

Metadona para el tratamiento de la dependencia de opioides de prescripción médica.

Una revisión retrospectiva de historias clínicas

Methadone for the treatment of Prescription Opioids Dependence. A retrospective chart review

PABLO BARRIO*, MOHAMED EZZELDIN**, POL BRUGUERA*, ANA PÉREZ*, SARA MANSILLA*, MARINA FÀBREGA*, ANNA LLIGOÑA*, SÍLVIA MONDÓN*, MERCÈ BALCELLS*

*Addictions Unit, Clinical Neuroscience Institute, Clinic Hospital, Barcelona, Spain; ** Clinical Pharmacology Department, Clinic Hospital, Barcelona, Spain.

Resumen

La adicción a opioides de prescripción médica (OPM) está incrementado a niveles epidémicos. Los pocos estudios que existen hasta la fecha sobre su tratamiento se basan principalmente en el uso de buprenorfina. Sin embargo, la metadona puede considerarse como otra opción. El objetivo de nuestro estudio fue revisar las historias clínicas de todos los pacientes ingresados en una unidad de psiquiatría para la desintoxicación de OPM usando metadona entre el 2010 y el 2013. El periodo de evaluación finaliza a los 3 meses desde el alta médico. Pese a ser una revisión de historia clínicas, se evaluaron las características sociodemográficas de la muestra, así como las variables relacionadas con el tratamiento y la tasa de abstinencia durante el estudio. Se incluyeron 11 pacientes, mayoritariamente mujeres (81,8%), con una mediana de edad de 50 años. La mediana de duración de la dependencia fue de 8 años. Hubo una alta prevalencia de adicción a otras sustancias así como de comorbilidades psiquiátricas. Ocho pacientes fueron seguidos durante al menos 3 meses. De estos, 7 (87,5%) estuvieron abstinentes hasta el final del periodo evaluado por el estudio. Los resultados sugieren la necesidad de estudios de mayor rigor metodológico para la correcta evaluación de la metadona como un tratamiento potencialmente eficaz para la dependencia de los OPM.

Palabras clave: Opioides de Prescripción Médica (OPM); Metadona, Desintoxicación; Hospital de día.

Abstract

Prescription opioids (PO) addiction is increasing to an epidemic level. Few studies exist regarding its treatment. Although buprenorphine has been the mainstay so far, other treatment options might be considered, such as methadone. We conducted a retrospective assessment of all patients admitted to a psychiatry ward for PO detoxification using methadone between 2010 and 2013. The assessment and description was carried out during a 3-month follow-up period after their discharge. Although this is a retrospective chart review, our exploration included sociodemographic and treatment variables in addition to the abstinence rates for the whole sample. Eleven patients were included, mostly women (81.8%), with a median age of 50 years. The median duration of dependence was 8 years. Dependence on other substances and psychiatric comorbidities were high. Eight patients were monitored during three months. Of these, 7 (87.5%) were abstinent after that period. The results suggest that methadone deserves further exploration as a potentially efficacious treatment option for PO dependence.

Keywords: Prescription opioids; Methadone; Detoxification; Day Hospital.

Recibido: Noviembre 2015; Aceptado: Enero 2016

Enviar correspondencia a:

Pablo Barrio, Villarroel 170, 08036 Barcelona, Spain. 0034630213421.
E-mail: pbarrio@clinic.ub.es.

Los opioides, con fines médicos para aliviar el dolor, tienen efectos analgésicos y depresores del sistema nervioso central y también el potencial de causar euforia. La activación de los receptores opioides mu genera efectos prototípicos de los opioides de recompensa, abstinencia y analgesia (Camí y Farré, 2003).

A pesar de no ser un fenómeno reciente (Tennant y Rawson, 1982), durante los últimos años han aumentado dramáticamente las tasas de prescripción y el abuso de los OPM. En los Estados Unidos, el número de adultos que abusa de los OPM creció de 4,9 millones en 1992 a casi 12,5 millones en el 2012, y la tasa de recetas médicas para el tratamiento de los trastornos de consumo de opioides es superada únicamente por la de alcohol (Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Behavioural Health Statistics and Quality, 2013). En Europa, el abuso emergente de los OPM es objeto de preocupación en Europa Occidental y Europa Central, con un aumento de la demanda de tratamiento por abuso de opioides (aparte de la heroína). Han descendido los fallecimientos en Europa Occidental y Europa Central vinculados a los opioides, pero la proporción de los mismos atribuibles al fentanilo y a la metadona ha aumentado (International Narcotics Control Board, 2014). Es más, el coste de la atención sanitaria en los Estados Unidos asociada a la dependencia de los opioides ha superado mil millones de dólares anuales (National Consensus Development Panel on Effective Medical Treatment of Opiate Addiction, 1998).

Debido a que el nivel epidémico es reciente, hay pocos estudios sobre su tratamiento. Hasta la fecha, existe únicamente un ensayo clínico controlado aleatorio de gran tamaño (Potter et al., 2015), que monitorizó durante 40 meses a pacientes dependientes de OPM con una estrategia de buprenorfina-naloxona. Mientras que los resultados del seguimiento a los 18 meses fueron prometedores, los datos disponibles recientemente del seguimiento a los 40 meses (Weiss et al., 2015) sugieren que a pesar de la mejora general en comparación con la línea basal, la trayectoria de un subconjunto importante de pacientes empeora con su consumo de heroína o la inyección de opioides. Todo aquello ha motivado a los países afectados a diseñar políticas educativas y preventivas, pero con un éxito moderado. Por lo tanto, se argumenta que el desarrollo de tratamientos específicos para la dependencia de los OPM es una necesidad crítica (Brady, McCauley y Back, 2015).

Dado todo lo anterior, otras estrategias de tratamiento para la adicción a los OPM merecen consideración. Este es el caso de la metadona, una terapia consolidada sustitutiva para los trastornos por consumo de opioides. Otro estudio anterior comparativo entre buprenorfina y metadona tuvo resultados similares en ambos grupos; la metadona fue mejor en la prevención de las recaídas (Neumann et al., 2013). Otros estudios retrospectivos, no enfocados específicamente en pacientes con dependencia de los OPM, también han

sugerido la metadona como una estrategia de tratamiento adecuada (Brands, Blake, Sproule, Gourlay y Busto, 2004; Sander y Hays, 2005). En la actualidad, a pesar de su toxicidad más alta en comparación con buprenorfina o de sus interacciones más frecuentes y costosas (Roncero et al., 2015), la metadona ha obtenido mejores resultados de forma consistente en pacientes con dependencia de opioides (Mattick, Breen, Kimber y Davoli, 2014; Barnett, Rodgers y Bloch, 2001). En nuestro caso, presentamos los resultados de una revisión retrospectiva a pequeña escala de las historias clínicas de pacientes con dependencia de opioides en tratamiento de desintoxicación con metadona. Describimos algunos de los casos más ilustrativos y ofrecemos una descripción exploratoria de la muestra íntegra.

Método

Los pacientes y el entorno

Realizamos una valoración retrospectiva y la descripción de todos los pacientes admitidos entre el 2010 y el 2013 en servicio de psiquiatría para agudos de un hospital terciario para la prescripción de tratamiento de desintoxicación de opioides. Los pacientes cumplían los requisitos si reunían los criterios para la dependencia de opioides de prescripción médica según el DSM-IV (American Psychiatric Association, 2000), tenían al menos 18 años, tenían una residencia estable, carecían de discapacidad física o psiquiátrica severa, y estaban en tratamiento de desintoxicación con metadona. El Comité de Ética correspondiente aprobó este estudio.

Medidas

Se realizó una exploración estadística descriptiva para la muestra íntegra. Como línea basal, se recogieron las variables sociodemográficas y las comorbilidades psiquiátricas de las historias clínicas de los pacientes. Se fijó un periodo de seguimiento de 3 meses. También se recopilaban variables relacionadas con la dependencia de los OPM y el tratamiento con metadona. Se dio un enfoque especial a la abstinencia durante el periodo de estudio, definido como el no consumo de cualquier opioide al margen de la metadona con prescripción médica. Se usó una prueba de orina de detección de sustancias y los autoinformes de los pacientes para comprobar dicha información.

Procedimiento del estudio

Todos los pacientes siguieron el mismo procedimiento. En el momento de su admisión, se sometieron a analíticas de sangre y de orina y a una evaluación psiquiátrica inicial. Una vez completada esta valoración, y según los autoinformes de los pacientes sobre su dosis prescrita de opioides, se calculó la dosis diaria equivalente de morfina. Entonces se usó un ratio de conversión de metadona para fijar la dosis adecuada de metadona, como muestra la Tabla 1 (Ripamonti et al., 1998). No obstante, dada su larga vida media (hasta

Tabla 1. *Ratio de conversión de metadona, según dosis de morfina.*

DEDM oral (mg/día)	Ratio de conversión de metadona
0 a 99	4:1
100 a 299	8:1
300 a 499	12:1
500 a 999	16:1
>1000	20:1

Nota. DEDM: Dosis Equivalente Diaria de Morfina

7 días) y amplia farmacodinámica inter-individual (Ferrari, Coccia, Bertolini y Sternieri, 2004), es ampliamente conocido que la metadona implica un riesgo elevado de sobredosis o acumulación durante el periodo inicial de ajuste hasta obtener el efecto deseado (durante la aproximación a niveles de estabilidad). Por lo tanto, se recomienda, una vez establecida la conversión a metadona, reducir la dosis inicial a la mitad y repartir un tercio de esta cada 8 horas sin sobrepasar los 30 mg el primer día (Mancini, Lossignol y Body, 2000). No obstante, son la decisión y la experiencia del profesional que prescribe lo que guía y predomina en la selección de la dosis inicial de metadona.

Se aplicó el enfoque “stop-start” (Mercadante et al., 2001; Mercadante, Ferrera, Villari y Casuccio, 2005) mediante el cual se suprimieron los OPM el primer día de la admisión y se comenzó con la metadona, según la regla descrita arriba. Después de varias semanas de tratamiento en régimen de ingreso, el proceso continuó en el hospital de día psiquiátrico, mayoritariamente mediante cuidados post-adicción, donde los pacientes estuvieron monitorizados durante el resto de su tratamiento.

En ambos entornos -hospitalización total y hospitalización parcial- los pacientes recibieron terapia diaria a nivel individual y terapia grupal centrada en el cliente dos veces por semana. Una vez en el hospital de día, los pacientes recibían metadona en una única dosis por la mañana. Se hicieron cribados toxicológicos en orina de manera aleatoria para comprobar los autoinformes de los pacientes.

Análisis estadístico

Dado el tamaño reducido de la muestra, se usaron medidas robustas de variabilidad. Por lo tanto, usamos la mediana y el rango intercuartílico para describirlas. Las variables dicotómicas se presentan con sus porcentajes respectivos. Por su naturaleza como estudio principalmente descriptivo de una muestra pequeña, no se realizaron análisis de ajuste.

Resultados

Primero, presentamos las estadísticas como resumen de todos los casos. Después, describimos los casos más representativos.

Tabla 2. *Variables socioeconómicas y de tratamiento.*

Características de la muestra	
Sexo: mujeres n (%)	9 (81,8%)
Edad: media (RIC)	50 (18)
Duración de ingreso hospitalario en días: media (RIC)	16 (6)
Duración de la dependencia de OPM en años: media (RIC)	8,3 (10,9)
Duración del seguimiento en días: media (RIC)	258 (446)
Dosis esperada de metadona en mg: media	30
Dosis máxima de metadona en mg: media (RIC)	22,5 (15)
Dosis de metadona en el momento del alta hospitalaria en mg: media (RIC)	10 (15)
Duración de tratamiento con metadona en días: media (RIC)	77 (68,5)
Pacientes que toman otros medicamentos psicotrópicos en el momento del ingreso: n (%)	8 (73%)
Pacientes sin uso previo de OPM: n (%)	1 (9%)
Pacientes con dependencia de otras sustancias: n (%)	6 (54,5%)
Benzodiazepinas	3 (27,3%)
Alcohol y benzodiazepinas	2 (18,2%)
Alcohol, benzodiazepinas y heroína	1 (9,1%)
Pacientes fuera del seguimiento: n (%)	2 (18,2%)
Pacientes con recaída durante la desintoxicación: n (%)	1 (9,1%)
OPM: n (%)	
codeína	3 (27,3%)
fentanilo	6 (54,5%)
oxicodona	1 (9,1%)
meperidina	1 (9,1%)
Comorbilidad psiquiátrica: n (%)	5 (35,5%)
Trastorno de estado de ánimo	4 (36,4%)
Trastorno de ansiedad	1 (9,1%)

Nota. RIC: rango intercuartílico

Estadísticas globales

Tabla 2 muestra las variables sociodemográficas y de tratamiento para la muestra íntegra.

Once pacientes identificados cumplían los criterios de inclusión. De estos, ocho fueron monitorizados durante un mínimo de 3 meses en el hospital de día. Todos consumían OPM por diagnósticos relacionados con el dolor, menos un paciente, que empezó a tomar codeína por una tos. La mayor parte de la muestra estaba integrada por mujeres, con una edad mediana de 50 años. La duración de la dependencia era relativamente larga, con una media de 8 años. De todos los pacientes que participaron en el estudio, sólo uno recayó. Los dos pacientes que quedaron fuera del seguimiento mantenían la abstinencia la última vez que se les valoró. Hemos de subrayar que más de la mitad de los pacientes tomaba fármacos psicotrópicos en el momento de su admisión, más de la mitad tenían dependencia de otras sustancias, y casi la mitad tenía comorbilidades psiquiátricas diagnosticadas en el momento de realizar el estudio.

Las dosis de metadona eran relativamente bajas, incluso por debajo de los niveles esperados según la conversión de dosis. De nuevo, esto resalta la necesidad de un ajuste lento y cuidadoso en el uso de metadona, y aunque se pueden

consultar algoritmos indicativos, en última instancia la experiencia clínica guía la determinación de la dosis adecuada. No se observaron eventos adversos relacionados con el tratamiento con metadona durante el periodo del estudio.

Caso 1

Debido a su adicción a OPM, se admite a una mujer de 55 años a la planta de psiquiatría. La paciente tenía una historia de fibromialgia y hernia discal cervical, motivos de su tratamiento con analgésicos usando oxicodona por vía oral durante 14 años. A lo largo de este periodo, la paciente desarrolló dependencia, con incrementos en sus dosis hasta alcanzar los 60 mg diarios. Comenzó a tomar metadona 20 mg por día en un inicio, y de forma gradual se redujo la dosis durante su hospitalización hasta llegar a 9 mg por día cuando fue dada de alta. También tomaba paracetamol y amitriptilina. Se redujo la dosis de forma gradual a lo largo de su estancia de 10 semanas en el hospital de día. Al final, la paciente dejó de tomar metadona, y no ha mostrado señales desde la abstinencia.

Caso 2

Debido a su adicción a OPM, se admite a una mujer de 52 años a la planta de psiquiatría. La paciente tenía una historia de fibromialgia, por la cual estaba en tratamiento con analgésicos usando tramadol y fentanilo durante 3 años. Durante este periodo, se le incrementó la dosis hasta que sus dosis habituales diarias eran de 300 mg de tramadol y de 25 µg de fentanilo. La paciente también tenía dependencia de las benzodiazepinas durante aproximadamente 15 años, además de un síndrome depresivo. Comenzó a tomar 20 mg diarios de metadona, de manera gradual reduciendo la dosis durante su hospitalización hasta llegar a 5 mg diarios cuando fue dada de alta. Se suprimió, finalmente, su uso de metadona durante su seguimiento durante 8 semanas en tratamiento ambulatorio, y no mostró síndrome de abstinencia ni efectos adversos.

Caso 3

Debido a su dependencia de fentanilo por vía transmucosa, se admite a un hombre de 45 años a la planta de psiquiatría. El paciente tenía un historial clínico de dolor rectal crónico debido a 3 años de radioterapia, el mismo periodo durante el cual tomaba fentanilo para controlar su dolor. La dosis habitual de fentanilo por vía transmucosa era de aproximadamente 600 µg por día. Al inicio del ingreso se administró metadona hasta 90 mg al día. El paciente no mostró síndrome de abstinencia ni efectos adversos. También tomaba duloxetina, pregabalina y carbamazepina como parte de su tratamiento farmacológico rutinario. Durante 2 semanas, la metadona fue ajustada hasta una dosis de 70 mg por día. Entonces fue dado de alta para continuar el tratamiento en un hospital de día, donde durante 12 semanas la metadona se ajustó hasta ser suprimida. No mostró síndrome de abstinencia.

Caso 4

Debido a su adicción a codeína, se admite a una mujer de 61 años a la planta de psiquiatría. La paciente tenía una historia de artropatía crónica, por la cual estaba en tratamiento con analgésicos usando codeína por vía oral durante 16 años. La dosis había aumentado hasta el uso actual de 900 mg por día de codeína. La paciente también tenía una adicción longeva a benzodiazepinas y al alcohol. Comenzó a tomar 25 mg diarios de metadona, de manera gradual reduciendo la dosis durante su hospitalización de dos semanas, hasta llegar a 15 mg diarios cuando fue dada de alta. Se redujo la dosis de metadona de forma gradual a lo largo de su estancia de 4 semanas en el hospital de día. La paciente, no obstante, se mudó a otra ciudad antes de llegar a suprimir la metadona por completo.

Discusión

En general, y a pesar de ser una revisión retrospectiva pequeña con un seguimiento corto, los resultados obtenidos del estudio son prometedores. La retención de los pacientes durante el tratamiento con metadona fue relativamente alta, un hecho que se ha observado en estudios previos con pacientes con dependencia de OPM (Banta-Green, Maynard, Koepsell, Wells y Donovan, 2009). Entre los pacientes valorados durante al menos 3 meses, solo uno recayó. Hemos de mencionar que el paciente en cuestión tenía una historia previa de dependencia a la heroína, hecho que se ha mostrado asociado con resultados peores (Potter et al., 2015).

De manera interesante, las comorbilidades psiquiátricas y las adicciones previas eran frecuentes en nuestra muestra. Este hecho, y dada la tasa creciente de adicción a los OPM, implica la vital importancia de realizar una valoración adecuada antes de comenzar con los OPM, requiriendo un seguimiento y supervisión cercanos durante el tratamiento.

Aunque no es posible extraer conclusiones firmes debido a las limitaciones de este estudio, dos elementos merecen atención. Primero, el uso de metadona como fármaco empleado durante el proceso de desintoxicación. La extensa literatura existente apoya su uso para la dependencia de los opioides ilegales (Marsch, 1998; Joseph, Stancliff y Langrod, 2000), justificando y apostando por su aplicación en el campo de los OPM. En nuestro estudio las dosis de metadona fueron relativamente bajas, los eventos adversos asociados a los PO a los tres meses fueron inexistentes, y las tasas de abstinencia eran altas. Segundo, ambos entornos hospitalario y de hospitalización parcial fueron los lugares principales donde se impartieron los tratamientos, permitiendo un seguimiento cercano y diario de los pacientes durante los procesos de desintoxicación y de deshabitación. Este hecho podría haber facilitado los resultados positivos del estudio en combinación con el uso de la metadona.

La muestra era un grupo de pacientes hospitalizados, posteriormente derivados a un hospital de día, y este hecho

puede contribuir a que fuese un grupo relativamente selecto de entre todos los pacientes adictos a los OPM: los que tenían mayor severidad de dependencia. Queda por explorar si la buprenorfina podría haber sido igualmente efectiva en una muestra de estas características.

El tratamiento de estos pacientes tenía como objetivo conseguir la abstinencia bajo supervisión médica. Esto conlleva la reducción gradual de las dosis de metadona hasta su supresión completa. Un enfoque complementario hubiera sido el programa de mantenimiento. En este sentido la literatura en relación a la heroína sugiere que un programa de mantenimiento pudiera ser más adecuado. No obstante en caso de pacientes con adicción a los OPM sin antecedentes de dependencia a heroína la reducción gradual bajo supervisión médica hasta lograr la abstinencia puede ser una opción adecuada como sugieren los datos obtenidos en nuestro estudio.

Por último vemos que la media de duración de la adicción de los pacientes de la muestra es larga. Posiblemente es la propia naturaleza de la adicción (iatrogénica), que incide en la dificultad para iniciar el tratamiento. En este sentido la indicación a largo plazo de opioides debería ser un aviso para los médicos para que se esfuercen en detectar indicios tempranos del desarrollo de una dependencia y así poder implementar los pasos necesarios para hacerle frente.

Limitaciones

Han de considerarse varias limitaciones al interpretar los resultados de este estudio. Primero, las revisiones retrospectivas han mostrado niveles de calidad pobres, al carecer de grupo de control, tener un tamaño de muestra reducido y la ausencia de un procesamiento analítico. Además, hay que resaltar la brevedad del periodo de seguimiento. Otra limitación relevante es la naturaleza descriptiva y retrospectiva del estudio. Por todo ello, este estudio no permite el hallazgo de conclusiones firmes.

Conclusiones

En definitiva, aunque la prescripción de metadona conlleva algunas complejidades que pueden limitar su utilidad (Merrill et al., 2005), y a pesar de las limitaciones metodológicas importantes de este estudio, creemos que la metadona ha de continuar como una opción de tratamiento para los pacientes con dependencia de los OPM. Se requiere de estudios aleatorios, comparativos y de mayor tamaño.

Conflicto de intereses

Lundbeck S.A. ha pagado honoraria a Pablo Barrio. Los demás autores declaran la inexistencia de conflicto de intereses. Los autores asumen la autoría del contenido y la redacción de este documento. Los autores declaran la inexistencia de asuntos de naturaleza financiera.

Referencias

- American Psychiatric Association. (2000). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 4th ed., Text Revision*. Washinton, DC: American Psychiatric Press.
- Banta-Green, C. J., Maynard, C., Koepsell, T. D., Wells, E. A., y Donovan, D. M. (2009). Retention in methadone maintenance drug treatment for prescription-type opioid primary users compared to heroin users. *Addiction, 104*, 775–783. doi:10.1111/j.1360-0443.2009.02538.x
- Barnett, P. G., Rodgers, J. H., y Bloch, D. A. (2001). A meta-analysis comparing buprenorphine to methadone for treatment of opiate dependence. *Addiction, 96*, 683-690. doi:10.1080/09652140020039053.
- Brady, K. T., McCauley, J. L., y Back, S. E. (2015). Prescription Opioid Misuse, Abuse, and Treatment in the United States: An Update. *The American Journal of Psychiatry, appiajp201515020262*. doi:10.1176/appi.ajp.2015.15020262.
- Brands, B., Blake, J., Sproule, B., Gourlay, D., y Busto, U. (2004). Prescription opioid abuse in patients presenting for methadone maintenance treatment. *Drug and Alcohol Dependence, 73*, 199–207.
- Camí, J., y Farré, M. (2003). Drug addiction. *The New England Journal of Medicine, 349*, 975–986. doi:10.1056/NEJMra023160
- Ferrari, A., Coccia, C. P. R., Bertolini, A., y Sternieri, E. (2004). Methadone–metabolism, pharmacokinetics and interactions. *Pharmacological Research: The Official Journal of the Italian Pharmacological Society, 50*, 551–559. doi:10.1016/j.phrs.2004.05.002
- International Narcotics Control Board 2014. *Report of the International Narcotics Control Board for 2013*. Disponible en: www.incb.org
- Joseph, H., Stancliff, S., y Langrod J. (2000). Methadone maintenance treatment (MMT): a review of historical and clinical issues. *Mount Sinai Journal of Medicine, 67*, 347-364.
- Mancini, I., Lossignol, D. A., y Body, J. J. (2000). Opioid switch to oral methadone in cancer pain. *Current Opinion in Oncology, 12*, 308–313.
- Marsch, L. A. (1998). The efficacy of methadone maintenance interventions in reducing illicit opiate use, HIV risk behavior and criminality: a meta-analysis. *Addiction, 93*, 515-532.
- Mattick, R. P., Breen, C., Kimber, J., y Davoli, M. (2014). Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane database Syst Rev.* 2014; doi:10.1002/14651858.CD002207.pub4.
- Merrill, J. O., Jackson, T. R., Schulman, B. A., Saxon, A. J., Awan, A., Kapitan, S.,... Donovan, D. (2005). Methadone medical maintenance in primary care. An implementation evaluation. *Journal of General Internal Medicine, 20*, 344–349. doi:10.1111/j.1525-1497.2005.04028.x

- National Consensus Development Panel on Effective Medical Treatment of Opiate Addiction (1998). Effective medical treatment of opiate addiction. *JAMA*, 280, 1936-1943.
- Neumann, A. M., Blondell, R. D., Jaanimägi, U., Giambro-ne, A. K., Homish, G. G., Lozano, J. R., y Azadfard, M. (2013). A preliminary study comparing methadone and buprenorphine in patients with chronic pain and coe-xistent opioid addiction. *Journal of Addictive Diseases*, 32, 68-78. doi:10.1080/10550887.2012.759872.
- Potter, J. S., Dreifuss, J. A., Marino, E. N., Provost, S. E., Dodd, D. R., Rice, L. S.,... Weiss, R. D. (2015). The mul-ti-site prescription opioid addiction treatment study: 18-month outcomes. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 48, 62-69. doi:10.1016/j.jsat.2014.07.009
- Roncero, C., Domínguez-Hernández, R., Díaz, T., Fernán-dez, J. M., Forcada, R., Martínez, J. M.,... Oyagüez, I. (2015). Manejo de pacientes dependientes de opiáceos: comparación del coste asociado al uso de buprenorfi-na/naloxona o metadona, y sus interacciones con trata-mientos concomitantes para comorbilidades infecciosas o psiquiátricas. *Adicciones*, 27, 179-189.
- Ripamonti, C., Groff, L., Brunelli, C., Polastri, D., Stavra-kis, A., y De Conno, F. (1998). Switching from morphine to oral methadone in treating cancer pain: what is the equianalgesic dose ratio? *Journal of Clinical Oncology: Offi-cial Journal of the American Society of Clinical Oncology*, 16, 3216-3221.
- Sander, S. C. E., y Hays, L. R. (2005). Prescription opioid dependence and treatment with methadone in preg-nancy. *Journal of Opioid Management*, 1, 91-97.
- Substance Abuse and Mental Health Services Administra-tion, Center for Behavioral Health Statistics and Quality. Treatment Episode Data Set (TEDS): 2001-2011. State Admissions to Substance Abuse Treatment Services. Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Ser-vices Administration, 2013.
- Tennant, F. S., y Rawson, R. A. (1982). Outpatient treat-ment of prescription opioid dependence: comparison of two methods. *Archives of Internal Medicine*, 142, 1845-1847.
- Weiss, R. D., Potter, J. S., Griffin, M. L., Provost, S. E., Fitzmaurice, G. M., McDermott, K. A.,... Carroll, K. M. (2015). Long-term outcomes from the National Drug Abuse Treatment Clinical Trials Network Pres-cription Opioid Addiction Treatment Study. *Drug and Alcohol Dependence*, 150, 112-119. doi:10.1016/j.drugalc-dep.2015.02.030