o carbonato cálcico para que precipiten los alcaloides no morfínicos. Se filtra el líquido mediante una tela y el preparado, que es una solución de morfina, se coloca

de nuevo en agua caliente a la que se añade cloruro amónico para que precipite la morfina. Se enfría y después se filtra y se deja secar. La morfina base contiene un 50-70% de morfina y además codeína. La heroína puede sintetizarse desde la morfina clorhidrato o desde la morfina base. En el caso de utilizar la primera, se le añade anhídrido acético y se calienta. Tras diferentes pasos y filtrados se obtiene la heroína base. Después, puede transformarse en diferentes preparados según su futura utilización. Entre ellos la heroína para fumar (heroína marrón) y para inyectar (heroína clorhidrato, heroína blanca). La heroína marrón es menos soluble que la blanca, razón por la que se fuma y, la blanca es más idónea para su administración por vía parenteral. En España, la aparición del SIDA y la presencia en el mercado de los diferentes tipos de heroína ha modificado las pautas de consumo, así se ha pasado de un uso mayoritario por vía intravenosa, en el pasado, a su uso mayoritario por vía fumada. Geográficamente hay una mayor presencia de heroína blanca en el norte y costa este, mientras que la heroína marrón se encuentra en mayor medida en las zonas sur y centro de España. Se vende mezclada (cortada) con lactosa, glucosa o almidón. Muchas veces se adultera con fármacos como la cafeína, paracetamol, estroscina, quinina, procaína o piracetam. La vía de administración más frecuente de la heroína es la fumada (en pipa, cigarrillo) y la inhalada intrapulmonar (chasing the dragon o chino), después es la intranasal y menos, la intravenosa. Para su uso intravenoso se disuelve el polvo en un poco de agua y se añaden unas gotas de limón o vinagre para incrementar la solubilidad, se calienta en una cucharilla y, se carga en la jeringa a través de un filtro de un cigarrillo o algodón. La combinación de heroína y cocaína o anfetamina administradas por vía intravenosa se denomina *speedball* (Álvarez & Farré, 2005).

- **Dependencia de sustancias psicótropas**

Una de las primeras definiciones de este concepto fue la formulada por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1964 que establece la dependencia como aquel "estado psíquico y, a veces, físico resultante de la interacción de un organismo vivo y una droga, caracterizado por un conjunto de respuestas comportamentales que incluyen la compulsión a consumir la sustancia de forma continuada con el fin de experimentar sus efectos psíquicos o, en ocasiones, de evitar la sensación desagradable que su falta ocasiona. Los fenómenos de tolerancia pueden estar o no presentes. Un individuo puede ser dependiente de más de una droga".

Ya en 1981, la misma OMS completó esta definición indicando que debía contemplarse la dependencia como un conjunto de fenómenos cognitivos, comportamentales y fisiológicos que exigían la utilización de una serie de criterios de referencia para su delimitación y diagnóstico, incluyendo entre estos criterios:

1. La evidencia subjetiva de conductas compulsivas dirigidas a consumir la droga, o drogas, mientras se hacen intentos de interrumpir o moderar su uso.
2. El deseo de cesar el consumo.
3. La presencia de conductas de administración muy estereotipadas.
4. La evidencia de neuroadaptación con fenómenos de tolerancia y abstinencia; el predominio de las conductas tendentes a la búsqueda de droga por encima de otras necesidades más prioritarias.
5. Una gran facilidad para la reinstauración del consumo compulsivo después de un período de abstinencia.

Por dependencia física se entiende la presencia de un estado fisiológico alterado que se presenta cuando se suprime bruscamente la sustancia de la que se es dependiente y aparecen intensas alteraciones físicas (lo que se denomina síndrome de abstinencia agudo) que desaparecen con la reanudación del consumo de la misma sustancia o de otras de efecto similar. En la dependencia psíquica se consideraba, hace unas décadas, que no se presentaba el síndrome de abstinencia agudo al interrumpir la administración del tóxico, aunque el sujeto experimentaba un deseo incontrolable de buscar, obtener y reiniciar el consumo de la sustancia objeto de dependencia. Actualmente se sabe que las sustancias que se consideraban que no generaban dependencia física (como la cocaína), pueden igualmente inducir claros síndromes de abstinencia, aunque, al ser la sintomatología diferente de la provocada por el alcohol y los opiáceos, no habían sido anteriormente detectados y descritos (Bobes et al., 2010).

En resumen, el diagnóstico de la dependencia a opiáceos se encuentra recogido en los sistemas internacionales de clasificación de trastornos mentales. Por tanto, la DSM-IV-TR (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales, texto revisado), define dependencia de opiáceos cuando existen 3 ó más de los siguientes criterios:

- Tolerancia.
- Abstinencia.
- Consumo de más cantidad o periodo más largo.
- Deseo o esfuerzos por controlar / reducir el consumo.
- Empleo de mucho tiempo (más de 2 horas) en actividades relacionadas con el consumo.
- Disminución de la frecuencia de realización de otras actividades.
- Persistencia en el consumo pese a reconocer que le causa problemas en su salud y/o en sus relaciones sociofamiliares. (De Psiquiatría, 2002)

- **Síndrome de abstinencia**

Los síntomas del Síndrome de Abstinencia a Opiáceos (SAO) son los opuestos a sus efectos farmacológicos y se asemejan a un cuadro clínico pseudogripal, con bostezos, mi-driasis, rinorrea, dolor muscular, sudoración, piloerección, náuseas y vómitos, diarrea, fiebre e insomnio. Se sufre inquietud y ansiedad y alteración del ánimo (disforia) y se presenta un deseo muy intenso de consumir la droga (Chapleo & Crossley, 2003).

Encontramos a su vez tres tipologías: el síndrome de abstinencia agudo, el síndrome de abstinencia tardío y el síndrome de abstinencia condicionado.

El síndrome de abstinencia agudo es un conjunto de signos y síntomas orgánicos y psíquicos que experimenta un paciente adicto al interrumpir bruscamente el consumo de la sustancia de la que es dependiente. Las diversas “drogas” provocan síndromes de abstinencia agudos característicos de la familia farmacológica a la que pertenecen. La intensidad y gravedad del síndrome dependen de la cantidad de sustancia habitualmente consumida y de la duración de la dependencia. Si bien los síndromes de abstinencia agudos producidos por el alcohol y los barbitúricos son extremadamente peligrosos debido a las severas alteraciones orgánicas que generan, el síndrome de abstinencia agudo inducido por el resto de “drogas” no acostumbra a poner en peligro la vida del paciente, si bien pueden ser muy molestos y desagradables. La mayoría de pacientes temen la aparición de este cuadro clínico, pudiendo llegar a desarrollar un miedo irracional que les puede inducir a realizar actos delictivos con el fin de volver a consumir y evitarlo. El síndrome de abstinencia agudo dura, habitualmente, de 4 a 12 días y da paso al síndrome de abstinencia tardío.

Por síndrome de abstinencia tardío, o prolongado, se entiende el conjunto de desequilibrios del sistema nervioso neurovegetativo y de las funciones psíquicas básicas, que persisten durante un largo período de tiempo después de conseguir la abstinencia. Este cuadro, poco reconocido y valorado actualmente, a pesar de su gran relevancia clínica, causa múltiples trastornos físicos y psíquicos de poca intensidad pero muy invalidantes para el paciente, le dificulta enormemente conseguir una adecuada calidad de vida y contribuye a precipitar los procesos de recaída en los consumos.

El síndrome de abstinencia condicionado consiste en la aparición de sintomatología típica de un síndrome de abstinencia agudo, sin mediar nuevos consumos, cuando el ex-adicto se expone a los estímulos ambientales previamente condicionados durante su proceso adictivo. Cuando el síndrome de abstinencia condicionado es severo, provoca un gran malestar en el paciente, que puede presentar cuadros de gran ansiedad y miedo que

propician el deseo de nuevos consumos como una forma de intentar detener el proceso (Bobes et al., 2010).

- **Tolerancia**

Se trata de aquel proceso que obliga a aumentar progresivamente la cantidad de sustancia consumida con el fin de mantener un determinado efecto gratificante. Variaciones en las condiciones y el entorno en que un drogodependiente consume la sustancia adictiva puede hacer disminuir o desaparecer el fenómeno de tolerancia, con lo cual la dosis de “droga” habitualmente consumida pasa a ser tóxica, pudiendo provocar fenómenos de sobredosisificación. El término tolerancia cruzada, como la que se desarrolla entre el alcohol y los barbitúricos, describe la disminución del efecto de una determinada “droga” como consecuencia del consumo continuado de otra distinta (Bobes et al., 2010).

- **Ansia de droga o “Craving”**

Se denomina habitualmente con el término inglés “craving” o ansia de droga, al deseo incoercible de consumir, provocado por ideas, recuerdos, estímulos condicionados, situaciones estresantes, etc., muy difícil de controlar por el paciente y que propicia la búsqueda de las sustancias apetecidas (Bobes et al., 2010).

- **Recaída**

Se trata del proceso por el cual un paciente abstinentes reanuda el consumo del tóxico del que había sido dependiente. Es importante considerar que una recaída no implica forzosamente la reanudación de la dependencia ni la sucesiva desestructuración de la conducta del individuo. Suelen darse pocos casos en los que un paciente efectúe su proceso terapéutico sin consumos puntuales, de tal modo que actualmente se tiende a considerar que dichos episodios de consumo, si son breves y esporádicos, no son interpretados como un fracaso del tratamiento, sino que deben ser asimilados como una fase más del proceso terapéutico. No obstante las recaídas facilitan y propician la reinstauración de la dependencia.

Muchos son los factores que pueden provocar una recaída, debiendo ser individualizados para cada paciente en particular. Sin embargo, tienden a aceptarse como factores determinantes el síndrome de abstinencia tardío, la aparición de un síndrome de abstinencia condicionado ante una reexposición no controlada del paciente a un medio ambiente o a una situación intensamente relacionados con el consumo del tóxico, la persistencia de un cuadro amotivacional no resuelto, la existencia de patología psiquiátrica

asociada y, naturalmente, estar inmerso en un medio socio-familiar marginalizado y hostil (Bobes et al., 2010).

- **Agonista**

El concepto de agonista define aquel producto cuyas propiedades sobre un receptor generan una respuesta funcional (Bobes & Casas, 2010). Lo son: la metadona, morfina, codeína, dihidrocodeína, dextropropoxifeno, buprenorfina, levacetilmetadol (LAAM), parches de fentanilo, heroína, etc. Estos fármacos, se caracterizan por tener en el cerebro una actividad similar a los opiáceos objeto de abuso, alivian los síntomas de abstinencia y bloquean el deseo de consumir opiáceos ilegales. El uso de este tipo de fármacos en el tratamiento proporciona al paciente la integración en las actividades de la vida cotidiana sin tener la necesidad de buscar opiáceos ilegales, ayudándole a romper los vínculos con la actividad delictiva necesaria para obtener la droga ilegal y facilitándole el cambio de estilo de vida. Está indicado en pacientes dependientes de opiáceos que no buscan inicialmente un tratamiento orientado a la abstinencia o que han fracasado repetidamente en su intento (Cerecedo, Pérez, Rodríguez & Tovar, 2011). En el caso de la buprenorfina se puede considerar como un agonista parcial de los receptores opioides μ o como un agonista / antagonista mixto de receptores opioides μ y κ . No obstante, la definición como agonista parcial resulta más informativa y útil para entender sus usos terapéuticos (Bobes & Casas, 2010).

- **Antagonistas**

Los antagonistas son aquellos que pueden revertir los efectos de la sobredosis de opiáceos y contribuir a la obtención de la abstinencia, bloqueando la euforia que sigue a la administración de un opiáceo (refuerzo positivo) e impidiendo la dependencia física y por tanto la aparición de un síndrome de abstinencia (refuerzo negativo). Los fármacos más conocidos de este grupo son la naloxona y naltrexona.

Situación actual sobre el consumo de opiáceos

Desde el Observatorio Europeo de las Drogas y Toxicomanías (Observatorio Europeo de las Drogas., 2014) encontramos los siguientes datos relevantes al consumo actual de este tipo de drogas. Al menos 85 millones de europeos adultos han consumido una droga ilegal en algún momento de su vida, lo que supone la cuarta parte de la población adulta. De los cuales, la mayoría declaran haber consumido cannabis (77 millones), siendo muy inferiores las cifras correspondientes a las demás drogas. Observamos una tendencia a la baja en el consumo de opiáceos, aun así son 1 millón y medio los europeos consumidores

de opiáceos, los cuales siguen siendo responsables de una parte desproporcionadamente elevada de la mortalidad y la morbilidad por consumo de drogas en Europa. De ellos, el que más se consume es la heroína disponiendo también en el mercado ilegal de otros opiáceos sintéticos, como la buprenorfina, metadona y fentanilo. La mayoría de consumidores de opiáceos son politoxicómanos y las cifras de prevalencia son más elevadas en zonas urbanas y entre grupos marginados. Aparte de problemas de salud, los consumidores de opiáceos que inician tratamiento notifican en general niveles de desempleo y de carencia de hogar más altos y niveles de estudios más bajos que los que se dan en consumidores de otras drogas.

Los consumidores de opiáceos (principalmente heroína) representaron el 48% de los que iniciaron tratamiento especializado en Europa en 2011 (197.000 personas) y en torno al 30% de los que iniciaron tratamiento por primera vez. En general, parece haber disminuido la iniciación en el consumo de heroína siendo lo que influye ahora en la reducción de la demanda de tratamiento.

Los consumidores de drogas por vía parenteral se cuentan entre los colectivos con mayor riesgo de sufrir problemas de salud por esta causa, en particular infecciones transmitidas por la sangre o sobredosis. La vía parenteral se asocia generalmente al consumo de opiáceos, aunque en algunos países constituye un problema importante la administración por esta vía de anfetaminas. No se debe obviar que el consumo de drogas por vía parenteral sigue siendo un importante mecanismo de transmisión de enfermedades infecciosas, tales como el VIH/SIDA y la hepatitis C. Las cifras más recientes muestran que la tendencia a una disminución a largo plazo del número de nuevos diagnósticos de VIH en Europa podría verse interrumpida por los brotes registrados entre los consumidores de drogas por vía parenteral en Grecia y en Rumanía. En 2011, la tasa media de diagnósticos de VIH atribuidos al consumo de drogas por vía parenteral fue de 3,03 por un millón de habitantes. No obstante, las tasas de Irlanda, España y Portugal siguen disminuyendo, en consonancia con la tendencia a la baja observable desde 2004. El consumo de drogas puede ser un factor de riesgo de otras enfermedades infecciosas, como hepatitis A y D, enfermedades de transmisión sexual, tuberculosis, tétanos y botulismo. También se notifican esporádicamente en Europa brotes de infección por ántrax, probablemente causados por heroína contaminada.

Un reciente análisis estima que cada año mueren en Europa entre 10.000 y 20.000 consumidores de opiáceos. La mayoría de estas muertes se producen en hombres en la treintena; no obstante, la edad, la tasa y las causas de la mortalidad varían entre unos

países y otros y entre unos momentos y otros. La infección por el VIH es la causa indirecta mejor documentada de muerte entre los consumidores. La estimación más reciente indica que en 2010 murieron en Europa cerca de 1.700 personas por infección por el VIH/SIDA atribuible al consumo de drogas por vía parenteral, y la tendencia es descendente. No obstante, la causa principal de muerte entre los consumidores problemáticos es la sobredosis, interviniendo en la mayoría de los casos los opiáceos, principalmente la heroína o sus metabolitos, a menudo en combinación con otras sustancias como el alcohol o las benzodiazepinas. Además de la heroína, en los informes toxicológicos se mencionan opiáceos como la metadona, la buprenorfina y el fentanilo. Aproximadamente el 90% de las muertes por sobredosis que se notifican en Europa se producen en personas de más de 25 años, y además va en aumento la edad media, lo que indica un envejecimiento de la cohorte de consumidores problemáticos de opiáceos. La mayoría de las muertes por sobredosis (80%) que se notifican son hombres.

Para el año 2011, la tasa de mortalidad media por sobredosis en Europa se estimó en 18 casos por un millón de personas de 15 a 64 años de edad. La mayoría de los países notificaron una tendencia al alza de las muertes por sobredosis desde 2003 hasta 2008/2009, en que los niveles se estabilizaron en general y luego comenzaron a disminuir.

Como se ha mencionado anteriormente, el tratamiento más frecuente de la dependencia de opiáceos en Europa es el de sustitución, normalmente integrado con la atención psicosocial y prestado en centros ambulatorios especializados o por médicos de cabecera. La metadona es el fármaco que más se prescribe, hasta en tres cuartas partes de los pacientes; en la mayoría de los casos restantes se administra buprenorfina, que es el principal fármaco de sustitución. Menos del 5% de los tratamientos de sustitución en Europa se basan en la prescripción de otras sustancias, como morfina de liberación lenta o diacetilmorfina (heroína). Las pruebas disponibles apoyan el tratamiento de sustitución de opiáceos, combinado con la atención psicosocial, para mantener a los consumidores en tratamiento y reducir el consumo de opiáceos ilegales y los daños relacionados con las drogas y la mortalidad. La metadona, la buprenorfina y la diacetilmorfina han demostrado su eficacia para interrumpir el ciclo de intoxicación y abstinencia y para ayudar, de este modo, a los pacientes a estabilizarse y a seguir luego otros tipos de intervenciones (el tratamiento para la infección por el VIH/SIDA y la hepatitis, por ejemplo). El tratamiento de sustitución ha demostrado asimismo que mejora la calidad de vida y facilita la reinserción social. El número total de consumidores de opiáceos beneficiarios de tratamiento de sustitución en Europa se estimó en 2011 en 730.000, frente a los 650.000 de 2008. Esta cifra corresponde probablemente al 50% de los consumidores problemáticos de opiáceos, lo que supone una

tasa de cobertura equivalente a las notificadas en Australia y en Estados Unidos (Observatorio Europeo de las Drogas, 2014).

Tratando de concretar aún más la situación, en Castilla y León destaca que con las únicas excepciones del consumo de tranquilizantes sin receta médica, de los opiáceos y de los inhaladores volátiles, la frecuencia e intensidad de consumo del resto de las drogas en la población general es significativamente mayor en los hombres que en las mujeres. En el caso de las drogas legales, las diferencias intersexuales son menos acusadas para el tabaco que para las bebidas alcohólicas, siendo en ambas drogas, mayor la diferencia en intensidad que en frecuencia de consumo. En las drogas ilegales también existe un claro predominio masculino, sobre todo en el consumo de anfetaminas, cocaína, alucinógenos y drogas de síntesis. El consumo de cannabis es igualmente superior en los hombres que en las mujeres, observándose para esta droga la menor diferencia entre sexos dentro de las sustancias ilegales en las que existen diferencias significativas. La población adulta de 30 a 39 años es la que presenta una mayor proporción de personas que consumen tranquilizantes, cocaína y opiáceos (Junta Castilla y León, 2010).

En la Encuesta nacional sobre consumo de drogas a la población general de 2013 y Encuesta Escolar sobre drogas del mismo año se observa que un 1,2% de la población encuestada manifiesta que ha probado los opiáceos. En general la evolución de los consumos ha sido favorable durante los años anteriores, aunque el consumo de opiáceos parece que puede estar aumentado, si bien es cierto que las prevalencias de consumo en la población general son ahora más bajas que en 1989. Un dato significativo a tener en cuenta para interpretar la evolución de los consumos de opiáceos en la población general, es que en el año 2008, a diferencia de lo ocurrido en encuestas anteriores, un 72,4% de las personas que consumen esta droga manifiesta consumir otros opiáceos, de las cuales la inmensa mayoría son pacientes en tratamiento con metadona que se encuentran bajo control sanitario en un centro acreditado para el tratamiento de las drogodependencias (Observatorio Español sobre Drogas, 2013; Observatorio español sobre drogas, 2015).

En el conjunto de la población de Castilla y León, la continuidad en el consumo de opiáceos entre aquellas personas que los han probado y que continúan consumiéndolos en los 12 meses previos a la encuesta es del 33,3%. Cuando se analiza la continuidad en el consumo en el último mes en aquellos que han probado estas drogas, el porcentaje es del 16,7%. Por último, la proporción de consumidores en el último año que continúan consumiendo en el último mes es del 45,5% para los opiáceos. Concluye el VI Plan Regional sobre Drogas de Castilla y León 2009-2013 que persiste el envejecimiento de las personas

que consumen drogas ilegales que se encuentran en tratamiento, así como el peso progresivamente menor de la heroína como droga principal y, en su lugar, el mayor peso de la cocaína y del consumo asociado de heroína y cocaína (Junta Castilla y León, 2010).

Por otro lado, ante el reflejo de los datos expuestos y en relación a la propia salud del consumidor cabe destacar que se ha logrado incrementar el número de heroinómanos en contacto con los recursos asistenciales, desarrollar programas de tratamiento con objetivos parciales y/o de carácter paliativo e implementar acciones dirigidas a facilitar los instrumentos para prevenir las infecciones más prevalentes (programas de intercambio de jeringuillas y dispensación de preservativos). Por otra parte, cabe destacar el desarrollo de la consideración del propio tratamiento como una forma de prevención y las medidas dirigidas a adecuar los recursos asistenciales al incremento del control y tratamiento de la patología orgánica y psiquiátrica asociada al consumo (Marco et al., 2013).

Los programas sustitutivos con agonistas opiáceos han demostrado su elevada eficacia y efectividad durante años, siendo los más utilizados en pacientes con dependencia de opiáceos en aquellos países donde se encuentran disponibles. Dicho tratamiento ha perdido en gran medida carga de conflictividad, pasando a contemplarse como un instrumento terapéutico más, siendo su uso normalizado actualmente, poniendo fin a una etapa en la que el rechazo y la polémica, basadas en consideraciones diversas, habían primado por encima de argumentos de tipo sanitario o pruebas basadas en la evidencia científica (Miranda & Gómez, 2007).

No obstante en el caso de los programas con sustitutivos opiáceos (metadona, levacetilmetadol (LAAM), diacilmorfina, buprenorfina, etc) algunos de los pacientes pueden ser considerados como pacientes crónicos. Dado que, generalmente, su salud y hábitos higiénicos se encuentran deteriorados, y muchos viven en situación de exclusión social. En estos casos, dichos programas de tratamiento hacen de puente entre los pacientes y el uso de servicios sanitarios. Por su parte, se requiere una alta implicación de la vida social y personal de los pacientes, más allá del contexto sanitario. (Lozano, Bilbao, Gonzalez & Ballesta, 2008) Por lo que durante años se ha tratado de favorecer la creación de una gama amplia y diversificada de recursos asistenciales, ambulatorios, hospitalarios y residenciales, posibilitando la integración de los recursos específicos en la redes generales y estimulando redes inespecíficas. El sistema de atención sanitaria a nivel primario debe actuar en términos generales como un dispositivo que mejore la calidad de vida del paciente, reducir la morbilidad y la mortalidad asociadas a la presencia de cualquier enfermedad y el consumo problemático de drogas sin duda alguna merece la consideración de pérdida de salud o enfermedad en su definición más comúnmente aceptadas. El desarrollo de la atención a los

adictos a opiáceos ha sido muy rápida estos años, consolidándose los abordajes tanto farmacológicos como psicológicos, además de dispositivos asistenciales y de profesionales expertos en adicciones. No obstante, la mejora de su calidad pasará por la integración en la red sanitaria normalizada, el diseño de subprogramas (desde la abstinencia a lo paliativo), la definición de procedimientos, la adaptación a nuevos patrones en viejos consumidores (mayor supervivencia al VIH, uso de cocaína) y a nuevos usuarios (policonsumidores, con más comorbilidad psiquiátrica) y la identificación de variables relacionadas con efectividad/cronicidad y con coste-efectividad (Baño et al., 2010; Miranda & Gómez, 2007).

Tratamientos para la dependencia a opiáceos

Como reflejan los datos estadísticos, en nuestro país, durante las tres últimas décadas los programas de mantenimiento con agonistas opiáceos se han limitado en exclusiva y a excepción de experiencias limitadas con LAAM (levacetilmetadol), buprenorfina y heroína, a los programas de metadona. No obstante, con el tiempo se ha comprobado que no todos los pacientes tienen la misma respuesta terapéutica y tolerancia a esta sustancia. La ausencia, durante un tiempo, de otras alternativas ha llevado a los distintos profesionales a desarrollar estrategias y habilidades orientadas al encuentro de respuestas más eficaces en la resolución de los problemas que plantea la adicción a opiáceos.

El ya mencionado *Programa de Mantenimiento con Metadona* (PMM) implementa una intervención terapéutica efectiva para el tratamiento de la dependencia de la heroína, observándose en los usuarios una buena adherencia y una disminución del consumo de drogas ilegales. Su efectividad ya ha sido evidenciada en diferentes estudios, que muestran su utilidad para: reducir los daños asociados al consumo de drogas; minimizar las conductas de riesgo, disminuyendo la transmisión de VIH y otras patologías; disminuir la tasa de mortalidad; así como favorecer las relaciones familiares; mejorar la situación laboral; ayudar a adoptar una conducta social adecuada, disminuyendo de esta forma la delincuencia y los problemas legales asociados a este tipo de adicciones; favorecer la reinserción social; y, en definitiva, mejorar la calidad de vida. No obstante, aunque los PMM contribuyen a mejorar la reinserción social de los usuarios, no se puede olvidar que las personas con problemas de adicción a la heroína suelen pertenecer a colectivos excluidos y marginados, y que para conseguir resultados no se pueden plantear objetivos máximos de reinserción, sino objetivos mínimos y progresivos, que en muchos casos no alcanzarán la consecución absoluta. Además, las personas que ya no consumen heroína sufren la misma censura pública que las que continúan consumiéndola, pues el hecho de haber consumido en el pasado,

impregna a la persona de una identidad que le marca, contamina las identidades sociales y crea un estigma en las personas (Granero, Escayola, Muñoz & Rubio, 2012).

Otro de los tratamientos para la dependencia a opiáceos es el tratamiento con *naltrexona*, que constituye una de las alternativas dentro de los programas de prevención de recaídas. Con él se trata de conseguir el bloqueo de los efectos del opiáceo exógeno que se consume, con lo que teóricamente se facilita la extinción del deseo condicionado por el refuerzo positivo que provoca la sustancia, y por ello una extinción gradual de la conducta de auto-administración del opiáceo. Es decir, en pacientes que estén tomando naltrexona y que hagan algún consumo de opiáceos la ausencia de efectos reforzantes facilitaría la extinción de las asociaciones entre consumo de la sustancia, estímulos relacionados con la misma y las sensaciones de “craving”. Todo ello, sin capacidad de generar dependencia por carecer de propiedades reforzantes. La naltrexona fue aprobada para su uso en el tratamiento de la dependencia de opiáceos por la Food and Drug Administration (FDA) en Estados Unidos en 1984. En España se ha utilizado de forma controlada para esta indicación desde 1986, siendo comercializada para el tratamiento de la dependencia de opiáceos en 1989. En 1995, se aprobó su indicación para la prevención de recaídas en la dependencia de alcohol. También se ha sugerido la utilidad de la naltrexona en otras patologías como es el caso de la bulimia nerviosa, las conductas autolíticas, tanto en niños como en adultos, el juego patológico o en otros trastornos del control de impulsos o la dependencia de nicotina. La naltrexona no es eficaz cuando se prescribe el fármaco en ausencia de un programa de deshabituación o rehabilitación estructurado. Sin embargo, como parte de un programa estructurado, sí parece ser eficaz, particularmente en grupos de pacientes específicos con alta motivación o con un buen apoyo familiar. Por lo tanto, una evolución favorable requiere una relación terapéutica positiva, la monitorización cuidadosa del cumplimiento con la medicación y la utilización de intervenciones psicosociales adecuadas (Martínez, González, Pascual, Casado & Sabater, 2010).

La utilización de la naltrexona en el tratamiento de la dependencia de opiáceos es limitada en comparación con otros tratamientos como es el caso de la metadona. Esto a su vez se ve reflejado en el reducido número de trabajos de investigación publicados en años recientes.

Por su parte, la asociación entre *buprenorfina* y *naloxona* supuso una aproximación original al uso terapéutico de un fármaco opiáceo como buprenorfina, tratando de corregir uno de los efectos adversos más típico cuando se trata de opiáceos, la capacidad de generar conductas de autoadministración (Bobes & Casas, 2010). Se trata de un tratamiento con una alta tasa de retención, efectos secundarios moderados y en general bien tolerados,

y con un índice coste-efectividad muy favorable. Está indicado en: pacientes con bajo nivel de dependencia a opiáceos, con intervalo QT prolongado, en tratamiento con cualquier fármaco que interaccione con metadona, intolerancia a la metadona, aquellos que manejan maquinaria peligrosa o conductores, cuando se dé un rechazo expreso del paciente a la utilización de metadona. En España la asociación buprenorfina y naloxona está comercializada, desde 2006, en comprimidos con el nombre de Suboxone® en dosis de 2 mg de buprenorfina y 0,5 mg de naloxona o de 8 mg buprenorfina y 0,5 mg de naloxona. Se administra por vía sublingual (Cerecedo, Pérez, Rodríguez & Tovar, 2014).

La buprenorfina posee propiedades agonistas con gran afinidad por el receptor opiáceo μ . 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 levacetilmetadol (LAAM). Debido a la larga duración de la acción de buprenorphina, Subutex® y Suboxone® 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® contiene naloxona, si es tomado por vía sublingual ésta no interfiere con la absorción y eficacia de buprenorfina y por tanto, Suboxone® es equivalente a Subutex® por esta vía de administración. No obstante, si Suboxone® es usado por drogodependientes vía inyectable entonces causará síntomas de abstinencia. Por tanto, es mucho menos probable que se «desvíe» el uso de Suboxone® y se utilice inadecuadamente cuando se administra por la vía inyectable (Chapleo & Crossley, 2003).

Tanto la metadona como la buprenorfina, están en la lista de medicamentos esenciales de la OMS para su uso en tratamientos de sustitución con agonistas opiáceos. Aceptada la eficacia de ambos fármacos, debe resaltarse que algunos pacientes muestran predilección por una u otra modalidad, lo que suele aumentar la adherencia y retención, y por tanto, su efectividad. No obstante se estima que la mortalidad por sobredosis en los pacientes tratados con metadona es 10 veces superior que la que presentan los tratados con buprenorfina (Álvarez, 2004).

La disponibilidad plena de ambos fármacos que han demostrado su eficacia en el tratamiento de pacientes ofrece, como ya se ha citado, una alternativa de tratamiento más individualizada y con mayores posibilidades de adaptación a las características de los pacientes. Aunque sin duda el tratamiento con metadona seguirá siendo ampliamente

utilizado, hay un grupo de pacientes en los que el uso de buprenorfina/naloxona es la opción más apropiada dado que se trata de una opción de similar eficacia que la metadona, algo más cara, pero más segura, con mejor perfil de interacciones, menor estigmatización y con posibilidad de ser dispensada en unidades de farmacia, lo que puede ayudar a su integración social (Marco et al., 2013).

Respecto al tratamiento de la dependencia a opiáceos con *levacetilmetadol* (LAAM) mencionar que apareció como una alternativa a la metadona en pacientes estables que no requieran un seguimiento estrecho. En España se autoriza el uso de este fármaco en febrero de 1998 como tratamiento de mantenimiento substitutivo de la adicción a opiáceos, en adultos previamente tratados con metadona, como parte de un programa completo de tratamiento que incluye atención médica, social y psicológica. El LAAM es un agonista opiáceo sintético estructuralmente relacionado con el clorhidrato de metadona con acciones cualitativamente similares a otros agonistas opioides. Pero a pesar, de tener una eficacia similar o algo menor que la metadona, y la ventaja de administrarse 3 veces por semana, parecía una alternativa en pacientes estables que no necesitaran un seguimiento tan estrecho. Sin embargo, pese a las buenas expectativas que se deducían de los ensayos clínicos realizados en aquellos tiempos y de los estudios observacionales existentes, en diciembre del año 2000 el Comité Europeo de Especialidades Farmacéuticas de la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (EMA) llevó a cabo una nueva evaluación de la relación beneficio-riesgo del LAAM, debido a la notificación de diez casos de alteraciones cardíacas potencialmente mortales, incluyendo arritmias cardíacas ventriculares. Finalmente, en marzo de 2001 se suspendió la autorización de su comercialización por recomendación de dicho Comité (Iruín, Aizpurua, Ruiz de Apodaka, Zapiraín & Aizpuru, 2001).

Justificación del estudio

Como se observa a través de los datos aportados tanto por el Observatorio europeo como el español el consumo de heroína ha descendido notablemente en las últimas décadas. No obstante, todavía son muchas las personas dependientes a esta sustancia e incluso a otros opiáceos que precisan de un tratamiento substitutivo para abandonar dicha dependencia y no solo los pacientes "históricos" sino que hay gente joven que utiliza estas sustancias sin reparar en la gravedad de estos actos. Aún siendo de las drogas menos consumidas en la actualidad sigue siendo quizá una de las más devastadoras, arrastrando consigo la estabilidad a nivel personal, familiar y social del consumidor y su entorno, por lo que se trata de un problema de interés público que no debe dejarse al olvido.

Vemos que ha sido el tratamiento con Metadona quizá el más utilizado en estos casos, por sus raíces comunes al resto de opiáceos, haciendo que el paciente se sienta más seguro al eliminar el síndrome de abstinencia y proporcionarle sensaciones similares a las obtenidas con la heroína por un periodo de tiempo más prolongado. No obstante, no deja de generar dependencia igualmente, cuando su uso es prolongado, lo que suele ser bastante común con ciertos pacientes "crónicos". Se trata de pacientes cuya dependencia es superior a su voluntad y con los que se emplea dicho tratamiento en un programa denominado reducción de riesgos y daños, es decir, sin las actividades de apoyo psicosocial que se incluirían en una intervención normalizadora y rehabilitadora. No obstante, son muchas las personas que no terminan de adaptarse bien a este tratamiento y que necesitan de alternativas.

Por otra parte, el uso prolongado de metadona provoca efectos secundarios dañinos a largo plazo, contraindicaciones con otros medicamentos y estigmatización social por lo que la aparición del Suboxone® supuso una novedad en su momento. Tanto por la seguridad que ofrecía como por las supuestas facilidades de dispensación que se ofrecían aumentando el grado de adherencia. Pasado el tiempo resulta interesante saber que hay de cierto en todo lo que se prometía, si la combinación de ambas sustancias (buprenorfina y naloxona) funciona de la misma manera o de forma más eficaz que otros tratamientos, qué ventajas e inconvenientes tiene este tipo de tratamiento sobre la salud y relaciones sociales de los pacientes.

Objetivos

General

- Analizar la producción científica recogida en las revistas internacionales y nacionales sobre el tratamiento de la dependencia a opiáceos mediante la combinación de buprenorfina y naloxona (Suboxone®).

Específicos

- Revisar y exponer las principales líneas de investigación actuales y sus resultados.
- Agrupar la información por categorías según se centre la atención del estudio en la eficacia, concretamente en la adherencia al tratamiento y seguridad del mismo así como la comparativa con otros tratamientos similares en nuestro país.
- Observar la frecuencia de estudios de tipo cualitativo y de tipo cuantitativo.

- Indicar las características generales de las muestras de pacientes seleccionadas en los estudios.
- Extraer ventajas y desventajas con respecto a otros tratamientos.

Metodología

Diseño

Se trata de un estudio de revisión bibliográfica sistemática cualitativa. Para este estudio nos centramos en las publicaciones científicas tanto nacionales como internacionales, encontrando material de estudio en los idiomas inglés y castellano.

Se realiza una recopilación exhaustiva y elaboración de informe con los principales resultados encontrados en los trabajos obtenidos en la búsqueda bibliográfica, atendiendo a variables de adherencia al tratamiento, eficacia y seguridad del mismo. Así como observando las diferencias con otros tratamientos.

Fuentes

Todos los datos que se utilizan en este estudio, se obtuvieron de la consulta directa y acceso, vía Internet a la literatura científica recogida en las bases de datos Web Of Science, Dialnet, PubMed, Scopus, Scielo, DOAJ y la Cochrane Library.

La base de datos Web of Knowledge (WOK) es una colección de bases de datos bibliográficas que ofrecen información sobre citas y referencias sobre la bibliografía que se publica, el impacto sobre autores y trabajos así como las revistas de mayor relevancia e impacto. Al tratarse de una base de datos que no ofrece los textos completos, es necesario buscar estos mismos en otras bases, en las cuales se han obtenido la mayor parte de los textos analizados.

Por su parte Dialnet, es la mayor base de datos de artículos científicos hispanos en Internet que apuesta por el acceso abierto. Por lo que es elegida para buscar contenido creado en habla hispana y concretamente encontrar publicaciones científicas españolas.

PubMed ofrece referencias bibliográficas y textos completos de publicaciones científicas en el campo de la medicina. Contiene a su vez numerosas bases de datos (al igual que WOK) lo que permite realizar una búsqueda específica sobre una gran cantidad de recursos de manera simultánea.

Se añade a la consulta la base bibliográfica Scopus, que si bien no es una base de datos a texto completo si ofrece el acceso a publicaciones de *open access* al mismo tiempo que a aquellas publicaciones de suscripción de la Universidad de León. Una de sus características principales es que encontramos publicaciones de carácter multidisciplinar.

Scielo, otra de las bases consultadas, permite la publicación electrónica de ediciones completas de revistas científicas, organización de bases de datos bibliográficas y de textos completos, recuperación de textos por su contenido, la preservación de archivos electrónicos y la producción de indicadores estadísticos de uso y impacto de la literatura científica. Es utilizada para la búsqueda de producción científica latinoamericana y española.

DOAJ, por otro lado ofrece un directorio de revistas internacionales indexadas y de acceso abierto. Lo que se traduce en poder leer, descargar, copiar, distribuir, imprimir, buscar o enlazar los textos completos de artículos de manera gratuita.

La Biblioteca Cochrane Plus (ISSN 1465-1858) es una colección de seis bases de datos sobre ensayos clínicos controlados en medicina y otra áreas de la salud relacionadas con la información que alberga la Colaboración Cochrane: Cochrane Database of Systematic Reviews (CDSR), Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), Cochrane Methodology Register (CMR), Database of Abstracts of Reviews of Effects (DARE), Health Technology Assessment Database (HTA), y NHS Economic Evaluation Database (EED). La versión en español, Cochrane Library Plus, sólo puede consultarse en Internet, y es de acceso gratuito desde España.

Procedimiento y estrategias de búsqueda

Se estudian los artículos publicados en cualquier país, por cualquier institución o investigador individual, desde 2005 hasta el presente 2015, dado los escasos resultados obtenidos desde 2010.

El estudio se llevó a cabo durante los meses de junio y julio del años 2014 y en el periodo de febrero hasta marzo del presente año 2015, tal y como se muestra en la Tabla 1. Lejos de ser un inconveniente, el realizar las tareas en dos períodos de tiempo contribuye a ampliar la variedad de estudios encontrados y a encontrar proyectos más actuales.

Tabla 1 Cronograma

Tarea / Subtarea		2014			2015		
		Enero - marzo	Abril - junio	Octubre - diciembre	Enero - marzo	Abril - mayo	Junio - julio
Creación marco teórico	Búsqueda de información						
	Síntesis y elaboración						
Revisión bibliográfica	Definición de la pregunta						
	Traducción de los términos de la pregunta al lenguaje documental						
	Elección de las fuentes de información						
	Ejecución de la búsqueda						
	Selección de los documentos adecuados						
	Elaboración de resultados						
	Discusión y conclusiones						
	Redacción y entrega						

En las búsquedas se emplean el descriptor "Suboxone®" en primera instancia y "buprenorphine" y "naloxone" a continuación. El primero de los términos (Suboxone®) es el nombre comercial del tratamiento que emplea buprenorfina y naloxona como ya hemos visto en el apartado teórico. Por otro lado, utilizando terminología en inglés se garantiza el acceso a mayor número de resultados. No obstante dichos descriptors se emplean igualmente en castellano para poder obtener el mayor número de estudios realizados en nuestro país.

Así mismo, para lograr una mayor pertinencia de los resultados se añaden otros calificadores del descriptor tales como "adherence" (adherencia) "treatment" (tratamiento).

La ecuación de búsqueda empleada y reproducida de forma sistemática, en cada base de datos, utilizando los operadores booleanos que se muestran en la *Tabla 2* es la siguiente:

Tabla 2 Operadores booleanos

Búsqueda genérica	"buprenorphine" AND "naloxone"
Ampliar resultados	"suboxone"
	"suboxone" AND "treatment"
	"buprenorphine" AND "naloxone" AND "adherence"
	"buprenorfina" AND "naloxona"

Variables objeto del estudio

Además de los descriptores anteriormente mencionados, existen otras variables que pueden ayudar a centrar la atención del estudio. Estas son la adherencia y la seguridad del tratamiento, las cuales constituyen la eficacia de este tipo de procesos de deshabituación.

Por un lado la adherencia al tratamiento entendido como el grado en el que el comportamiento del paciente coincide con las recomendaciones acordadas entre el profesional sanitario y el paciente. Resaltando entonces tanto la participación activa del paciente como la responsabilidad del médico para crear un clima de diálogo que facilite la toma de decisiones compartidas.

Por otra parte la seguridad, entendiéndola como la ausencia o baja frecuencia de mortalidad en caso de sobredosis y/o recaídas en el consumo de la sustancia que origina la dependencia.

El interés del estudio recae también en las investigaciones que buscan establecer diferencias claras entre este tratamiento y otros (metadona, buprenorfina aislada, etc.)

Criterios de inclusión/exclusión

Durante las búsquedas realizadas en ambos periodos de tiempo, se incluyen únicamente los trabajos publicados en los últimos 10 años, y que contuvieran al menos 4 de las palabras clave anteriormente mencionadas. Otro criterio es el idioma, se recogen aquellos artículos redactados tanto en inglés como en castellano. Se recogen aquellos artículos que refieran su interés sobre el uso del Suboxone® en el tratamiento de adicción a opiáceos. No obstante, se incluyen estudios de todo tipo (revisiones bibliográficas, experimentales, observacionales, prospectivos, retrospectivos, transversales, etc.)

Se excluyen aquellos estudios realizados en otros idiomas diferentes al inglés o al castellano, anteriores a 2015. Así mismo, los artículos que tratan de la sustancias buprenorfina y naloxona referidas a otros tratamientos diferentes del relacionado con dependencia a opiáceos. En este estudio únicamente se buscaron artículos, no se contemplaron trabajos en congresos, tesis doctorales u otras fuentes. Resulta relevante la necesidad de acceder a los textos completos de las referencias seleccionadas.

Se reflejan estos criterios de inclusión y exclusión en la *Tabla 3*.

Tabla 3 Criterios inclusión y exclusión

Criterios de inclusión	Criterios de exclusión
Periodo de tiempo: 10 años.	Periodo de tiempo: más de 10 años.
Idioma: inglés y castellano.	Idioma: otros.
Palabras clave.	Escasez de palabras clave.
Referidos al tratamiento de la dependencia.	Otros tratamientos no relacionados con dependencia.
Todo tipo de estudios.	Congresos, tesis u otras fuentes.
Open access.	Acceso restringido.

Resultados

El objetivo general de este estudio no es otro que el de analizar en profundidad la producción científica recogida en las revistas internacionales y nacionales sobre el tratamiento de la dependencia a opiáceos mediante la combinación de buprenorfina y naloxona (Suboxone®). Para lo cual, se comprueba, mediante revisión manual, las referencias obtenidas en la búsqueda en varias bases de datos, valorándolas según la relación de pertinencia con el área temática del estudio.

De todos los resultados obtenidos, se preseleccionan un total de 46 resultados cumpliendo con alguno o todos los criterios de nuestro interés (adherencia, seguridad y comparativa) de los cuales se consideran relevantes 13. A continuación, en la *Tabla 4* observamos proceso de manera esquemática.

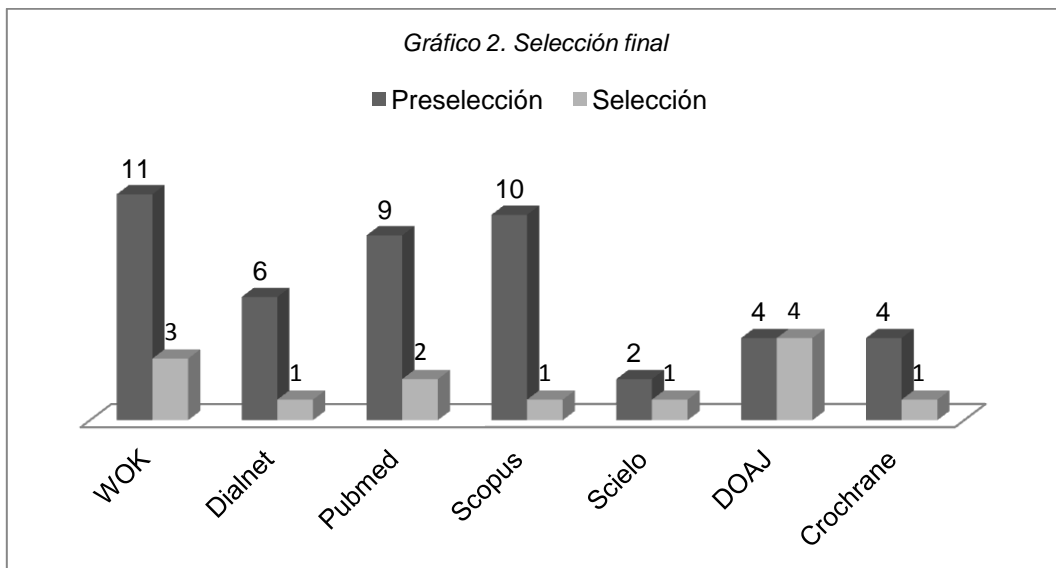
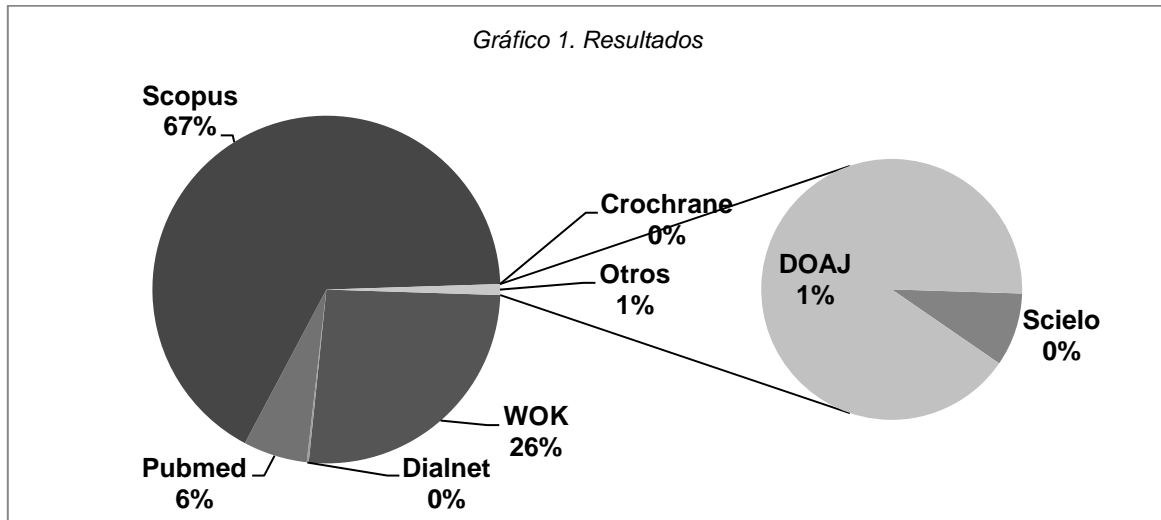
Tabla 4 Resultados de la búsqueda

Recurso	Operador boleano	Resultado búsqueda	Artículos preseleccionados	Artículos seleccionados
Web of Knowledge (WOK)	"buprenorphine" AND "naloxone"	570	11	3
	"suboxone"	201		
	"suboxone" AND "treatment"	156		
	"buprenorphine" AND "naloxone" AND "adherence"	46		
	"buprenorfina" AND "naloxona"	1		
Dialnet	"buprenorphine" AND "naloxone"	4	6	1
	"suboxone"	0		
	"suboxone" AND "treatment"	0		
	"buprenorphine" AND "naloxone" AND "adherence"	0		
	"buprenorfina" AND "naloxona"	6		
Pubmed	"buprenorphine" AND "naloxone"	387	9	2
	"suboxone"	130		
	"suboxone" AND "treatment"	113		
	"buprenorphine" AND "naloxone" AND "adherence"	29		
	"buprenorfina" AND "naloxona"	0		
Scopus	"buprenorphine" AND "naloxone"	1.456	10	1
	"suboxone"	401		
	"suboxone" AND "treatment"	298		
	"buprenorphine" AND	52		

	"naloxone" AND "adherence"			
	"buprenorfina" AND "naloxona"	4		
Scielo	"buprenorphine" AND "naloxone"	2	2	1
	"suboxone"	0		
	"suboxone" AND "treatment"	0		
	"buprenorphine" AND "naloxone" AND "adherence"	0		
	"buprenorfina" AND "naloxona"	1		
DOAJ	"buprenorphine" AND "naloxone"	20	4	4
	"suboxone"	6		
	"suboxone" AND "treatment"	5		
	"buprenorphine" AND "naloxone" AND "adherence"	1		
	"buprenorfina" AND "naloxona"	0		
Biblioteca Cochrane Plus	"buprenorphine" AND "naloxone"	199	4	1
	"suboxone"	23		
	"suboxone" AND "treatment"	14		
	"buprenorphine" AND "naloxone" AND "adherence"	7		
	"buprenorfina" AND "naloxona"	2		
Total	-	-	46	13

Resulta interesante observar como lo según se definen y concretan los términos de la búsqueda, los resultados obtenidos disminuyen su cantidad pero a la vez se acercan más a nuestros intereses. No obstante, en los siguientes gráficos (*Gráfico 1* y *Gráfico 2*) observamos otro fenómeno menos obvio, un mayor número de resultados obtenido no

implica que se trate de una selección provechosa dado que en muchas ocasiones los resultados obtenidos poco tienen que ver con el perfil seleccionado.



Es en los recursos *Open Access*, donde más fácilmente se puede conseguir una copia de los artículos. No obstante, en muchas ocasiones un mismo artículo aparece en varias bases de datos, lo que dificulta llevar un control del recursos exacto por el cual se tiene acceso al mismo.

Centrándonos en las fuentes de los estudios, en la *Tabla 6* observamos la relación de los artículos seleccionados con las publicaciones y su índice de impacto (IF en la tabla) JCR, consultado en vía web en la plataforma Web of Knowledge WOK.

Tabla 5 Publicación/índice de impacto

Artículo	Publicación	IF (2014)
" <i>Buprenorphine Outpatient Outcomes Project: can Suboxone be a viable outpatient option for heroin addiction?</i> ." Sittambalam,C.; 2014, EEUU.	Journal of community hospital internal medicine perspectives.	0,17*
" <i>Análisis cualitativo de la percepción del tratamiento con buprenorfina sublingual para la retirada del tratamiento con metadona.</i> " Bilbao, A.; 2009, España	Trastornos Adictivos.	0,13
" <i>A Urinalysis-based Comparative Study of Treatment Adherence on Buprenorphine and Buprenorphine/Naloxone Combination Used as Opioid Substitution Therapy.</i> " Pal, Y.; 2012, India.	Innovations in clinical neuroscience.	0,43
" <i>Addiction today: A short Evaluation in Substitute Treatment of Heroin Users</i> ". Negrei, C., 2015, Rumania.	Romanian Biotechnological Letters.	0,40
" <i>Methadone vs. buprenorphine/naloxone during early opioid substitution treatment: a naturalistic comparison of cognitive performance relative to healthy controls.</i> " Rapeli, P.; 2007, Finlandia.	BMC Pharmacology & Toxicology	1,84
" <i>A Comparison of Buprenorphine + Naloxone to Buprenorphine and Methadone in the Treatment of Opioid Dependence during Pregnancy: Maternal and Neonatal Outcomes.</i> " Lund I.O; 2013, EEUU.	Substance Abuse.	2,09
" <i>Suboxone® (Buprenorphine/Naloxone) as an Agonist Opioid Treatment in Spain: A Budgetary Impact Analysis.</i> " Martinez B., 2007, España.	European addiction research.	2,10
" <i>Primary care patient characteristics associated with completion of 6-month buprenorphine treatment.</i> " Neumann, A.; 2013, EEUU.	Addictive Behaviors.	2,76
" <i>Predictors of attrition with buprenorphine/naloxone treatment in opioid dependent youth.</i> " Warden, D.; 2012, EEUU.	Addictive Behaviors.	2,76
" <i>Post-marketing surveillance of buprenorphine-naloxone in Australia: Diversion, injection and adherence with supervised dosing.</i> " Larance, B.; 2011 Australia.	Drug and Alcohol Dependence.	3,42

"Mantenimiento con buprenorfina versus placebo o mantenimiento con metadona para la dependencia de opiáceos." Mattik, R., 2007, Australia.	Cochrane Database of Systematic Reviews.	6,03
"Counseling plus Buprenorphine–Naloxone Maintenance Therapy for Opioid Dependence." Fiellin, D.A.; 2006, EEUU	The New England Journal of Medicine.	55,87

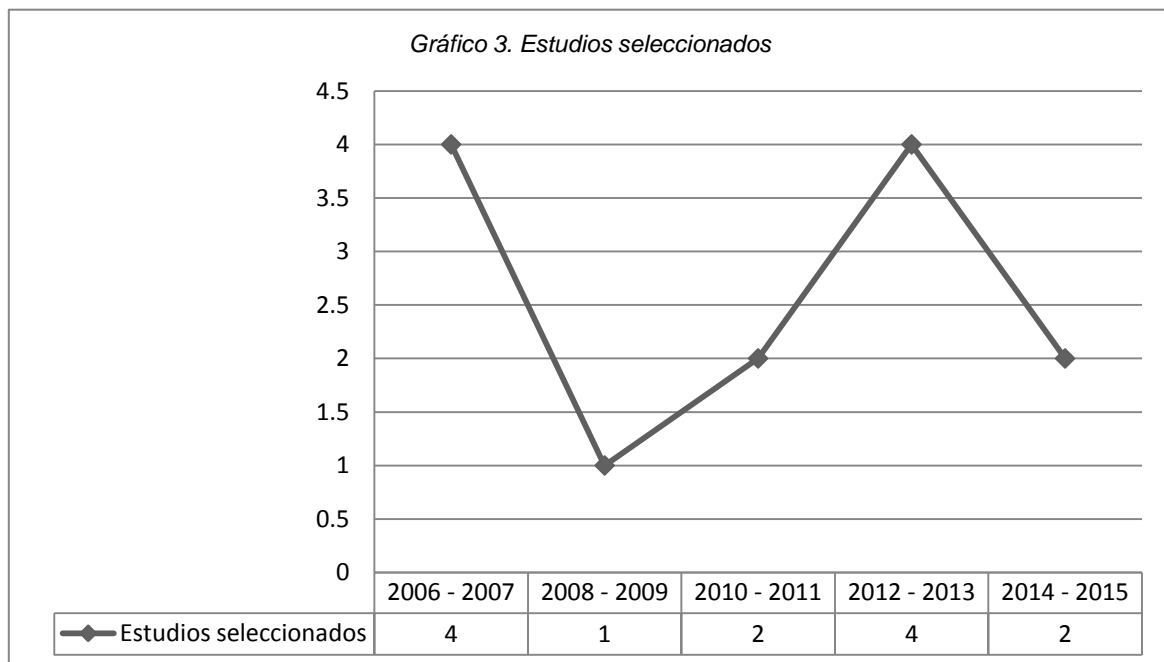
*Dato no oficial de 2013.

Se observa como las publicaciones pertenecientes a países como EEUU o Australia tienen un mayor índice de impacto, desmarcándose bastante con respecto a las españolas por ejemplo. Analizamos lo más llamativo de la tabla, la variedad de puntuaciones que nos encontramos. Se ha considerado que el índice de impacto de la revista que publica el artículo no sea un determinante para su elección. En el caso de la revista *Journal of community hospital internal medicine perspectives* nace en 2011. Aún siendo de reciente creación ya está indexada en DOAJ, EMcare, Google Scholar, JournalSeek, ProQuest Summon, PubMed y PubMed Central, y cuenta ya con un índice de impacto no oficial (publicado por la propia revista) de 0.174. Por otra parte destaca *Addictive Behaviors*, con un índice de impacto de 2,441 indexada en Science Citation Index, Scopus, Social Science Citation Index, Biosis, CINAHL, EMBASE, MEDLINE, Academic Search Premier, EBSCO Education Source y Educational research abstracts (ERA). Y por otro lado, la revista *Drug and Alcohol Dependence* con 3,278 puntos por su parte. Índices de impactos medidos en el año 2014, por lo que pueden considerarse unas de las revistas especializadas más rigurosas indexada en Science Citation Index, Scopus, Social Science Citation Index, Biosis, CINAHL, EMBASE, MEDLINE, Academic Search Premier, ASSIA, FRANCIS, Educational research abstracts (ERA), Psycinfo, Social services abstracts, Sociological abstracts y Worldwide Political Science. Pero destaca por encima de todas *The New England Journal of Medicine* con un índice de impacto de 55,87, es una revista médica estadounidense con sistema revisión por pares y publicada por la Sociedad Médica de Massachusetts (Massachusetts Medical Society) y fundada en 1812, siendo uno de los referentes mundiales al estar indexada, al igual que las anteriores en Science Citation Index, Scopus, Social Science Citation Index, etc., entre otras.

En lo referente a la producción española se han utilizado como fuentes revistas especializadas en drogodependencias tales como la Revista española de drogodependencias. Se trata de una revista Revista indizada en: Scopus, Psicodoc, CARHUS Plus+ 2014, LATINDEX (Catálogo), SJR. SCImago Journal & Country Rank, DIALNET, CIRC. Clasificación integrada de revistas científicas, MIAR, SHERPA/RoMEO, DULCINEA, RODERIC, DICE, Índice Médico Español (IME) e ISOC. No obstante, a pesar

de tratarse de una revista especializada posee, como vemos en la *Tabla 6*, una puntuación muy baja (0,13) en relación a otras.

Aunque no atienda a un objetivo del propio estudio, sino más bien a un criterio de exclusión, llama la atención la temporalidad de los resultados. Recordamos que se hace un filtrado de fechas durante las búsquedas atendiendo solo al periodo 2005-2015. La mayoría de publicaciones se concentran en el periodo de 2006-2007 dada la novedad del tratamiento y posteriormente vuelve a aumentarse la producción en 2012. Han sido varios los resultados que obtenemos en los últimos 5 años, concretamente 8 de los 13 seleccionados. Vemos a continuación, en el *Gráfico 3* como se distribuyen los estudios en el tiempo.



El primero de los objetivos específicos marcados es el de revisar y exponer las principales líneas de investigación y sus resultados. Pues, una vez seleccionados los estudios se organiza la información de la siguiente manera, recogida en la *Tabla 6*. En la que pueden observarse los métodos utilizados en cada estudio y los resultados obtenidos.

Tabla 6 Diseño / resultados

Autor, año, país	Diseño / intervención	Resultado
Bilbao, A.; 2009, España	Estudio cualitativo con 18 pacientes. Entrevista semiestructurada para conocer la percepción y la satisfacción de los pacientes en tratamiento con buprenorfina.	Los pacientes perciben mayor comodidad con el tratamiento de BPN, en comparación con el de MTD. Es más fácil de adaptar a la vida cotidiana, a lo que contribuiría una posible dispensación en farmacias. El estigma percibido asociado a este fármaco es menor en comparación con lo que representa estar en tratamiento con MTD.
Fiellin, D.A.; 2006, EEUU	Ensayo clínico sobre 166 pacientes asignados a tres tratamientos diferentes: asesoramiento médico estándar + dispensación 1/3 veces por semana o dispensación 3 veces por semana con asesoramiento médico mejorado (sesiones más largas)	No se encontró diferencia significativa en la eficacia de alguno de los tres métodos. La adherencia al tratamiento con buprenorfina-naloxona varía ligeramente; el aumento de la adherencia se asocia a los resultados del tratamiento mejorados.
Larance, B.; 2011 Australia	Estudio sobre el desvío, la inyección y el cumplimiento con la dosificación supervisada de los diferentes tratamientos. Se realizan encuestas a los usuarios de tratamientos de sustitución (MTD, BPN, BNX) y prescriptores autorizados.	BNX presenta mayor índice de adherencia que la BPN aislada, pero ambos medicamentos sublinguales se desviaron más de MET líquido.
Lund I.O; 2013, EEUU	Comparativa entre 7 estudios publicados sobre el tratamiento para las mujeres embarazadas y 10 mujeres en tratamiento con BNX.	Sin diferencia significativa en los resultados maternos o neonatales adversos entre las mujeres en tratamiento con BNX, solo BPN o MTD.
Martinez B., 2007, España	Revisión bibliográfica sobre el tratamiento con BNX	La BNX ha demostrado la misma eficacia, seguridad y tolerabilidad que la BPN sola. Dicha asociación se considera buena elección para el tratamiento ambulatorio de la dependencia a opiáceos.
Mattik, R., 2007, Australia	Revisión bibliográfica de 31 ensayos, incluyendo comparaciones de la	En comparación con placebo, la BPN es efectiva para el tratamiento de

	buprenorfina con metadona y con placebo.	mantenimiento de la dependencia de la heroína. Sin embargo, el de MTD en dosis altas se asocia con mayores tasas de retención y una mejor supresión del consumo de heroína.
Negrei, C., 2015, Rumania	Estudio sobre 30 pacientes que reciben Metadona y sobre 10 que reciben Suboxone®.	No se encuentran diferencias significativas en torno a la adherencia a los diferentes tratamiento ni en torno a la frecuencia de las recaídas en el consumo.
Neumann, A.; 2013, EEUU	Estudio sobre 356 pacientes que recibieron tratamiento con BNX comparando las características de los que terminaron el tratamiento (6 meses) y los que no.	De los 356 pacientes, 127 (35,7%) completaron tratamiento. Se asoció con la asistencia de asesoramiento y de haber tenido una recaída anterior. Se recomienda utilizar el apoyo psicosocial durante el tratamiento.
Pal, Y.; 2012, India	Estudio comparativo basado en análisis de orina para medir adherencia al tratamiento de BNX. Un año en centro de tratamiento.	Mayor proporción de muestras de sujetos sobre la BNX dio positivo por BPN en comparación con los sujetos sobre la BPN. La BNX tiene una tasa de adhesión más alta en comparación con BPN cuando se utiliza para la terapia de sustitución de opiáceos.
Rapeli, P.; 2007, Finlandia	Estudio comparativo entre MTD y BNX con controles cognitivos.	Para preservar la función cognitiva el uso de BNX puede ser más preferible el uso de la MTD. Necesidad de estudios longitudinales.
Sittambalam,C.; 2014, EEUU	Estudio transversal sobre muestra de 220 pacientes entre 2007 y 2011. Después del alta hospitalaria se les hizo seguimiento ambulatorio una vez por semana durante el primer mes, 2 veces por semana en el segundo mes, y cada mes a partir de entonces. Si el paciente recae, se reanudan las visitas semanales durante 2 semanas, 2 veces por semana durante un mes, y luego reanudar una vez al mes.	Tras el tratamiento con Suboxone®, las consultas y hospitalizaciones disminuyeron con respecto al año anterior al inicio del tratamiento. El número de cargos legales por posesión de drogas se redujo. La calidad de vida parecía mejorar en los que fueron tratados durante períodos más largos y recibió asesoramiento regular. Se trata de un método eficaz para la adicción a la heroína y es una opción viable la terapia ambulatoria. La retención de los pacientes para una larga duración de la

		terapia fue difícil, pero para aquellos que se quedan, observaron beneficios en la salud general, la abstinencia del consumo de heroína, la cognición y la calidad de vida.
Tourunen, J., 2010, Finlandia	Estudio cualitativo y cuantitativo sobre los pros y contras de la recogida en farmacia del tratamiento BNX. Entrevistas a 74 pacientes y entrevistas grupales y cuestionarios a personal sanitario.	La transición a la entrega en farmacia fue más difícil y lento de lo esperado. Se necesita una variedad de modelos de tratamiento, una cuidadosa evaluación de la situación de cada paciente, y la capacitación del personal de las clínicas y centros de salud y personal de farmacia.
Warden, D.; 2012, EEUU	Estudio clínico la adherencia en el tratamiento con BNX en jóvenes. División aleatoria en dos grupos con tratamientos diferentes (2 o 12 semanas ambos con 12 semanas de tratamiento psicossocial)	La atención inmediata (2 semanas) a las personas con tendencia al abandono o recaídas, puede mejorar la adherencia al tratamiento. El extendido (12 semanas) pareció eficaz para mejorar la retención de tratamiento en jóvenes con dependencia de opiáceos en casos de tratamiento previo.

Se advierte que algunos de los estudios seleccionados observan de manera aislada, sin comparaciones, la administración del compuesto buprenorfina/naloxona (BNX) variando en los casos observados las dosis y/o los periodos de tiempo. Otros autores, en cambio, hacen comparativa entre este tratamiento y el uso de la buprenorfina (BPN) aislada, la metadona (MTD), u otros. No obstante, en líneas generales, podría decirse que todos tienen en común un resultado favorable sobre la eficacia del Suboxone® y muchos apuntan hacia lo importante de un apoyo psicossocial durante el proceso, de cara principalmente a la adherencia al tratamiento y la seguridad del mismo.

En cuanto a la eficacia del tratamiento en términos generales, todos los estudios apuntan a que la combinación de buprenorfina con naloxona es eficaz y segura. No obstante, el grado de adherencia al tratamiento parece depender de factores como la dosis, la recogida y el seguimiento psicossocial.

Otro de los objetivos específicos implica realizar una agrupación de la información por categorías según se centre la atención del estudio en la adherencia al tratamiento y seguridad del mismo así como la comparativa con otros tratamientos similares. Para lo cual

puede observarse en qué medida las variables objeto de estudio son contempladas en los artículos seleccionados en la *Tabla 7*.

Tabla 7 Variables

Estudio	Adherencia	Seguridad	Comparativa
Bilbao, A.; 2009, España			
Fiellin, D.A.; 2006, EEUU			
Larance, B.; 2011 Australia			
Lund I.O; 2013, EEUU			
Martinez B., 2007, España			
Mattik, R., 2007, Australia			
Negrei, C., 2015, Rumania			
Neumann, A.; 2013, EEUU			
Pal, Y.; 2012, India			
Rapeli, P.; 2007, Finlandia			
Sittambalam,C.; 2014, EEUU			
Tourunen, J., 2010, Finlandia			
Warden, D.; 2012, EEUU			

En ella puede advertirse que siempre que enfoca la atención hacia la eficacia de un tratamiento se hace respecto a la adherencia y seguridad del mismo. Ambas variables en muchas ocasiones se observan unidas considerando un tratamiento eficaz cuando permite al paciente continuar la pauta de manera correcta (adherencia) impidiéndole a la vez que sufra una sobredosis o se vea empujado hacia la recaída (seguridad). Puede observarse como la mayoría de los estudios versan sobre la adherencia, en menor medida implican el tema de la seguridad de una manera específica y casi la mitad de ellos hacen una comparativa entre los tratamientos actuales.

En lo que respecta, concretamente a la seguridad, se observa que se puede medir tanto con el índice de mortalidad por sobredosis como con la frecuencia de recaídas en consumo de la droga origen de su adicción. Por esta parte, en comparación con la metadona, la buprenorfina es considerada más débil en cuanto a la adherencia al tratamiento. Aunque si bien es cierto, se le considera una medicación efectiva para el tratamiento de mantenimiento de la dependencia de heroína, dado que retiene a los pacientes en tratamiento en cualquier dosis por encima de los 2 mg y suprime el uso de opiáceos ilegales (en dosis de 16 mg o mayores) según los ensayos controlados con

placebo. No obstante, en comparación con la metadona, la buprenorfina retiene a menos pacientes cuando las dosis se administran de forma flexible y en dosis fijas bajas, situación muy común en las últimas etapas del tratamiento. Por tanto, se puede considerar que la metadona es superior a la buprenorfina para retener a los pacientes en tratamiento, y la metadona suprime por igual el uso de opiáceos ilegales (Mattick, Kimber, Breen & Davoli, 2007).

No se observan diferencias significativas en cuanto a la adherencia al tratamiento y las recaídas en los consumos según los resultados obtenidos durante el estudio realizado en Rumanía. Sin embargo, la adherencia durante el tratamiento con buprenorfina-naloxona es notablemente inferior (de ahí la diferencia de sujetos observados durante el estudio) puesto que por una parte, dicho tratamiento supone un coste superior al de la metadona y la retención del paciente al tratamiento con dosis bajas es menor con respecto a la misma. En sus conclusiones la autora incide en la necesidad de tener en cuenta que el tratamiento no consiste puramente en la simple administración de medicación, sino que se requiere de intervenciones psicológicas, sociales y médicas también. (Negrei et al., 2015) Con los resultados revelados por el estudio de Negrei se hace hincapié en el trabajo preventivo evitando una futura necesidad de tratamientos, siendo los programas para la prevención y el tratamiento el método más eficaz. En la misma línea se enfocan los resultados del estudio de Fiellin, cuyos resultados alumbran que la adherencia al tratamiento varía según se mejore o se incida en el asesoramiento médico y seguimiento de otros profesionales (Fiellin et al., 2006).

Llama la atención de los estudios encontrados el cualitativo de Bilbao sobre el tratamiento con Buprenorfina (aislada, sin naloxona) ya que fija su atención en la percepción del propio usuario y establece parámetros interesantes para observar la adherencia al tratamiento. Dicho tratamiento en el citado estudio es considerado normalizador en múltiples aspectos: los pacientes sienten que no tiene efectos secundarios físicos ni psíquicos, lo que les permite ofrecer una imagen personal normalizada; al mismo tiempo, sienten que sus capacidades cognitivas han mejorado (se sienten más atentos, con mayor capacidad de comprensión y de memoria) y ello redundando en una percepción de mejoría de su capacidad de interacción con los demás y de sus habilidades sociales. Por lo que es considerada desde un punto de vista cualitativo con una mayor capacidad de adherencia por parte de los pacientes dado que presenta mayor adaptación a la vida cotidiana, reduce el estigma y tiene mayor capacidad para evitar el síndrome de abstinencia a opiáceos que el tratamiento de mantenimiento con metadona (Bilbao, Lozano, Ballesta & González, 2009).

A través del estudio comparativo de muestras de orina para medir la adherencia al tratamiento del tratamiento de buprenorfina y naloxona demuestra que ambas sustancias juntas tienen mayor tasa de adhesión que la buprenorfina de manera aislada. De los 204 pacientes observados en tratamiento de buprenorfina aislada, el 67% mostraba presencia de dicha sustancia en las muestras de orina. Mientras que de los 158 pacientes de buprenorfina/naloxona se encuentra dicha sustancia en el 82% de los casos. Es decir, los pacientes son más constantes en el tratamiento con Suboxone® que con la buprenorfina aislada (Pal & Jain, 2012).

Sin embargo, si buscamos estas diferencias atendiendo al periodo de tiempo que viene durando el tratamiento observamos diferencias. Por ejemplo, en el estudio de Sittbalam, Vij y Ferguson en EEUU se muestra que la retención de los pacientes para duraciones largas fue complicada con el tratamiento de Suboxone®, siendo para las personas que se quedan muy beneficioso tanto para aspectos sanitarios como sociales. (Sittambalam, Vij, & Ferguson, 2014). Por su parte el equipo de Warden, también en EEUU, encontró diferencias en su estudio con pacientes jóvenes, observando la adherencia al tratamiento según éste se prolongue en el tiempo. En sus resultados se observa que un tratamiento "corto" (2 semanas en este caso) con buprenorfina y naloxona puede facilitar la adherencia en personas con tendencia a las recaídas y/o abandonos. Por otra parte, el tratamiento prolongado (unas 12 semanas) parece ayudar a mejorar la retención del paciente en los casos e haber existido un tratamiento previo (Warden et al., 2012).

Así mismo, se marca como objetivo del estudio las posibles diferencias de tratamiento entre la metadona, la buprenorfina y la buprenorfina unida a la naloxona. Se observa que dichas diferencias entre tratamientos no parecen importantes. En la mayoría de los estudios se realizan comparativas y puede observarse que todas estas sustancias afectan en mayor o menor medida de la misma forma al organismo. En el estudio que versa sobre los efectos que dichos tratamientos puedan ocasionar a las pacientes embarazadas y a sus hijos, no se ha encontrado evidencias de que alguno de ellos sea más o menos perjudicial durante el embarazo. No obstante, los parámetros de nacimiento de los recién nacidos en el grupo de buprenorfina y naloxona estuvieron dentro del rango normal pero el potencial de los parámetros físicos de nacimiento son más bajos en este grupo en comparación con los recién nacidos expuestos a la buprenorfina aislada. No obstante, se precisa que son necesarias muestras más grandes, ensayos clínicos controlados, y en estudios prospectivos que examinen más a fondo la seguridad neonatal relativa a este tipo de tratamientos (Lund et al., 2013).

Continuando con las diferencias entre tratamientos, en lo referente a los efectos deseados o no deseados, desde el punto de vista cognitivo, tanto con el tratamiento de metadona como con el de buprenorfina-naloxona los pacientes muestran déficits en la memoria y aprendizaje verbal durante la fase temprana. Los déficits en la atención son más comunes entre los pacientes tratados con metadona y sus deterioros pueden ser dependientes de la dosis. El déficit de memoria verbal puede ser más extensa en metadona que en los pacientes de buprenorfina/naloxona. Establecen los autores que la buprenorfina-naloxona puede preservar la función cognitiva en mejor medida que la metadona (Rapeli et al., 2007). Encontramos pues que la buprenorfina-naloxona es, quizá menos agresiva que la metadona en relación a la parte cognitiva del sujeto, a la vez que puede afectar de forma negativa en el desarrollo del recién nacido en relación al uso único de la buprenorfina aislada (sin naloxona).

Por su parte, en los resultados obtenidos en la revisión de Martínez, no se observa diferencia entre la buprenorfina y naloxona con respecto al resto de tratamientos. Asegura que la presencia de naloxona supone un menor potencial de abuso y desviación al mercado negro de la buprenorfina, por lo que dicha asociación puede considerarse una buena elección para el tratamiento ambulatorio de la dependencia a opiáceos (Martínez et al., 2007).

Es evidente y coinciden todos los estudios que un tratamiento farmacológico aislado, sin apoyo psicosocial no tiene la misma eficacia. En el estudio de Fiellin (Fiellin et al., 2006), ensayo clínico aleatorio, se incluyeron 166 pacientes con dependencia a opiáceos que se encontraban en tratamiento de mantenimiento con agonistas de opiáceos inician programa de mantenimiento con buprenorfina/naloxona en tres grupos: seguimiento estándar con dispensación de medicación una vez a la semana, seguimiento estándar con dispensación de la medicación tres veces a la semana o seguimiento con refuerzo del consejo con dispensación de la medicación tres veces a la semana. El seguimiento estándar consistió en sesiones de 20 minutos de duración que implicaban consejo de eficacia demostrada. Cada sesión de seguimiento con refuerzo duraba aproximadamente 45 minutos e implicaban un consejo más intenso. En los resultados se observó una reducción de la frecuencia de uso de opiáceos en los tres tratamientos aunque no se encontraron diferencias significativas entre ellos. El porcentaje de muestras de orina negativas a opiáceos o a cocaína no difirió entre los tres grupos. La media de pacientes que completaron el estudio en la semana 24 no difirió entre los tres grupos. No obstante, los pacientes informaron de una satisfacción mayor con el tratamiento que implicaba seguimiento estándar y dispensación semanal. El porcentaje de días de adherencia de los pacientes a buprenorfina-naloxona fue de $71\pm 22\%$ no

encontrándose diferencias entre los tres grupos de tratamiento. Los autores concluyen que la eficacia del seguimiento estándar y dispensación una vez a la semana no difiere significativamente del seguimiento.

En cambio en el estudio de Sittambalam (Sittambalam et al., 2014), se trabaja con una muestra de 220 usuarios donde se hace patente la utilidad y eficacia del seguimiento. Los pacientes observados, tras la hospitalización (consiguiente al período de retirada de la heroína), fueron seguidos de forma ambulatoria para el tratamiento de mantenimiento y asesoramiento. Eran vistos una vez por semana durante el primer mes, dos veces por semana durante el segundo mes, y cada mes a partir de entonces. Si el paciente recaía, se reanudaban las visitas semanales durante 2 semanas, dos veces por semana durante un mes, y luego reanudar una vez al mes a partir de entonces. En cada encuentro con el paciente, era visto por un médico residente y un médico de cabecera para discutir cómo el paciente tenía pautada su dosis actual y como la seguía y se ajustaba si era necesario. Los datos fueron obtenidos de las historia clínicas electrónicas, del estado de Maryland, los registros jurídicos y de asesoramiento, y del cuestionario SF-36 para medir la calidad de vida y el estado de salud. Se clasificaron de acuerdo a la duración de tratamiento con Suboxone® en uno de tres grupos: <1 mes, entre 1 y 3 meses, y >3 meses. Los pacientes fueron seguidos hasta junio de 2011. Durante el primer año después de iniciar el tratamiento con Suboxone® las tasas de consultas, hospitalización y urgencias por los 220 participantes disminuyó de un 45 a un 23% en comparación con el año anterior al inicio del tratamiento. El número de cargos legales por posesión de drogas se redujo de 70 a 62. Por su parte, la calidad de vida parecía mejorar en los que fueron tratados con Suboxone® durante períodos más largos de tiempo y recibió asesoramiento regular. En general, se considera que el Suboxone® es un método de tratamiento eficaz para la adicción a la heroína y es una opción viable la terapia ambulatoria. Inciden los autores en la necesidad de planes individualizados de tratamiento para obtener los mejores resultados. No obstante, la retención de los pacientes cuando la terapia se alargaba fue difícil, no obstante, para aquellos que se quedaron, se observaron beneficios en la salud general, la abstinencia del consumo de heroína, la cognición y la calidad de vida.

Neumann en cambio, realizó una revisión retrospectiva de 356 pacientes que recibieron la buprenorfina para el tratamiento de la adicción a opiáceos, comparando los que completaron y que no finalizaron el tratamiento de 6 meses. Los resultados reflejan que el 37% terminó tratamiento asociando este éxito a la existencia de apoyo asesoramiento profesional y de haber tenido tratamientos anteriores (Neumann, Blondell, Azadfard, Nathan & Homish, 2013).

Es evidente que cada paciente tiene unas características, una situación diferente por lo que deben de existir varios tipos de tratamientos. Tourunen realiza un estudio cualitativo y cuantitativo sobre los pros y contras de la recogida en farmacia del tratamiento de buprenorfina/naloxona, realizando entrevistas a 74 pacientes y entrevistas grupales y cuestionarios a personal sanitario. Se llegó a la conclusión de que la transición a la entrega en farmacia es difícil y lenta dadas las características de muchos pacientes ya que se precisa una variedad de modelos de tratamiento, una cuidadosa evaluación de la situación de cada paciente, y la capacitación del personal de las clínicas y centros de salud y personal de farmacia. Inciden los autores en que habiendo enfermedad mental y/o situaciones de exclusión social, este tipo de tratamientos pueden no ser adecuados (Tourunen, Pitkänen & Kaskela, 2010). Por parte del estudio de Fiellin no se observan diferencias significativas entre la dispensación una vez por semana frente a tres remarcando que los cambios se producen en función del apoyo y refuerzos recibidos por los pacientes por parte del personal profesional (Fiellin et al., 2006).

El éxito de un tratamiento parte tanto del medicamento como de la actitud de la persona. No obstante, muchas veces se empuja al paciente hacia la recaída por una prescripción errónea. Se estiman y tienen muy presentes tanto la dosificación como su dispensación en varios estudios. Warden, en EEUU, realiza un estudio clínico sobre la adherencia al tratamiento con buprenorfina-naloxona en jóvenes de entre 15 y 21 años. Dividiéndolos de forma aleatoria en dos grupos con tratamientos diferentes: 2 semanas de tratamiento farmacológico con 12 semanas de tratamiento psicosocial o bien 12 semanas de tratamiento con las 12 de apoyo profesional. Se obtienen resultados muy similares. No obstante, el extendido (12 semanas) pareció eficaz para mejorar la retención de tratamiento para jóvenes con dependencia de opiáceos en casos de tratamiento previo (Warden et al., 2012).

Otro de los objetivos específicos planteados en el estudio es el de observar la frecuencia de estudios cuantitativo respecto a los cualitativos. Se encuentra cierta amplitud en la variedad de estudios, no obstante son los cualitativos bastante escasos. Observamos en la *Tabla 8* la notable diferencia.

Tabla 8 Tipos de estudios

Metodología utilizada	Nº de artículos
Estudio cualitativo	1
Estudio cuantitativo	11
Ambos	1

Únicamente el artículo de Bilbao (Bilbao et al., 2009) versa sobre un estudio cualitativo enfocado hacia la percepción y la satisfacción de los pacientes en tratamiento con buprenorfina. El resto utiliza metodologías cuantitativas. No obstante, Tourunen y colaboradores (Tourunen et al., 2010) se atreven a realizar una combinación de ambas para observar las ventajas e inconvenientes de la recogida en farmacia del tratamiento con Suboxone®. Dentro de estas metodologías se cuentan con revisiones bibliográficas como los de Martínez y Mattik, estudios experimentales como el de Neuman, observacionales como el de Pal y transversales como el de Sittambalam.

En relación a este aspecto nos hemos propuesto indicar o analizar las características generales de la muestras de pacientes seleccionadas en estos tres tipos los estudios. Pues aunque no todos nuestros estudios cuentan con muestras (dado que algunos son revisiones bibliográficas) la gran mayoría así lo hacen. En la Tabla 10 vemos qué tipo de pacientes y/o profesionales (cuando corresponde) han sido objeto de estudio.

Tabla 9 Muestras

Estudio	Tipo	Muestra	Pacientes	Profesionales incluidos
Bilbao, A.; 2009, España	Cualitativo	18	En tratamiento de BPN. Tratamiento anterior de MTD.	Ninguno
Fiellin, D.A.; 2006, EEUU	Cuantitativo	166	En 3 tratamientos diferentes	Ninguno
Larance, B.; 2011 Australia	Cuantitativo	1278	En tratamiento de BPN, de BNX y MTD	Prescriptores autorizados
Lund I.O.; 2013, EEUU	Cuantitativo	10	Mujeres embarazadas	0
Martinez B., 2007, España	Revisión	0	No procede	0
Mattik, R., 2007, Australia	Revisión	0	No procede	0
Negrei, C., 2015, Rumania	Cuantitativo	40	30 tratamiento MTD 10 tratamiento BNX	0
Neumann, A.; 2013, EEUU	Cuantitativo	356	Tratamiento de BNX	0

Pal, Y.; 2012, India	Cuantitativo	204	21 años de edad, tratamiento con BNX	0
Rapeli, P.; 2007, Finlandia	Cuantitativo	25	18 a 50 años. 17 tratamiento con BNX y 16 tratamiento con MTD	0
Sittambalam,C.; 2014, EEUU	Cuantitativo	220	Pacientes de BNX de 18 a 67 años.	0
Tourunen, J., 2010, Finlandia	Mixto	226	166 pacientes BNX	60 enfermeras
Warden, D.; 2012, EEUU	Cuantitativo	152	74 con BPN 78 con BNX	0

Puede observarse que existe una evidente diferencia de tamaño de muestras según se trabaje cuantitativamente o cualitativamente. Es obvia la dificultad que supone la metodología cualitativa con muestras grandes, se necesitan muchos recursos tanto humanos y como capitales, sin contar con el factor temporal. Volviendo a los resultados, se aprecian dos estudios cuantitativos con unas muestras bastante bajas. Es el caso del estudio de Lund (2013) que mide consecuencias cognitivas sobre los pacientes sujetos a estos tratamientos para establecer unas diferencias, como ya hemos visto anteriormente. Y el caso de Rapeli, (2007) se estudia a los pacientes a lo largo de todo un año, la dificultad de este tipo de estudio están en mantener la muestra

En atención a todo lo expuesto anteriormente, en la *Tabla 9* se establecen las ventajas y desventajas que presenta el Suboxone® frente a otros tratamientos como son la Metadona o la Buprenorfina aislada. Otro de los objetivos específicos contemplados en este estudio.

Tabla 10 Ventajas / inconvenientes

		Metadona	Buprenorfina
Buprenorfina / naloxona	Ventajas	Desestigmatización. Mayor autonomía. Facilidad de dispensación. Preserva mejor la función cognitiva. Mayor nivel de seguridad.	Mejor adherencia al tratamiento. La naloxona bloquea el efecto de consumos ocasionales de heroína.
	Inconvenientes	Menor adherencia en dosis bajas. Puede afectar en el desarrollo del recién nacido.	Puede afectar negativamente en el desarrollo del recién nacido.

Si bien puede decirse que todos los estudios apuntan a un mismo nivel de eficacia, en cuanto a la tolerancia y seguridad, de los tratamientos actuales, existen pequeñas diferencias que pueden apuntar hacia una elección del método más adecuado para cada caso.

Discusión y conclusiones

Una vez alcanzado el objetivo general, analizada la producción científica recogida en las revistas internacionales y nacionales sobre el tratamiento de la dependencia a opiáceos mediante la combinación de buprenorfina y naloxona (Suboxone®) se observa una amplia variedad de estudios, aunque escasa en número. Encontramos variedad de investigaciones pero poca cantidad, de revisiones bibliográficas a estudios clínicos, pasando por estudios cualitativos centrados en la percepción del propio paciente como es el caso del estudio de Bilbao (Bilbao et al., 2009), no obstante, son inferiores en número respecto a las cuantitativas. Puede decirse entonces, que es conveniente realizar más investigaciones de tipo cualitativo que centren su interés en la propia experiencia del usuario de este tipo de tratamientos. Por otra parte este tipo de estudios aportan valiosa información sobre aspectos difíciles de cuantificar (sentimientos, opiniones, etc.)

Cabe destacar que, aun habiendo un número escaso de resultados conviene tener en cuenta que se trabaja con artículos de revistas que tienen un índice de impacto en JCR elevado. Contando así con material de calidad. En el caso de publicaciones españolas, es difícil que se encuentren en la parte más alta del ranking de JCR dado que no son todo lo citadas que deberían por el dominio de la lengua anglosajona en lo que a producción

científica se refiere. Pero igualmente, se trata de publicaciones muy especializadas y reconocidas en nuestro país.

Ahondando en el estudio, revisamos las principales líneas de investigación y los resultados de las mismas, centrándonos en el primero de los objetivos específicos. Con lo que se puede establecer que existe una tendencia a la observación, de manera aislada y sin comparaciones, de la administración de dicho tratamiento variando en los casos observados las dosis y/o los periodos de tiempo. No obstante, existen algunas investigaciones enfocadas a realizar una comparativa entre este tratamiento y el uso de la buprenorfina aislada, la metadona, y/u otros.

Una de las líneas más clara que observamos es la búsqueda de diferencias en lo relativo a la eficacia de los diferentes tratamientos. En un intento de llegar a encontrar el tratamiento más eficaz y quizá definitivo para la adicción a los opiáceos. Dentro de la cual podemos observar que se estudia más concretamente: adherencia al tratamiento por parte de los pacientes, efectos secundarios sobre los mismos y sus hijos (en caso de mujeres embarazadas) y apoyo psicosocial que se recibe.

Llama la atención que siendo realizados estos estudios en diferentes continentes, hay una serie de rasgos y características comunes que no varían significativamente. Podría decirse que todos tienen en común como un resultado favorable sobre la eficacia del Suboxone®, no obstante, muchos apuntan hacia lo importante de un apoyo psicosocial durante el proceso, de cara principalmente a la adherencia al tratamiento. Cabe mencionar que aunque pueda parecer un colectivo, por lo general, muy homogéneo, los estudios observados han tenido como muestra una variedad de perfiles. La gran mayoría fija su atención en el grueso de la población que recibe el tratamiento dentro de una institución, los menos focalizan por ejemplo en la población más joven o sólo en las mujeres embarazadas y/o sus recién nacidos, únicamente dos de ellos (Larance et al., 2011; Tourunen et al., 2010) incluyen en sus muestras al personal sociosanitario.

Otro de los objetivos marcados es la agrupación de la información centrándonos en las variables seleccionadas para la búsqueda (adherencia y seguridad). Se observa que la luz de todos los datos ofrecidos por las diferentes investigaciones puede concluirse que el tratamiento con buprenorfina/naloxona (Suboxone®) es igual de eficaz, seguro y con el mismo nivel de adherencia que cualquier otro tratamiento de similares características en el tratamiento de dependencia a opiáceos (Martínez et al., 2007; Mattick et al., 2007).

No obstante, como se ha visto se apuntan algunas diferencias en lo referente a la adherencia siendo la metadona quizá la más efectiva en ese aspecto (Mattick et al., 2007), principalmente cuando se trata de dosis bajas. No obstante la asociación de la buprenorfina con la naloxona resulta más eficaz en términos de adherencia que la buprenorfina aislada (Pal & Jain, 2012). Otros estudios no contemplan diferencia alguna (Negrei et al., 2015).

En nuestro país, el Suboxone® se presenta en forma de comprimido sublingual dispensado en las propias farmacias, lo que supone por una parte la liberación de los estigmas y por otra una mayor autonomía en el paciente. No obstante, y los estudios lo han demostrado, la ausencia de síndrome de abstinencia puede propiciar desajustes en el tratamiento o mala utilización del mismo. Quiere decir esto que en ciertos casos puede producirse olvidos, uso de la medicación en conjunto con otras sustancias (alcohol, benzodiazepinas, etc...) introducción de la medicación en el mercado negro, en definitiva el riesgo de un mal uso es mayor que cuando se dispensa de manera más controlada. Por esto, es importante, y coinciden todos los estudios, que la pauta médica y el control psicosocial es fundamental para llevar el tratamiento a buen término (Fiellin et al., 2006b; Neumann et al., 2013; Tourunen et al., 2010). La simple pauta farmacológica puede llevar al mal uso del tratamiento, a la desorientación, a la facilidad para llegar a la recaída en definitiva.

Centrándonos en lo relativo a la seguridad del tratamiento; concretamente sobre los efectos adversos, se demuestra que son muy similares los resultados obtenidos entre las mujeres en tratamiento con Suboxone®, con buprenorfina aislada o con metadona (Lund et al., 2013). Resultan interesantes los estudios centrados en las posibles secuelas del área cognitiva del paciente, en este caso el Suboxone® es más eficaz que la metadona para preservar la función cognitiva (Rapeli et al., 2007). No obstante aunque la buprenorfina-naloxona es menos agresiva en el plano cognitivo, conviene observar que puede afectar más negativamente en el desarrollo del recién nacido, con respecto a otras áreas. De igual manera se considera necesario que se realicen longitudinales, conocer los efectos a largo plazo es útil a la hora de elegir el tratamiento adecuado a las características de cada paciente.

Continua entonces, la buena aceptación del Suboxone® como tratamiento para adicción a opiáceos, desde el punto de vista farmacológico. Se encuentra escasez en las investigaciones realizadas del aspecto social del tratamiento, centrándose prácticamente todas en aspectos farmacológicos y médicos. Pero por su parte, el equipo al frente de Bilbao enfatiza en la fácil adaptación del tratamiento sublingual (Bilbao et al., 2009). Un tratamiento

de deshabituación o mantenimiento conlleva una gran carga social y es necesario que este aspecto se cuide y se incida también sobre él.

En lo referente al tipo de estudios, observamos como son los cuantitativos los más comunes, pero esto no quiere decir que los cualitativos no tengan la misma validez y fiabilidad. Son con este tipo de estudios con los que la percepción del propio paciente es considerada, sentimientos y opiniones no pueden ser cuantificados y son importantes a la hora de tener en cuenta lo beneficioso y perjudicial de un tratamiento.

En lo que se refiere a las muestras utilizadas en los estudios analizados observamos ya en los resultados que los cualitativos cuentan con muestras más humildes que los cuantitativos. No obstante, muchas veces las muestras más grandes no aportan resultados diferentes.

Por último, en relación a otro de los objetivos y en atención a todo lo expuesto en los resultados y analizada la información en la *Tabla 9* puede considerarse que aunque sean más las ventajas que las desventajas frente a los otros tratamientos, hay que tenerlas muy presentes a la hora de establecer el tratamiento más adecuado para el paciente, y por supuesto, informar correctamente al usuario de las características de todos ellos y guiarle en la elección más adecuada.

Volviendo a centrar nuestra atención en el objetivo general, puede determinarse que es escasa la producción científica relativa al fenómeno de los tratamientos para la dependencia a opiáceos en nuestro país, pudiendo extenderse dicha afirmación sobre el resto de países. Como ya hemos visto, se localiza la mayor parte de la producción científica durante la aparición y establecimiento del tratamiento con Suboxone®, no obstante en los últimos años vuelve a centrarse la atención sobre dicho tratamiento (*Véase Gráfico 1*).

Puede establecerse como conclusión general sobre la información observada en la muestra de estudios realizados que la combinación de buprenorfina-naloxona se recomienda en pacientes con una trayectoria en tratamiento con otras sustancias (Metadona) dado que es menos agresivo a nivel cognitivo a largo plazo. Por otro lado, no es recomendable en pacientes con dosis bajas (dado que puede complicarse la adherencia al mismo) ni en mujeres embarazadas por las posibles secuelas en el desarrollo del recién nacido en otras áreas salvo la cognitiva. No obstante se debe recordar que cada persona tiene una serie de características y circunstancias que obligan a la adaptación del tratamiento. De igual modo, se apunta en gran parte de los estudios, la importancia del

apoyo técnico y seguimiento por parte de los profesionales especialistas. Unos buenos resultados con el tratamiento se alcanzan cuando el paciente es apoyado por profesionales.

Limitaciones del estudio

En cuanto a limitaciones encontradas durante esta revisión llama la atención la escasa producción española sobre esta temática en los últimos diez años. Se observa también, un escaso número de estudios enfocados a la vivencia del propio sujeto sobre su tratamiento. Otra limitación importante ha sido el acceso a determinados estudios o revistas, ya que el acceso a buena parte de ellos supone un gasto que no siempre la propia Universidad de León puede asumir.

Propuestas

Sería conveniente realizar estudios que midan la calidad de vida en los propios usuarios entre unos y otros tratamientos, es decir, realizar una comparativa sobre la calidad de vida de pacientes en cada fase del tratamiento y entre tratamientos diferentes. Resultaría enriquecedor realizar estudios comparativos sobre el tratamiento con Suboxone® en diferentes zonas de Europa. Igualmente realizar estudios longitudinales resultaría útil para conocer los efectos a largo plazo de estos tratamientos.

Puede resultar muy interesante realizar un meta-análisis sobre el tratamiento de la dependencia a opiáceos con buprenorfina-naloxona en sí mismo. Lo que nos permitiría generalizar los resultados de los estudios a poblaciones más amplias, tener mayor precisión y exactitud de las estimaciones (al tener un mayor uso de datos), aumentaría la potencia estadísticas para detectar un efecto, contrastar hipótesis, entre otros beneficios.

Referencias bibliográficas

Álvarez, F. (2004). El coste del tratamiento con buprenorfina en los pacientes dependientes de opiáceos. gastar 4 millones de euros o dejar que mueran 8 pacientes. *Conductas Adictivas*, 4, 1-2.

Álvarez, Y. & Farré, M. (2005). Farmacología de los opioides. In *Adicciones: Revista de sociodrogalcohol* (Vol. 17, pp. 0021-40).

- Baño, D., Carreño, E., Fusté, G., Martín, G., Martínez, V., Martínez, J., . . . Zoido, J. (2010). In Socidrogalcohol (Ed.), *Guía para el tratamiento de la adicción a opiáceos con buprenorfina/naloxona*. Barcelona:
- Bilbao, I., Lozano, O., Ballesta, R. & González, F. (2009). Análisis cualitativo de la percepción del tratamiento con buprenorfina sublingual para la retirada del tratamiento con metadona. *Fundación Pública Para La Atención a Las Drogodependencias E Incorporación Social (FADAIS)*, 11(4), 257-265.
- Bobes, J. & Casas, M. (2010). *Guía para el tratamiento de la adicción a opiáceos con buprenorfina/naloxona* Sociedad Científica Española de Estudios sobre el Alcohol, el Alcoholismo y las otras Toxicomanías.
- Bobes, J., Casas, M. & Gutiérrez, M. (2010). Manual de trastornos adictivos, 2ª. *Edición Madrid.España*,
- Carreras, A. (2013). Factores psicológicos asociados a la efectividad de la retirada de metadona en el tratamiento de las drogodependencias.
- Cerecedo, M. J., Pérez, A., Rodríguez, E. & Tovar, M. (02/07/2014). Guía clínica de trastorno por consumo de drogas en atención primaria. Retrieved from www.fisterra.com
- Chapleo, C. & Crossley, D. (2003). Terapias de buprenorfina para el tratamiento de la dependencia a opiáceos (subutex y suboxone). *Trastornos Adictivos*, 5(4), 320-328.
- De Psiquiatría, A. A. (2002). Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. *DSM-IV-Texto revisado* Masson, Barcelona,
- Fiellin, D. A., Pantalon, M. V., Chawarski, M. C., Moore, B. A., Sullivan, L. E., O'Connor, P. G. & Schottenfeld, R. S. (2006). Counseling plus buprenorphine-naloxone maintenance therapy for opioid dependence. *New England Journal of Medicine*, 355(4), 365-374. doi:10.1056/NEJMoa055255
- Granero, A., Escayola, A. M., Muñoz, M. T. & Rubio, A. (2012). Influencia del programa de mantenimiento de metadona en el contexto social, familiar y laboral en los adictos a opiáceos. *Enfermería Comunitaria*, 8
- Iruín, Á, Aizpurua, Í, Ruiz de Apodaka, J., Zapirain, E. & Aizpuru, A. (2001). Revisión de la evidencia científica sobre las alternativas a la metadona en el tratamiento

psicofarmacológico de la dependencia a opiáceos. *Revista Española De Salud Pública*, 75(3), 207-220.

VI Plan Regional sobre Drogas de Castilla y León 2009-2013. (2010).

Larance, B., Degenhardt, L., Lintzeris, N., Bell, J., Winstock, A., Dietze, P., . . . Horyniak, D. (2011). Post-marketing surveillance of buprenorphine-naloxone in australia: Diversion, injection and adherence with supervised dosing. *Drug and Alcohol Dependence*, 118(2-3), 265-273. doi:10.1016/j.drugalcdep.2011.04.002

Lozano, O., Bilbao, I., Gonzalez, F. & Ballesta, R. (2008). Dimensiones emergentes para la creación de una escala de percepción del tratamiento con sustitutivos opiáceos. *Adicciones*, 20(1), 19-26.

Lund, O., Fischer, G., Welle-Strand, G.K., Grady, K. E., Debelak, K., Morrone, W.R. & Jones, H. E. (2013). A comparison of buprenorphine + naloxone to buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence during pregnancy: Maternal and neonatal outcomes. 7(3593-SART-A-Comparison-of-Buprenorphine-+-Naloxone-to-Buprenorphine-and-Methadon.pdf), 74. Retrieved from www.la-press.com/a-comparison-of-buprenorphine--naloxone-to-buprenorphine-and-methadone-article-a3593

Marco, A., López-Burgos, A., García-Marcos, L., Gallego, C., Antón, J. & Errasti, A. (2013). ¿Es necesario disponer de tratamientos con buprenorfina/naloxona para los presos dependientes de opiáceos? *Revista Española De Sanidad Penitenciaria*, 15(3), 105-113.

Martínez, B., Donat, L., Soler, E., Ferrando, R., Pérez, N. & Romero, R. (2007). *Buprenorfina-naloxona en el tratamiento de la dependencia a opiáceos*

Martínez, J., González, F., Pascual, C., Casado, M. A. & Sabater, F. J. (2010). Suboxone® (buprenorphine/naloxone) as an agonist opioid treatment in spain: A budgetary impact analysis. 16(1), 42. Retrieved from <http://www.karger.com/DOI/10.1159/000259614>

Mattick, R., Kimber, J., Breen, C. & Davoli, M. (2007). Mantenimiento con buprenorfina versus placebo o mantenimiento con metadona para la dependencia de opiáceos.

Miranda, J. J. F. & Gómez, C. P. (2007). *Guía para el tratamiento de la dependencia de opiáceos* Socidrogalcohol.

- National Institute on Drug Abuse (NIDA). (2012). "Los medicamentos de prescripción: Abuso y adicción" . Retrieved from <http://www.drugabuse.gov/es/%5Bbookpathalias-raw%5D/los-opioides>
- Negrei, C., Stan, M., Frănculescu, A., Dumitru, M. L. B., Bălălaşu, C., Ginghină, O., . . . Baconi, D. (2015). Addiction today: A short evaluation in substitute treatment of heroin users. *Romanian Journal of Cognitive Behavioral Therapy and Hypnosis*, 2(1).
- Observatorio Español sobre Drogas. (2013). In Plan Nacional sobre Drogas. (Ed.), *STUDES 2012/2013* (Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad ed.). Madrid:
- Observatorio español sobre drogas. (2015). In Plan Nacional sobre Drogas. (Ed.), *EDADES encuesta sobre alcohol y drogas en españa. 2013/2014*. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad.
- Observatorio Europeo de las Drogas. (2014). *Informe europeo sobre drogas 2014: Tendencias y novedades*.
- Pal, Y. & Jain, R. (2012). A urinalysis-based comparative study of treatment adherence on buprenorphine and buprenorphine/naloxone combination used as opioid substitution therapy. *Innovations in Clinical Neuroscience*, 9(7-8), 24-9.
- Parrino, M. W. & Grup, I. (1997). *Manual de tratamiento con metadona* Grup Igia.
- Rapeli, P., Fabritius, C., Alho, H., Salaspuro, M., Wahlbeck, K. & Kalska, H. (2007). Methadone vs. buprenorphine/naloxone during early opioid substitution treatment: A naturalistic comparison of cognitive performance relative to healthy controls. *BMC Clinical Pharmacology*, 7, 5. doi:1472-6904-7-5 [pii]
- Sittambalam, C., Vij, R. & Ferguson, R. (2014). Buprenorphine outpatient outcomes project: Can suboxone be a viable outpatient option for heroin addiction? *Journal of Community Hospital Internal Medicine Perspectives*, 4(2) Retrieved from <http://www.ichimp.net/index.php/ichimp/article/view/22902>
- Tourunen, J., Pitkänen, T. & Kaskela, T. (2010). From controlled opioid substitution treatment to pharmacy delivery of buprenorphine-naloxone and to treatment in primary health care: The views of patients and personnel. *International Journal of Integrated Care*, 10(6) Retrieved from <http://www.ijic.org/index.php/ijic/article/view/638>

Warden, D., Subramaniam, G. A., Carmody, T., Woody, G. E., Minhajuddin, A., Poole, S. A., . . . Trivedi, M. H. (2012). Predictors of attrition with buprenorphine/naloxone treatment in opioid dependent youth. *Addictive Behaviors*, 37(9), 1046-1053. doi:10.1016/j.addbeh.2012.04.011