



UNIVERSIDAD
CATÓLICA
DE CUENCA

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**SEGURIDAD DEL USO DE LA BUPRENORFINA-NALOXONA EN
COMPARACIÓN CON LA METADONA EN PACIENTES CON
SÍNDROME DE ABSTINENCIA PARA EL TRATAMIENTO DEL
DOLOR AGUDO. REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN
DEL TÍTULO DE MÉDICO**

AUTORAS: MARÍA SALOMÉ CAMPOVERDE PELÁEZ

JENNIFER CRISTINA VELECELA CORDERO

DIRECTOR: DR. CHRISTOPHER JOSÉ CEDILLO CARRIÓN

CUENCA - ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO



UNIVERSIDAD CATÓLICA DE CUENCA

Comunidad Educativa al Servicio del Pueblo

UNIDAD ACADÉMICA DE SALUD Y BIENESTAR

CARRERA DE MEDICINA

**SEGURIDAD DEL USO DE LA BUPRENORFINA-NALOXONA EN
COMPARACIÓN CON LA METADONA EN PACIENTES CON
SÍNDROME DE ABSTINENCIA PARA EL TRATAMIENTO DEL
DOLOR AGUDO. REVISIÓN SISTEMÁTICA.**

**PROYECTO DE TITULACIÓN PREVIO A LA OBTENCIÓN DEL
TÍTULO DE MÉDICO**

AUTORAS: MARÍA SALOMÉ CAMPOVERDE PELÁEZ

JENNIFER CRISTINA VELECELA CORDERO

DIRECTOR: DR. CHRISTOPHER JOSÉ CEDILLO CARRIÓN

CUENCA - ECUADOR

2026

DIOS, PATRIA, CULTURA Y DESARROLLO

DECLARATORIA DE AUTORÍA Y RESPONSABILIDAD

Yo, María Salomé Campoverde Peláez portador de la cédula de ciudadanía No. 0107329153 y Jennifer Cristina Velecela Cordero portador de la cédula de ciudadanía No. 0107426322. Declaramos ser las autoras de la obra: “Seguridad del uso de la Buprenorfina-naloxona en comparación con la metadona en pacientes con síndrome de abstinencia para tratamiento del dolor agudo. Revisión sistemática.”, sobre el cual nos hacemos responsables sobre las opiniones, versiones e ideas expresadas. Declaramos que la misma ha sido elaborada respetando los derechos de propiedad intelectual de terceros y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca sobre cualquier reclamación que pudiera existir al respecto. Declaramos finalmente que nuestra obra ha sido realizada cumpliendo con todos los requisitos legales, éticos y bioéticos de investigación, que la misma no incumple con la normativa nacional e internacional en el área específica de investigación, sobre la que también nos responsabilizamos y eximimos a la Universidad Católica de Cuenca de toda reclamación al respecto.

Cuenca, 14 de septiembre de 2026

F:



María Salomé Campoverde Peláez

C.I. 0107329153

F:



Jennifer Cristina Velecela Cordero

C.I. 0107426322

CERTIFICACIÓN DEL DIRECTOR / TUTOR

Certifico que el presente trabajo denominado “Seguridad del uso de la Buprenorfina-naloxona en comparación con la metadona en pacientes con síndrome de abstinencia para tratamiento del dolor agudo. Revisión sistemática.” realizado por María Salomé Campoverde Peláez con documento de identidad No. 0107329153, y por Jennifer Cristina Velecela Cordero con documento de identidad No. 0107426322 previo a la obtención del título profesional de Médico, ha sido asesorado, supervisado y desarrollado bajo mi tutoría en todo su proceso, cumpliendo con la reglamentación pertinente que exige la Universidad Católica de Cuenca y los requisitos que determina la investigación científica.

Cuenca, 14 de septiembre de 2026

F:



Christopher José Cedillo Carrión

DIRECTOR / TUTOR

DEDICATORIA

Quiero empezar esta dedicatoria agradeciendo al que ha estado en todo momento a mi lado, a Dios, quien me ha brindado la fortaleza para lograr lo que ha puesto en mi camino. Quiero agradecer también a mis padres, Ignacio y Elena, quienes nunca han dejado de apoyarme y aunque sé que la mayoría del tiempo estuve lejos nunca dejé de sentir la calidez de su amor. Quiero hacerles saber mi total admiración porque a pesar de pasar por momentos difíciles siempre cuidaron de mí y en que yo pueda cumplir uno de mis más grandes anhelos, los amo mucho mi Tatu y Suquita.

A mis hermanos, Enrique, Dorian y Esteban, que siempre me motivaron a seguir adelante y me brindaban alegrías con sus preguntas de “tú vas a ser doctora”, por siempre ser empáticos conmigo y acompañarme en los momentos difíciles. También quiero dedicar unas palabras a mi gatito Mishico, quien siempre estuvo conmigo en las malas noches acompañándome mientras estudiaba y por siempre ser el motivo de mi sonrisa con sus ocurrencias. También quiero agradecer a mi prima Amy, quien fue mi roomie todos los años de la universidad, con su ayuda y compañía aligeraba un poco el peso de toda la carrera, gracias Mimi por ayudarme tanto.

Por último, pero no menos importante, quiero dedicarle a mi compañera de tesis Jennifer, quien no solo ha sido una compañera de estudio, también lo ha sido de risas, tristezas y ocurrencias, gracias por ser mi apoyo todos estos ciclos y gracias nunca dejar que me rinda. Gracias por permitirme compartir estos momentos y por el inmenso amor que me has brindado siempre.

Atentamente,

María Salomé Campoverde Peláez

A Dios, por haberme regalado una vida colmada de salud, amor, sabiduría y enseñanzas, por ser mi guía, por sostenerme en momentos de dudas y por permitirme alcanzar una de las metas más importantes de mi vida.

A mi madre Hilda, con todo mi amor y profunda admiración. Es mi fuerza inquebrantable, mi refugio y mayor inspiración. Gracias por estar a mi lado en cada paso, por su infinita paciencia, por su apoyo incondicional y por creer en mí incluso cuando yo dudaba. Sin usted, este camino habría sido imposible. A mi padre Edgar, cuya ausencia fue parte de mi historia. Cada experiencia vivida, cercana o distante, ha contribuido a formar la persona que hoy culmina este logro.

A mis hermanas Ximena y Adriana, por su amor incondicional y presencia constante. Gracias por cada palabra de aliento, por cada gesto de ternura, por cada vez que me recordaron que no estaba sola. Su compañía ha sido un consuelo en los momentos difíciles y una fuente de felicidad en los momentos de triunfo.

A mis ángeles Teresa y Oswaldo, quienes, aunque ya no estén físicamente en este mundo, sé que su amor sigue acompañándome desde el cielo. Los llevo en el corazón, y en cada paso que doy siento su luz, su protección y su orgullo. Este logro también les pertenece, porque su presencia ha marcado mi vida siempre.

A mi amiga y compañera de tesis Salomé, quien ha estado a mi lado brindándome su amistad y apoyo incondicional. Juntas, hemos superado obstáculos y celebrando cada avance, y sin ti, este trabajo no hubiera sido posible.

A mi perrito Zaimon, por su amor incondicional y su compañía constante. Tu lealtad y cariño me han fortalecido en cada etapa de este camino. A mi pequeño Jared, mi gatito, con quien empecé este sueño. Aunque hoy ya no estes conmigo, sigues presente en mi corazón. Este logro también es de ustedes.

A cada uno de ellos, gracias por ser parte esencial de este camino. Este logro no es solo mío, sino de todos los que, con amor, fe y compañía me han sostenido y han creído en mí.

Atentamente,

Jennifer Cristina Velecela Cordero

AGRADECIMIENTO

A la Universidad Católica de Cuenca, por brindarme un espacio en el cual pude formarme profesionalmente.

A nuestro tutor de tesis, el Dr. Christopher Cedillo, quien mediante su conocimiento nos guio y apoyó siempre con cariño, paciencia y una sonrisa. Gracias por siempre motivarnos a ser mejores profesionales y gracias por brindarnos su amistad.

A nuestro asesor de tesis, el Dr. Juan Coronel, por su paciencia infinita y por siempre recibirnos con una sonrisa. Muchas gracias doctor, por siempre ayudarnos y guiarnos en este trabajo de investigación.

Atentamente,

María Salomé Campoverde Peláez

Agradezco a la Universidad Católica de Cuenca por brindarme el espacio y las oportunidades necesarias para mi crecimiento tanto académico como personal.

Mi más sincero agradecimiento al Dr. Christopher Cedillo, mi tutor, por su incansable orientación, su constante apoyo y por siempre brindarme su sabiduría y consejos durante todo este proceso.

También quiero expresar mi gratitud al Dr. Juan Coronel, por su paciencia, sus sabias recomendaciones y por su invaluable ayuda en cada etapa de este trabajo.

Atentamente,

Jennifer Cristina Velecela Cordero

RESUMEN

Título: Seguridad del uso de la buprenorfina-naloxona en comparación con la metadona en pacientes con síndrome de abstinencia para el tratamiento del dolor agudo. Revisión sistemática.

Objetivos: Determinar la seguridad del uso de la Buprenorfina-naloxona en comparación con la metadona en pacientes con síndromes de abstinencia para tratar el dolor agudo.

Metodología: se incluyeron artículos de los últimos 10 años en inglés o español, tipo ensayo clínico, estudios observacionales o revisión narrativa, en humanos mayores de 18 años. Se excluyeron revisiones sistemáticas y metaanálisis. Las fuentes consultadas fueron PubMed, Taylor&Francis, Scopus, Springer, Web of Science y Google académico. El riesgo de sesgo se evaluó con herramientas RoB 2 y JBI, según el tipo de estudio. Los resultados se analizaron narrativamente, clasificados en seguridad, eficacia y efectos adversos.

Resultados: La buprenorfina-naloxona (BUP/NX) mostró menor riesgo de abuso, sobredosis, efectos adversos y una reducción del deseo de consumo. La metadona presentó mayores riesgos debido a su farmacocinética.

Discusión: la BUP/NX se considera una opción más segura que la metadona para el tratamiento del dolor agudo en pacientes con síndrome de abstinencia por opioides, ya que se asocia con un menor riesgo de abuso y efectos adversos graves. Se recomienda ampliar el uso de BUP/NX y realizar más estudios comparativos.

Conclusiones: La BUP/NX ofrece un perfil de seguridad superior a la metadona en el manejo del dolor agudo en pacientes con abstinencia, con menor riesgo de efectos adversos graves.

Palabras clave: Combinación Buprenorfina y Naloxona, Dolor agudo, Metadona, Síndrome de Abstinencia a Sustancias.

ABSTRACT

Title: Safety of Buprenorphine-Naloxone Compared to Methadone in Patients with Withdrawal Syndrome for the Treatment of Acute Pain: A Systematic Review.

Objectives: To assess the safety of buprenorphine-naloxone compared to methadone in patients with withdrawal syndromes to treat acute pain.

Methodology: Articles published within the last decade in English or Spanish were included. Eligible studies comprised clinical trials, observational studies, or narrative reviews involving human participants over 18 years of age. Systematic reviews and meta-analyses were excluded. The databases consulted were PubMed, Taylor & Francis, Scopus, Springer, Web of Science, and Google Scholar. The risk of bias was assessed with RoB 2 and JBI tools, depending on the study design. Results were analyzed narratively and classified into safety, efficacy, and adverse effects.

Results: Buprenorphine-naloxone (BUP/NX) showed lower risk of abuse, overdose, adverse effects, as well as reduction in drug craving. Methadone presented higher risks due to its pharmacokinetic profile.

Discussion: BUP/NX is considered a safer alternative than methadone for the treatment of acute pain in patients with opioid withdrawal syndrome, as it is associated with a lower risk of abuse and serious adverse effects. Broader use of BUP/NX and further comparative studies are recommended.

Conclusions: BUP/NX offers a superior safety profile compared to methadone in managing acute pain in patients with withdrawal syndrome, with a lower risk of severe adverse effects.

Keywords: Buprenorphine-naloxone combination, Acute pain, Methadone, Substance withdrawal syndrome.

ÍNDICE

RESUMEN	9
ABSTRACT.....	10
INTRODUCCIÓN	12
Objetivos	14
Objetivo General	14
Objetivos Específicos	14
Metodología.....	15
RESULTADOS.....	25
DISCUSIÓN.....	39
CONCLUSIONES.....	43
CONFLICTO DE INTERESES	45
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	46
ANEXOS	53

INTRODUCCIÓN

El síndrome de abstinencia se define como un conjunto de signos y síntomas que surgen tras la reducción o interrupción del consumo de una sustancia con potencial adictivo. La presentación de la clínica varía dependiendo del tipo de droga consumida y del tiempo de consumo (1). Específicamente, en personas que tienen dependencia a los opioides, la abstinencia es una complicación importante, ya que impacta de manera significativa la calidad y funcionalidad de vida (2).

Las manifestaciones clínicas más frecuentes son ansiedad, insomnio, temblores, alucinaciones y, en casos graves, convulsiones y delirios (3). También, pueden referir midriasis, taquicardia, mialgias, artralgias e inestabilidad hemodinámica debido a alteraciones hidroelectrolíticas (4). Además, el síndrome de abstinencia puede manifestarse con la alteración de la percepción del dolor, que se detecta durante el proceso.

En este contexto, la hiperalgesia, es una respuesta exagerada ante estímulos dolorosos que de forma normal son percibidos en menor intensidad, ha sido reconocida como un síntoma principal en el síndrome de abstinencia a opioides (5). Para el tratar el dolor en estas personas, es clave elegir tratamientos que reduzcan la amenaza de provocar una nueva adicción. Entre estos tratamientos se encuentran la metadona y la combinación de buprenorfina-naloxona que han evidenciado ser efectivas en el control de síntomas y dolor, al mismo tiempo que minimizan el riesgo de abuso.

La metadona, es un opioide sintético que presenta propiedades farmacológicas que interfieren con los mecanismos de sensibilización nociceptiva (6). La acción que tiene sobre los receptores opioides mu ocasiona una intensa analgesia, lo cual facilita modificar la respuesta al dolor de forma persistente. Esta propiedad es favorable en la terapia de

pacientes con hiperalgesia vinculada al uso prolongado de opioides y aquellos que necesitan tratamiento de forma extendida (7). La terapia para este síndrome consta del uso diario de la metadona, que es de acción lenta y constante en comparación a otros, sin embargo, su uso debe ser vigilado continuamente para evitar efectos secundarios como el nivel de sedación mayor. Su mecanismo de acción permite aliviar síntomas de abstinencia sin generar euforia en personas con trastorno por consumo de opioides, lo que contribuye al control del deseo de consumo (8).

Por otro lado, la asociación de buprenorfina con naloxona presenta un perfil de seguridad favorable, en gran parte debido a su efecto, el cual limita la depresión respiratoria y reduce el riesgo de sobredosis. Además, esta combinación permite un ajuste de dosis más flexible y rápida en comparación con otros opioides. No obstante, su uso en pacientes que aún no han eliminado completamente de su organismo sustancias como la heroína o metadona, pueden desencadenar una abstinencia precipitada. Esto se debe a que la buprenorfina, tiene una mayor afinidad a los receptores opioides y desplaza a estos opioides de sus sitios de acción (9).

Ante la ausencia de evidencia concluyente en la literatura actual, se plantea la necesidad de una investigación rigurosa para esclarecer la seguridad y eficacia de los tratamientos disponibles. En este contexto, surge la siguiente pregunta de investigación: ¿El uso de buprenorfina-naloxona ofrece un perfil de seguridad superior en comparación con la metadona, considerando los efectos adversos y el control del dolor en pacientes con síndrome de abstinencia?

OBJETIVOS

Objetivo General

Determinar la seguridad del uso de la Buprenorfina-naloxona en comparación con la metadona en pacientes con síndromes de abstinencia para tratar el dolor agudo.

Objetivos Específicos

- Revisar la evidencia disponible sobre la seguridad de la buprenorfina-naloxona en el manejo dolor agudo en pacientes con síndrome de abstinencia.
- Sintetizar los datos sobre la seguridad y los efectos adversos de la metadona en el manejo del dolor agudo en pacientes con síndrome de abstinencia.
- Comparar la recurrencia de los síntomas de abstinencia en pacientes tratados con buprenorfina-naloxona versus metadona para el control el dolor agudo.

METODOLOGÍA

La presente revisión sistemática fue elaborada siguiendo los lineamientos de la declaración PRISMA “Preferred Reporting Items for Systematic reviews and Meta-Analyses” del año 2020 (10). De igual manera, se comprobó que el tema no se encuentre registrado en PROSPERO “International prospective register of systematic reviews”.

Para la elaboración de la pregunta de investigación se utilizó la nemotecnia PICO, la cual se describe en la tabla 1.

Tabla 1. Pregunta PICO.

COMPONENTES		DESCRIPCIÓN
P	Pacientes o población	Pacientes con síndromes de abstinencia en tratamiento del dolor agudo
I	Intervención	Uso de buprenorfina-naloxona
C	Comparación	Empleo de metadona
O	Resultados	Seguridad

Por lo que nos planteamos la siguiente pregunta de investigación ¿el uso de buprenorfina-naloxona es más seguro que la metadona en términos de efectos adversos y control del dolor en pacientes con síndromes de abstinencia?

Criterios de elegibilidad

Dentro de los criterios de elegibilidad empleamos los siguientes:

Criterios de inclusión:

- Fecha de publicación: últimos 10 años
- Disponibilidad de texto: artículos completos de acceso libre

- Tipo de articulo: ensayos clínicos, estudios observacionales y revisión narrativa.
- Idioma: español e ingles
- Especie: humanos
- Edad: mayores a 18 años

Criterios de exclusión:

- Literatura sin fundamento científico o bibliografía gris
- Estudios no acordes a metodología planteada en el estudio
- Tipo de articulo: reporte de casos, revisión sistemática, metaanálisis.

Fuentes de información

Los estudios fueron consultados desde el 1 de noviembre de 2024 hasta el 30 de abril de2025, en las siguientes bases de datos: Pubmed y Taylor & Francis.

Estrategias de búsqueda

Las palabras clave empleadas fueron consultadas en la página web “Descriptores en Ciencias de la Salud DeCS/MeSH” (11), como se observa en la tabla 2.

Tabla 2. Términos DeCS/MeSH

FUENTE	PALABRA CLAVE	TERMINOS ALTERNATIVOS
DeCS	Combinación Buprenorfina y Naloxona	Suboxone
MeSH	Buprenorphine Naloxone Drug Combination	Buprenorphine Naloxone; Buprenorphine Naloxone Drug Combination; Buprenorphine-Naloxone; Buprenorphine-Naloxone Drug Combination; Buprenorphine-Naloxone Drug Combination, Buprenorphine-Naloxone; Buprenorphine-Naloxone Drug; Drug Combination, Buprenorphine-Naloxone; Naloxone, Buprenorphine; Suboxone
DeCS	Metadona	-

MeSH	Methadone	Amidone, Biodone, Dolophine Hydrochloride, Methadone, Metadol, Metasedin, Methaddict, Methadone, Hydrochloride, Methadose, Methex, Phenadone, Phymet, Physeptone, Pinadone, Symoron
DeCS	Síndrome de Abstinencia a Sustancias	Síntomas de Abstinencia, Síntomas de Abstinencia a Drogas
MeSH	Substance Withdrawal Syndrome	Drug Withdrawal Symptom; Drug Withdrawal Symptoms; Substance Withdrawal Syndromes; Symptom, Drug Withdrawal; Symptom, Withdrawal; Symptoms, Drug Withdrawal; Symptoms, Withdrawal; Syndrome, Substance Withdrawal; Syndromes, Substance Withdrawal; Withdrawal Symptom; Withdrawal Symptom, Drug; Withdrawal Symptoms; Withdrawal Symptoms, Drug; Withdrawal Syndrome, Substance; Withdrawal Syndromes, Substance
DeCS	Dolor Agudo	-
MeSH	Acute Pain	Acute Pains; Pain, Acute; Pains, Acute

Estos términos fueron asociados empleando los operadores booleanos “AND y OR” para elaborar los siguientes algoritmos de búsqueda que se describen en la tabla 3, los cuales fueron utilizados en las bases de datos antes descritas.

Tabla 3. Ecuaciones de búsqueda.

BASES DE DATOS	ALGORITMOS DE BÚSQUEDA
Pubmed y Taylor & Francis	((Substance Withdrawal Syndrome) AND (Acute Pain)) AND (Buprenorphine Naloxone Drug Combination)
	((Substance Withdrawal Syndrome) AND (Acute Pain)) AND (Methadone)
	((Substance Withdrawal Syndrome) AND ((Buprenorphine Naloxone Drug Combination) OR (Methadone)))

Proceso de selección de los estudios

La selección de los estudios fue realizada por las dos autoras mediante dos fases: en la primera se examinó el título y resumen de cada artículo con la finalidad de excluir estudios no relacionados con el tema o duplicados; en la segunda etapa los artículos restantes fueron analizados de forma completa para determinar si cumplen con los criterios de elegibilidad antes descritos. Para la eliminación de duplicados se empleó el software Zotero.

Proceso de extracción de los datos

La extracción de la información fue efectuada por las dos autoras. Los datos fueron recopilados en una base previamente elaborada el programa Microsoft Excel. En casos de desacuerdo en la selección o extracción, el encargado de solventar esta problemática fue el conductor de la investigación.

Lista de datos

Desenlaces: seguridad, efectos adversos, control del dolor, recurrencia de abstinencias.
variables: base de datos, título del artículo, autor del estudio, año, país y URL o DOI.

Evaluación del riesgo de sesgo de los estudios individuales

La valoración del riesgo de sesgo se efectuó mediante las herramientas: Risk of bias tool (RoB 2) para el caso de ensayos clínicos; y JBI critical appraisal tools en caso de estudios observacionales: TRANSVERSALES, CASO CONTROL, COHORTES, NARRATIVO, CUALITATIVOS.

Herramientas

La herramienta RoB 2 se sugiere como instrumento para evaluar el riesgo de sesgo en los ensayos incluidos en las revisiones Cochrane. Esta herramienta está estructurada en diversos dominios que examinan aspectos específicos relacionados con el diseño, la ejecución y la presentación de los informes de los ensayos. Cada uno de estos dominios contiene una serie de preguntas que permite recolectar información pertinente sobre las características del ensayo vinculadas al riesgo de sesgo (12).

RoB 2 contiene cinco dominios principales: el primero analiza el proceso de aleatorización; el segundo, considera las desviaciones de intervención, incluyendo el

nivel de enmascaramiento y apego al protocolo; el tercero, mide el efecto que tienen la omisión de datos sobre los resultados; el cuarto, la precisión en la evaluación de los desenlaces; y el quinto, la fiabilidad de la presentación de los hallazgos obtenidos. Esta estructura facilita la revisión sistemática y detalla el riesgo de sesgo que existe en cada etapa (13).

JBÍ TRANSVERSAL se utiliza para analizar estudios transversales, los cuales brindan una instantánea de la enfermedad y otras variables en una población específica en un tiempo determinado. Estas investigaciones permiten deducir la existencia de conexión entre las variables, pero no secuencias cronológicas. Algunos se centran en la descripción y abordan eventos ocurridos en período específico. Esta herramienta contiene las siguientes preguntas:

Tabla 4. Preguntas del estudio transversal.

Preguntas	Respuesta
¿Se definieron claramente los criterios de inclusión en la muestra?	SI -NO - POCO CLARO - NO APLICA
¿Se describieron detalladamente los sujetos del estudio y el entorno?	
¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	
¿Se utilizaron criterios objetivos y estandarizados para la medición de la afección?	
¿Se identificaron los factores de confusión?	
¿Se detallaron las estrategias para abordar los factores de confusión?	
¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	
¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	

Cada pregunta presenta cuatro opciones de respuesta: “Sí”, “No”, “Poco Claro” y “No aplica”, lo que permite realizar una evaluación objetiva y sistemática del estudio (14).

JBÍ CASO CONTROL es una herramienta que se emplea para analizar investigaciones de casos y controles, que comparan a personas con una patología (casos) con personas sanas (controles) para detectar exposiciones previas relacionadas. Estos estudios son más económicos que los de cohortes y evitan problemas de abandono. Este instrumento contempla preguntas como:

Tabla 5. Preguntas de Caso Control.

Preguntas	Respuesta
¿Fueron comparables los grupos, salvo por la presencia de enfermedad en los casos o la ausencia de enfermedad en los controles?	SI -NO - POCO CLARO - NO APLICA
¿Se emparejaron adecuadamente los casos y los controles?	
¿Se utilizaron los mismos criterios para la identificación de casos y controles?	
¿Se midió la exposición de forma estándar, válida y fiable?	
¿Se midió la exposición de la misma forma para casos y controles?	
¿Se identificaron factores de confusión?	
¿Se detallaron estrategias para abordar los factores de confusión?	
¿Se evaluaron los resultados de forma estándar, válida y fiable para casos y controles?	
¿El período de exposición de interés fue lo suficientemente largo como para ser significativo?	
¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	

Las posibles respuestas comprenden: “Sí”, “No”, “Poco claro”, “No aplica”, lo que hace más la evaluación (15).

JBÍ COHORTE esta herramienta analiza investigaciones de cohorte, y se considera el “gold standard” de los diseños observacionales. Los estudios prospectivos analizan la relación entre exposiciones y enfermedades siguiendo a dos grupos a lo largos del tiempo, uno expuesto y otro no. Comparan dos grupos a lo largo del tiempo, donde uno está

expuesto a un factor de riesgo y el otro no. Las retrospectivos analizan datos pasados. Los dos facilitan observar durante periodos largos. Esta herramienta contiene preguntas como:

Tabla 6. Preguntas de estudios de Cohorte.

Preguntas	Respuesta
¿Fueron los dos grupos similares y se reclutaron de la misma población?	
¿Se midieron las exposiciones de forma similar para asignar a las personas a los grupos expuestos y no expuestos?	
¿Se midió la exposición de forma válida y fiable?	
¿Se identificaron factores de confusión?	
¿Se detallaron estrategias para abordar los factores de confusión?	
¿Los grupos/participantes estaban libres del resultado al inicio del estudio (o en el momento de la exposición)?	SI -NO - POCO CLARO - NO APLICA
¿Se midieron los resultados de forma válida y fiable?	
¿Se informó el tiempo de seguimiento y fue suficiente para que se obtuvieran los resultados?	
¿Se completó el seguimiento? De no ser así, ¿se describieron y exploraron las razones de la pérdida del seguimiento?	
¿Se utilizaron estrategias para abordar el seguimiento incompleto?	
¿Se utilizó un análisis estadístico adecuado?	

Cada ítem permite respuestas que incluyen “Sí”, “No”, “Poco claro”, “No aplica”, facilitando una evaluación estructurada y objetiva (16).

JBÍ REVISIONES NARRATIVAS es una herramienta que se usa cuando no se puede realizar un metaanálisis y facilita detallar los estudios incluidos y obtener resultados sobre la evidencia. Para prevenir sesgos, debe seguir una estructura precisa y estricta, resaltando características de las investigaciones y los datos cuantitativos relevantes. Esta herramienta incluye las siguientes preguntas:

Tabla 7. Preguntas de Revisiones Narrativas.

Preguntas	Respuesta
El generador de la narración, ¿es una fuente creíble o apropiada?	
¿Se explica la relación entre el texto y su contexto? (dónde, cuándo, con quién, cómo)	
La narración, ¿presenta los acontecimientos siguiendo una secuencia lógica para el lector u oyente para entender cómo se desarrolla?	SI -NO - POCO CLARO - NO APLICA
Como lector u oyente de la narración, ¿llegas a conclusiones similares a las que extrae el narrador?	
Las conclusiones, ¿se desprenden del relato narrativo?	
¿Considera que este relato es una narración?	

Cada pregunta ofrece respuestas como “Sí”, “No”, “Poco claro”, “No aplica”, lo que favorece la valoración (17).

JBÍ REVISIÓN CUALITATIVA es una herramienta que usa la meta agregación para resumir hallazgos cualitativos con el fin de producir sugerencias prácticas, sin reinterpretar los hallazgos originales. En contraste con los enfoques interpretativos, este se centra en la funcionalidad y relevancia. Este procedimiento necesita un protocolo previo, búsqueda exhausta, análisis crítico, resumen organizado y elaboración de sugerencias con niveles de evidencia. Esta herramienta abarca preguntas como:

Tabla 8. Preguntas de Revisión Cualitativa.

Preguntas	Respuesta
¿Existe congruencia entre la perspectiva filosófica declarada y la metodología de investigación?	
¿Existe congruencia entre la metodología de investigación y la pregunta u objetivos de la investigación?	SI - NO - POCO CLARO - NO APLICA
¿Existe congruencia entre la metodología de investigación y los métodos utilizados para recopilar datos?	
¿Existe congruencia entre la metodología de investigación y la representación y el análisis de los datos?	

¿Existe congruencia entre la metodología de investigación y la interpretación de los resultados?

¿Hay alguna afirmación que sitúe al investigador cultural o teóricamente?

¿Se aborda la influencia del investigador en la investigación, y viceversa?

¿Están los participantes, y sus voces, adecuadamente representados?

¿Es ética la investigación según los criterios actuales o, en el caso de estudios recientes, y existen pruebas de la aprobación ética por parte de un organismo apropiado?

Las conclusiones extraídas en el informe de investigación, ¿se derivan del análisis, o interpretación, de los datos?

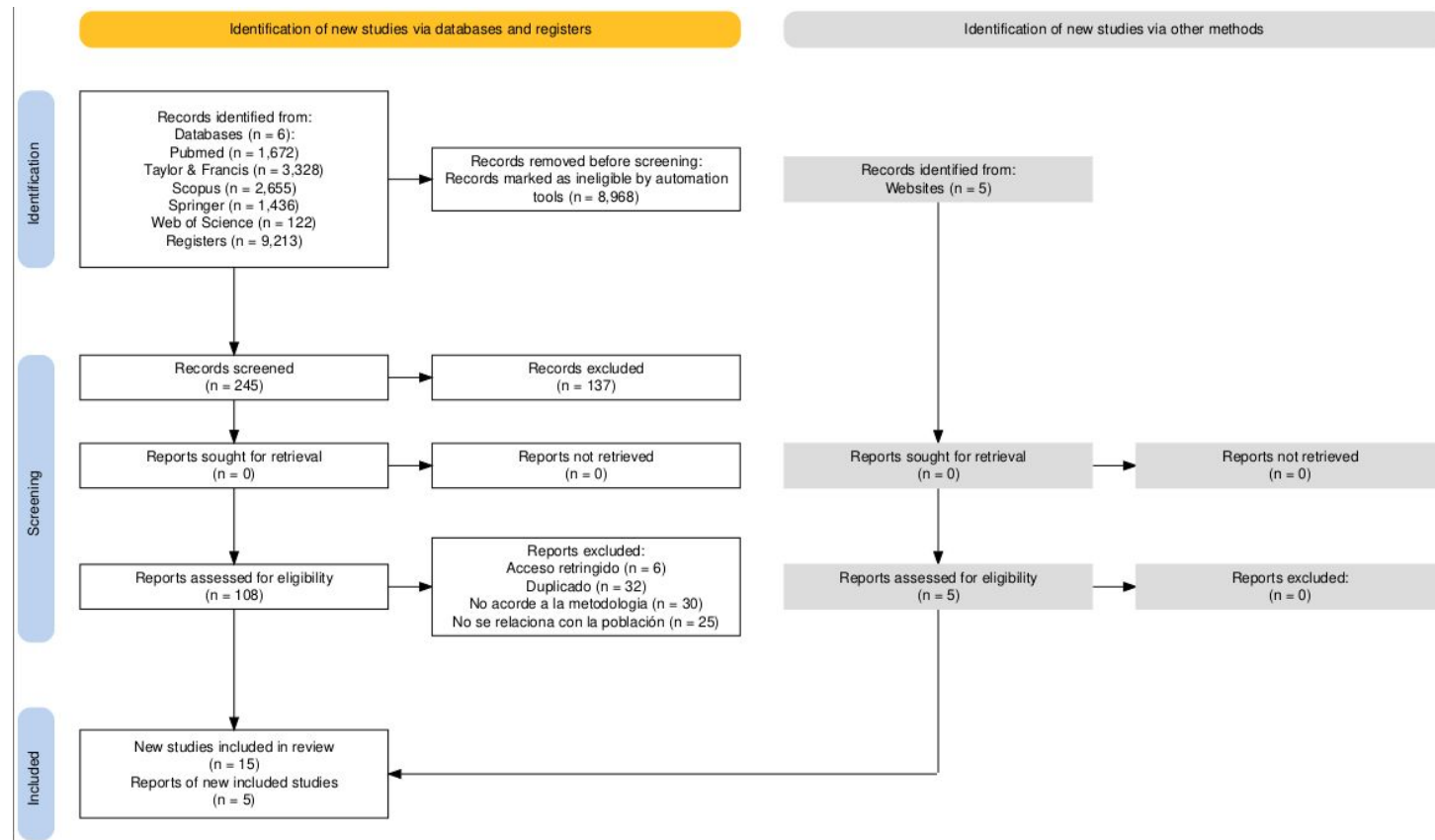
Cada ítem ofrece opciones de respuesta como “Sí”, “No”, “Poco claro” y “No aplica”, lo que contribuye a una evaluación más seguida (18).

Este estudio no tiene consideraciones éticas debido a que no se interviene en humanos.

RESULTADOS

El diagrama de flujo fue creado con la aplicación PRISMA Statement. Como podemos observar en la figura 1.

Figura 1. Diagrama de flujo



Características de los estudios

Los estudios seleccionados para esta revisión sistemática se detallan en la tabla 9.

Tabla 9. Artículos incluidos en la revisión sistemática.

N	BASE DE DATOS	TÍTULO	AUTOR	AÑO	PAÍS	URL O DOI
1	Pubmed	The effect of a methadone-initiated memory reconsolidation updating procedure in opioid use disorder: A translational study (19).	Yue JL, et al	2022	China	https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2022.104283
2	Pubmed	Differential effect of cannabis use on opioid agonist treatment outcomes: Exploratory analyses from the OPTIMA study (20).	Elkrief L, et al	2023	Canadá	DOI: 10.1016/j.josat.2023.209031
3	Taylor&Francis	Prevalence of Current Restless Legs Syndrome Symptoms Among Patients Treated with Buprenorphine/Naloxone for Opioid Use Disorder (21).	Wipper, B., et al	2023	Estados Unidos	https://doi.org/10.2147/NSS.S427403
4	Taylor&Francis	Nociceptive Flexion Reflex Threshold is No Suitable Marker for Diagnosing Opioid-Induced Hyperalgesia (22).	Trübenbacher, L., et al	2024	Alemania	https://doi-org.vpn.ucacue.edu.ec/10.2147/JPR.S421841
5	Scopus	Improving hospital care for people who use drugs: deliberative process development of a clinical guideline for opioid withdrawal management (23).	Wickremsinhe M, et al	2024	Londres	https://doi.org/10.1186/s12954-024-01127-2
6	Scopus	Experiences with Medications for Addiction Treatment among Emergency Department Patients with Opioid Use Disorder (24).	Goldfine C, et al	2023	Estados Unidos	https://doi.org/10.5811/westjem.2022.9.57821

7	Scopus	Protracted abstinence in males with an opioid use disorder: partial recovery of nucleus accumbens function (25).	Tolomeo S, et al	2022	Reino Unido	https://doi.org/10.1038/s41398-022-01813-4
8	Scopus	Thematic Analysis of Reddit Content About Buprenorphine-naloxone Using Manual Annotation and Natural Language Processing Techniques (26).	Graves R, et al	2022	Estados Unidos	https://doi.org/10.1097/ADM.0000000000000940
9	Scopus	Bridge clinic implementation of “72-hour rule” methadone for opioid withdrawal management: Impact on opioid treatment program linkage and retention in care (27).	Taylor J, et al	2022	Estados Unidos	https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2022.109497
10	Scopus	Baseline and 1-year longitudinal data from the National Restless Legs Syndrome Opioid Registry (28).	Winkelman J, et al	2021	Estados Unidos	https://doi.org/10.1093/sleep/zsaa183
11	Springer Journals	Management of Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction: Expert Opinion of an Italian Multidisciplinary Panel (29).	De Giorgio R, et al	2021	Italia	https://bv.unir.net:2123/article/10.1007/s12325-021-01766-y
12	Taylor&Francis	Prescribing Buprenorphine for Opioid Use Disorders in the ED: A Review of Best Practices, Barriers, and Future Directions (30).	Cao S, et al.	2020	Estados Unidos	https://doi.org/10.2147/OAEM.S267416
13	Scopus	Buprenorphine-naloxone microdosing: Tool for opioid agonist therapy induction (31).	Marwah R, et al	2020	Canadá	https://doi.org/10.46747/cfp.6612891
14	Springer Nature link	A Review of the Opioid Epidemic: What Do We Do About It? (32).	Shipton E, et al	2018	Nueva Zelanda	https://bv.unir.net:2123/article/10.1007/s40122-018-0096-7

15	Google Academico	Opioid Addiction: Social Problems Associated and Implications of Both Current and Possible Future Treatments, including Polymeric Therapeutics for Giving Up the Habit of Opioid Consumption (33).	Benítez C, et al	2017	Estados Unidos	https://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1155/2017/7120815
16	Google Academico	Fentanyl and Other Opioid Use Disorders: Treatment and Research Needs (34) .	Volkow N, et al	2023	Estados Unidos	https://psychiatryonline.org/doi/full/10.1176/aip.ajp.20230273
17	Google Academico	Management and monitoring of opioid use in pregnancy (35).	Klokke N, et al	2019	Europa	https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/full/10.1111/aogs.13677
18	Google Academico	Opioid-induced constipation: rationale for the role of norbuprenorphine in buprenorphine-treated individuals (36).	Webster L, et al	2016	Estados Unidos	https://www.tandfonline.com/doi/full/10.2147/SAR.S100998#d1e275
19	Scopus	Caring for patients with opioid use disorder in the hospital (37).	Donroe J, et al.	2016	Estados Unidos	https://www.cmaj.ca/content/188/17-18/1232
20	Google Academico	A Review of Novel Methods To Support The Transition From Methadone and Other Full Agonist Opioids To Buprenorphine/Naloxone Sublingual In Both Community and Acute Care Settings (38).	Ghosh S, et al.	2019	Canadá	https://journals.lww.com/cja/fulltext/2019/12000/A_Review_of_Novel_Methods_To_Support_The.7.aspx

Riesgo de sesgo de los estudios individuales

Se llevo a cabo una evaluación del riesgo de sesgo en cada uno de los estudios incluidos en esta revisión. Se consideraron dos artículos en revisión, uno de los cuales presentó un riesgo moderado de sesgo, mientras que el otro mostró un riesgo bajo. Como se muestra en la figura 2.

Figura 2. Riesgo de sesgo mediante la herramienta Rob-2.

		Risk of bias domains					
		D1	D2	D3	D4	D5	Overall
Study	Elkrief et al						
	Li et al						

Domains:

D1: Bias arising from the randomization process.

D2: Bias due to deviations from intended intervention.

D3: Bias due to missing outcome data.

D4: Bias in measurement of the outcome.

D5: Bias in selection of the reported result.

Judgement

Some concerns

Low

Se consideró un estudio de casos y controles desarrollado por Trubendacher el cual evidenció un riesgo alto. Cómo se muestra en la figura 3.

Figura 3. Evaluación del riesgo de sesgo utilizando la herramienta JBI para estudio de caso y control.

Pregunta	Trubenbacher et al
1	Sí
2	Sí
3	Sí
4	Sí
5	Sí
6	Sí
7	No
8	Sí
9	Sí
10	Sí

También se consideró el estudio de cohorte realizado por Taylor, el cual presentó un riesgo elevado. Cómo se muestra en la figura 4.

Figura 4. Evaluación del sesgo utilizando la herramienta JBI para estudio de cohorte.

Pregunta	Taylor et al
1	Sí
2	No aplica
3	Sí
4	Sí
5	No
6	Sí
7	Sí
8	Sí
9	Sí
10	No
11	Sí

Los estudios de Goldfine y Lynn, son estudios cualitativos y de igual manera, mostraron un nivel elevado riesgo. Cómo se muestra en la figura 5.

Figura 5. Evaluación del riesgo de sesgo utilizando la herramienta JBI para estudio cualitativo.

Pregunta	Goldfine et al	Lynn et al
1	Sí	Sí
2	Sí	Sí
3	Sí	Sí
4	Sí	Sí
5	Sí	Sí
6	No	No
7	No	No
8	Sí	Sí
9	Sí	Sí
10	Sí	Sí

Se evaluó el riesgo de sesgo de 11 artículos narrativos incluidos en la presente revisión.

Todos estos mostraron un riesgo bajo de sesgo. Cómo se muestra en la figura 6.

Figura 6. Evaluación del sesgo utilizando la herramienta JBI para estudio narrativo.

Pregunta	1	2	3	4	5	6
Monty et al	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Shipton et al	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Marwah et al	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Donroe et al	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Volkow & Blanco	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Lundager et al	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Giorgio et al	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Beneitez & Gil	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Webster et al	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Scott et al	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
Wickremsinhe et al	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

Mediante la herramienta JBI para estudios transversales se evidenció que el estudio de Winkelman y Wipper tienen un riesgo moderado, mientras que, Tolomeo tiene un riesgo alto. Cómo se muestra en la figura 7.

Figura 7. Riesgo de sesgo mediante la herramienta JBI para estudios transversales.

Pregunta	Winkelman et al	Wipper et al	Tolomeo et al
1	Sí	Sí	No
2	Sí	Sí	Sí
3	Sí	Sí	Sí
4	Sí	Sí	Sí
5	Sí	Sí	No
6	No claro	No claro	No
7	Sí	Sí	Sí
8	Sí	Sí	Sí

Resultado de los estudios individuales

Los resultados más relevantes de cada uno de los artículos se detallan en las tablas 10, 11, 12, 13, 14 y 15.

Tabla 10. Resultados de la seguridad de la buprenorfina naloxona.

TÍTULO	SEGURIDAD
Prescribing Buprenorphine for Opioid Use Disorders in the ED: A Review of Best Practices, Barriers, and Future Directions (30).	La administración de buprenorfina con naloxona, tras la reversión de una sobredosis de opioides, es una opción segura y valiosa para el personal médico de urgencias. Además, en el contexto de los programas de distribución de naloxona para llevar a casa, se ha observado una reducción significativa en el número de sobredosis cuando esta se administra al momento del alta. Los profesionales sanitarios deben tener la confianza de prescribir de forma segura un tratamiento de tres días con buprenorfina-naloxona al alta, como medida para facilitar la conexión con la atención de seguimiento. Asimismo, la combinación buprenorfina-naloxona disminuye el riesgo de abuso y desvío en comparación con la buprenorfina sola.
Buprenorphine-naloxone microdosing: Tool for opioid agonist therapy induction (31).	La buprenorfina-naloxona es la opción de primera línea en la terapia con agonistas opioides, gracias a su perfil de seguridad superior en comparación con la metadona. Esto se debe, en parte, a que presenta menos restricciones para su prescripción y administración, lo que facilita su dosificación incluso en entornos ambulatorios o extrahospitalarios. Sin embargo, a pesar de su potencial terapéutico, su adopción se ha visto limitada por la falta de familiaridad entre los profesionales de la salud. Una de las principales barreras es la necesidad de que el paciente se encuentre en un estado de abstinencia moderada a severa antes de iniciar el tratamiento. Frente a este desafío, ha surgido una alternativa conocida como microinducción, que permite comenzar la terapia sin requerir abstinencia total ni la interrupción inmediata del consumo de opioides. Esta estrategia resulta más atractiva para los profesionales, ya que amplía el número de proveedores capaces de administrarla y, en consecuencia, mejora el acceso al tratamiento con buprenorfina-naloxona.
Opioid Addiction: Social Problems Associated and Implications of Both Current and Possible Future Treatments, including Polymeric Therapeutics for Giving Up the Habit of Opioid Consumption (33).	La combinación de buprenorfina-naloxona, disponible en comprimidos sublinguales como Suboxone, ofrece una ventaja importante en términos de seguridad al reducir el riesgo de abuso. Esta formulación incorpora naloxona con el propósito específico de disuadir su uso indebido por vía intravenosa. Si una persona intenta inyectarse la combinación, la naloxona bloquea los efectos de la buprenorfina y de otros opioides, lo que puede desencadenar síntomas agudos de abstinencia. De esta manera, se disminuye significativamente la probabilidad de uso no terapéutico, mejorando el perfil de seguridad del tratamiento.

Fentanyl and Other Opioid Use Disorders: Treatment and Research Needs (34).	La combinación buprenorfina-naloxona es considerada una opción terapéutica segura y eficaz en el tratamiento del trastorno por uso de opioides. Gracias a que la buprenorfina actúa como un agonista parcial de los receptores opioides mu (MOR), presenta un menor riesgo de inducir depresión respiratoria severa en comparación con los agonistas completos, a menos que se utilice junto con otros depresores del sistema nervioso central. Además, su alta afinidad por los MOR y su baja eficacia intrínseca contribuyen a una protección adicional frente a sobredosis, incluso en presencia de opioides potentes como el fentanilo, siempre que se administre en dosis adecuadas. La inclusión de naloxona en la formulación sublingual, cuya biodisponibilidad oral es baja, busca reducir el potencial de uso indebido por vía parenteral, mejorando aún más su perfil de seguridad.
Management and monitoring of opioid use in pregnancy (35).	La combinación de buprenorfina-naloxona se considera más segura, porque está diseñada para reducir el riesgo de uso indebido. El mecanismo de acción de la naloxona, cuando se administra por vía intravenosa o intranasal, provoca una absorción eficaz y bloquea los receptores opioides, induciendo a una abstinencia inmediata y desagradable. Este efecto actúa como un disuasorio frente al uso indebido, mejorando así el perfil de seguridad. En este sentido, dos estudios compararon el uso de la buprenorfina/naloxona con dos enfoques diferentes: la ausencia de tratamiento con opioides y el uso de opioides ilícitos. Ambos estudios respaldaron la seguridad de la combinación, demostrando que no solo es efectiva en el tratamiento de la dependencia a opioides, sino que también presenta un perfil seguro en contextos de sustitución de opioides ilícitos. Además, se observó que las mujeres tratadas con esta combinación redujeron o suspendieron el consumo de otras sustancias, lo que sugiere un beneficio adicional en el control de comportamientos relacionados con el uso de sustancias.
Opioid-induced constipation: rationale for the role of norbuprenorphine in buprenorphine-treated individuals (36).	La combinación sublingual de buprenorfina-naloxona ha demostrado un perfil de seguridad favorable, ya que la tasa general de eventos adversos fue similar a la observada con placebo. Aunque se reportó una mayor incidencia de estreñimiento en los pacientes tratados con esta combinación, dicho efecto fue considerado manejable. Estos hallazgos respaldan el uso como una opción segura para el tratamiento ambulatorio de la dependencia de opioides, al contribuir tanto al control del consumo como a la prevención de recaídas.

Tabla 11. Eficacia de la buprenorfina-naloxona.

TÍTULO	EFICACIA
Differential effect of cannabis use on opioid agonist treatment outcomes: Exploratory analyses from the OPTIMA study (20).	En este estudio 13 participantes fueron tratados con buprenorfina-naloxona (BUP/NX) y 130 con metadona. La dosis media máxima fue de 17,3 mg/día para BUP/NX y 67,7 mg/día para metadona. Aunque ambos grupos presentaron características sociodemográficas similares, los participantes con BUP/NX mostraron una reducción más rápida y sostenida del consumo de opioides a lo largo de 24 semanas, con una disminución desde 5,47 días/semana al inicio hasta 1,17 días/semana en la semana 24, comparado con una disminución de 5,40 a 2,67 días/semana en el grupo con metadona. Además, el grupo BUP/NX reportó niveles más bajos de antojo de opioides (BSCS), con una puntuación de 2,75 en la semana 22 frente a 4,21 con metadona, y mayor intensidad inicial de síntomas de abstinencia (COWS) durante la inducción (6,63 frente a 2,32), que luego se estabilizaron a niveles similares. El consumo de cannabis fue ligeramente más frecuente en el grupo BUP/NX a lo largo del estudio, pero sin diferencias clínicas relevantes. Estos hallazgos sugieren que BUP/NX fue más eficaz para reducir el uso de opioides y el deseo de consumo, con una estabilización adecuada de la abstinencia a lo largo del tiempo.
A Review of the Opioid Epidemic: What Do We Do About It? (32).	Las terapias con agonistas y antagonistas opioides se utilizan para disminuir el consumo de opioides y alentar a los pacientes a continuar el tratamiento. La combinación de buprenorfina-naloxona ha comenzado a mostrar una eficacia y tolerabilidad significativas en múltiples poblaciones, como jóvenes e individuos dependientes de opioides recetados. Se están diseñando formulaciones específicas, como las que disuaden el abuso (ADF). La buprenorfina-naloxona es combinación del agente opioide activo con un antagonista que, si se toma correctamente, el opioide es efecto, pero si se interfiere con el fármaco, se libera el antagonista y revierte la analgesia. El uso selectivo de opioides ADF puede ser efectivo para mitigar el abuso de opioides y reducir el desvío de drogas.

Tabla 12. Efectos secundarios de la buprenorfina-naloxona.

TÍTULO	EFECTOS SECUNDARIOS
Prevalence of Current Restless Legs Syndrome Symptoms Among Patients Treated with Buprenorphine/Naloxone for Opioid Use Disorder (21).	El estudio realizado en pacientes con tratamiento de mantenimiento con buprenorfina-naloxona para el TUD demostró que el 13 % de los participantes presentaban síntomas de piernas inquietas (SPI). De los 129 pacientes se obtuvo que 17 (n=17; 13,2 %) pacientes presentaban SPI definido/probable, 9(n=9; 7,0%) pacientes sin síntomas actuales de SPI. Aquellos que presentaban síntomas de SPI tenían una ocurrencia de al menos una vez por semana con gravedad moderada e interrupción del sueño.
Thematic Analysis of Reddit Content About Buprenorphine-naloxone Using Manual Annotation and Natural Language Processing Techniques (26).	Los resultados sobre la buprenorfina-naloxona (BUP/NX) revelan que los efectos adversos más comunes son fatiga, trastornos gastrointestinales y alteración del estado de ánimo, mientras que algunos usuarios informan no haber experimentado síntomas.
Management of Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction: Expert Opinion of an Italian Multidisciplinary Panel (29).	En personas que desarrollan síntomas del intestino narcótico como consecuencia del uso prolongado de opioides, es frecuente la aparición de dolor abdominal persistente. Este dolor se considera un síntoma cardinal de este síndrome y refleja un posible estado de hiperalgesia visceral inducida por opioides. En este contexto, se ha reportado que la administración de buprenorfina-naloxona puede disminuir este dolor de forma progresiva.

Tabla 13. Resultados de la seguridad de la metadona.

TÍTULO	SEGURIDAD
Improving hospital care for people who use drugs: deliberative process development of a clinical guideline for opioid withdrawal management (23).	El uso de metadona en hospitales para tratar la abstinencia de opioides enfrenta dificultades, especialmente por las dosis iniciales bajas que suelen ser insuficientes y aumentan el riesgo de que los pacientes abandonen el hospital. Existen discrepancias entre guías locales y nacionales, con dosis iniciales que varían entre 5 y 40 mg. La guía ;HOST recomienda comenzar con 20 mg y considerar 30 mg en casos graves, permitiendo ajustes hasta 40 mg el primer día, y excepcionalmente hasta 60 mg bajo estricta supervisión. También se enfatiza la importancia de una monitorización clínica adecuada y la disponibilidad de naloxona para prevenir toxicidad.
Caring for patients with opioid use disorder in the hospital (37).	La metadona es un agonista opioide sintético con una vida media prolongada, lo que permite su administración una vez al día para el tratamiento del trastorno por consumo de opioides y la prevención de los síntomas de abstinencia. Sin embargo, esta misma propiedad farmacocinética implica un riesgo potencial de sobredosis si la titulación de la dosis se realiza alcanzar el estado estacionario. Por ello, su uso requiere un ajuste cuidadoso y monitorización clínica estrecha para garantizar su seguridad.
A Review of Novel Methods To Support The Transition From Methadone and Other Full Agonist Opioids To Buprenorphine/Naloxone Sublingual In Both Community and Acute Care Settings (38).	La seguridad de la metadona durante su discontinuación es una consideración clínica relevante, especialmente en pacientes que reciben dosis moderadas a altas, ya que estos tienden a experimentar una abstinencia más intensa y requieren mayores cantidades de medicamentos adyuvantes como la clonidina. Además, la metadona no solo actúa sobre los receptores μ-opioides, sino también como antagonista del receptor NMDA, y su eliminación puede alterar el equilibrio entre el glutamato y el ácido gamma-aminobutírico (GABA). Esta alteración provoca una hiperactividad glutamatérgica sin oposición, lo que puede desencadenar síntomas de abstinencia severos, incluyendo ansiedad, inquietud, sensación de pánico y confusión, similares a los observados en la abstinencia de alcohol benzodiacepinas y barbitúricos.

Tabla 14. Resultados de la eficacia de la metadona.

TÍTULO	EFICACIA
The effect of a methadone-initiated memory reconsolidation updating procedure in opioid use disorder: A translational study (19).	El estudio muestra que la eficacia para reducir el ansia por heroína inducida por señales depende del momento en que se demuestra: cuando se aplica 10 min después de la exposición a los estímulos, la reducción del deseo es significativa y se mantiene a lo largo del tiempo. En cambio, si se administra con un retraso de horas, la mejoría inicial tiende a desaparecer después de un mes, y con el tiempo los niveles de ansia se asemejan a los del grupo que no recibió intervención. Esto indica que una administración oportuna es clave para lograr un efecto terapéutico más duradero.
Nociceptive Flexion Reflex Threshold is No Suitable Marker for Diagnosing Opioid-Induced Hyperalgesia (22).	En el estudio se demuestra que ambos grupos con tratamiento de mantenimiento (metadona y buprenorfina) presentaron una tolerancia significativamente menor al dolor por frío en comparación con el grupo de control ($p < 0,001$), lo que sugiere la presencia de OIH. Sin embargo, no se encontraron diferencias significativas entre los tres grupos respecto al umbral del reflejo de flexión nociceptivo, lo que sugiere que ni la metadona ni la buprenorfina lograron modificar este lumbral.
Bridge clinic implementation of “72-hour rule” methadone for opioid withdrawal management: Impact on opioid treatment program linkage and retention in care (27).	La metadona se utilizó en 150 episodios de atención para 142 pacientes únicos, principalmente hombres de 40, 1 años, con una alta prevalencia de consumo de fentanilo

Tabla 15. Efectos secundarios de la metadona.

TÍTULO	EFECTOS SECUNDARIOS
Prevalence of Current Restless Legs Syndrome Symptoms Among Patients Treated with Buprenorphine/Naloxone for Opioid Use Disorder (21).	El estudio realizado en pacientes con tratamiento de mantenimiento con buprenorfina/naloxona para el TUD demostró que el 13% de los participantes presentaban síntomas de piernas inquietas. De los 129 pacientes se obtuvo que 17 (n = 17; 13,2 %) pacientes presentaban SPI definido/probable, 9 (n=9; 7,0%) pacientes presentaban síntomas de SPI posible y 103 (n=103; 79,8%) pacientes sin síntomas actuales de SPI. Aquellos que presentaban síntomas de SPI tenían un ocurrencia de al menos una vez por semana con gravedad moderada e interrupción del sueño.
Thematic Analysis of Reddit Content About Buprenorphine-naloxone Using Manual Annotation and Natural Language Processing Techniques (26).	Los resultados sobre la buprenorfina-naloxona (Bup/NX) en el subreddit /r/suboxone revelan que el 74% de las publicaciones se centran en experiencias personales, mientras que un 24% ofrece información técnica sobre el medicamento. Los temas más discutidos incluyen el uso del medicamento (55%), ajustes de dosis (35.5%), reducción gradual (32%), efectos secundarios y abstinencia (30%) y preguntas específicas sobre su uso (21%). Los usuarios comparten estrategias detalladas para la reducción gradual, como cortar tiras de 2 mg de Suboxone en pequeñas dosis (0.063 mg y 0.125 mg), reportando mayores tasas de éxito cuando el proceso es más lento. Los efectos adversos más comunes son fatiga, trastornos gastrointestinales y alteración del estado de ánimo, mientras que algunos usuarios informan no haber experimentado síntomas.
Management of Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction: Expert Opinion of an Italian Multidisciplinary Panel (29).	En personas que desarrollan síndrome del intestino narcótico como consecuencia del uso prolongado de opioides, es frecuente la aparición de dolor abdominal persistente. Este dolor se considera un síntoma cardinal de este síndrome y refleja un posible estado de hiperalgesia visceral inducida por opioides. En este contexto, se ha reportado que la administración de buprenorfina/naloxona puede disminuir este dolor de forma progresiva.

DISCUSIÓN

Esta revisión sistemática analizó la seguridad de la buprenorfina-naloxona y de la metadona, para tratar el dolor agudo en pacientes con síndrome de abstinencia generalmente por opioides. Los hallazgos muestran que la combinación de buprenorfina-naloxona (BUP/NX) ha emergido como una opción terapéutica preferida frente a la metadona para el tratamiento del síndrome de abstinencia principalmente por su perfil de seguridad superior y su eficacia comparable.

Cao et al. (30) demostraron que la administración de BUP/NX tras la reversión de una sobredosis por opioides es segura en el servicio de emergencia, debido a que disminuye el riesgo de abuso y favorece el vínculo con la atención de seguimiento. Además, Marwah et al. (31) destacaron que la BUP/NX es la primera línea en la terapia de agonistas opioides debido a un menor riesgo de depresión respiratoria severa y su potencial para ser administrada mediante microdosificación, facilitando el acceso y la adherencia al tratamiento. Asimismo, Volkow et al. (34) señalaron que su formulación reduce el riesgo de sobredosis incluso frente a opioides potentes como el fentanilo. Al igual que Benítez et al. (33) quienes mencionaron que los comprimidos sublinguales ofrecen una seguridad al reducir el riesgo de abuso ya que la naloxona al ser inyectada bloquea los efectos de buprenorfina y otros opioides desencadenando síntomas agudos de abstinencia.

Klokke et al.(35), compararon el uso de BUP/NX en ausencia de tratamiento con opioides y en el uso de manera ilícita, respaldando la seguridad de su uso en ambos casos; además ayuda a manejar la adicción y a mejorar el control de comportamientos relacionados con el uso de sustancias. Webster et al. (36) demostró que el uso de esta combinación disminuye notablemente el deseo o el ansia de consumir sustancias

respaldando su uso de forma ambulatoria como una opción segura. Shipton et al. (32) mencionaron que la BUP/NX es un agente opioide efectivo, pero si se interfiere con el fármaco, actúa como antagonista revirtiendo la analgesia, por lo que es eficaz para mitigar el abuso de opioides y reducir el desvío de drogas

Wickremsinhe et al. (23) mencionaron que el uso de la metadona enfrenta dificultades al tratar la abstinencia por opioides debido a que las dosis iniciales son insuficientes, ocasionando que no continúen el tratamiento. Además, recalcan la importancia de una monitorización adecuada junto con la administración de naloxona para evitar toxicidad. Donroe et al. (37) recalcaron que la metadona, si bien es efectiva, conlleva mayores riesgos asociados a su vida media prologada y acumulación sérica, lo que puede llevar a sobredosis si no se monitoriza cuidadosamente. Además, Ghosh et al. (38) describieron que su discontinuación puede inducir síntomas de abstinencia severos debido a sus efectos sobre el sistema glutamatérgico.

Taylor et al.(27), demostraron que el 66.7% de los pacientes con síndrome de abstinencia tratados con metadona permanecieron en el tratamiento al mes, lo que demuestra la efectividad para el manejo, el acceso y la retención del tratamiento a largo plazo. Y, Elkrief et al. (20) reportaron que la BUP/NX mostró una reducción más rápida y sostenida del consumo de opioides en comparación con la metadona en un periodo de 24 semanas y se asoció a menores niveles de antojo y a una estabilización de síntomas de abstinencia. Por otro lado, Yue et al. (19) realizaron un estudio en el que se mostró que la eficacia del uso de metadona para reducir el ansia por heroína inducida por señales depende del momento en el que se muestra; cuando se aplica 10 min después de la exposición a los estímulos, la reducción del deseo es significativa y se mantiene a largo plazo.

En cuanto a los efectos adversos, ambos tratamientos presentan inconvenientes. Graves et al. (26) asoció la BUP/NX a síntomas como fatiga, alteraciones gastrointestinales y alteración del estado de ánimo. Además, el estudio de Wipper et al (21) detectó síntomas de piernas inquietas en aproximadamente el 13% de los pacientes tratados con BUP/NX. Por otro lado, Winkelman et al (28) vinculó a la metadona con efectos secundarios como estreñimiento, sudoración y fatiga, y, Tolomeo et al (25) mencionó que además puede afectar negativamente el procesamiento emocional y de recompensa a largo plazo.

Respecto al control del dolor, Trübendacher et al (22) mostraron que tanto la metadona como la buprenorfina provocan hiperalgesia inducida por opioides, disminuyendo la tolerancia al dolor. No obstante, De Giorgio et al (29) reportaron que la BUP/NX puede aliviar el dolor abdominal persistente asociado al síndrome del intestino narcótico, lo cual podría posicionarla como una mejor opción para el manejo del dolor visceral en este contexto. Por otro lado, Goldfine et al. (24) mencionaron que los participantes que se encontraban un tratamiento previo con metadona mostraron un alivio de los síntomas de abstinencia, reducción del dolor y del deseo de consumir.

En cuanto a las limitaciones de evidencia, es importante señalar que muchos de los estudios son observacionales o basados en datos retrospectivos, lo que limita la capacidad de establecer relaciones causales. Además, los estudios analizados no contaban con muestras representativas de las poblaciones afectadas por este trastorno. Sumado a esto, existieron sesgos potenciales debido a las diferencias en cada estudio, tales como los esquemas de dosificación, entornos hospitalarios y comunitarios, y el consumo de diferentes sustancias.

Respecto a las implicaciones prácticas, estos hallazgos respaldan el uso clínico de la BUP/NX, siendo de mayor utilidad en los servicios de emergencia. Esta práctica clínica disminuye los riesgos a recaída y sobredosis, además que asegura la continuidad en tratamiento. Sin embargo, esta práctica clínica requiere de mejora en las políticas públicas, las mismas que deben fortalecer estrategias de formulación de profesionales y regular las barreras que restringen la prescripción de BUP/NX.

Las futuras investigaciones se deben enfocar en la realización de un estudio aleatorizado de ensayos clínicos que comparen directamente el uso de BUP/NX en comparación a la metadona en diferentes poblaciones y contextos clínicos. También, sería fundamental que se desarrollen intervenciones que mitiguen los efectos adversos que se han documentado en ambos tratamientos, siendo las mismas personalizadas según las características de los pacientes.

Los estudios analizados dieron como resultado que la BUP/NX es más segura que la metadona en el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides debido a su mejor control del deseo de consumo y el poco riesgo de presentar efectos adversos. Sin embargo, se deben considerar las limitaciones que presentaron las evidencias actuales respecto a la práctica clínica y las políticas, para así seguir apoyando las investigaciones en este campo clínico crítico.

CONCLUSIONES

1. La combinación de buprenorfina-naloxona es una opción segura para el manejo del dolor agudo en pacientes con síndrome de abstinencia. Su perfil de seguridad se basa en su función como agonista parcial de los receptores μ -opioides e incorporación de naloxona, minimiza el riesgo de abuso y sobredosis. Además, se ha evidenciado eficaz para reducir el deseo y el consumo de opioides, con un control adecuado de las manifestaciones clínicas de abstinencia. Aunque, puede causar algunos efectos secundarios como la fatiga, alteraciones gastrointestinales y trastornos del ánimo. La presencia de depresión respiratoria severa es menor en estos casos comparación con agonistas completos.

2. La metadona, aunque es efectiva para monitorear el dolor agudo y la clínica de abstinencia, presenta un perfil de seguridad más riesgoso. Entre los efectos secundarios frecuentes están el estreñimiento, somnolencia, sudoración y prurito. La farmacocinética prolongada incrementa el riesgo de sobredosis si no se realiza un manejo adecuado. Además, la interrupción de este puede ocasionar abstinencia severa debido a la hiperactividad glutamatérgica secundaria.

3. En la comparación de la recurrencia de los síntomas de abstinencia entre la buprenorfina-naloxona y metadona, la evidencia indica que los pacientes tratados con BUP/NX experimentan una reducción más rápida y sostenida en el consumo de opioides, menor intensidad del antojo y una estabilización más eficaz de los síntomas de abstinencia. En contraste, aunque la metadona también ha demostrado eficacia, su manejo presenta mayores desafíos, especialmente en el ajuste de la dosis, y se asocia con un mayor riesgo de síntomas de abstinencia severos ante una interrupción abrupta. Estos hallazgos sugieren que la BUP/NX podría ofrecer ventajas relevantes sobre la metadona,

ya que presenta una menor recurrencia de síntomas de abstinencia y un perfil de seguridad más favorable en el contexto del tratamiento del dolor agudo.

CONFLICTO DE INTERESES

No existe ningún conflicto de interés.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez J, Páez A, Sánchez M, Piedras M. Síndrome de abstinencia. 2011 [citado 28 de marzo de 2022]; Disponible en: <http://www.cij.gob.mx/tratamiento/pages/pdf/SINDROMESDEABSTINENCIA.pdf>
2. Alam D, Tirado C, Pirner M, Clinch T. Efficacy of lofexidine for mitigating opioid withdrawal symptoms: results from two randomized, placebo-controlled trials [Internet]. 2020 [citado 28 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/21556660.2019.1704416>
3. Bahji A, Bach P, Danilewitz M, Crockford D, Guebaly N, Devoe D, et al. Comparative efficacy and safety of pharmacotherapies for alcohol withdrawal: a systematic review and network meta-analysis. *Addiction* [Internet]. 2022 [citado 28 de marzo de 2025];117(10):2591-601. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/abs/10.1111/add.15853>
4. Simpson K, Bolshakova M, Kirkpatrick M, Davis J, Cho J, Barrington J, et al. Caracterización de las experiencias de abstinencia de opioides y sus consecuencias en una muestra comunitaria de personas que consumen opioides [Internet]. 2024 [citado 28 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.tandfonline.com/doi/full/10.1080/10826084.2024.2306221>
5. Compton P, Athanasos P, Elashoff D. Withdrawal hyperalgesia after acute opioid physical dependence in nonaddicted humans: a preliminary study. *J Pain* [Internet]. 2003 [citado 28 de marzo de 2025];4(9):511-9. Disponible en: [https://www.jpain.org/article/S1526-5900\(03\)00812-5/fulltext](https://www.jpain.org/article/S1526-5900(03)00812-5/fulltext)

6. Salas W. Farmacocinética de la metadona en adultos sometidos a cirugía cardíaca con circulación extracorpórea [Internet] [Magíster en Investigación de Ciencias de la Salud]. <https://ror.org/04teye511>; 2022 [citado 28 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://repositorio.uc.cl/handle/11534/66207>
7. Karna S, Constantatos A. WFSA Resource Library. 2022 [citado 28 de marzo de 2025]. Metadona Y Buprenorfina Para Administración De Agudo Postoperatorio Dolor. Disponible en: <https://resources.wfsahq.org/atotw/metadona-y-buprenorfina-para-administracion-de-agudo-postoperatorio-dolor/>
8. National Institute on Drug Abuse. Medicamentos para el Trastorno por Consumo de Opioides | National Institute on Drug Abuse (NIDA) [Internet]. 2022 [citado 28 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://nida.nih.gov/es/media/6938>
9. Rozylo J, Mitchell K, Nikoo M, Durante E, Barbic S, Lin D, et al. Case report: Successful induction of buprenorphine/naloxone using a microdosing schedule and assertive outreach. *Addict Sci Clin Pract* [Internet]. 2020 [citado 28 de marzo de 2025];15(1):2. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s13722-020-0177-x>
10. Page M, Mckenzie J, Bossuyt P, Boutron I, Hoffmann T, Mulrow C, et al. Declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para la publicación de revisiones sistemáticas - Revista Española de Cardiología [Internet]. 2021 [citado 28 de marzo de 2025]. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-declaracion-prisma-2020-una-guia-articulo-S0300893221002748>
11. Descriptores en Ciencias de la Salud. Biblioteca Virtual en Salud. 2025 [citado 28 de marzo de 2025]. DeCS/ MeSH. Disponible en: <https://decs.bvsalud.org/es/>

12. The Cochrane Collaboration. Métodos Cochrane Inclínación. 2025 [citado 28 de marzo de 2025]. RoB 2: Una herramienta Cochrane revisada de riesgo de sesgo para ensayos aleatorizados. Disponible en: <https://methods.cochrane.org/bias/resources/rob-2-revised-cochrane-risk-bias-tool-randomized-trials>

13. Cochrane Bias Methods Group. Risk of bias tools [Internet]. 2025 [citado 29 de abril de 2025]. Disponible en: <https://www.riskofbias.info/>

14. Instituto Joanna Briggs. JBI Global Wiki. 2023 [citado 28 de marzo de 2025]. Estudios transversales (analíticos). Disponible en: [https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MDJPLSDLE/237535377/7.2.1.3+Estudios+transversales+\(anal%C3%ADticos\)](https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MDJPLSDLE/237535377/7.2.1.3+Estudios+transversales+(anal%C3%ADticos))

15. Instituto Joanna Briggs. JBI Global Wiki. 2023 [citado 28 de marzo de 2025]. Estudios de casos y controles. Disponible en: <https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MDJPLSDLE/237535357/7.2.1.2+Estudios+de+casos+y+controles>

16. Instituto Joanna Briggs. JBI Global Wiki. 2024 [citado 28 de marzo de 2025]. Cohort Studies. Disponible en: <https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MANUAL/355598680/7.2.1.1+Cohort+Studies>

17. Instituto Joanna Briggs. JBI Global Wiki. 2023 [citado 28 de marzo de 2025]. Resumen narrativo y no estadístico. Disponible en: <https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MDJPLSDLE/237502987/5.5.8.1+Resumen+narrativo+y+no+estad%C3%ADstico>

18. Instituto Joanna Briggs. JBI Global Wiki. 2023 [citado 28 de marzo de 2025]. Enfoque del JBI sobre síntesis cualitativa. Disponible en: <https://jbi-global-wiki.refined.site/space/MDJPLSDLE/237502987/5.5.8.1+Resumen+narrativo+y+no+estad%C3%ADstico>

wiki.refined.site/space/MDJPLSDLE/218661130/2.4+Enfoque+del+JBI+sobre+s%C3
%ADntesis+cualitativa

19. Yue JL, Yuan K, Bao YP, Meng S, Shi L, Fang Q, et al. The effect of a methadone-initiated memory reconsolidation updating procedure in opioid use disorder: A translational study. *eBioMedicine* [Internet]. 2022 [citado 17 de abril de 2025]; Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2352396422004650>

20. Elkrief L, Bastien G, McAnulty C, Bakouni H, Hébert FO, Socias ME, et al. Differential effect of cannabis use on opioid agonist treatment outcomes: Exploratory analyses from the OPTIMA study. *J Subst Use Addict Treat* [Internet]. 2023 [citado 17 de abril de 2025];149:209031. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S2949875923000814>

21. Wipper B, Cooke M, Winkelman J. Prevalence of Current Restless Legs Syndrome Symptoms Among Patients Treated with Buprenorphine/Naloxone for Opioid Use Disorder. *Nat Sci Sleep* [Internet]. 2023 [citado 17 de abril de 2025];Volume 15:851-9. Disponible en: <https://www.dovepress.com/prevalence-of-current-restless-legs-syndrome-symptoms-among-patients-t-peer-reviewed-fulltext-article-NSS>

22. Trübenbacher L, Lindenberg N, Graf B, Backmund M, Unglaub W, Lassen C. Nociceptive Flexion Reflex Threshold is No Suitable Marker for Diagnosing Opioid-Induced Hyperalgesia. *J Pain Res* [Internet]. 2024 [citado 17 de abril de 2025];Volume 17:1067-76. Disponible en: <https://www.dovepress.com/nociceptive-flexion-reflex-threshold-is-no-suitable-marker-for-diagnos-peer-reviewed-fulltext-article-JPR>

23. Wickremsinhe M, Holland A, Scott J, Gittins R, Brown M, Noctor A, et al. Improving hospital care for people who use drugs: deliberative process development of a

clinical guideline for opioid withdrawal management. *Harm Reduct J* [Internet]. 2024 [citado 17 de abril de 2025];21(1):201. Disponible en: <https://harmreductionjournal.biomedcentral.com/articles/10.1186/s12954-024-01127-2>

24. Goldfine C, Chapman B, Taylor M, Bradley E, Carreiro S, Rosen R, et al. Experiences with Medications for Addiction Treatment Among Emergency Department Patients with Opioid Use Disorder. *West J Emerg Med* [Internet]. 2023 [citado 17 de abril de 2025];24(2):236-42. Disponible en: <https://escholarship.org/uc/item/1db6q7cc>

25. Tolomeo S, Baldacchino A, Volkow N, Steele JD. Protracted abstinence in males with an opioid use disorder: partial recovery of nucleus accumbens function. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2022 [citado 17 de abril de 2025];12(1):81. Disponible en: <https://www.nature.com/articles/s41398-022-01813-4>

26. Graves R, Perrone J, Al-Garadi M, Yang Y, Love J, O'Connor K, et al. Thematic Analysis of Reddit Content About Buprenorphine-naloxone Using Manual Annotation and Natural Language Processing Techniques. *J Addict Med* [Internet]. 2022 [citado 17 de abril de 2025];16(4):454-60. Disponible en: <https://journals.lww.com/10.1097/ADM.0000000000000940>

27. Taylor J, Laks J, Christine P, Kehoe J, Evans J, Kim T, et al. Bridge clinic implementation of “72-hour rule” methadone for opioid withdrawal management: Impact on opioid treatment program linkage and retention in care. *Drug Alcohol Depend* [Internet]. 2022 [citado 17 de abril de 2025];236:109497. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0376871622002344>

28. Winkelman J, Purks J, Wipper B. Baseline and 1-year longitudinal data from the National Restless Legs Syndrome Opioid Registry. *Sleep* [Internet]. 2021 [citado 17 de

abril de 2025];44(2):zsaa183. Disponible en:
<https://academic.oup.com/sleep/article/doi/10.1093/sleep/zsaa183/5904763>

29. De Giorgio R, Zucco F, Chiarioni G, Mercadante S, Corazziari E, Caraceni A, et al. Management of Opioid-Induced Constipation and Bowel Dysfunction: Expert Opinion of an Italian Multidisciplinary Panel. *Adv Ther* [Internet]. 2021 [citado 29 de abril de 2025];38(7):3589-621. Disponible en: <https://link.springer.com/10.1007/s12325-021-01766-y>

30. Cao S, Dunham S, Simpson S. Prescribing Buprenorphine for Opioid Use Disorders in the ED: A Review of Best Practices, Barriers, and Future Directions. *Open Access Emerg Med* [Internet]. 2020 [citado 29 de abril de 2025];Volume 12:261-74. Disponible en: <https://www.dovepress.com/prescribing-buprenorphine-for-opioid-use-disorders-in-the-ed-a-review--peer-reviewed-article-OAEM>

31. Marwah R, Coons C, Myers J, Dumont Z. Buprenorphine-naloxone microdosing: Tool for opioid agonist therapy induction. *Can Fam Physician* [Internet]. 2020 [citado 29 de abril de 2025];66(12):891-4. Disponible en: <https://www.cfp.ca/lookup/doi/10.46747/cfp.6612891>

32. Shipton E, Shipton E, Shipton A. A Review of the Opioid Epidemic: What Do We Do About It? *Pain Ther* [Internet]. 2018 [citado 29 de abril de 2025];7(1):23-36. Disponible en: <http://link.springer.com/10.1007/s40122-018-0096-7>

33. Benítez C, Gil E. Opioid Addiction: Social Problems Associated and Implications of Both Current and Possible Future Treatments, including Polymeric Therapeutics for Giving Up the Habit of Opioid Consumption. *BioMed Res Int* [Internet].

2017 [citado 29 de abril de 2025];2017:1-7. Disponible en:
<https://www.hindawi.com/journals/bmri/2017/7120815/>

34. Volkow N, Blanco C. Fentanyl and Other Opioid Use Disorders: Treatment and Research Needs. *Am J Psychiatry* [Internet]. 2023 [citado 29 de abril de 2025];180(6):410-7. Disponible en:
<https://psychiatryonline.org/doi/10.1176/appi.ajp.20230273>

35. Klokke N, Ibsen I, Jørgensen J, Lamont R, Ravn P. Management and monitoring of opioid use in pregnancy. *Acta Obstet Gynecol Scand* [Internet]. 2020 [citado 29 de abril de 2025];99(1):7-15. Disponible en:
<https://obgyn.onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/aogs.13677>

36. Webster L, Camilleri M, Finn A. Opioid-induced constipation: rationale for the role of norbuprenorphine in buprenorphine-treated individuals. *Subst Abuse Rehabil* [Internet]. 2016 [citado 29 de abril de 2025];81. Disponible en:
<https://www.dovepress.com/opioid-induced-constipation-rationale-for-the-role-of-norbuprenorphine-peer-reviewed-article-SAR>

37. Donroe J, Holt S, Tetrault J. Caring for patients with opioid use disorder in the hospital. *Can Med Assoc J* [Internet]. 2016 [citado 29 de abril de 2025];188(17-18):1232-9. Disponible en: <http://www.cmaj.ca/lookup/doi/10.1503/cmaj.160290>

38. Ghosh S, Klaire S, Tanguay R, Manek M. A Review of Novel Methods To Support The Transition From Methadone and Other Full Agonist Opioids To Buprenorphine/Naloxone Sublingual In Both Community and Acute Care Settings: *Can J Addict* [Internet]. 2019 [citado 29 de abril de 2025];10(4):41-50. Disponible en: <http://journals.lww.com/02024458-201912000-00007>

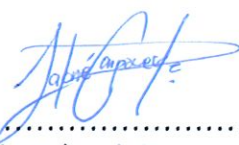
ANEXOS

https://ucacueedu-my.sharepoint.com/:x:/r/personal/maria_campoverde_53_est_ucacue_edu_ec/_layouts/15/Doc.aspx?sourcedoc=%7BC8FFBC9E-FA1E-45A9-8A8F-4FEF7C95CDCA%7D&file=TABLA%20DE%20ANEXOS.xlsx&action=default&mobileRedirect=true&DefaultItemOpen=1&ct=1746924667942&wdOrigin=OFFICECOM-WEBSITE.START.REC&cid=e66da6e1-8a25-45ee-9ee9-64f703cb9fcc&wdPreviousSessionSrc=HarmonyWeb&wdPreviousSession=417e52fb-2bc1-4490-94f8-b0157ab6425c

AUTORIZACIÓN DE PUBLICACIÓN EN EL REPOSITORIO INSTITUCIONAL

María Salomé Campoverde Peláez portador de la cédula de ciudadanía **No. 0107329153** y **Jennifer Cristina Velecela Cordero** portador de la cédula de ciudadanía **No. 0107426322**. En calidad de autores y titulares de los derechos patrimoniales del Proyecto de Titulación “Seguridad del uso de la Buprenorfina-naloxona en comparación con la metadona en pacientes con síndrome de abstinencia para tratamiento del dolor agudo. Revisión sistemática.” de conformidad a lo establecido en el artículo 114 Código Orgánico de la Economía Social de los Conocimientos, Creatividad e Innovación, reconocemos a favor de la Universidad Católica de Cuenca una licencia gratuita, intransferible y no exclusiva para el uso no comercial de la obra, con fines estrictamente académicos y no comerciales. Autorizamos además a la Universidad Católica de Cuenca, para que realice la publicación de este trabajo de titulación en el Repositorio Institucional de conformidad a lo dispuesto en el artículo 144 de la Ley Orgánica de Educación Superior.

Cuenca, 14 de septiembre de 2026

F: 
.....
María Salomé Campoverde Peláez
C.I. 0107329153

F: 
.....
Jennifer Cristina Velecela Cordero
C.I. 0107426322