

Analysis of the utility of the Buprenorphine/Naloxone combination for the management of Opioid Use Disorder (OUD): A literature review

Análisis de la utilidad de la combinación de Buprenorfina/Naloxona para el manejo del Trastorno por Uso de Opioides (TUO): Una revisión de la literatura

Thiago de Arruda Cavalcante¹  , Marcelo Adrián Estrin¹  

¹Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud, Universidad Abierta Interamericana. Argentina.

Received: 22-02-2024

Revised: 10-06-2024

Accepted: 04-10-2024

Published: 01-01-2025

How to Cite: de Arruda Cavalcante T, Estrin MA. Analysis of the utility of the Buprenorphine/Naloxone combination for the management of Opioid Use Disorder (OUD): A literature review. Interamerican Journal of Health Sciences. 2025; 5:261. <https://doi.org/10.59471/ijhsc2025261>

ABSTRACT

Introduction: opioid use disorder (OUD) is a chronic condition characterized by loss of control over opioid use, compulsive use, and continuation of opioid use despite harm. If left untreated, OUD is associated with high morbidity and mortality. This disorder may involve the use of natural opioids, pharmaceutical opioids or illicit substances such as heroin or fentanyl.

Objective: to analyze the relevance and efficacy of the buprenorphine/naloxone combination in the treatment of OUD.

Methods: a search was performed in databases such as Pubmed, SciELO and Cochrane. Relevant articles were selected and cited using the Zotero system. The research includes recent studies on the use of buprenorphine/naloxone combination in the management of OUD.

Results: 12 studies that met the search criteria were analyzed. The results highlighted the importance of buprenorphine/naloxone combination in the treatment of OUD. The systematic review allowed us to identify the benefits of these drugs, such as the reduction of opioid use, mortality and adverse effects, improving quality of life.

Conclusions: the buprenorphine/naloxone combination is effective in the treatment of OUD, achieving a significant reduction in the use of opioids and improving the quality of life of patients by reducing mortality and associated adverse effects.

KEYWORDS

Opioid; Buprenorphine; Naloxone; OUD; Methadone; Opioid Use Disorder.

RESUMEN

Introducción: el trastorno por uso de opioides (OUD) es una condición crónica caracterizada por la pérdida de control en el consumo de opioides, su uso compulsivo y su continuación a pesar de los daños. Si no se trata, el OUD está asociado con una elevada morbimortalidad. Este trastorno puede implicar el uso de opiáceos naturales, opioides farmacéuticos o sustancias ilícitas como la heroína o el fentanilo.

Objetivo: analizar la relevancia y eficacia de la combinación buprenorfina/naloxona en el tratamiento del OUD.

Método: se realizó una búsqueda en bases de datos como Pubmed, SciELO y Cochrane. Los artículos relevantes

fueron seleccionados y citados mediante el sistema Zotero. La investigación incluye estudios recientes sobre el uso de la combinación buprenorfina/naloxona en el manejo del OUD.

Resultados: se analizaron 12 estudios que cumplieron los criterios de búsqueda. Los resultados destacaron la importancia de la combinación buprenorfina/naloxona en el tratamiento del OUD. La revisión sistemática permitió identificar los beneficios de estos fármacos, como la reducción del uso de opioides, la mortalidad y los efectos adversos, mejorando la calidad de vida.

Conclusiones: la combinación buprenorfina/naloxona es eficaz en el tratamiento del OUD, logrando una reducción significativa en el uso de opioides y mejorando la calidad de vida de los pacientes al disminuir la mortalidad y los efectos adversos asociados.

PALABRA CLAVE

Opioide; Buprenorfina; Naloxona; OUD; Metadona; Trastorno por Uso de Opioides.

INTRODUCCIÓN

Los opioides producen sensaciones de euforia y bienestar general y han sido utilizados a lo largo de la historia para tratar el dolor y una variedad de dolencias diferentes. En el siglo XXI, los opioides están disponibles como medicamentos farmacéuticos regulados y en formas no médicas no reguladas (por ejemplo, la heroína), que con el tiempo se han vuelto cada vez más adulteradas con opioides altamente potentes, como el fentanilo. El uso de opioides se encuentra en un espectro, desde no perjudicial (por ejemplo, uso temporal para el manejo del dolor) hasta un uso estable a largo plazo hasta un uso incontrolado que conduce a serias preocupaciones de salud y sociales (por ejemplo, trastorno por uso de opioides). El trastorno por uso de opioides (OUD, por sus siglas en inglés) es un trastorno crónico caracterizado por la pérdida de control del uso de opioides, uso compulsivo, y el uso continuo a pesar de los daños. Si no se trata, el OUD está asociado a una morbilidad significativa.^(1,2,3,4,5) La buprenorfina es un medicamento utilizado en el tratamiento de la dependencia de opioides debido a sus propiedades agonistas parciales de los receptores opioides μ . Actúa reduciendo los síntomas de abstinencia y los deseos de consumir opioides, ayudando a los pacientes a recuperarse de la adicción. Además, la buprenorfina se combina frecuentemente con naloxona para formar una formulación de liberación prolongada conocida como Suboxone. Esta combinación fue desarrollada para reducir el potencial de abuso, ya que la naloxona puede precipitar síntomas de abstinencia en usuarios de opioides.^(1,2,6,7,8)

Fisiopatología del tuo

El trastorno por uso de opioides (TUO) es una condición crónica y compleja, cuya fisiopatología involucra múltiples alteraciones neurobiológicas que se manifiestan en tres ejes principales: neurotransmisión, neuroplasticidad y neuroadaptación.^(1,2,3,9)

Neurotransmisión: Los opioides exógenos, al unirse a los receptores opioides (μ , delta y kappa) ubicados en diversas regiones del sistema nervioso central, modulan la neurotransmisión, principalmente la dopaminérgica. La activación de los receptores opioides inhibe la liberación de GABA, un neurotransmisor inhibitorio. Esta desinhibición resulta en un aumento en la liberación de dopamina en la vía mesolímbica, crucial para el sistema de recompensa cerebral, generando sensaciones de placer y euforia.

Neuroplasticidad: El uso crónico de opioides induce cambios plásticos en las neuronas y circuitos neuronales, resultando en tolerancia y dependencia. La tolerancia se desarrolla debido a la desensibilización e internalización de los receptores opioides. La dependencia surge a partir de mecanismos de neuroadaptación que buscan compensar los efectos de los opioides en el sistema nervioso central. La interrupción abrupta del uso de opioides lleva a un desequilibrio en la homeostasis neuronal, manifestándose como síndrome de abstinencia, caracterizada por síntomas físicos y psicológicos desagradables.

Neuroadaptación: La exposición prolongada a los opioides promueve cambios duraderos en la expresión génica, en la estructura sináptica y en la función de los circuitos neuronales. Estos cambios neuroadaptativos pueden persistir incluso después de la cesación del uso de opioides, contribuyendo al riesgo de recaída y a la dificultad en el tratamiento del TUO).

Diagnóstico de tuo

A todos los pacientes que den positivo en la detección del trastorno por consumo de opioides se les debe realizar una entrevista diagnóstica utilizando los Criterios de Diagnóstico Clínico del DSM-5 para el Trastorno por Uso de Opioides, a fin de confirmar el diagnóstico y evaluar la gravedad del trastorno.^(1,2,10)

Mecanismo de acción de la buprenorfina

La buprenorfina es un opioide sintético con un mecanismo de acción complejo, caracterizado por su actividad en los receptores opioides mu (μ) y kappa (κ), y por su cinética de disociación.

Agonista Parcial del Receptor μ : la buprenorfina se une al receptor μ con alta afinidad, pero produce un efecto agonista parcial. Esto significa que activa el receptor, pero no con la misma intensidad que agonistas completos como la morfina o la heroína. Esta actividad agonista parcial es responsable de sus efectos analgésicos y de su capacidad para suprimir los síntomas de abstinencia en individuos dependientes de opioides.

Antagonista del Receptor κ : la buprenorfina también se une al receptor κ , donde actúa como antagonista. La relevancia clínica de esta actividad antagonista κ aún está bajo investigación, pero se cree que podría contribuir a sus efectos antidepresivos y ansiolíticos, además de modular la analgesia y el potencial de abuso.

Cinética de Disociación Lenta: la buprenorfina se disocia lentamente del receptor μ , lo que significa que permanece unida por un período prolongado. En otras palabras, la buprenorfina, en dosis suficientes, puede bloquear la acción de otros opioides, incluyendo los agonistas completos (propiedad fundamental en el tratamiento del trastorno por uso de opioides). Además, la buprenorfina tiene una larga duración de acción, lo que permite una administración menos frecuente.^(1,2,6,9,11)

Mecanismo de acción de la naloxona

La naloxona es un antagonista opioide puro, con alta afinidad por los receptores opioides mu (μ), kappa (κ) y delta (δ), pero con mayor afinidad por el receptor μ . Su mecanismo de acción primario involucra la unión competitiva a estos receptores, desplazando a los agonistas opioides y revirtiendo sus efectos.

Unión Competitiva: La naloxona se une a los receptores opioides con alta afinidad, compitiendo con los agonistas opioides (como morfina, heroína, fentanilo) por los mismos sitios de unión.

Desplazamiento de Agonistas: Debido a su alta afinidad, la naloxona desplaza a los agonistas opioides de los receptores, interrumpiendo su acción y revirtiendo sus efectos.

Reversión de los Efectos Opioides: Al bloquear los receptores opioides, la naloxona revierte rápidamente los efectos de la depresión respiratoria, sedación, analgesia y otras manifestaciones inducidas por opioides.

MÉTODO

La recolección de datos se llevó a cabo mediante una búsqueda en las bases de datos digitales como PubMed, SciELO (Scientific Electronic Library Online) y Google académico, sin restricciones de idioma, utilizando las siguientes palabras clave: (OUD; Opioid; Buprenorphine; Naloxone; Methadone; Opioid Use Disorder; Opioid Use Disorder Treatment) arrojó múltiples resultados, se obtuvieron múltiples artículos que fueron analizados en profundidad, de los cuales 12 artículos fueron seleccionados para el análisis final, a través de un proceso de filtrado de base de datos.^(1,2,4,6,8)

Criterios de Inclusión

- Artículos que estudian Pacientes con Trastorno por Uso de Opioides entre los años 2008 y 2023.
- Acceso a texto completo gratuito.
- Artículos que abarquen el manejo de los distintos tratamientos del OUD.
- Artículos que comparen los manejos del OUD Buprenorfina/Naloxona con otros fármacos.
- Artículos que traten del mecanismo de acción de la Buprenorfina y Naloxona.

Criterios de Exclusión

- Artículos realizados en mujeres embarazadas y pacientes pediátricos.
- Artículos que traten de otros fármacos relacionados al tratamiento del OUD.

RESULTADOS

La buprenorfina, un medicamento que actúa parcialmente como opioide, puede ser encontrada solo o combinada con naloxona. La naloxona es agregada a la buprenorfina para disuadir el uso inadecuado del medicamento, como inyectarlo o inhalarlo. Cuando la combinación buprenorfina/naloxona se usa correctamente (por vía oral o sublingual), la naloxona prácticamente no tiene efecto. Sin embargo, si el medicamento se inyecta o inhala, la naloxona puede provocar síntomas de abstinencia.^(1,4,7,10,12)

Numerosos estudios han demostrado la eficacia del tratamiento con agonistas opioides para mantener a los pacientes en tratamiento, reducir el uso no regulado de opioides y disminuir el riesgo de enfermedad y muerte. La elección del tratamiento agonista específico depende de varios factores individuales del paciente (estado inicial; comorbilidades; interacciones medicamentosas; estilo de vida; preferencias y objetivos del tratamiento etc.

BUP-NAL versus Metadona

Se identificaron 4 directrices respecto al uso de BUP-NAL o metadona para tratar el trastorno por consumo de opioides. Las directrices recomiendan encarecidamente el uso de BUP-NAL para iniciar o mantener el tratamiento. Es importante tener en cuenta las limitaciones de los estudios incluidos, como la falta de enmascaramiento del tratamiento o la escasez de estudios en contextos canadienses, al momento de interpretar los resultados.

En estas directrices, se analizaron que hay una disminución de recaída de uso de opioides, con el tratamiento de BUP-NAL, en 40 % en comparación con 50 % de la Metadona. También se analizaron que los individuos del sexo femenino son menos propensos a mantener el tratamiento con BUP-NAL comparados a los individuos del sexo masculino. En contrapartida, en un estudio de 2016, los pacientes tratados con BUP-NAL tuvieron una mayor calidad de vida que los pacientes tratados con Metadona.

En estas mismas directrices, la metadona podría ser superior para la retención en el tratamiento. Sin embargo, la buprenorfina-naloxona podría ser más fácil de implementar en la práctica debido a que tiene menos restricciones y consideraciones en su prescripción. Es de gran recomendación, iniciar el tratamiento con BUP-NAL siempre que sea posible para reducir el riesgo de toxicidad, morbilidad y mortalidad, así como para facilitar una dosificación más segura para llevar a su casa. Además, para individuos con una respuesta exitosa y sostenida en el tratamiento con metadona, se puede considerar la transición a BUP-NAL, ya que permite una dosificación más rutinaria y citas médicas menos frecuentes.

Los resultados, en las 4 directrices, acerca de cuál es el mejor medicamento aún no es conclusivo pues el tratamiento del TUO es individual y necesita un aporte de muchas variables de la vida del individuo para poder elegir cuales de los agonistas serán indicados.⁽⁹⁾

BUP-NAL film versus BUP-NAL tableta

En 2012 se hizo una revisión sistemática de la película sublingual de BUP-NAL para el tratamiento de TUO. Los autores analizaron la literatura e indicaron lo siguiente:

En un estudio clínico aleatorizado descubrió que el film sublingual de BUP-NAL fue eficaz para suprimir los síntomas de abstinencia de opioides

Un ensayo clínico aleatorizado cruzado concluyó que tanto la película como las tabletas eran comparables en cuanto a los efectos de las dosis, los resultados clínicos y los niveles plasmáticos. Sin embargo, los pacientes prefirieron la película a las tabletas.⁽⁶⁾

BUP-NAL como tratamiento de primera línea

En la directriz de 2018 (Opioid Use Disorder: Diagnosis and Management in Primary Care; BCguidelines), se recomienda como tratamiento de primera línea el uso de BUP-NAL para TUO. La combinación de Buprenorfina/Naloxona es más segura que la Metadona, pues tiene un menor riesgo de depresión respiratoria, menos interacciones medicamentosas y un menor riesgo de desviación o uso no médico. Además, los efectos adversos (cefaleas, náuseas, vómitos, insomnio, constipación, sedación excesiva) son menores en comparación a otros opioides.^(1,2,3,5,6,7,11,12)

DISCUSIÓN

Los estudios indican que la combinación de Buprenorfina/Naloxona utilizada para tratamiento de primera línea para el Trastorno por Uso de Opioides es eficaz y bien tolerada comparando con otros fármacos, pero tampoco se puede decir que un tratamiento *Gold standar* debido al mayor índice de recaídas. Por lo tanto, la elección al uso de cuál es el mejor manejo se debe a la individualidad de cada paciente y su envuelto para un mejor resultado frente al tratamiento.^(13,14,15)

CONCLUSIÓN

La combinación de Buprenorfina/Naloxona es eficaz en el tratamiento de TUO, demostrando eficacia en la reducción del uso de opioides, disminución de la mortalidad, disminución de los efectos adversos y una mejora en la calidad de vida del paciente.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Opioid Use Disorder [Internet]. BCCSU. Disponible en: <https://www.bccsu.ca/opioid-use-disorder/>
2. Health M of. Opioid Use Disorder - Diagnosis and Management in Primary Care Province of British Columbia [Internet]. Province of British Columbia; [citado 24 de junio de 2024]. Disponible en: https://www2.gov.bc.ca/gov/content/health/practitioner-professional-resources/bc-guidelines/opioid-use-disorder#treatment_options

3. Strang J, Volkow ND, Degenhardt L, Hickman M, Johnson K, Koob GF, et al. Opioid use disorder. *Nat Rev Dis Primers*. 9 de enero de 2020;6(1):1–28.
4. Volkow ND, Blanco C. The changing opioid crisis: development, challenges and opportunities. *Mol Psychiatry*. enero de 2021;26(1):218–33
5. Antoine D, Huhn AS, Strain EC, Turner G, Jardot J, Hammond AS, et al. Method for Successfully Inducting Individuals Who Use Illicit Fentanyl Onto Buprenorphine/Naloxone. *Am J Addict*. enero de 2021;30(1):83–7.
6. Soyka M. Buprenorphine and buprenorphine/naloxone soluble-film for treatment of opioid dependence. *Expert Opin Drug Deliv*. noviembre de 2012;9(11):1409–17.
7. Rosenblum A, Marsch LA, Joseph H, Portenoy RK. Opioids and the treatment of chronic pain: controversies, current status, and future directions. *Exp Clin Psychopharmacol*. octubre de 2008;16(5):405–16.
8. Schwartz RP, Kelly SM, Mitchell SG, Gryczynski J, O’Grady KE, Gandhi D, et al. Patient-centered methadone treatment: a randomized clinical trial. *Addiction*. marzo de 2017;112(3):454–64.
9. Previous CADTH Rapid Responses on Opioid Dependence and Related Topics. Em: Buprenorphine/Naloxone Versus Methadone for the Treatment of Opioid Dependence: A Review of Comparative Clinical Effectiveness, Cost-Effectiveness and Guidelines [Internet] [Internet]. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2016. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK385162/>
10. American Psychiatric Association, American Psychiatric Association, organizadores. *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-5*. 5th ed. Washington, D.C: American Psychiatric Association; 2013. 947 p.
11. Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(2):CD002207.
12. Armenian P, Vo KT, Barr-Walker J, Lynch KL. Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: A comprehensive review. *Neuropharmacology*. 15 de mayo de 2018;134(Pt A):121–32.
13. López Pérez GP, Carrera Casa MD, Amancha Moyulema GL, Chicaiza Quilligana YN, Guamán Tacuri AB, Iza Arias JM. National analysis of applied sedation in critical care patients. *Salud, Ciencia y Tecnología*. 2022; 2:234. <https://doi.org/10.56294/saludcyt2022234>
14. Bati V, Teslenko D, Yuryk O, Avtomieienko Y, Bashkirova L. The Role of Clinical Research in Improving Medical Practice: From Theory to Practice. *Salud, Ciencia y Tecnología - Serie de Conferencias*. 2024; 3:1132. <https://doi.org/10.56294/sctconf2024.1132>
15. Macedo Soares L, Estrin MA. Cognitive impact of chronic opioid use: A systematic review. *SCT Proceedings in Interdisciplinary Insights and Innovations*. 2023;1:151. <https://doi.org/10.56294/piii2023151>

FINANCIACIÓN

Los autores no recibieron financiación para el desarrollo de la presente investigación.

CONFLICTO DE INTERESES

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses

CONTRIBUCIÓN DE AUTORÍA

Conceptualización: Thiago de Arruda Cavalcante, Marcelo Adrián Estrin.
Curación de datos: Thiago de Arruda Cavalcante, Marcelo Adrián Estrin.
Análisis formal: Thiago de Arruda Cavalcante, Marcelo Adrián Estrin.
Investigación: Thiago de Arruda Cavalcante, Marcelo Adrián Estrin.

Metodología: Thiago de Arruda Cavalcante, Marcelo Adrián Estrin.

Administración del proyecto: Thiago de Arruda Cavalcante, Marcelo Adrián Estrin.

Redacción – borrador original: Thiago de Arruda Cavalcante, Marcelo Adrián Estrin.

Redacción – revisión y edición: Thiago de Arruda Cavalcante, Marcelo Adrián Estrin.