

Metadona como terapia farmacológica en heroíno-dependencia: un ensayo clínico abierto no aleatorizado

Ali Ayubi, Odalis Villasmil, Diego Muñoz Cabas, Farel Ayubi, Soraya Cortez y Paola Villasmil

Unidad de Adicciones, Cátedra de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad del Zulia. Maracaibo, Venezuela

diego_smc77@gmail.com

Resumen

El presente estudio compara y evalúa los efectos durante 30 semanas de administración de dosis moderadas de 60 mg/d y dosis elevadas de 100 mg/d de metadona en el tratamiento para la dependencia a la heroína. El estudio se realizó en pacientes tratados en la Unidad de Adicciones de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, Maracaibo-Venezuela, durante los años 2011-2012; contó con 98 participantes de ambos géneros (65% de hombres y 35% mujeres) y razas (89,37% criollos y 10,62% afrodescendientes), con edades promedio de $38,5 \pm 5,5$ años. Fueron divididos en 2 grupos y sometidos voluntariamente a dosis diarias de metadona: El grupo A (n=45) recibió, 60 mg/d y el grupo B(n=53) recibió 100 mg/d; con un promedio de consumo de heroína de aproximadamente 24 veces por semana. Dos veces semanales se realizaron encuestas en los participantes para obtener información sobre el consumo de la droga, la cual fue paralelamente corroborada con exámenes de orina específicos para detectar el metabolito de la heroína. El análisis estadístico de los resultados fue realizado por el programa SAS con evaluación de parámetros estadísticos tales como: test de Fisher para el promedio de consumo de heroína y la prueba de t pareada, para los exámenes de orina. Como resultado, ambas dosis de metadona fueron efectivas para disminuir el consumo de heroína durante todo el estudio; sin embargo la dosis más alta de 100 mg/d indujo una disminución significativamente menor, comparada con la dosis moderada de 60 mg/d, a partir de la duodécima semana la cual persistió hasta la supresión total de Metadona. Los resultados obtenidos en este estudio permiten asumir que la dosis de 100 mg/d mostró una mayor efectividad en el tratamiento de la dependencia a la heroína.

Palabras clave: dependencia, heroína, metadona®, adicción.

Methadone Drug Therapy in Heroin Dependence: An Open Clinical Trial without Randomization

Abstract

The present study compares and evaluates the effects of methadone as a treatment for heroin dependence during 30 weeks of moderate doses of 60 mg/d and high doses of 100 mg/d. The study was performed on patients treated in the Addictions Unit, Faculty of Medicine, University of Zulia, Maracaibo, Venezuela, during the years 2011-2012. It had 98 participants of both genders (65% male and 35% female) and races (89.37% Creole and 10.62% African descent), with an average age of 38.5 ± 5.5 years. The participants were divided into two groups and submitted voluntarily to daily doses of methadone: Group A ($n = 45$) received 60 mg/d and group B ($n = 53$) received 100 mg/d. The average consumption of heroin was about 24 times a week. Twice weekly surveys were conducted with the participants to obtain information on drug consumption, which was corroborated with specific urine tests to detect heroin metabolite. Statistical analysis of the results was performed by SAS with an assessment of statistical parameters such as the Fisher test for average heroin consumption and the paired t test for urine exams. Results indicate that both doses of methadone were effective in reducing heroin use throughout the study. However, the higher dose of 100 mg/d induced a significantly lower decrease compared to the moderate doses of 60 mg/d, from the twelfth week on, which persisted until the complete removal of Methadone. The results obtained in this study make it possible to assume that a dose of 100 mg/d showed greater effectiveness in the treatment of heroin addiction.

Keywords: dependence, heroin, methadone, addiction.

Introducción

La Metadona es un opioide sintético que posee propiedades farmacológicas cuantitativamente similares a la Morfina, entre los cuales los más importantes son a nivel del sistema nervioso central y musculatura lisa. La droga actúa únicamente como agonista de los receptores opioides tipo μ (miú). Posee una efectiva actividad analgésica al ser administrada por vía oral debido a su excelente biodisponibilidad, pudiendo ser detectada en plasma treinta minutos después de su administración por esta vía. Se une a las proteínas plasmáticas en un 90%; es metabolizada en el hígado y sus metabolitos son excretados por el riñón y la bilis junto a un porcentaje no metabolizado. Su vida media es de 15 a 40 horas y sus efectos duran de 24 a 36 horas, lo cual permite que usualmente sólo se requiera una dosis diaria [17, 27, 28, 34].

La tolerancia cruzada para los efectos de los otros opioides ha dado lugar a que la Metadona haya sido utili-

zada eficazmente por 36 años para el tratamiento de la dependencia a la heroína y otros opioides [45] ya que puede eliminar el deseo y urgencia de utilizar estas drogas, además de suprimir el síndrome de abstinencia a las mismas [10, 22]. El síndrome de abstinencia a la Metadona, a diferencia de otros opioides, especialmente heroína y morfina, difiere en que el inicio de los efectos es más lento, el curso es más prolongado y los síntomas son menos severos [26, 36].

Desde el inicio de su aplicación el tratamiento de mantenimiento con Metadona proporcionó nuevo optimismo para tratar la adicción en general [8, 15, 18]; la rápida expansión de este método y el aumento del número de clínicas de tratamiento con Metadona en los Estados Unidos [24], creó ciertos problemas ya que al ser la Metadona también una droga adictiva, se suscitaron polémicas sobre su utilización para el tratamiento de la supresión de opioides [4, 13].

Sin embargo, a falta de mejores métodos, el tratamiento de reemplazo con Metadona, el cual implica la sustitui-

ción de una droga ilegal como la heroína por la Metadona, administrada bajo supervisión médica y acompañada de medidas de soporte psiquiátrico, ha sido aceptado legalmente [17], puesto que su efectividad se ha demostrado en muchos pacientes y con él se puede lograr la rehabilitación social de la persona, reintegrándola a sus actividades cotidianas [6, 42]. Además al disminuir la utilización de heroína, la cual debe ser administrada por vía endovenosa, se ha logrado también reducir el intercambio de jeringas entre los consumidores de esta droga y por lo tanto frenar la propagación del Virus de Inmunodeficiencia Humano (VIH) y el consiguiente número de casos de Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA) [12, 29, 31].

Igualmente, la utilización médica legal de Metadona para estos fines se ha constituido en una de las medidas que se aplican para combatir el tráfico y consumo ilícito de drogas que inducen farmacodependencia y el concomitante índice de criminalidad que se registra en este tipo de pacientes [7, 10, 31, 32, 44]. A pesar de su aceptación y de la experiencia médica acumulada con el tratamiento de reemplazo con Metadona aún no se ha logrado un consenso general clínico sobre la dosis oral diaria más eficaz [13, 16, 18].

Inicialmente se utilizaron pequeñas dosis de 25 mg/d [33], estudios posteriores indicaron que con dosis entre 50 y 60 mg/d se obtuvieron mejores resultados que con 25 mg/d [37-40], mientras que estudios recientes indican que con 80 mg/d los resultados son aún más satisfactorios que con dosis moderadas [1, 39]. De igual forma, La mayoría de los centros de tratamiento que utilizan esta droga no ajustan las dosis según las necesidades individuales de los pacientes sino que han adoptado esquemas fijos de tratamiento, lo que ha dado como resultado, que la dosis diaria adecuada se encuentre todavía en discusión.

Por ejemplo, un centro asistencial podría tener como norma utilizar dosis de 25 mg/d para todos los pacientes, mientras que otros centros administran dosis diarias de 60 mg [27]. Sin embargo, dentro de esta variabilidad de esquemas de administración de esta droga, aún con el uso de dosis en el orden de 80 mg/d, un porcentaje de pacientes no se beneficia de la misma, puesto que siguen consumiendo heroína durante el tratamiento de reemplazo con Metadona, comprobado por encuestas realizadas a los pacientes durante el tratamiento con Metadona [5, 22, 24] sugiriendo que quizás se requieran dosis mayores de ella. Hasta los momentos no se encuentra ningún estudio realizado con dosis mayores de 80 mg/d [2 y 3].

Por otra parte, algunos investigadores han encontrado que los signos y síntomas de abstinencia a la heroína durante el tratamiento con Metadona, son de menor intensidad en la población étnica hispana en comparación con

blancos norteamericanos, indicando la posible existencia en los primeros de una menor susceptibilidad a los opioides y sus manifestaciones de retiro [14]. También se han realizado estudios con diferentes drogas, o combinaciones de Metadona con otras drogas sin obtener mejores resultados que con utilización única de Metadona [19, 27, 43]. El objetivo de este estudio es evaluar la eficacia de dosis alta y moderada de metadona como terapia farmacológica en pacientes heroíno dependientes.

Materiales y métodos

Se realizó un estudio doble ciego con pacientes que desearan someterse a tratamiento para la dependencia a la heroína y que cumplan con los siguientes criterios de inclusión: mayores de 18 años, antecedente de uso crónico de heroína intravenoso antes de iniciar el tratamiento, historia de tratamientos para la adicción a la heroína, presentar un examen de orina positivo al metabolito de heroína y examen físico compatible con uso crónico de jeringas. Los pacientes no presentaban consumo paralelo de otros opioides como metadona, morfina o codeína; por tanto, no interfieren con los resultados del metabolito de heroína. Se solicitó a los participantes aceptación voluntaria para participar en el estudio. El estudio se realizó en pacientes tratados en la Unidad de Adicciones de la Facultad de Medicina de la Universidad del Zulia, Maracaibo-Venezuela, durante los años 2011-2012.

Esquema de administración de metadona

Los pacientes seleccionados que completaron el estudio (n=98) siguieron un régimen terapéutico de 30 semanas. Fueron divididos en dos grupos. El Grupo A (n=45) recibió 60 mg/d de Metadona (Metadona HCl en solución 10 mg/mL; Mallinckrodt, St. Louis Mo.) y los participantes del Grupo B (n= 53) iniciaron con 60 mg/d de Metadona y luego aumentaron la dosis cada tres semanas en 10 mg/d hasta llegar a dosis máxima de 100 mg/d. Luego permanecieron con esta dosis por 8 semanas para posteriormente iniciar la etapa de reducción de la droga, que consistió en disminuir 10 mg de la misma semanalmente hasta completar la semana 30 con la supresión total.

Medidas de soporte al tratamiento sustitutivo con metadona

Durante el tratamiento con Metadona se remitió al participante a sesiones de tratamiento de soporte para evitar las recaídas, tales como las realizadas por consejeros especialistas en adicción, grupos de ayuda, reuniones de la Asociación de Narcóticos Anónimos, y terapias familiares.

Evaluación de la efectividad del tratamiento

Durante el estudio se practicó a los pacientes una encuesta semanal para obtener información sobre, a) Si el tratamiento indicado de Metadona suprimió el deseo de utilizar heroína, b) Frecuencia de utilización de heroína en caso de persistir su consumo, y c) Aparición de efectos adversos a administración de Metadona. Los datos obtenidos en cuanto a la frecuencia de utilización de Heroína, fueron expresados como promedio de veces por semana para cada grupo y estos promedios se utilizaron para la elaboración del gráfico relacionado con la evaluación. La efectividad del tratamiento fue evaluada simultáneamente a través del análisis de orina efectuado dos veces por semana cumpliendo cadena de custodia y tiempo de permanencia en el tratamiento.

Las muestras de orina fueron analizadas usando el Equipo Rápido de Detección de Opioides en Orina (BioScan Rapid Drug Screening), fabricado por BioScan Screening Systems, Inc. 354 Clarkston Drive Smyrna, TN 37167, cuya detección es cualitativa, a través de inmunoensayo de anticuerpos monoclonales que colorean una banda en cromatograma. La especificidad calculada es del 97%. Los resultados obtenidos de las muestras de orina fueron expresados como porcentaje de orinas positivas a Heroína y estos resultados se utilizaron para obtener el gráfico correspondiente. El análisis estadístico se realizó utilizando el Programa SAS PROC MIXED (SAS institute Inc. Cary, NC) utilizando la prueba de Fisher para el promedio de consumo de Heroína y la prueba de t pareada para los porcentajes de orinas positivas al metabolito de la Heroína, tomando como significativo un valor de $P < 0,05$.

Resultados

En la Tabla 1, se presentan las características demográficas de los participantes del estudio. La edad promedio se ubicó en $38,5 \pm 5,5$ años. Con respecto a la raza o grupo étnico, se utilizó la clasificación propuesta por González (2005) [9], quien los ubica en tres grandes estratos: criollos, indígenas y biculturales-binacionales o afrodescendientes; quedando en el estudio representados de la siguiente manera: 89,37% eran criollos y 10,64% afrodescendientes, no se contó con indígenas en la muestra estudiada. El mayor porcentaje era del sexo masculino 65%, y solo el 30% mantenían vida en pareja; el promedio de tratamientos previos fue de 4,1.

En la Figura 1, se presenta el promedio de consumo de Heroína, expresado en veces por semana. El promedio inicial fue de aproximadamente 24 veces por semana; esta frecuencia de consumo de Heroína disminuyó aproxima-

Tabla 1. Características demográficas de la muestra.

Características	Porcentaje Muestra total n= 98	Promedio (DS) Muestra total n= 98
Edad		38,3 (5,5)
Criollos	89,37	
Afro-descendientes	10,63	
Indígenas	0	
Hombres	65	
Mujeres	35	
Casados	30	
Solteros / separados	70	
Tratamiento previo		4,1 (2,5)
Uso de Heroína por semana		24,3 (12,5)

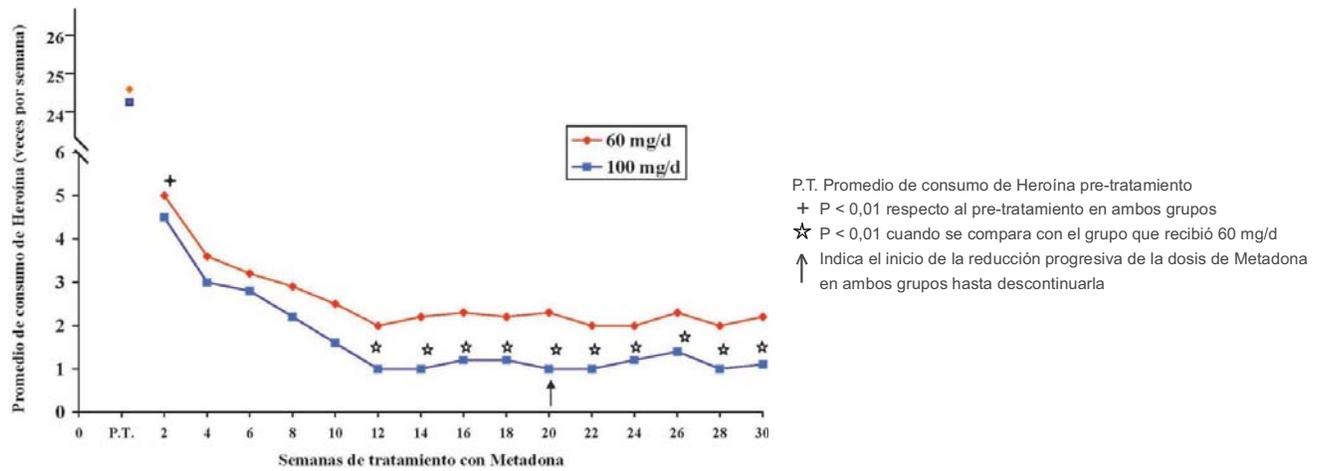
Fuente: Elaboración propia (2012).

damente en un 80% en ambos grupos luego de dos semanas de tratamiento con Metadona, reportando los pacientes un promedio de utilización de la droga de aproximadamente cinco veces por semana, estableciéndose así ya para este tiempo una diferencia altamente significativa respecto a los valores pre-tratamiento. Ambas curvas continuaron descendiendo sin diferencia significativa entre ambos grupos hasta la décima semana.

En la duodécima semana se registró un nuevo descenso estableciéndose a partir de la misma una diferencia significativa a favor de un consumo aún menor de Heroína en el grupo B. A partir de ese momento se inició una fase de estabilización para ambos registros, que persistió hasta el final del estudio, manteniéndose una diferencia significativa siempre a favor de los pacientes que recibieron la dosis más alta, quienes reportaron utilizar una o ninguna vez por semana Heroína ($P=0,004$).

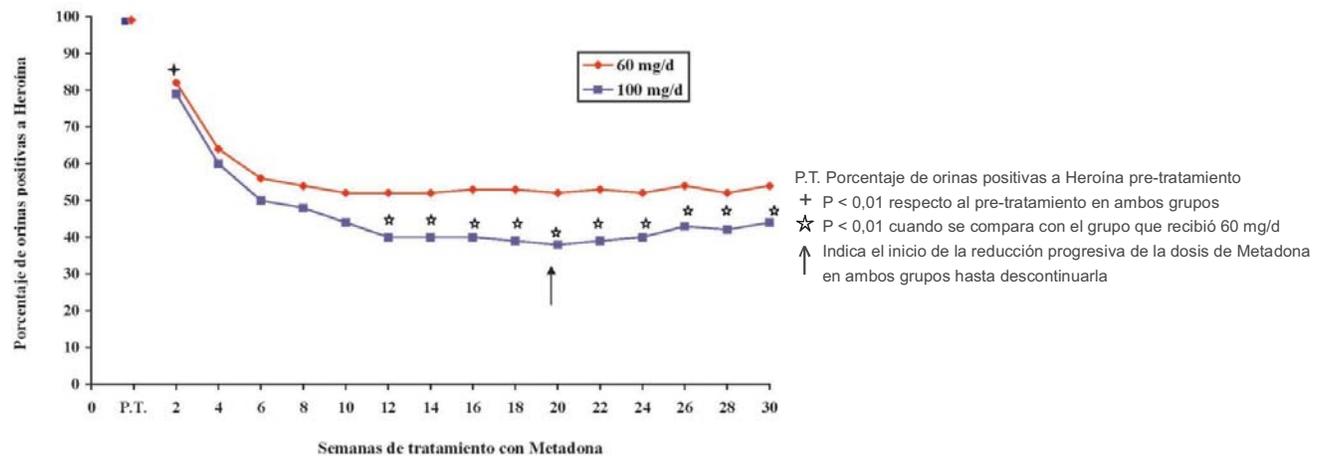
En la Figura 2, se presentan los resultados de los exámenes de orina realizados a todos los participantes con la intención de conocer cualitativamente el consumo de heroína durante el estudio, expresados como porcentaje de orinas positivas a Heroína cada dos semanas. Se puede observar que en ambos grupos se reflejó una disminución en el número de muestras de orina positivas al el metabolito de la Heroína, apreciándose en la segunda semana de tratamiento con Metadona un porcentaje de disminución del 20% con respecto al valor pre-tratamiento.

Luego, el porcentaje de orinas positivas continuó descendiendo sin diferencias entre los dos grupos hasta la sexta semana, cuando el descenso del porcentaje de orinas positivas del grupo A se detuvo, mientras que en el grupo B, siguió decreciendo hasta la décima semana, para iniciar



Fuente: Ayubi, Villasmil, Muñoz, Ayubi, Cortez y Vilasmil (2012).

Figura 1. Reporte de consumo de heroína aportado por encuestas, en pacientes adictos a la droga durante el tratamiento con 60 mg/d (n=45) y 100 mg/d (n=53) de Metadona.



Fuente: Ayubi, Villasmil, Muñoz, Ayubi, Cortez y Vilasmil (2012).

Figura 2. Porcentaje de orinas positivas a heroína en pacientes adictos a la droga, durante el tratamiento con 60 mg/d (n=45) y 100 mg/d (n=53) de Metadona.

una fase de estabilización, la cual se mantuvo hasta el fin del estudio siendo significativamente menor los porcentajes registrados a favor del grupo que recibió la dosis más alta ($P < .001$).

Comparando los dos grupos, los participantes del grupo A presentaron un promedio de porcentajes de orinas positivas hasta la segunda semana, del 62,2% (95% Intervalo de Confidencia (95% I.C.) rango: 48,79%-75,65%), mientras que los participantes del grupo B, para el mismo período presentaron una disminución significativamente mayor de orinas positivas, con un promedio de 54,7% (95% I.C. 38,31%-71,24%) ($P = 0,002$). Después de iniciar el descenso de la dosis de Metadona (semana 22), los participantes siguieron presentando bajo porcentaje de orinas positivas. En el grupo A fue de 52,8%; con un (95%

I.C. de: 51,7%-53,8%) pero sigue siendo mayor que los resultados de los participantes del grupo B. 40,0% con un (95% I.C. de 37,08%-42,91 % manteniéndose una diferencia significativa ($P < 0,001$).

En la fase de retiro de Metadona, hubo 26 solicitudes de aumento de dosis de Metadona y 1 solicitud de disminución en el grupo A; mientras en el grupo B el número de solicitudes fue menor, siendo de 19 de aumento de la dosis de Metadona y 3 de disminución. Respecto a los efectos adversos, no se presentaron diferencias significativas entre los dos grupos en la aparición de constipación, somnolencia o debilidad reportados en las encuestas. El efecto adverso más frecuente fue la somnolencia la cual fue moderada o severa de 3,3% y ,05% en el grupo A y de 2,9% y 1,2% en los participantes del grupo B.

Discusión

Es bien conocido que el tratamiento con Metadona puede suprimir el uso de Heroína gracias a la tolerancia cruzada entre ambas drogas y a la satisfacción plena que la primera produce en esos pacientes [20, 35, 38]; pero continúa la controversia sobre la dosis adecuada de Metadona para este propósito [19]. En el presente trabajo se comparó el tratamiento para la dependencia a la Heroína con dosis moderadas de 60 mg/d y dosis altas de 100 mg/d de Metadona.

El estudio se realizó, en una muestra poblacional que presentaba las características usuales de personas que padecen la enfermedad de adicción a la Heroína: una edad promedio de $38,5 \pm 5,5$ años, debido a que es una población que continúa buscando ayuda médica y que ha pasado por tratamientos y recaídas sucesivas; que no pueden sostener una relación marital estable, de allí el bajo porcentajes de personas casadas; y con un elevado promedio de consumo de Heroína de aproximadamente 24 veces por semana [6, 19, 30, 33, 40] (Tabla 1 y Figura 1). No se le atribuye importancia a la menor proporción de individuos afrodescendientes, debido a que la investigación se realizó en un centro de tratamiento de adicción cuya área de influencia se limita a sectores donde predominan los criollos en relación a este grupo.

El alto consumo de esta droga ha sido interpretado a que cuando la Heroína se inyecta, inhala o fuma, casi de inmediato causa una intensa sensación eufórica o *rush* a menudo comparado con el orgasmo sexual, que se inicia a los 45 segundos y dura pocos minutos; después de la intensa euforia, hay un período de sedación y tranquilidad que dura aproximadamente 1 hora; los efectos de la droga desaparecen en 3 a 5 horas, terminando en una caída chocante o *crash* que se caracteriza por una sintomatología de malestar general, irritabilidad, agresividad y depresión que lleva al individuo a experimentar un deseo intenso de usar más heroína con el fin de evitar que se presente la fase de caída (*crash*) y restablecer la euforia. El ciclo de euforia, caída y deseo compulsivo de reutilizar la droga, repetido varias veces al día, conduce a un estado de adicción y de trastornos del comportamiento.

Estas características del uso de la Heroína se deben a la rapidez con que comienza a actuar la droga por su alta liposolubilidad lo cual le permite cruzar en ambos sentidos la barrera hematoencefálica y la corta duración de su acción en el cerebro. Una persona que usa la heroína muchas veces al día somete a su cerebro y a su cuerpo a fluctuaciones marcadas y rápidas a medida que los efectos del opiáceo aparecen y desaparecen.

Estas fluctuaciones no permiten un estado de estabilización de los receptores opioides, lo que lleva a producir un daño importante en el sistema endógeno Ligando-Receptor, que altera varias funciones corporales importantes y del comportamiento, por ejemplo, mujeres presentan irregularidad en la menstruación y el hombre disfuncionalidad sexual; las personas son dóciles bajo el efecto de la droga e irritables y agresivos cuando hay abstinencia. Se ha postulado que estos síntomas se encuentran regulados por los receptores dopaminérgicos D2 en el Núcleo Acuminado [5, 11, 22, 25, 45].

Los resultados mostrados, demuestran que ambas dosis de Metadona fueron efectivas para disminuir significativamente el consumo de Heroína, lo cual se reflejó desde las 2 primeras semanas de tratamiento cuando disminuyó significativamente el consumo de Heroína en forma abrupta con ambos esquemas de dosificación. Este descenso dramático inicial en el uso ilícito de la droga, inducido por la Metadona ha sido observado por otros autores, algunos de los cuales han administrado dosis de 40 mg/d y 80 mg/d de Metadona [1]. El mismo probablemente se debe a que la Metadona es capaz de competir con la Heroína, debido a su capacidad de ocupar con mayor afinidad los receptores μ ; produciendo una ocupación estable de los mismos [27].

Sin embargo a diferencia de otros autores [31, 37-40], en el presente estudio, aunque en ambos grupos se continuó observando un descenso en el uso de la Heroína, en los pacientes que recibieron la dosis más alta de 100 mg/d de Metadona, el consumo de la Heroína se hizo significativamente más bajo aún que con la dosis de 60 mg/d a partir de la duodécima semana, diferencia que se mantuvo hasta el final del estudio, llegando incluso a la no-utilización de la droga en algunos participantes en los cuales se había discontinuado la administración de Metadona.

Estos resultados, también establecen diferencias respecto a las observaciones obtenidas con el uso de dosis de hasta 80 mg/d [1]; en esos trabajos no fue posible demostrar una tendencia significativa hacia el menor uso de Heroína, inculpándose de este fracaso a una posible interferencia por parte de los programas de tratamiento psiquiátrico. En la investigación, se consideramos que hubo una vigilancia más estrecha del cumplimiento no solo del esquema terapéutico con la Metadona, sino también de los métodos denominados de protección al paciente como son las asesorías por consejeros especializados en adicción y los grupos de ayuda.

Con la continuidad del tratamiento, la Metadona va produciendo también efectos euforizantes mucho menos intensos, más duraderos y sin presentar los síntomas desa-

gradables que la Heroína produce en fase de disminución rápida de sus concentraciones en sistema nervioso central y fluctuaciones marcadas observadas con uso de la Heroína; por ello, los pacientes en tratamiento de mantenimiento no sufren las anormalidades médicas y el desequilibrio de comportamiento que presentan los adictos a la Heroína [38, 44, 46, 47].

El esquema de tratamiento propuesto, resultó igualmente efectivo independientemente de raza, sexo y estatus marital; igualmente el haber administrado dosis mayores de Metadona que los ensayados en trabajos anteriores, no originó una mayor incidencia de efectos adversos típicos de este medicamento, ni mayores dificultades para discontinuar el tratamiento, puesto que la frecuencia observada de tales efectos fue similar a la registrada en esas investigaciones.

El presente estudio, abre la posibilidad de explorar la efectividad de dosis de Metadona mayores de 100 mg/d, las cuales podrían ser beneficiosas para ciertos pacientes, ya que algunos de ellos solicitaron aumentar la dosis de esta droga. Así mismo, esto permite sugerir, que al igual que sucede en la terapéutica de otras enfermedades sistémicas, en el paciente adicto a la Heroína, muy probablemente se requieran esquemas de tratamiento con Metadona, individualizados, hasta tanto se realicen investigaciones más específicas dirigidas a identificar el defecto funcional específico en el sistema Ligando-Receptor de los receptores opioides que tiene lugar en estos pacientes y que conduzcan al desarrollo de fármacos que permitan corregir esta anormalidad.

Referencias

- [1] BANYS, P.; TUSEL, D.; REILLY, P.; DELUCCHI, K. (1994). Low (40 mg) versus high (80mg) dose methadone in a 180-day heroin detoxification program. **Journal of Substance Abuse Treatment**. 11(3):225-32.
- [2] BERTSCHY, G. (1995). Methadone maintenance treatment: an update. **European Archives of Psychiatry Clinical Neuroscience**. 245(2):114-24.
- [3] CAPLEHORN, J.; DALTON, M.; CLUFF, M.; PETRENAS, A. (1994). Retention in Methadone maintenance and heroin addicts' risk of death. **Addictions**. 89(2):203-9.
- [4] D'AUNNO, T.; VAUGHN, T. (1992). Variations in methadone treatment practices Results from a National Study. **JAMA**. 267(2):253-58.
- [5] DESMOND, D.; MADDUX, J.; JOHNSON, T.; CONFER, B. (1995). Obtaining follow-up interviews for treatment evaluations. **Journal of Substance Abuse Treatment**. 12(2):95-102.
- [6] DOLE, V. (1998). Implications of methadone maintenance for theories of narcotic addictions. **JAMA**. 260(20):3025-29.
- [7] DORE, G. (1999). Methadone maintenance treatment: outcomes from the Otago methadone programme. **New Zealand Medical Journal**. 112(1100):442-45.
- [8] GRELLA, C.; LOVINGER, K. (2011). 30-year trajectories of heroin and other drug use among men and women sampled from methadone treatment in California. **Drug Alcohol Depend**. 1.; 118(2-3):251-8.
- [9] GONZÁLEZ, E. (2005). La dificultad de sentirse parte de una etnia. Problemas del Multiculturalismo en Venezuela. Escuela de Sociología UCV. [Revisado el 15 de noviembre de 2012]. Disponible: www.goethe.ve/ins/ve/prj/ccl/sim/es-index.htm.
- [10] GOTTHEIL, E.; STERLING, R.; WEINSTEIN, S. (1993). Diminished illicit drug use as a consequence of long term methadone maintenance. **Journal of Addictions Diseases**. 12(4):45-57
- [11] HARRIS, G.; ASTON, G. (1994). Involvement of D2 dopamine receptors in the nucleus accumbens in the opiate withdrawal syndrome. **Nature**. 71(6493):155-7.
- [12] JIMÉNEZ, L.; SAIZ, P.; GARCÍA, M.; DÍAZ, E.; SÁNCHEZ, F.; BURÓN, P.; CASARES, M.; MARINA, P.; GUTIÉRREZ, E.; BOBES, J. (2011). A 25-year follow-up of patients admitted to methadone treatment for the first time: mortality and gender differences. **Addict Behav**. 36(12): 1184-90.
- [13] JOHNSON, R.; JAFFE, J.; FUDALA, P. (1992). A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence. **JAMA**. 267(20):2750-5.
- [14] KILIBARDA, M. (1993). HIV infection among drug abusers in the Belgrade area. **Bulletin of Narcotics**. 45(1):135-46.
- [15] KIRN, T. (1998). Methadone maintenance treatment remains controversial even after 23 years of experience. **JAMA**. 260(20):2970-75.
- [16] KENNEDY, A.; PHILLIPS, K.; EPSTEIN, D.; REAMER, D.; SCHMITTNER, J.; PRESTON, K. (2013). A randomized investigation of methadone doses at or over 100 mg/day, combined with contingency management. **Drug Alcohol Depend**. 130 (1-3):77-84.
- [17] KOSTEN, T.; RAYFORD, B. (1995). Effects of ethnicity on low-dose opiate stabilization. **Journal of Substance Abuse Treatment**. 12(2):111-6.
- [18] LEDOUX, Y. (2012). Basic epidemiology of opiate misuse substitution treatment in Belgium. **J Pharm Belg**. 3):30-9.
- [19] LING, W.; WESSON, D.; CHURAVISTA, C.; KLETT, C. (1996). A controlled trial comparing Buprenorphine and methadone maintenance in opioid dependence. **Archives of General Psychiatry**. 53(5):401-7.
- [20] LING, W.; WESSON, D. (1990). Drugs of abuse-opiates. **West Journal of Medicine**. 152(5):565-72.
- [21] LI, L.; LIN, C.; WAN, D.; ZHANG, L.; LAI, W. (2012). Concurrent heroin use among methadone maintenance clients in China. **Addict Behav**. 37(3):264-8.
- [22] LOIMER, N.; PRESSLICH, O.; GRUNBERGER, J. (1991). Combined naloxone/methadone preparations for opiates substitution therapy. **Journal of Substance Abuse Treatment**. 8(3):157-60.

- [23] MADDUX, J.; INGRAM, J.; DESMOND, D. (1995). Reliability of two brief questionnaires for drug abuse treatment evaluation. **American Journal of Drug and Alcohol Abuse**. 21(2):209-21.
- [24] O'BRIEN, C. (1996). Drug addiction and drug abuse. In Gilman AG, Goodman LS, Rail TW, Narad F (eds), **The Pharmacological basis of therapeutics**. 9th Edition. Mc Graw Hill.
- [25] PAJUSCO, B.; CHIAMULERA, C.; QUAGLIO, G.; MORO, L.; CASARI, R.; AMEN, G.; FACCINI, M.; LUGOBONI, F. (2012). Tobacco addiction and smoking status in heroin addicts under methadone vs. buprenorphine therapy. **Int J Environ Res Public Health**. 9(3):932-42.
- [26] PLATER, C.; VAREN BUT, M.; DAITER, J.; WORSTER, A. (2012). The value of clinical case management in a methadone maintenance treatment program. **Am J Drug Alcohol Abuse**. 2012 Jan.; 38(1):70-2.
- [27] PREMILA, J.; AZRIANI, A.; ZAHIRUDDIN, W.; MOHD, M.; NOOR, A. (2012). **The Effectiveness of Methadone Maintenance Therapy Among Opiate-Dependants Registered with Hospital Raja Perempuan Zainab II**. Kota Bharu, Kelantan.
- [28] PISZCZOR, J.; WEDDDINGTON, W. (1997). Treatment of opioid dependency. In Miller NS, Gold AM, Smith DE: (eds) **Manual of Therapeutics for Addictions: Wiley-liss**. 111-21.
- [29] POTTER, J.; MARINO, E.; HILLHOUSE, M.; NIELSEN, S.; WIEST, K.; CANAMAR, C.; MARTIN, J.; BAKER, R. (2013). Buprenorphine/Naloxone and Methadone Maintenance Treatment Outcomes for Opioid Analgesic, Heroin, and Combined Users: Findings From Starting Treatment With Agonist Replacement Therapies. **J Stud Alcohol Drugs**. 74(4):605-13.
- [30] REISENE, T. (1996). **Opioid analgesic and antagonists**. In Gilman AG, Goodman LS, Rail TW, Narad F (eds) **The Pharmacological Basis of Therapeutics** 9th Edition. Mc Graw Hill.
- [31] ROSEN BACH, A.; HUNOT, V. (1995). The introduction of a Methadone prescribing program to a drug-free treatment service: implications for harm reduction. **Addiction**. 90(6):815-21.
- [32] RHOADES, H.; CRESO, D.; ELK, R.; SCHMITZ, J.; GRABOWSKI, J. (1998). Retention, HIV risk, and illicit drug use during treatment: methadone dose and visit frequency. **American Journal of Public Health**. 88(1):34-9.
- [33] SAXON, A.; CALSYN, D.; KIVLAHAN, D.; ROSZEL, D. (1993). Outcome of contingency contracting for illicit drug use in a methadone maintenance program. **Drug and Alcohol Dependence**. 31(3):205-14.
- [34] SOMAINI, L.; SARACINO, M.; MARCHESELLI, C.; ZANCHINI, S.; GERRA, G.; RAGGI, M. (2011). Combined liquid chromatography-coulometric detection and microextraction by packed sorbent for the plasma analysis of long acting opioids in heroin addicted patients. **Anual Chim Acta** 34(2): 124-135.
- [35] SCHWARTZ, R.; GRZYCZYNSKI, J.; O'GRADY, K.; SHARFSTEIN, J.; WARREN, G.; OLSEN, Y.; MITCHELL, S.; JAFFE, J. (2013). Opioid agonist treatments and heroin overdose deaths in Baltimore, Maryland, 1995-2009. **Am J Public Health**. 103(5):917-22.
- [36] SCHWARTZ, R.; KELLY, S.; O'GRADY, K.; GANDHI, D.; JAFFE, J. (2012). Randomized trial of standard methadone treatment compared to initiating methadone without counseling: 12-month findings. **Addiction**. 107(5):943-52.
- [37] SHAFFER, H.; LA SALVIA, T. (1992). Patterns of substance use among methadone maintenance patients. Indicators of outcome. **Journal of Substance Abuse Treatment**. 9(2):143-7.
- [38] STINE, S.; KOSTEN, T. (1994). Reduction of opiate withdrawal-like symptoms by cocaine abuse during methadone and buprenorphine maintenance. **American Journal of Drug and Alcohol Abuse**. 20(4):445-58.
- [39] STITZER, M.; MCCAUL, M.; BIGELOW, G.; LIEBSON, I. (1999). Chronic Opiate use during methadone detoxification: effects of a drug increase treatment. **Drug and Alcohol Dependence**. 14(1):37-44.
- [40] STRAIN, E.; STITZER, M.; LIEBSON, I.; BIGELOW, E. (1993). Dose-response effects of methadone in the treatment of opioid dependence. **Annals of Internal Medicine**. 119:23-27.
- [41] STRAIN, E.; STITZER, M.; LIEBSON, I.; BIGELOW, E. (1993). Methadone dose and treatment outcome. **Drug and Alcohol Dependence**. 33(2):105-17.
- [42] STRAIN, E.; STITZER, M.; LIEBSON, I.; BIGELOW, E. (1993). Dose-response effects of methadone in a treatment of opioid dependence. **Annals of Internal Medicine**. 119(1): 23-7. *Malays J Med Sci*. 19(4):17-22.
- [43] VERACHAI, V.; DECHONGKIT, S.; PATARAKORN, A.; LUKANAPICHONCHUT, L (1998). Methadone maintenance: results of treatment in heroin addict at Thanyarak hospital (1990-1996). **Journal of Medical Association of Thailand**. 81(12):947-52.
- [44] YIN, L.; LI, Z.; PANG, L.; ZHU, C.; WANG, S.; ZHANG, L.; TANG, W.; DAI, J. (2012). Effects of methadone maintenance treatment on working memory in male heroin dependent patients. **Zhonghua Yi Xue Za Zhi**. 21.; 92(7):464-7.
- [45] ZARGHAMI, M.; MASOUM, B.; SHIRAN, M. (2012). Tramadol versus methadone for treatment of opiate withdrawal: a double-blind, randomized, clinical trial. **J Addict Dis**. 31(2):112-7.
- [46] ZAPATA, M.; GIRALDO, L. (2012). Methadone substitution treatment for heroin addiction: a program assessment in Colombia. **Adicciones**. 24(1):69-75.
- [47] WAAL, H.; BLIX, O.; KROOK, A.; OLSEN, H. (1999). Methadone used in the treatment of opioid dependence. **Tidsskr Nor Laegeforen**. 119(2):237-41.