

---

---

# Efectividad de los programas de mantenimiento con metadona

**JUAN JOSÉ FERNÁNDEZ MIRANDA**

Responsable de la Unidad de Tratamiento de Toxicomanías.  
Servicio de Psiquiatría y Salud Mental. Área III.  
Servicio de Salud del Principado de Asturias (SESPA)

Enviar correspondencia a: Juan José Fernández Miranda. Unidad de Tratamiento de Toxicomanías. C/ Llano Ponte 49 bajo.  
33400-Avilés (Asturias). Tfno: 985510620 · Fax: 985542992 · E-mail: miranvilla@telefonica.net

---

---

## RESUMEN

Los programas de mantenimiento con metadona (PMMs) tuvieron gran expansión tras la aparición del SIDA y han sido el tratamiento de la dependencia de opiáceos más evaluado, acumulándose muchos conocimientos sobre su efectividad. Aunque pocos estudios son controlados, otros muchos observacionales coinciden en mostrar su éxito en relación a la elevada capacidad de retención en tratamiento, la disminución del consumo de drogas, de las prácticas de riesgo en su uso, de la comorbilidad (VIH, hepatitis víricas), de la mortalidad y de la criminalidad asociadas, y la mejora en el empleo y de la calidad de vida del adicto. Dosis de metadona por encima de 80 mg/día y una amplia y accesible oferta asistencial con apoyos psicosociales se relacionan con mayor retención y disminución del uso de drogas, mientras que la comorbilidad psiquiátrica y la codependencia de sustancias (cocaína, benzodiacepinas) ensombrecen el pronóstico. En nuestro país, a pesar de su implantación durante los años 90, las evaluaciones sobre resultados de PMMs son en general parciales.

Se concluye en esta revisión que los PMMs han demostrado ser un recurso válido para muchos adictos, tanto reduciendo daños asociados al consumo de drogas como, a menudo, constituyendo una auténtica estrategia terapéutica para la reinserción social y la abstinencia. Por tanto, deberán continuar teniendo un lugar destacado en el abordaje de la dependencia de opioides. Y habrán de concretarse variables pronósticas, oferta asistencial específica y su coste-efectividad.

**Palabras clave:** *revisión, mantenimiento con metadona, evaluación, efectividad, abuso de drogas, SIDA.*

## ABSTRACT

Methadone maintenance treatments (MMTs) have got a wide spread after AIDS epidemic and are the most evaluated opiate dependence treatment, and the knowledge about their effectiveness is high. Although most of them are observational ones and very few have controlled design, MMTs effectiveness studies show they success in getting high treatment retention, in decreasing drug use, risk behaviours, comorbidity (HIV, viral hepatitis), mortality and criminality related, and in increasing employment rates and addicts quality of life. Methadone doses over 80 mg/day and a wide and accessible psychosocial support are linked with higher treatment retention and with decreasing in drug consumption. Psychiatric comorbidity and other substances co-dependence (cocaine, benzodiacepinas) worsens the prognosis. In our country, although the high MMTs expansion along '90s, evaluation studies are partials.

As a conclusion of this review, it is highlighted that MMTs have showed to be really useful to addicts, not only reducing drug use harms but also being a true therapeutic strategy for social reintegration and abstinence. That is why they will have in the future a main role in opiate dependence treatment. And it will be necessary to know prognostic variables, support services needed and their cost-effectiveness.

**Key words:** *review, methadone maintenance, evaluation, effectiveness, drug abuse, AIDS.*

## **CRITERIOS DE EVALUACIÓN DE LOS PMM. CALIDAD METODOLÓGICA DE LOS ESTUDIOS.**

Los tratamientos de mantenimiento con metadona (PMM), a pesar de su expansión en todo el mundo, han sido objeto de controversia desde su introducción en el tratamiento de los adictos a opiáceos a mediados de los 60 en EE.UU. Esto se ha debido más a las diversas concepciones de la drogodependencia en estas décadas, y a las políticas de drogas consecuentes, que a las evaluaciones clínicas. Sin embargo, se han mostrado capaces de conseguir objetivos diversos y compatibles entre sí, desde la superación de la dependencia de opiáceos, incluida la propia metadona, hasta la prevención de morbi-mortalidad, pasando por la mejora de la calidad de vida del drogodependiente.

Con la aparición del SIDA, estos programas experimentaron una franca expansión, más como un método para reducir la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) entre los adictos a drogas por vía parenteral, que como resultado de la reevaluación de su eficacia en el tratamiento de la dependencia de opiáceos. En España, la normativa de 1990 que reguló los tratamientos de drogodependientes con opiáceos flexibilizó los criterios de inclusión y amplió el número de sustitutivos que podían ser empleados. La de 1996 profundizó más en esta línea. Esto era lógico, al ser el uso de drogas por vía parenteral la práctica de riesgo más frecuente en los casos de SIDA notificados.

Probablemente por las numerosas críticas recibidas, los PMMs han sido la modalidad de tratamiento de la dependencia de opiáceos más evaluada, con lo que a lo largo de estas tres décadas se han acumulado muchos conocimientos sobre su efectividad, a pesar de lo cual siguen existiendo prejuicios no solo entre la población general si no entre gran parte de la comunidad sanitaria. Cabe destacar que en nuestro país, a pesar de su enorme implantación durante los años 90, las evaluaciones sobre sus resultados son relativamente escasas y, sobre todo, parciales.

En general, los parámetros de medida de resultados de los tratamientos de la dependencia de heroína se pueden dividir en: "primarios" (retención en tratamiento, mortalidad, urinoanálisis positivos para heroína, criminalidad) y "secundarios" (uso de otras drogas, salud física y salud mental, empleo). En los últimos tiempos se está haciendo hincapié en la medida de la calidad de vida. Las dificultades para la evaluación de los tratamientos para la dependencia de sustancias se incrementan en los programas con sustitutivos opiáceos, pues la filosofía que los sustentó, los objetivos y el diseño de los mismos variaron durante los años 80 y 90 de un país a otro<sup>1,2</sup>, y en el nuestro de una Comunidad Autónoma a otra<sup>3</sup>, de forma llamativa.

Otro de los grandes problemas para la evaluación ha sido la escasez de ensayos clínicos aleatorizados. Los motivos éticos para ello son evidentes, pero también impiden una rotunda clarificación de la efectividad de los PMMs. En concreto, poco más de media docena de los estudios evaluativos sobre PMMs son aleatorizados, y apenas dos cumplen condiciones de ensayo clínico, al comparar con desintoxicados de metadona y con lista de espera<sup>4,5</sup>. También son frecuentes las dificultades respecto a la representatividad de la muestra, la separación clínico-investigador, la falta de controles de orina de otras sustancias aparte los opiáceos, etc.<sup>6</sup>.

No obstante, los numerosos estudios observacionales realizados sobre estos tratamientos, aunque metodológicamente menos rigurosos, pueden dar una muy apreciable idea sobre su eficacia. Todos ellos suelen tener un cierto grado de control interno, y sus resultados son consistentes con los hallados en los estudios más rigurosos, en la línea de que los tratamientos con sustitutivos son más efectivos para los adictos a heroína que otros abordajes sin mantenimiento opiáceo<sup>6</sup>, tanto en lo que respecta a la disminución del consumo de heroína y otras drogas, y la paralela de complicaciones médicas, como a las mejoras en la inserción social.

Dada la imposibilidad de desarrollar estudios utilizando placebo, parece necesario rea-

lizar mas estudios observacionales para concretar la incidencia de los PMMs en la reducción de la mortalidad y de la criminalidad; para conocer el estado físico y psicológico de los pacientes; y también para determinar la relación entre dosis y resultados mas finamente, así como la incidencia de diversos soportes psicosociales en la efectividad.

## ESTUDIOS SOBRE LA EFECTIVIDAD DE LOS PMMS

Han sido varios los estudios evaluativos amplios y multicéntricos sobre tratamientos de sustitución fuera de nuestro país. Arif y Westermeyer<sup>1</sup>, concluyen que están poco optimizados y que persiste la confusión respecto a objetivos y métodos. Ball y Ross<sup>7</sup> y D'anno y Vaughn<sup>8</sup>, en EE.UU., encuentran escasa efectividad en aquellos programas que utilizan dosis bajas y pobre soporte asistencial. Ward et al.<sup>2</sup> concluyen que son efectivos si se ofrecen dosis elevadas y atención integral. En definitiva, la mayoría de las investigaciones destacan la efectividad de los PMM, y que ésta es mayor en tanto en cuanto los programas se acerquen al diseño original de Dole y Nyswander<sup>9</sup>.

La mayoría de estos estudios coinciden en la efectividad de los PMM, adjudicándoles evidente éxito en: capacidad de retención en tratamiento, disminución del consumo de drogas ilegales, de las prácticas de riesgo en su uso, de la comorbilidad (VIH, hepatitis víricas), de la mortalidad y de la criminalidad asociada, y aumento en general de la calidad de vida del adicto<sup>10</sup>. En un estudio con metodología de metaanálisis<sup>11</sup>, que revisaba más de 40 estudios en EE.UU. de evaluación de diversos resultados de PMM (uso de drogas, riesgo de infección de VIH, conductas criminales) se concluye que la efectividad de estos programas es evidente. La revisión realizada por la Cochrane<sup>6</sup>, también con la misma metodología, es concluyente: los PMMs son efectivos en el tratamiento de la dependencia de heroína, y retienen a los pacientes y disminuyen

el uso de heroína en mayor medida que los tratamientos que no utilizan mantenimiento opioide. También señala que no han demostrado mayor reducción en la criminalidad que en esos otros tratamientos.

### 1. Retención.

La adherencia al tratamiento observada en los PMM ha sido siempre muy elevada, siendo éste uno de los resultados más valorados de los mismos, sobre todo si la comparamos con la lograda con otras modalidades terapéuticas. Diversos estudios describen retenciones de entre el 42% y el 83% a los seis meses<sup>12</sup>, del 48% al 74,5% al año<sup>7,13,14,15</sup>, del 26,6 al 72% a los dos o tres años<sup>16,17,18</sup>. Respecto a nuestro país, en Barcelona, Torrens et al.<sup>19</sup> describen una retención del 72% a los dos años, y en Asturias, Fdez. Miranda et al.<sup>20</sup> del 46,2% a los seis años.

No debe olvidarse la gran importancia de la permanencia en tratamiento para la evolución posterior del adicto<sup>14,21</sup>, planteándose como mínimo dos años en los PMM<sup>22</sup>. De hecho, la desintoxicación de metadona previa suele conllevar recaídas en la mayoría de los casos, según muestra la revisión de Milby<sup>23</sup> al respecto sobre 14 estudios (67% recaídos antes del año de acabar el PMM, pacientes estabilizados) y el estudio de Zanis et al.<sup>24</sup>.

### 2. Consumo de drogas

La disminución o abandono del uso de opiáceos ilegales en los PMM ha sido constatado por numerosos autores. Respecto al consumo de cocaína también gran número de estudios señalan su disminución. No hay tanto consenso respecto al consumo de benzodiazepinas, siendo los estudios al respecto menos numerosos.

A los tres meses de tratamiento sólo el 5,9% de los pacientes en PMM consume regularmente heroína y el 9,4% cocaína según Hubbard et al.<sup>21</sup>. Magura et al.<sup>25</sup> señalan una disminución del consumo de cocaína del 84% al 66% al año. Un informe realizado para el Congreso Norteamericano<sup>12</sup>, encuentra que a los seis meses de iniciado el tratamiento el

consumo de heroína oscila entre el 1% y el 47% y el de cocaína entre el 3% y el 40%. Yancovitz et al.<sup>5</sup> evidencian la disminución del consumo de opiáceos ilegales al mes, entre los sujetos mantenidos con metadona, al 29%, no observando cambios en los consumos de cocaína. Chaison<sup>26</sup> halla una disminución del 94% en el consumo de heroína y del 64% de cocaína. En Nueva York, Appel et al.<sup>27</sup> encuentran que en los usuarios de PMM durante más de 10 años, más del 60% da negativos en los urinoanálisis de drogas ilegales los 6 últimos meses, y solo el 5,5% tiene problemas con el alcohol. Fernández Miranda et al.<sup>28</sup> muestran una reducción en el uso de heroína del 88% a los seis años de estar en un PMM, además de bajar el 50% el de cocaína, con cambios menos notables en el de benzodiazepinas.

Gronbladh y Gunne<sup>29</sup> señalan el abandono del consumo de heroína en el 75% de los casos. Ball y Ross<sup>7</sup> muestran a los seis meses de tratamiento un 77% de pacientes abstinentes a heroína, que se eleva al 92% a los 4,5 años del mismo; la cocaína es consumida por el 28% a los seis meses (17% en los que están 4,5 años o más); el uso de tranquilizantes varía menos (del 22% a los seis meses al 17% a los 4,5 años). Por tanto, los PMM, y refutando algunas críticas recibidas al respecto<sup>26</sup>, no parecen favorecer el consumo de cocaína, sino su disminución.

Las benzodiazepinas son frecuentemente utilizadas por los heroínómanos en los PMM<sup>30</sup>. No obstante, no hay evidencias de que su consumo se incremente en éstos<sup>31,32</sup>. Al contrario, varios estudios apuntan hacia su reducción<sup>7,33</sup>.

Respecto al alcohol, varias investigaciones señalan un 15-40% de problemas de abuso de alcohol entre pacientes en PMM<sup>7,34,35</sup>. McGlothlin y Anglin<sup>36</sup> hallan que se produce un incremento entre 1,5-3 veces en comparación con el periodo previo al comienzo en el programa. Otros estudios rebaten estos datos: Ball y Ross<sup>7</sup> muestran que tras finalizar los tratamientos para su dependencia de heroína, los adictos incrementan el consumo de alcohol el año siguiente al alta; Fairbank

et al.<sup>34</sup> y Fernández Miranda et al.<sup>28</sup> destacan que tras varios años en PMM el consumo de alcohol decrece. Hubbard et al.<sup>21</sup> señalan que el abuso de alcohol es una variable no relacionada con el hecho de estar o no en PMM.

### 3. Morbi-mortalidad

La reducción del riesgo de infección por el VIH en adictos en PMM, relacionada con la disminución del uso de drogas por vía intravenosa y de las prácticas de riesgo que suponen dicho uso ha sido constatada por numerosos autores a finales de los años 80 y principios de los 90<sup>5,7,37,38</sup>. Sin embargo, no todos los estudios encuentran resultados tan positivos, describiendo algunos el uso de la vía parenteral para el consumo de cocaína<sup>26,37</sup>.

También los estudios sobre las seroconversiones entre pacientes en PMM son bastante unánimes a la hora de describirlas como bajas. Metzger et al.<sup>39</sup> encuentran una tasa de seroconversión del 3,5% para los adictos en PMM frente a un 22% de los no tratados. Vranizan et al.<sup>40</sup> encuentran una tasa de seroconversión del 1,9% en heroínómanos en PMM, refiriendo como altamente protector el hecho de permanecer durante un año o más en el programa. Los estudios con "grupo control" son muy escasos<sup>5,39</sup>, pero refrendan el papel de los PMM como contenedores de la expansión de la infección por VIH.

En lo que se refiere a la mortalidad, ésta es mucho más elevada entre los adictos que no están en tratamiento. Antes de la epidemia del SIDA, las muertes de heroínómanos fuera de tratamiento sobre los que seguían consumiendo en él era de más del doble. Tras la epidemia, en los seguimientos post tratamiento llegó en algunos momentos a más de 51 veces superior<sup>27</sup>. Aunque el SIDA ha sido, con diferencia, la causa de muerte más habitual en los PMMs desde los años 80, incrementándose hasta un pico en 1995 y posteriormente ir decreciendo, otras causas como las derivadas de problemas hepáticos por abuso de alcohol o hepatitis C persisten<sup>41</sup>.

Gronbladh et al.<sup>33</sup> revelan cómo la tasa de mortalidad es ocho veces mayor entre sujetos sin tratamiento que en los usuarios de PMM. Caplehorn et al.<sup>42a</sup> muestran que los pacientes que continuaban en tratamiento con metadona tenían un tercio menos de posibilidades de fallecer que los que lo habían abandonado. Segest et al.<sup>43</sup> reportan un 3,3% de mortalidad entre 169 adictos seguidos ocho años, disminuyendo ésta en función del tiempo en PMM.

No obstante, aunque en varios países se ha detectado metadona en muertes relacionadas con drogas, se ha puesto de manifiesto<sup>42b</sup> que es más probable que la muerte esté relacionada con el consumo de metadona ilegal, y no de metadona bajo prescripción en un centro de tratamiento, aún cuando el riesgo es mayor durante las fases iniciales del tratamiento<sup>44</sup>.

Para ilustrar la posible relación entre la administración de metadona y sobredosis podemos observar las tendencias inversas entre el incremento en el número de sujetos incorporados a programas de metadona y las notificaciones de mortalidad por reacción aguda notificadas en nuestro país: El año 1991 supone el techo de la mortalidad que desde entonces desciende de forma continuada mientras por el contrario es en esas fechas cuando la incorporación de adictos a los programas de tratamiento con derivados opiáceos se incrementa de forma sostenida hasta la actualidad.

#### 4. Empleo y criminalidad.

La mejora en la situación laboral tras el ingreso en un PMM ha sido señalada por diversos autores<sup>13,16</sup>, con porcentajes de pacientes laboralmente activos de alrededor del 50%. La permanencia en el PMM va en paralelo al porcentaje creciente de pacientes empleados<sup>27</sup>. Otros autores<sup>43</sup> no encuentran diferencias tras la incorporación a un PMM.

La disminución de la criminalidad asociada al consumo de drogas ha estado siempre relacionada con la permanencia en PMM. Así, Ball y Ross<sup>7</sup> observan un 79% de reducción

anual de actos criminales en comparación con el año previo al inicio de tratamiento. Lehman et al.<sup>13</sup> muestran que al año de comenzar en el PMM el 89% de los pacientes no tiene causas penales frente al 58% inicial. También el número de días con actividades criminales (de 96-131 a 24-70) y de días en prisión (14% al 3%) desciende notablemente en los sujetos en PMM, según Mcglathlin y Anglin<sup>36</sup>. A medida que se permanece en el programa, descienden los arrestos y días en prisión<sup>27</sup>. Barcia et al.<sup>45</sup>, corroboran esta tendencia en nuestro país.

#### 5. Calidad de vida.

Las evaluaciones de PMM se han centrado en medir variables "duras" (consumo de drogas, morbi-mortalidad, criminalidad, empleo, etc.), pero no se han detenido apenas a conocer el nivel de calidad de vida obtenido por los pacientes con el tratamiento. Aunque el término "calidad de vida" es cuestionado y de difícil precisión, parece ineludible medir este parámetro, que se cita como objetivo final de los tratamientos con sustitutivos<sup>22,46</sup>. En este sentido, su valoración está siendo utilizada de forma relativamente creciente debido al reconocimiento de la importancia de la satisfacción de los pacientes y de cómo perciben el tratamiento, más allá de lo que la "normalidad clínica" pueda decir al respecto<sup>46,47</sup>.

Las investigaciones sobre calidad de vida en adictos fuera<sup>48,49,50,51</sup> y dentro de nuestro país<sup>52,53,54,55,56</sup>, muestran una mejora notable de la misma tras un tiempo en tratamiento, aunque es llamativo su escaso número. Así, un estudio australiano muestra como los adictos al iniciar tratamiento con metadona tienen una mucho peor calidad de vida que la población general y es similar a la de grupos con enfermedades crónicas graves (somáticas y psiquiátricas)<sup>48,53</sup>. Mas cerca, en Barcelona, se confirma una notable mejoría de la calidad de vida al año de estar en un programa de metadona, aunque sigue siendo peor que la de la población general de esa ciudad<sup>52,55</sup>. En Asturias<sup>53</sup>, los pacientes mostraron una calidad de vida moderada a los 4 años de tratamiento, peor en los dominios "psicológi-

cos" que en los "físicos". Progresivamente, en nuestro país se han realizado cada vez mas estudios que, en general, corroboran los foráneos, mayoritariamente anglosajones, en cuanto a la mejoría de la calidad de vida tras el

tratamiento, siendo esta mala al inicio, especialmente en las áreas mas psicológicas.

En la tabla 1 se resumen las características y los hallazgos de los estudios sobre aspectos de la efectividad de los PMMs comentados.

**Tabla 1: Estudios de efectividad de programas de mantenimiento con metadona**

OBJETIVOS	AUTORES	AÑO	LUGAR	N	T' SEGM.	RESULTADOS
RETENCION	USAGAO	1990	EEUU	10000	6 m	42-83%
	Ball y Ross	1991	EEUU	633	54 m	63,4%
	Lehman et al.	1993	Canadá	51	12 m	67%
	Caplehorn et al.	1993	Australia	307	24 m	60%
	Bale et al.	1980	EEUU	94	12 m	74,5%
	McGowan et al.	1996	EEUU	674	24 m	48%
	Maddux et al.	1994	EEUU	152	12 m	54%
	Grella et al.	1997	EEUU	500	36 m	26,6%
	Magura et al.	1998	EEUU	1206	36 m	38,2%
	Torrens et al.	1996	España	370	24 m	72%
Fdez. Miranda et al.	2001	España	132	72 m	46,2%	
USO DROGAS ILEGALES DURANTE TTO	Hubbard et al.	1984	EEUU	1112	3 m	5,9% uso h y 9,4% c
	Magura et al.	1984	EEUU	229	12 m	66% uso c
	USAGAO	1991	EEUU	10000	6 m	depende dosis M
	Kolar et a	1990	EEUU	2414	n. c.	5,9-33% uso c
	Yancovitz et al.	1990	EEUU	75	1 m	29% uso h
	Chaison	1989	EEUU	213	12 m	6% uso h y 36% c
	Gronbladh y Gunne	1989	Suecia	34	24 m	25% uso h
	Ball y Ross	1991	EEUU	633	54 m	8% uso h y 17% c
	D'Annunzio y Vaughm	1992	EEUU	587	21±10	depende dosis M
	Darke et al.	1992	Australia	222	7 ±24	= uso BZ
	Swensen	1993	Australia	154	18 m	= uso BZ
	Ball y Ross	1991	EEUU	633	54 m	↓ uso BZ
Appel et al.	2001	EEUU	560	120 m	>60% abstinente drogas	
Fdez. Miranda et al.	2001	España	132	72 m	↓ uso h ( %) y c	
ABUSO ALCOHOL	Hubbard et al.	1984	EEUU	1112	3 m	No cambia
	Ball y Ross	1991	EEUU	633	54 m	15%
	McGlothlin y Anglin	1981	EEUU	347	72 m	↑ 2,5 veces
	Chatham et al.	1995	EEUU	863	18±4 m	↑ retención
	Apple et al.	2001	EEUU	560	120 m	↓ al. 5,5%
MORBILIDAD	Ball y Ross	1991	EEUU	633	54 m	↓ prácticas riesgo
	Chaison	1989	EEUU	213	n. c.	↑ prácticas riesgo
	Kolar et al.	1990	EEUU	2414	n. c.	↑ prácticas riesgo
	Yancovitz et al.	1991	EEUU	75	1 m	↓ prácticas riesgo
	Weber et al.	1990	R Unido	112	36 m	VIH seroconv. 9 de 89
	Metzger et al.	1993	EEUU	227	18 m	VIH seroconv.=3,5%
MORTALIDAD	Gronbladh et al.	1990	Suecia	34	24 m	↑ 8 veces si no PMM
	Segest et al.	1990	EEUU	213	96 m	3,3%
	Caplehorn et al.	1993	Australia	307	24 m	↓ 3 veces si PMM
CRIMINALIDAD	McGlothlin y Anglin	1981	EEUU	347	72 m	↓ prisión 14% al 3%
	Barcia et al.	1991	España	63	18 m	↓ delitos 76,2 al 17,5%
	Ball y Ross	1991	EEUU	633	54 m	↓ 79% anual crímenes
	Lehman et al.	1993	Canadá	51	12 m	↓ 42% al 11% juicios

OBJETIVOS	AUTORES	AÑO	LUGAR	N	T' SEGM.	RESULTADOS
EMPLEO	Segest et al.	1990	EEUU	213	96 m	No hay diferencia
	Lehman et al.	1993	Canadá	51	12 m	52% activos
	Maddux et al.	1994	EEUU	152	12 m	49,1% activos
	Appel et al.	2001	EEUU	560	120 m	↑ cuanto + tiempo en tto
CALIDAD VIDA	Torrens et al.	1993	España	370	12 m	↑
	Aiken et al.	1994	EEUU	486	2 m	↑
	Giddey et al.	1995	Suiza	118	n. c.	↑
	Fdez Miranda et al.	1999	España	132	72 m	↑
	Iraurgi et al.	1999	España	100	6 m	↑

n.c.= no consta; h=heroína; c=cocaína; M=metadona; BZ=benzodicepinas; SEGM=seguimiento; tto.=tratamiento; seroconv=seroconversión; m=meses

### 6. Coste –efectividad

Los PMMs no solo han demostrado su efectividad, sino también que esta se consigue con costes mas que razonables. El coste de un tratamiento y su efecto en los resultados del mismo se usa para calcular el ratio de incremento del coste-efectividad, y determinar así los cambios a adoptar. En general los escasos estudios sobre el coste-efectividad de los PMMs se centran en aspectos como los beneficios directos para la salud (la mayoría específicamente de prevención de VIH/SIDA), los servicios psicosociales complementarios necesarios, la dosis apropiada de metadona, la duración optima del tratamiento y la mejora en la calidad de vida, y propugnan el medir los años de vida ajustados a calidad<sup>58</sup>.

Los estudios de coste efectividad de PMMs<sup>59,60,61,62</sup> son coincidentes en señalarlos como mas coste-eficaces que muchos otros tratamientos médicos y desde luego mas que otras alternativas terapéuticas a la dependencia de heroína<sup>63,64</sup>. Las mejoras en las intervenciones psicosociales, aún aumentando el gasto inicial, resultan costeefficaces<sup>62</sup>, y no solo los PMMs de bajo nivel de prestaciones<sup>65</sup>. También se ha comprobado que los tratamientos prolongados son mas costeefficaces que aquellos que intentan objetivos en tiempos limitados<sup>59,60</sup>. No obstante, están por determinar que concretos apoyos a los pacientes en PMM tienen mejor relación entre coste y efectividad. En cuanto a los reforzamientos (contingentes) para lograr el abandono del uso de drogas, aunque eficaces, no han demostrado ser costeefficaces<sup>64</sup>.

## VARIABLES RELACIONADAS CON LA EFECTIVIDAD DEL TRATAMIENTO

### 1. Variables relativas al sujeto

Las características del sujeto que pudiesen predecir el resultado del tratamiento de la drogodependencia han sido investigadas sin que existan conclusiones relevantes al respecto salvo la de que son menos importantes que las características de los tratamientos. Magura et al.<sup>18</sup> encontraron que los antecedentes criminales implicaban peores resultados. Kosten et al.<sup>66</sup>, sin embargo, reportan que son los que tienen ingresos legales (trabajo, ayuda social o de la familia, etc.) los de peor pronóstico. La gravedad de la adicción no es un predictor importante para Mclellan et al.<sup>67</sup>, pero sí para Kosten et al.<sup>66</sup> y Magura et al.<sup>18</sup>. Para otros autores, serían los problemas psiquiátricos, especialmente las depresiones, los que harían el pronóstico más sombrío<sup>1766, 68, 69</sup>.

Yancovitz et al.<sup>5</sup> apuntan como factor predictivo de uso de heroína y cocaína durante el tratamiento el consumo previo de cocaína, al igual que, en nuestro país, Fernández Miranda et al.<sup>28</sup>. Sin embargo, Dunteman et al.<sup>70</sup> encuentran que el uso de cocaína durante el tratamiento está relacionado con el consumo de heroína durante el mismo, y no con su uso previo. Tschan y Tueller<sup>71</sup> encuentran relación entre deterioro somático y consumo de drogas, al igual que Fernández Miranda et al.<sup>28</sup>, además de dosis mayores de metadona y mayor probabilidad de ser expulsados entre

los más deteriorados. Grella et al.<sup>17</sup> muestran que aquellos que son VIH positivos tienen más probabilidades de abandonar el tratamiento, al contrario que Fernández Miranda et al.<sup>28</sup>.

Varios autores se han referido a la importancia de los trastornos psiquiátricos en la evolución del tratamiento, que en general entorpecen la mejoría<sup>17,25,66,69</sup>, aunque Friedman y Glickman<sup>72</sup> muestran que son los pacientes con patología psiquiátrica los de mejor evolución. La alta prevalencia de trastornos afectivos o de personalidad<sup>73,74,75</sup> en pacientes adictos es un hecho ampliamente constatado. No obstante, parece que mejoran notablemente al estabilizarse en el PMM<sup>25,66,69</sup>.

Aún estando el debate abierto, las variables relativas al sujeto que ofrecen mayor consenso son la existencia de psicopatología asociada y el consumo previo de cocaína, que se relacionan con una peor evolución. No obstante, autores como Maddux et al.<sup>16</sup> no encuentran ninguna variable pretratamiento predictiva.

## 2. Variables relativas al tratamiento

Al contrario que las variables relativas al sujeto, existe un amplio consenso entre los investigadores en señalar que las características del tratamiento tienen una importante incidencia en la efectividad del mismo, siendo la dosis de metadona la más ampliamente estudiada. En general, los factores que se correlacionan mejor con resultados satisfactorios son:

### 2.1. Dosificación adecuada.

Se aboga por una individualización de la dosis, situándose en general el intervalo efectivo de mantenimiento entre 60 y 120 mg.<sup>22</sup>. No obstante, algunos estudios postulan dosis entre 150 y hasta 700mg/día para obtener niveles séricos adecuados en determinados pacientes<sup>76</sup>. En realidad, la equivalencia entre dosis y niveles séricos aún está por determinar<sup>76,77</sup>, y depende al parecer de interacciones con drogas ilegales y fármacos así como del estado físico VHC, VHB, VIH)<sup>78</sup> por lo que

no existe dosis "máxima," en especial si se consideran las diferentes isoformas de los citocromos en la metabolización hepática de la metadona.

Numerosos estudios muestran cómo dosis bajas se relacionan con abandono del tratamiento y consumo de drogas, achacando a las diferentes políticas sobre drogas y no a razones de pura evaluación científica de los resultados, semejantes situaciones de ineficacia terapéutica. Así, centrándonos en la valoración de la retención, Ball y Ross<sup>7</sup> refieren que dosis menores de 30 mg. aumentan el riesgo de abandono. Strain et al.<sup>79</sup> encuentran diferentes retenciones en tratamiento con metadona dependiendo de la dosis, y y Fernández Miranda et al.<sup>20</sup> hallan menor retención con dosis por debajo de 60 mg..

El estudio de Batten et al.<sup>80</sup> relaciona dosis insuficientes con menor efectividad del tratamiento, así como los de Ball y Ross<sup>7</sup>, D'ahunno y Vaughn<sup>8</sup>, Caplehorn et al.<sup>42a</sup> y Strain et al.<sup>79</sup>. Maxwell y Shinderman<sup>76</sup> concluyen que dosis mayores de 100 mg. son necesarias para prevenir el uso de heroína, estabilizar los síntomas psiquiátricos y disminuir el abuso de alcohol y benzodiacepinas. Sin embargo, Maddux et al.<sup>81</sup> apenas encuentran diferencias entre pacientes con dosis superiores o inferiores a 50 mg, siendo la permanencia en tratamiento más de tres años la que se relaciona con un marcado descenso de consumos.

### 2.2. Tiempo en tratamiento (retención) de varios años.

La adherencia al tratamiento es una de las características de los PMM. Es necesaria la permanencia en los mismos un tiempo suficiente para conseguir mejoras relevantes en la vida del adicto<sup>2,722</sup>. La mayoría de los autores se inclinan por periodos de tratamiento prolongados. Las comparaciones de PMMs de larga duración con otros de tiempo limitado muestran como estos últimos facilitan las recaídas tras el alta<sup>82</sup>, e incluso la mortalidad<sup>83</sup> en los pacientes dados de alta terapéutica. Appel et al.<sup>27</sup> señalan como la permanencia de 10 años en PMM consigue mejores

resultados que otras mas cortas (menos de 5 años).

Entre los factores que aumentan la retención destacan la accesibilidad al centro y a su personal, horario amplio e interferencia mínima en las actividades cotidianas del paciente, facilitando las tomas en casa<sup>1,2,22</sup>.

### 2.3. Oferta asistencial amplia.

Los PMM con una orientación terapéutica integral deben dar respuesta global a las necesidades del usuario, y disponer por tanto

de servicios propios o circuitos de derivación ágiles, con abordaje de las conductas adictivas, control de las patologías orgánicas y psiquiátricas asociadas y de las carencias sociales<sup>1,8,22</sup>. Así, el consumo de heroína no sólo se relaciona con el factor dosis, sino con la calidad en general de los servicios ofertados por el PMM, como señalan, McLellan et al.<sup>67</sup> y Magura et al.<sup>18</sup>.

Un resumen de las variables relacionadas con la efectividad se muestra en la tabla 2.

**Tabla 2: variables relacionadas con la efectividad del tratamiento con metadona**

VARIABLES	AUTORES	AÑO	LUGAR	N	RESULTADO
<b>RELATIVAS AL SUJETO</b>					
Antecedentes legales	Magura et al Kosten et al	1998 1987	EEUU EEUU	1206 268	Empeoran retención Mejoran pronóstico
Gravedad de la adicción	McLellan et al Kosten et al Magura et al	1993 1987 1998	EEUU EEUU EEUU	198 268 1206	No se relaciona Empeora pronóstico Empeora retención
Abuso cocaína pretto.	Yancovitz et al Dunteman et al Fdz. Miranda et al	1991 1992 2001	EEUU EEUU España	75 526 132	Uso H y C durante tto No relación uso drogas tto Uso H y C durante tto
Psicopatología asociada	Alterman et al Grella et al Kosten et al al Fdz Miranda et al	1996 1997 1987 2001	EEUU EEUU EEUU España	193 500 268 132	↓ retención y ↑ uso dr tto ↓ retención y ↑ uso dr tto ↑ uso dr tto ↑ uso dr tto
Deterioro somático	Grella et al Tschan y T. Fdz Miranda et al	1997 1992 2001	EEUU Suiza España	500 147 132	Mayor abandono tto Mayor abandono y uso dr Mayor uso dr
	Maddux et al	1994	EEUU	152	Ninguna variable predictiva
<b>RELATIVAS AL TRATAMIENTO</b>					
Dosis metadona > 60 mg./d.	Strain et al Ball y Ross D'Annunzio y V. Caphorn et al Maddux et al Magura et a Torrens et al Maxwell yS. Fdz Miranda et al	1993 1991 1992 1994 1994 1998 1996 1999 2001	EEUU EEUU EEUU Australia EEUU EEUU España EEUU España	95 633 587 307 152 1206 370 164 132	↑ retención ↑ retención y ↓ uso dr tto ↓ uso dr tto ↑ retención y ↓ uso dr tto No hay diferencias ↑ retención ↑ retención ↓ uso dr tto ↑ retención
Tiempo en PMM prolongado	Ball y Ross Kosten et al Magura et al Caphorn et al Appel et al	1991 1987 1998 1994 2001	EEUU EEUU EEUU Australia EEUU	633 268 1206 152 560	↓ uso dr tto ↓ uso dr tto ↓ uso dr tto ↓ uso dr tto ↓ uso dr tto
Oferta asistencial amplia	Kosten et al Ball y Ross McLellan et al Magura et al Grella et al	1987 1991 1993 1998 1997	EEUU EEUU EEUU EEUU EEUU	268 633 198 1206 500	↑ retención y ↓ uso dr tto ↑ retención y ↓ uso dr tto ↑ retención ↑ retención y ↓ uso dr tto ↓ uso dr tto

Dr=drogas; tto=tratamiento; M=metadona

## CONCLUSIONES

Como se ha visto, los programas de mantenimiento con metadona han permitido a un gran número de adictos abandonar el consumo de heroína, así como mejorar su adaptación familiar, social y su estado general de salud, mostrando por lo general una disminución en el consumo de heroína, de las conductas delictivas y de la morbimortalidad, así como a un aumento de la actividad laboral y de la estabilidad social, ya desde los primeros estudios al respecto.

La década de los 90 se caracterizó por la consolidación de los programas de mantenimiento con agonistas opiáceos, y por su rápida extensión, existiendo un consenso internacional de aceptación de la terapia sustitutiva. No obstante, debe señalarse que el desarrollo de los PMM con objeto de neutralizar el riesgo de contagio del VIH por vía parenteral no debe hacer olvidar que dichos programas han significado, por sí mismos, un recurso extraordinariamente útil para muchos heroinómanos que no podían alcanzar o mantener la abstinencia, y que han conseguido con ellos regular su vida<sup>3</sup>. Por tanto, deberán continuar teniendo un lugar destacado en el abordaje de las drogodependencias, independientemente de su utilidad en la actual epidemia de SIDA, y han de ser considerados como verdaderos tratamientos de la dependencia de opiáceos. Y en algunos casos será el tratamiento de elección durante largos periodos de tiempo o incluso de por vida, a la luz de los conocimientos neurobiológicos<sup>84</sup>.

Para optimizar sus resultados, deben concretarse los factores pronósticos, tanto del propio tratamiento (en especial la dosis y los servicios psicosociales ofertados) como del paciente (especialmente la detección y tratamiento de los trastornos psiquiátricos y el de la codependencia de otras sustancias como la cocaína y las BZDs extraterapéuticas). Por último, es necesario confirmar los resultados sobre el superior coste-efectividad de los programas con sustitutivos respecto a otros sin sustitución, mucho más costosos y que no han demostrado mejores resultados,

y adjudicarles los recursos económicos que necesitan para mejorar la calidad de su oferta, acercándolos al modelo original de Dole y Nyswander<sup>9</sup>.

En este sentido, es necesario que profesionales y autoridades sanitarias, al igual que han hecho para consolidar las estrategias de reducción de daños, comprueben que existen cada vez más razones, apoyadas por investigaciones clínicas y epidemiológicas, que justifican la indicación de PMAOs por su eficacia. Con los datos de las investigaciones señaladas en este artículo, deben considerarse a los tratamientos con sustitutivos como un elemento fundamental en una estrategia global e integral de tratamiento de la dependencia de opiáceos, alrededor del cual articular la puesta en marcha de actividades ajustadas a las necesidades de cada paciente en particular, prestando apoyo a los procesos de recuperación y rehabilitación física, psíquica y social, evitando los procesos de cronificación y mejorando la percepción social de esta modalidad terapéutica<sup>84</sup>.

## REFERENCIAS

1. Arif A, Westermeyer J. The role of methadone maintenance in the management of opioid dependence and the prevention of aids. An international review Nueva York: Praeger; 1989.
2. Ward J, Mattick R, Hall W. Key issues in methadone maintenance treatment . Sydney: New South Wales University Press; 1992.
3. Rodríguez-Martos A. Reflexiones sobre los programas de mantenimiento con metadona. *Adicciones* 1994; 6: 353-372.
4. Vanichseni S, Wongsuwan B, Choopanya K, Wongpanich K. A controlled trial of methadone in a population of intravenous drug users in Bangkok: implications for prevention of HIV. *Int J Addictions* 1991; 26: 1313-1320.
5. Yancovitz SR, Des Jarlais DC, Abdul-Quader AS, Peyser NP, Drew E, Friedmann P, Trigg HL, Robinson JV. A randomized trial of an interim methadone maintenance clinic. *Am J Public Health* 1991; 81: 1185-1194.

6. Mattick RP, Brim C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence (Cochrane Review). In : The Cochrane Library, Issue 4. Oxford: Update software; 2002.
7. Ball JC, Ross A. The effectiveness of methadone maintenance treatment. Nueva York: Springer-Verlag; 1991
8. D'Anno T, Vaughm C. Variations in methadone maintenance treatment practices. *JAMA* 1992; 267: 253-258.
9. Dole VP, Nyswander ME. A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction. *JAMA* 1965; 193: 646-650.
10. Maddux JF, Desmond DP. Outcomes of methadone maintenance 1 year after admission. *J Drug Issues* 1997; 27: 225-238.
11. Marsch LA. The efficacy of methadone maintenance interventions in reducing opiate use, HIV risk behavior and criminality: a meta-analysis. *Addiction* 1998; 93: 515-532.
12. United States Congress. General Accounting Office. Methadone maintenance. Some treatment programs are not effective. Washington D.C.: GAO/HRD; 1990: 90-104.
13. Lehmann F, Lauzon P, Amsel R. Methadone maintenance: predictors of outcome in a canadian milieu. *J Subst Abuse Treat* 1993; 10: 85-89.
14. Bale RN, Van Stone WW, Kuldau JM, Simpson DD, Joe GW, Bracy SA. Therapeutic communities vs methadone maintenance. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 179-193.
15. Macgowan RJ, Swanson NM, Brackbill RM, Rugg DL, Barker T, Molde S . Retention in methadone maintenance treatment programs, Connecticut and Massachusetts, 1990-1993. *J Psychoactive Drugs* 1996; 28: 259-265.
16. Maddux JF, Prihoda TJ, Desmond DP. Treatment fees and retention on methadone maintenance. *J Drug Issues* 1994; 24: 429-443.
17. Grella CE, Wugalter SE, Anglin MD. Predictors of treatment retention in enhanced and standard methadone maintenance treatment for HIV risk reduction. *J Drug Issues* 1997; 27: 203-224.
18. Magura S, Nwakeze PC, Demsky S. Pre- and in-treatment predictors of retention in methadone treatment using survival analysis. *Addiction* 1998; 93: 51-60
19. Torrens M, Castillo C, Pérez-Solá V. Retention in a low threshold methadone maintenance program. *Drug Alcohol Depend* 1996; 41: 55-59.
20. Fernández Miranda JJ, González G-Portilla MP, Saiz Martínez PA, Gutiérrez Cienfuegos E, Bobes García J. Retención a los 6 años en un programa de mantenimiento con metadona y variables relacionadas. *Rev Esp Drogodependencias* 2001; 1: 43-56.
21. Hubbard R, Rachal J, Craddock SG, Cavanaugh ER. Treatment outcome prospective study (TOPS): Client characteristics and behaviors before, during and after treatment. En: *Drug abuse treatment evaluation: Strategies, progress and prospects*. Tims F, Ludford J editores. Maryland: N.I.D.A. Research Monograph Series (51); 1984.
22. Parrino MW. State methadone treatment guidelines. U.S. department of health and human services. Rockville: Substance Abuse and Mental Health Services Administration Center; 1992.
23. Milby JB. Methadone maintenance to abstinence. How many make it? *J Nerv Mental Dis* 1988; 176: 409-422.
24. Zanis DA, McLellan AT, Alterman AI, Cnaan RA. Efficacy of enhanced outreach counselling to reenrol high-risk drug users one year after discharge from treatment. *Am J Psychiatry* 1996; 153: 1095-1096.
25. Magura S, Siddiqui Q, Freeman RC, Lipton DS. Changes in cocaine use after entry in methadone treatment. *Int J Addictions* 1991; 10: 31-45.
26. Chaison R. Cocaine use and HIV infection in IDUs in San Francisco. *JAMA* 1989; 261: 561-565.
27. Appel PW, Herman J, Kott A, et al. Selected in-treatment outcomes of long-term methadone maintenance patients in New York State. *Mt Sinai J Med* 2001; 68: 55-61.
28. Fernández Miranda JJ, González G-Portilla MP, Saiz Martínez PA, Gutiérrez Cienfuegos E, Bobes García J. Consumo de drogas ilegales y alcohol antes y a lo largo de 6 años de mantenimiento con metadona y variables relacionadas. *Adicciones*, 2001; 13:179-188.
29. Grondbladh L, Gunne L. Methadone assisted rehabilitation of swedish heroin addicts. *Drug Alcohol Depend* 1989; 24: 31-37.

30. Chutuape MA, Brooner NK, Stitzer M. Sedative use disorders in opiate-dependent patients: association with psychiatric and other substance use disorders. *J Nerv Mental Dis* 1997; 185: 289-297.
31. Darke S, Hall W, Ross M, Wodak A. Benzodiazepine use and HIV risk-taking behaviour among injecting drug users. *Drug Alcohol Depend* 1992; 31: 31-36.
32. Swensen G. Patterns of drug use by participants in the Western Australia methadone program. *Med J Austral* 1993; 159: 373-376.
33. Gronbladh L, Ohlund LS, Gunne LM. Mortality in heroin addiction: impact of methadone treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82: 223-227.
34. Fairbank JA, Duntzman GH, Condelli WS. Do methadone patients substitute other drugs for heroin?. Predicting substance use at 1-year follow-up. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1993; 4 : 465-474.
35. Chatham LR, Rowan GA, Joe JW et al. Heavy drinking in a population of methadone maintained clients . *J Studies Alcohol* 1995; 7: 417-421.
36. McGlothlin WH, Anglin MD. Long term follow-up of clients of high and low-dose methadone programs. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 1055-1063.
37. Kolar AF, Brown BS, Weddington W, Ball JC. A treatment crisis: Cocaine use by clients in methadone maintenance programs. *J Substance abuse Treat* 1990; 7: 101-107.
38. Weber R, Ledergerber B, Opravil M, Siegenthaler W, Luthy R. Progression of HIV infection in misusers of injected drugs who stop injecting or follow a programme of maintenance treatment with methadone. *Brit Med J* 1990; 301: 1362-1365.
39. Metzger DS, Woody GE, McLellan AT, Arnt IO, O'Brien CP. HIV seroconversion among intravenous drug users in- and out-treatment: an 18-month prospective follow-up. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1993; 6: 1049-1056.
40. Vranizan K. HIV seroconversion in parenteral drug addicts. *AIDS* 1994; 8: 223-231.
41. Novick DM. The impact of hepatitis C virus infection on methadone maintenance treatment. *Mt Sinai J Med* 2000; 67: 437-43.
- 42a. Caplehorn JRM, Mc Neil DR, Kleinbaum DG. Clinic policy and retention in methadone maintenance . *Int J Addictions* 1993; 28: 73-90.
- 42b. Caplehorn JR, Dalton MS, Haldar F, Petrenas AM, Nisbet JG. Methadone maintenance and addicts' risk of fatal heroin overdose. *Subst Use Misuse* 1996; 31: 177-196.
43. Segest E, Mygind O, Bay H. The influence of prolonged stable methadone maintenance treatment on mortality and employment.: an 8-year follow-up. *Int J Addict* 1990; 25: 53-63.
44. Zador J, Sunjic S, Darke S. Heroin-related deaths in New South Wales: toxicologic findings and circumstances. *Med J Austral* 1996; 164: 204-207.
45. Barcia D, Ruiz ME, Oñate J, Seiquer C, Ramos V. Toxicomanía y delincuencia. Estudio de la delincuencia en heroinómanos tratados con metadona . *Anales Psiquiatría* 1991; 7: 180-183.
46. Fernández Miranda JJ. La calidad de vida en adicciones: una medida de la efectividad de los tratamientos. *Anales Psiquiatría* 2003; 19: 377-384.
47. Iraurgi Castillo I. Valoración del estado de salud como calidad de vida. *Rev Esp Drogodependencias* 2002; 27: 563-573.
48. Reno RR, Aiken LS. Lite activities and lite quality of heroin addicts in and out of methadone treatment. *Int J Addictions* 1993; 28: 211-232.
49. Ryan CF, White JM. Health status at entry methadone maintenance treatment using the SF-36 Health Survey Questionnaire. *Addiction* 1996, 91, 1: 39-45.
50. Aiken LS, Stein JA, Bentler PM. Structural equation analyses of clinical subpopulation differences and comparative treatment outcomes: characterizing the daily lives of drug addicts . *J Consulting Clin Psychol* 1994; 62: 488-499
51. Giddey C, Dazord A, Gerin P. Etude preliminaire d'un programme de methadone dans un service public pour toxicomanes. *Med Hig* 1995; 53: 1521-1523.
52. Torrens M, San L, Garrel E, Castillo C, Martínez A, Domingo A. Quality of life in a methadone maintenance program. *Eur Neuropsychopharmacol* 1993; 3: 411.
53. Fernandez JJ, Gonzalez MP, Saiz PA, Gutiérrez E, Bobes J. Calidad de vida y severidad de la adicción en heroinómanos en mantenimiento prolongado con metadona. *Adicciones* 1999; 11: 43-52.
54. Iraurgi I, Casas A, Celorio MJ, Díaz-Sanz M. Calidad de vida relacionada con la salud en

- usuarios de un programa de metadona. *Rev Esp Drogodependencias* 1999; 24: 131-147.
55. Torrens M, San L, Martínez A, Castillo C, , Domingo A, Alonso J. Use of the Nottingham Health Profile for measuring health status of patients in methadone maintenance treatment. *Addiction* 1997; 92:
  56. Baca E, García S, Baca-García E. Calidad de vida en adictos a heroína: un estudio comparativo. *Actas Esp Psiquiatr* 1997; 1: 1-11.
  57. Sánchez-Hervás V, Tomás N, Molina R , et al. Calidad de vida, psicopatología, procesos de cambio e historial adictivo en la dependencia de sustancias. *Trastornos adictivos* 2002; 4: 62-68.
  58. Barnett PG, Hui SS. The cost effectiveness of methadone maintenance. *Mt Sinai J Med* 2000; 67: 365-374.
  59. Avantis SK, Margolin A, Sindelar JL, et al. Day treatment versus enhanced standard methadone services for opioid-dependent patients: A comparison of clinical efficacy and cost. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 27-33.
  60. Barnett PG. The cost-effectiveness of methadone maintenance as a health care intervention. *Addiction* 1999; 94: 479-488.
  61. Zaric G, Barnett P, Brandeau M. HIV transmission and the cost-effectiveness of methadone maintenance. *Am J Pub Health* 2000; 90: 1100-1111.
  62. Magura S, Nwazike PC, Kang SY, Demsky S. Program quality effects on patient outcomes during methadone maintenance: A study of 17 clinics. *Subst Use Mis* 1999; 34: 1299-1324.
  63. Sees K, Delucchi K, Masson C et al. A randomised , controlled trial of methadone maintenance versus 180-day psychosocially-enriched detoxification: Drug use, HIV-risk and psychosocially functioning. *JAMA* 2000; 283: 1303-1310.
  64. Hartz DT, Meek P, Piotrowsky NA, et al. A cost-effectiveness and cost-benefit análisis of contingency contracting-enhanced methadone detoxification treatment. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1999; 25: 207-218.
  65. Pellín MC, Gimeno C, Barril J, Climent JM, Vilanova E. Estudio de costes de un tratamiento de mantenimiento con metadona de bajo nivel de prestaciones. *Med Clin (Barc)* 2000; 114: 171-173.
  66. Kosten TR, Rounsaville BJ, Kleber HD. Multidimensionality and prediction of treatment outcome in opioid addicts: 2,5-year follow-up. *Comprehensive Psychiatry* 1987; 28: 3-13.
  67. McLellan AT, Arndt IO, Metzger DS, Woody GE, O'Brien CP. The effects of psychosocial services in substance abuse treatment. *JAMA* 1993; 269: 1953-1959.
  68. Alterman AI, Rutherford MJ, Cacciola JS, McKay JR, McLellan T. Response to methadone maintenance and counseling in antisocial patients with and without major depression . *J Nerv Mental Dis* 1996; 184: 695-702.
  69. Fernández Miranda JJ, González G-Portilla MP, Saiz Martínez PA, Gutiérrez Cienfuegos E, Bobes García J. Influencia de los trastornos psiquiátricos en la efectividad de un programa de mantenimiento prolongado con metadona. *Actas Esp Psiquiatr* 2001; 29 : 228-232
  70. Dunteman GH, Condelli WS, Fairbank JA. Predicting cocaine use among methadone patients: analysis of findings from a national study. *Hosp Community Psychiatry* 1992; 43: 608-611.
  71. Tschan F, Tueller N. Health status of methadone recipients before entering a methadone program. *Schweiz Med Wochenschr* 1992; 122: 1758-1769.
  72. Friedman E, Glickman T. Prediction to succesful treatment outcome by client characteristics and retention in treatment in adolescent drug treatment programs: A large scale cross validation study. *J Drug Education* 1986; 16: 149-165.
  73. Cacciola JS, Alterman AI, Rutherford MJ, Alterman AI, McKay JR, Snider EC. Personality disorders and treatment outcome in methadone maintenance patients. *J Nerv Ment Dis* 1996; 184: 234-239.
  74. Gutiérrez Cienfuegos E, Saiz Martínez PA, González G-Portilla MP, Fernández Miranda JJ, Bobes García J. Trastornos de personalidad en adictos a opiáceos en tratamiento con agonistas vs antagonistas. *Adicciones* 1998; 10: 121-130.
  75. Fernández Miranda JJ. Trastornos de personalidad y adicción: relaciones etiológicas y consecuencias terapéuticas. *Anales Psiquiatría* 2002; 18 : 421-427.
  76. Maxwell S, Shinderman M. Optimizing response to methadone maintenance treatment: Higher dose methadone. *J Psychoactive Drugs* 1999; 31: 95-102.

77. Payte JT, Zwebwn JE: Opioid maintenance therapies. En: Graham AW, Schultz TK editors: Principles of addiction medicine. Chevy Chase. Maryland: Am Soc Addiction Med 1998: 557-570.
78. Del Pino C y Varas P. Concentraciones plasmáticas de metadona: su relación con las condiciones clínicas y con los consumos de sustancias en PMM. Trastornos adictivos 2004; 6: 167-175.
79. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. Dose-response effects of methadone in the treatment of opioid dependence. Ann Intern Med 1993; 119: 23-27.
80. Batten HL. Drug services research survey. Phase I final report: Non correctional facilities . Rockville: N.I.D.A.; 1991.
81. Maddux JF, Prihoda TJ, Desmond DP. Methadone dose and urine morphine. J Substance Abuse Treat 1991; 8: 195-201.
82. Caplehorn JRM. A comparison of abstinence-oriented and indefinite methadone maintenance treatment. Int J Addiction 1994; 29: 1361-1375.
83. Zanis DA, Woody GE. One-year mortality rates following methadone treatment discharge. Drug Alcohol Depend 1998; 52: 257-260.
84. Díaz T, Fernández JJ, Marina P. Perspectivas de futuro de los programas de mantenimiento con agonistas opiáceos. En: Manual de los tratamientos de mantenimiento con opiáceos. Fernández JJ, Marina PA editores. Oviedo: Gofer; 1999.