



Alerta Farmacovigilancia

La FDA advierte sobre problemas dentales con medicamentos de buprenorfina de disolución oral.

Dres. Javier Jara, Agustina De Santis, Florencia Galarraga.

La Food and Drugs Administration (FDA) emite en el mes de enero del 2022 una alerta por problemas dentarios en aquellos medicamentos de disolución oral que contienen buprenorfina. Estos problemas pueden incluir caries, infecciones orales e incluso situaciones graves como pérdida de dientes, incluso en pacientes sin problemas dentarios previos (1).

Buprenorfina es utilizada como opción para tratar a los pacientes que presentan trastorno de ansiedad asociado por el consumo de opiáceos y para el dolor. Su uso como alternativa a otros opiáceos, genera atenuación de los síntomas relacionados a la abstinencia y disminuye también el deseo de consumo, sin generar un ciclo de altibajos. El tratamiento con buprenorfina en conjunto con terapia conductual ha demostrado ser un tratamiento eficaz para el trastorno por consumo de opiáceos (1).

Buprenorfina no se comercializa en Uruguay (2).

Es un opioide potente que actúa de forma agonista sobre los receptores mu opioides y también presenta actividad antagonista sobre los receptores kappa. La misma presenta características similares a la morfina en cuanto a la farmacocinética. En la tabla 1 se expresan las indicaciones (4).

Tabla 1. Indicaciones aprobadas de buprenorfina según agencia reguladora.

Agencia Reguladora	Indicación aprobada
Food and Drug Administration (FDA)	Dolor moderado, tratamiento de la adicción a los narcóticos (3)
Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)	Dolor moderado a severo oncológico y dolor severo que no responda a analgésicos no opioides (4).

Buprenorfina presenta una unión a proteínas plasmáticas de 96%. Es metabolizada a nivel hepático transformándose en N-dealquilbuprenorfina (norbuprenorfina) y en metabolitos glucurónido-conjugados. Dos terceras partes de principio activo es eliminado por las heces y el tercio restante a través de las vías urinarias en forma de buprenorfina conjugada o de-alquilada. Buprenorfina atraviesa tanto la barrera hematoencefálica como placentaria.



Posterior a la administración tanto vía oral como intramuscular presenta acumulación en la luz gastrointestinal fetal, presumiblemente por la eliminación biliar.

En comparación con otros fármacos pertenecientes al grupo de los opioides, buprenorfina presenta un bajo riesgo de desarrollar riesgo de dependencia, también presenta baja probabilidad de que aparezcan síntomas de abstinencia posterior a su uso; esto podría estar dado por la muy lenta disociación entre los receptores opioides y buprenorfina.

Los efectos adversos sistémicos más frecuentes son las náuseas y vómitos; y los locales son el eritema y prurito. A nivel gastrointestinal además se pueden observar estreñimiento, pirosis, sequedad de boca. En la ficha técnica no se mencionan efectos adversos relacionados con problemas dentales.

Acerca de la nota de la FDA

La FDA emite este año la alerta, dado que posterior a su aprobación en el año 2015 (como tira que coloca dentro de la mejilla o comprimidos indicado para el tratamiento del dolor y en 2016 como implante para utilizar en el tratamiento en la dependencia a los opiáceos)(5) , se identificaron 305 casos relacionados a problemas dentales de los cuales 131 casos se identificaron como graves. Estos datos incluyen solo aquellos casos que se reportaron a la FDA o en publicaciones médicas por lo que se considera que el número de casos podría ser mayor. La edad promedio de los individuos afectados fue de 42 años, el principal uso de la buprenorfina era para tratar la abstinencia a los opiáceos y en menor medida en el tratamiento del dolor (1).

El inicio de los problemas dentales se observó con una media de 2 años, pero también se observó que pueden aparecer desde 2 semanas iniciadas el tratamiento. De los 305 casos, 113 presentaron 2 o más dientes afectados, siendo el tratamiento más común la extracción dentaria, en otros casos se necesitaron cirugías dentales, endodoncias e implantes dentales.

Sin embargo la FDA sólo pudo identificar los medicamentos que son administrados en forma de tiras o tabletas son los causantes de los problemas dentario, no pudiendo identificar otros productos que contienen buprenorfina solos o en combinación que sean administrados por otra vía provocan este problema de salud.

También se observó un aumento del uso de disolución oral de buprenorfina dado por un aumento de las recetas dispensadas.

Datos mundiales

Al consultar la base de datos global de Farmacovigilancia de la OMS Vigiaccess (Centro Monitorización de Uppsala, UMC por sus siglas en inglés), al momento de la consulta en noviembre del 2022 se notificaron un total de 102.697 de los cuales 17.018 notificaciones



corresponden a la esfera gastrointestinal y dentro de ellas solo 170 pérdida dentaria y 120 a caries dentarias (6).

En una serie de casos realizados entre mayo y noviembre del 2012 en el Hospital Brigham and Women's que se incluyeron un total de 11 pacientes que presentaban dependencia a los opiáceos y un empeoramiento de la salud bucal posterior al inicio de buprenorfina.

Del análisis se desprende que la edad promedio fue de 34.4 años con un consumo promedio de buprenorfina de 45.7 meses con una dosis media de 11.6 mg/d. Un 63.6 % de los pacientes analizados recibieron tabletas en combinación con naloxona y con una media de administración diaria de 3.2 veces al día. Desde el inicio de buprenorfina los participantes presentaron una media de 5.2 caries dentales, 3.6 colocación de empastes dentales, 0.8 tratamiento de conductos y 0.7 extracción de dientes. Cuando se evaluaron a los participantes, 54.5% relataba presentar dolor de muelas frecuentes.

Se debe tener en cuenta que la mayoría de los pacientes presentaban otros factores con impacto negativo hacia la salud bucal como tabaquismo, bruxismo, el uso de otros medicamentos psicotrópicos.

Uno de los mecanismos planteados de la afección dental por el tratamiento con buprenorfina está dado por el modo de administración por vía sublingual, ya que esto podría tener un efecto directo sobre los dientes. Hay que tener en cuenta que buprenorfina es ácida cuando se disuelve en agua y la escasa biodisponibilidad oral de buprenorfina, se le enseña al paciente que retenga la tableta y saliva para poder maximizar su absorción. A su vez los pacientes presentaron varias administraciones al día con una exposición aproximadamente de 9 minutos de contacto directo con la superficie dentaria produciendo la lesión (7).

En suma

Buprenorfina es un medicamento no comercializado en Uruguay que en conjunto con psicoterapia es un tratamiento efectivo para la adicción a otros opiáceos. Al día de hoy en nuestro país los opioides son utilizados preferentemente para el tratamiento crónico, principalmente en enfermedades terminales o degenerativas. Si bien en Uruguay no es frecuente la adicción a los opioides, nos enfrentamos a un aumento en el consumo a largo plazo, que se evidenció en el estudio realizado por el Ministerio de Salud Pública (MSP) que evidenció una DHD por encima de los valores mínimos propuestos por Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (JIFE), sin embargo los índices de consumos son inferiores que para Norteamérica y Europa (8).

En nuestro país no contamos con una amplia variedad de presentaciones de opioides, lo cual constituye una buena estrategia en la lucha por la adicción a los mismos. Si bien los efectos adversos dentales que se exponen en la alerta emitida por la FDA no se encontraban descritos en la ficha técnica hay varios reportes al respecto. Dado que este tipo de efectos adversos tiene una gran variedad presentaciones que puede ir desde dolor



dental hasta extracción de pieza dentaria se debe de estar atento a la aparición de los mismos.

Frente a la siguiente información, se recomienda a los profesionales de la salud:

- Evaluar los antecedentes bucales de los pacientes previo al inicio del tratamiento con buprenorfina.
- informar a los pacientes sobre los efectos adversos que presenta el medicamento y remarcar la importancia de la evaluación dental por un odontólogo.
- Derivar al odontólogo una vez iniciado el tratamiento para poder realizar una evaluación dental inicial, valorar riesgo de sufrir caries y remarcar la valoración dental periódica por el odontólogo.

En caso de aparición de una reacción adversa medicamentosa, recordar notificar al MSP a través del siguiente enlace:

<https://www.gub.uy/tramites/notificacion-reacciones-adversas-medicamentos>

Bibliografía

- 1- La FDA advierte sobre problemas dentales con los medicamentos de buprenorfina de disolución oral para tratar el trastorno por consumo de opiáceos y el dolor. Comunicado de seguridad FDA. Publicado 12 de enero del 2022. Disponible en:
- 2- Formulario Terapeutico de Medicamentos, Ministerio de Salud Publica Uruguay. Disponible en:
<https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/formulario-terapeutico-medicamentos>
- 3- Suboxone Ficha tecnica. Bupernophine. FDA. Consulta diciembre 2022. Disponible en:
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2018/020733s022lbl.pdf
- 4- Ficha Técnica Buprenorfina CIMA/AEMPS. Consulta diciembre 2022. Disponible en:
https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/06359003/FT_06359003.html
- 5- La FDA aprueba el primer implante de buprenorfina para el tratamiento de la dependencia a los opiáceos. FDA News Release. Publicado en mayo del 2016. Disponible en:
<https://www.fda.gov/news-events/comunicados-de-prensa/la-fda-aprueba-el-primer-implante-de-buprenorfina-para-el-tratamiento-de-la-dependencia-los-opiaceos>
- 6- VigiAcces, Uppsala Monitoring Centre. WHO. Consultado en diciembre del 2022. Disponible en: <http://www.vigiaccess.org/>
- 7- Suzuki J, Mittal L, Woo SB. Sublingual buprenorphine and dental problems: a case series. Prim Care Companion CNS Disord. 2013;15(5):PCC.13I01533. doi: 10.4088/PCC.13I01533. PMID: 24511440; PMCID: PMC3907320.
- 8- Alicia Plá, Aniuska García, Humberto González. Estudio del Consumo de Opioides



Departamento de Farmacología y Terapéutica - HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

Volumen 13 No.3

Diciembre 2022

BOLETÍN FARMACOLÓGICO

para tratamiento de dolor en Uruguay en periodo 2015-2016. Ministerio de Salud Pública, publicado en 2017. Disponible en:

https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/sites/ministerio-salud-publica/files/documentos/publicaciones/2015-2016%20-%20Informe%20Opioides-%20accesible_0.pdf