

Índice de retención y uso ilegal de opiáceos durante intervenciones de mantenimiento con metadona: un meta-análisis

Magí Farré ^{a,d}, Anna Mas ^a, Marta Torrens ^b, Víctor Moreno ^{c,d}, Jordi Camí ^{a,e}

^a Unidad de Farmacología (Institut Municipal diagnòstic'Investigació Mèdica-IMIM), Carrer Doctor Aiguador, 80, E-08030, Barcelona, Spain

^b Unidad de Investigación de Drogodependencia-Psiquiátrica (Hospital del Mar-IMIM), Paseo Marítimo 25, 08003 Barcelona, Spain

^c Unidad de Epidemiología (Institut Català d'Oncologia-ICO), Gran Vía Km. 2.7, 08907 Hospitalet de Llobregat, Barcelona, Spain

^d Universitat Autònoma de Barcelona, Edifici M, 08193 Bellaterra, Barcelona, Soain

^e Universitat Pompeu Fabra, Doctor Aiguader 80, 08003 Barcelona, Spain

Recibido el 12 de septiembre de 2000; aceptado el 29 de mayo de 2001

Resumen

La eficacia del mantenimiento con metadona en la adicción de opiáceos fue valorada en términos de tasas de programas de retención y reducción del uso ilegal de opiáceos a través de un meta-análisis de ensayos aleatorizados, controlados y doble ciego. Los resultados fueron comparados con intervenciones usando buprenorfina y levo-acetilmetadol (LAAM). Los ensayos se identificaron en la base de datos de PubMed® desde 1966 hasta Diciembre de 1999, utilizando como palabras médicas principales en los títulos "metadona" y "ensayo aleatorio controlado". Se analizaron datos de un total de 1944 pacientes dependientes de opiáceos de un total de 13 estudios. Un sesenta y cuatro por ciento de los pacientes recibieron metadona, administrada tanto en dosis fijas como en dosis ajustadas. Así, 890 pacientes recibieron ≥ 50 mg/día (grupo de dosis alta) y 392 recibieron < 50 mg/día (grupo de dosis baja). De los 662 controles, 131 recibieron placebo, 350 recibieron buprenorfina (265 con dosis mayores o iguales a 8 mg/día y 85 con dosis menores a 8 mg/día) y 181 LAAM. Las dosis altas de metadona fueron más efectivas que las dosis bajas en la reducción de uso ilegal de opiáceos (OR 1.72, 95%, intervalo de confianza (CI) 1.26-2.36). Altas dosis de metadona fueron significativamente más eficaces que dosis bajas de buprenorfina (< 8 mg/día) en las tasas de retención y el uso ilícito de opiáceos pero similar a altas dosis de buprenorfina (≥ 8 mg/día) para ambos parámetros. Los pacientes tratados con LAAM tenían mas riesgo de fracaso de retención que aquellos que recibían dosis altas de metadona (OR 1.92, 95%, intervalo de confianza (CI) 1.32-2.78). Se sugiere que en los programas de mantenimiento con agonistas la metadona a dosis orales de 50 mg/día o más es el fármaco de elección para la dependencia de opiáceos.

Introducción

Desde que Dole y Nyswander (1965) propusieron el uso de metadona como tratamiento sustitutivo para la adicción a la heroína, los tratamientos de mantenimiento con metadona se han convertido en un método de uso

extendido debido a la habilidad de reducir el consumo ilegal de opiáceos. Más tarde, después de la rápida expansión de la infección con el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (HIV) entre los consumidores de heroína por vía intravenosa, se observó que el tratamiento de mantenimiento con metadona parecía reducir la frecuencia de infección de HIV en ese colectivo y pasó a ser una de las estrategias más útiles para la reducción de daños (Ward y col., 1999). Hoy por hoy, miles de pacientes de todo el mundo están incluidos en programas de mantenimiento con metadona. A pesar de que los beneficios de esta estrategia terapéutica están bien establecidos, relativamente pocos estudios han valorado su eficacia en términos de diferencia estadísticamente significativas en relación con los resultados, o sea que el papel que desempeña el tratamiento con metadona contra la dependencia de opiáceos todavía crea controversia. Por otro lado, se han hecho muchos esfuerzos para encontrar fármacos alternativos a la metadona que puedan ser útiles en programas de tratamientos sustitutivos. Se han llegado a proponer agonistas opiáceos tales como el Levo-acetilmetadol (LAAM; Ward y col., 1999) buprenorfina (Ward y col., 1999) e incluso heroína (Perneger y col., 1998).

El meta-análisis, una técnica estadística para combinar los resultados de estudios independientes, es una fuente fiable y recomendada para llegar a conclusiones definitivas de la evidencia disponible en intervenciones de cuidados de la salud (Sacks y col., 1987). El meta-análisis de ensayos clínicos controlados aleatorizados es especialmente valioso para valorar la eficacia de las intervenciones relacionadas con las drogas. El meta-análisis junta los datos de ensayos reportados y presenta un objetivo, la medición cuantitativa de la eficacia de una intervención. Su fuerza, de todos modos, recae en su habilidad para reducir los errores de tipo II de pequeños estudios individuales y, por lo tanto, aumenta el

nivel de veracidad a favor o en contra de un tratamiento en concreto (Dickersin y Berlin, 1992; Walter, 1995). Otros propósitos importantes de los meta-análisis son la resolución de informes conflictivos publicados, investigar variaciones en los efectos de los tratamientos a través de análisis estratificados, mejorando la aplicabilidad general de los efectos de tratamientos conocidos y determinar si hay la necesidad de realizar un ensayo clínico para obtener más información.

Solo se han utilizado procedimientos meta-analíticos para examinar la eficacia de la metadona como una intervención farmacológica en el abuso de sustancias opiáceas en tres estudios (Ganz y col., 1997; Marsch, 1998; Griffith y col., 2000). Glanz y sus colaboradores (1997) llevaron a cabo un meta-análisis sobre los ensayos aleatorizados controlados de LAAM versus terapia con metadona y encontraron una ventaja estadísticamente significativa para la metadona en la retención en el tratamiento. En cuanto al uso ilegal de drogas el estudio no mostró una diferencia significativa, pero si se observó una tendencia a favor de LAAM. De todos modos, la discontinuidad del tratamiento sí mostró una pequeña pero significativa diferencia a favor de la metadona. El meta-análisis llevado a cabo por Marsch (1998), estaba basado en estudios no controlados por fármacos (efectos pre y post metadona versus no tratamiento); se analizaba el efecto del tratamiento de mantenimiento con metadona en el uso ilegal de opiáceos, comportamientos de riesgo de HIV y actividades criminales. Al contrario que en el informe de Glanz y col., (1997) y que en el presente metaanálisis, no se evaluó la retención en el tratamiento. Sin embargo, Marsch (1998) encontró que la eficacia de la metadona era más evidente en su capacidad para reducir los comportamientos criminales relacionados con las drogas. La metadona tenía un efecto moderado en la reducción del uso ilegal de opiáceos y un efecto entre pequeño y moderado en la reducción de los comportamientos de riesgo de HIV. El tercer meta-análisis, sobre intervenciones de gestión de contingencia (Griffith y col., 2000), tampoco valoró la retención en el tratamiento. El resultado de interés medido fue el uso de droga durante el tratamiento, detectado mediante análisis de orina. Los resultados generales confirmaron que la gestión de contingencia era efectiva en la reducción del uso de drogas suplementarias mientras que los pacientes participaban en el tratamiento con metadona y que dosis creciente de metadona llevadas a casa a modo de incentivo y la monitorización de orina tres veces por semana eran efectivas en promover la orina limpia de droga.

El meta-análisis que nos ocupa fue realizado para determinar el efecto de las estrategias del mantenimiento con metadona en los objetivos tasa de retención y la

reducción del uso ilegal de opiáceos. Para valorar la influencia de metadona sobre estas variables, solo se seleccionaron ensayos clínicos controlados, doble ciego, aleatorizados en las que se usaban como fármaco de referencia, placebo, buprenorfina o LAAM.

Métodos

Búsqueda de literatura

Se recuperaron estudios elegibles para su inclusión en el meta-análisis en la base de datos PubMed“ desde 1966 hasta diciembre de 1999, utilizando como palabras médicas principales en los títulos “Metadona” (todos los campos) y “Ensayos aleatorizados controlados” (tipo de publicación). Se incluyeron todos los idiomas. Se identificaron informes adicionales en las listas de referencia de artículos recuperados, igual que de la revisión manual de tablas de contenidos de revistas sobre el abuso de drogas incluidos los listados de 1997 del Journal Citation Reports“ en la categoría de psiquiatría y abuso de sustancias. Se excluyeron resúmenes de reuniones médicas. Se utilizó la biblioteca Cochrane (1999, tema 4) utilizando la palabra “metadona” para corroborar que la literatura buscada fuese completa.

2.2. Selección, extracción y recolección de datos

Para ser seleccionados para el estudio, los artículos tenían que cumplir y proporcionar la siguiente información: (1) los ensayo clínicos tenían que ser aleatorizados, controlados y doble ciego y con la metadona como el fármaco de estudio; (2) la duración del tratamiento de mantenimiento con metadona debía ser mayor o igual a 12 semanas; (3) la(s) dosis de metadona debía estar claramente establecida; (4) tomar como variables la tasa del índice de retención en el tratamiento con metadona y/o el uso ilegal de opiáceos basado en la determinación analítica de drogas de abuso en muestras de orina. Se excluyeron los ensayos en los que la desintoxicación de opiáceos era un objetivo principal y los ensayos cruzados.

Los datos de los estudios incluidos en la revisión sistemática fueron extraídos independientemente por dos investigadores (AM, MF). Se recogieron las siguientes variables: referencia bibliográfica del artículo, nombre del primer autor, el año de publicación, las semanas de tratamiento, tratamiento control, el número de pacientes en los dos grupos de tratamiento, las dosis de metadona y del tratamiento control, la retención en el tratamiento al final del período de estudio, y el uso ilegal de opiáceos. Algunos estudios utilizaron una dosis fija pero en otros había un escalado de dosis flexible (ver Tabla 1). En estos últimos casos, la dosis incluida en los análisis era la dosis media administrada en el momento de la evaluación del objetivo.

La dosis de metadona fue clasificada en dos grupos: < 50 mg/día (grupo de dosis baja) e \geq 50 mg/día (grupo de dosis alta), puesto que según el informe del General Accounting Office de 1990 (GAO, 1990), está ampliamente aceptado que 50 mg es la menor dosis de metadona útil para intervenciones de mantenimiento. La dosis de buprenorfina fueron clasificadas en dos grupos: < 8 mg/día (grupo de dosis baja) e \geq 8 mg/día (grupo de dosis alta), teniendo en cuenta los resultados de un ensayo clínico dosis-respuesta (Ling y col., 1998). La calidad de las 13 ensayos incluidos finalmente en el meta-análisis fue analizada utilizando un instrumento de validación desarrollado por Jadad y col., (1996) que valora tres aspectos críticos de un ensayo clínico bien diseñado y bien ejecutado, es decir, aleatorización, proceso ciego y descripción de los abandonos. Las puntuaciones de calidad se sitúan entre 5 (puntuación de alta calidad) y 1 (puntuación de baja calidad). Dos de los autores llevaron a cabo conjuntamente valoraciones abiertas de los ítems (MF, AM).

2.3. Análisis de datos

Se eligió la regresión logística en un marco de trabajo de modelo multinivel (Turner y col., 2000) para la estimación del sumario de odds ratio (OR), puesto que cada estudio podía contribuir con más de un fármaco y/o más de una dosis y, por lo tanto, el acercamiento clásico no era adecuado. La proporción de pacientes retenidos en el programa y la proporción de consumidores ilegales de opiáceos eran las variables dependientes. Para obtener un riesgo positivo similar para las dos variables, se analizó la retención en el tratamiento como “fracaso en la retención”. Los estudios fueron considerados un efecto aleatorio que contribuía con dos o más grupos de fármacos. Se incluyeron variables ficticias en los modelos para comparar los distintos grupos de fármacos con relación la metadona. La homogeneidad de los efectos se exploraba incluyendo efectos aleatorizados adicionales para los grupos de fármacos. Cuando era significativa, estos se mantenían en el modelo para responder como la heterogeneidad entre los estudios. Se estimaron los parámetros modelo con MLwin, utilizando la probabilidad máxima restringida para estimaciones finales e intervalos de confianza del 95% (CI; Normand, 1999). La metadona en dosis elevadas fue elegida como categoría de referencia (OR=1) para los cálculos de OR.

Resultados

Un total de 13 estudios cumplieron los criterios de inclusión y todos ellos fueron publicados después de 1972 (Tabla 1). Quince informes (Jaffe y col., 1972; Ling y col., 1976; Newmand y Whitehill, 1979; Jonson y col., 1992; Kosten y col., 1993; Strain y col., 1993a,b;

Banys y col., 1994; Stine y Kisten, 1994; Ling y col., 1996; Strain y col., 1996; Schoffenfeld y col., 1997; Strain y col., 1999) fueron rescatados de la base de datos de PubMed“ pero tres de ellos estaban repetidos (Strain y col., 1993b, Stine y Kosten, 1994; Strain y col., 1996). Se obtuvo un artículo al revisar las listas de referencia de los artículos (Panell y col., 1977). No se obtuvieron más artículos a través de la búsqueda en la base de datos Cochrane. Todos los estudios incluidos en el meta-análisis tenían una puntuación de calidad mínima de cuatro puntos y dos de ellos alcanzaron la puntuación máxima (cinco puntos).

La cifra total de pacientes opio dependientes que se incluyó en los trece estudios era de 1944, con un rango entre los estudios de 34 a 430. La mayoría de los pacientes eran varones (80%). La media de edad era de 34.4 años y el 43% del total de la muestra eran Caucásicos. Otras características básicas, tales como el estado laboral, la duración del periodo de adicción y el número de tratamientos anteriores no fueron descritos rutinariamente en todas las publicaciones. El sesenta y cuatro por ciento de los pacientes (n = 1282) recibieron metadona. De acuerdo con la dosis de metadona suministrada, 890 pacientes fueron considerados pacientes del grupo de dosis alta y 392 en el grupo de dosis baja. La media de todas las dosis de metadona solo se tuvo en cuenta en un estudio (Jaffe y col., 1972). Once estudios compararon una o más dosis de metadona con placebo u otro fármaco control (con una o más dosis diferentes), pero en dos estudios (Banys y col., 1994; Strain y col., 1999) solo se administraron dos dosis de metadona (alta, baja).

En cuanto a los 662 controles, se registró la siguiente distribución: 131 en el grupo placebo, 350 en el grupo de buprenorfina (265 recibieron dosis alta y 85 recibieron dosis baja), y 181 en el grupo LAAM. Doce estudios incluyeron datos de fracaso de retención y nueve estudios proporcionaron datos sobre el uso ilegal de opiáceos medido a través de análisis de orina aleatorizados (Tabla 1).

3.1 La metadona por dosis y comparada con placebo

Cuando se analizó la eficacia de la intervención del mantenimiento con metadona, se observó una clara diferencia entre la dosis alta y la dosis baja (Fig. 1A y 1B). La dosis alta de metadona (\geq 50 mg/día) era más efectiva que la dosis baja para reducir el uso ilegal de opiáceos (OR 1.72 (95% CI, 1.26-2.36), P = 0.0007). Aunque el riesgo de fracaso de retención en el programa de mantenimiento con metadona era más elevado en el grupo de dosis baja, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas (OR 1.25 (95% CI, 0.94-1.67), P= 0.13).

Table 1
Summary of the studies included in the meta-analysis

| First author (year) | Drug | Doses (mg/day) | No. | Retention n (%) | Illicit opioid use n (%) | Weeks |
|--|------------------------------|-----------------|-----|-----------------|--------------------------|-------|
| Jaffe et al. (1972) ^a | Methadone / ^a | 55 | 15 | 13 (87) | 4 (27) | 15 |
| | LAAM | 65, Mon-Wed-Fri | 19 | 14 (74) | 10 (53) | |
| Ling et al. (1976) ^b | Methadone | 100 | 142 | 74 (52) | 38 (27) | 40 |
| | Methadone | 50 | 146 | 61 (42) | 37 (25) | |
| Panell et al. (1977) ^b | LAAM | 80, Mon-Wed-Fri | 142 | 44 (31) | 27 (19) | 40 |
| | Methadone | 100 | 20 | 17 (85) | | |
| | Methadone | 50 | 20 | 14 (70) | | |
| Newman and Whitehill (1979) ^a | LAAM | 80, Mon-Wed-Fri | 20 | 12 (60) | | 32 |
| | Methadone | 97 | 50 | 38 (76) | | |
| | Placebo | | 50 | 5 (10) | | |
| Johnson et al. (1992) ^b | Methadone | 60 | 54 | 17 (31) | 30 (56) | 17 |
| | Methadone | 20 | 55 | 11 (20) | 39 (71) | |
| | Buprenorphine / ^a | 8 | 53 | 22 (42) | 25 (47) | |
| Strain et al. (1993a) ^b | Methadone | 50 | 84 | 44 (52) | 47 (56) | 15 |
| | Methadone | 20 | 82 | 34 (41) | 55 (67) | |
| | Placebo | | 81 | 17 (21) | 60 (74) | |
| Kosten et al. (1993) ^b | Methadone | 65 | 35 | | 17 (49) | 24 |
| | Methadone | 35 | 34 | | 16 (47) | |
| | Buprenorphine | 6 | 28 | | 21 (75) | |
| | Buprenorphine | 2 | 28 | | 20 (71) | |
| Banys et al. (1994) ^b | Methadone | 80 | 19 | 16 (84) | | 13 |
| | Methadone | 40 | 19 | 15 (79) | | |
| Strain et al. (1994a) ^a | Methadone | 67 | 27 | 16 (59) | 16 (59) | 16 |
| | Buprenorphine | 11 | 24 | 13 (54) | 13 (54) | |
| Strain et al. (1994b) ^a | Methadone | 54 | 80 | 45 (56) | 38 (48) | 16 |
| | Buprenorphine | 9 | 84 | 47 (56) | 46 (55) | |
| Ling et al. (1996) ^b | Methadone | 80 | 75 | 39 (52) | | 26 |
| | Methadone | 30 | 75 | 30 (40) | | |
| | Buprenorphine | 8 | 75 | 26 (35) | | |
| Schottenfeld et al. (1997) ^b | Methadone | 65 | 28 | 18 (64) | 13 (46) | 24 |
| | Methadone | 20 | 30 | 14 (47) | 21 (70) | |
| | Buprenorphine | 12 | 29 | 16 (55) | 17 (59) | |
| | Buprenorphine | 4 | 29 | 10 (34) | 22 (76) | |
| Strain et al. (1999) ^a | Methadone | 90 | 95 | 57 (60) | 50 (53) | 30 |
| | Methadone | 46 | 97 | 54 (56) | 60 (62) | |

^a Flexible dose titration.

^b Fixed dose.

La metadona a dosis alta fue mejor que el placebo en términos de fracaso de retención (OR 8.76 (95% CI, 3.82-20.07), $P < 0.0001$) y orina positiva a opiáceos (OR 2.44 (95% CI, 1.35-4.43), $P = 0.0033$). La dosis baja de metadona fue mejor que placebo en cuanto a retención, pero similar en el uso ilegal de opiáceos.

3.2 La metadona comparada con la buprenorfina

Los sujetos a los que se dio buprenorfina mostraron más riesgo de uso ilegal de drogas que los que recibieron dosis altas de metadona (OR 3.39 (95% CI, 1.87-6.16), $P = 0.0001$). El riesgo de dar positivo en el análisis de orina era similar entre la dosis alta de metadona y dosis alta de buprenorfina (OR 1.08 (95% CI, 0.75-1.57), $P = 0.68$; Fig. 1A). En relación al fracaso de retención en el programa, los individuos tratados con dosis bajas de buprenorfina mostraron más riesgo de fracaso de retención que los que fueron tratados con dosis altas de metadona (OR 2.72 (95% CI, 1.12-6.58), $P = 0.027$). El riesgo de fracaso de retención era similar entre el suministro de dosis altas de metadona y dosis altas de buprenorfina (OR 1.14 (95% CI, 0.83-1.59), $P = 0.042$; Fig. 1B).

3.3 La metadona comparada con LAAM

La metadona en dosis altas era similar a LAAM en cuanto al uso ilegal de opiáceos (OR 0.72 (95% CI, 0.46-1.11), $P = 0.14$; Fig. 1^a), pero mejor con respecto a la retención en el tratamiento (OR 1.92 (95% CI, 1.131-2.81), $P = 0.0008$; Fig. 1B). La metadona en dosis bajas fue peor, pero ambos tratamientos mostraron una proporción similar de fracasos de retención.

Discusión

El presente estudio comparaba la eficacia de la metadona, buprenorfina y LAAM en tratamientos a largo plazo de dependencia de opiáceos; ha mostrado que la metadona, administrada en dosis ≥ 50 mg/día y la buprenorfina en dosis ≥ 8 mg/día son similares en términos de retención en el tratamiento y ambos son mejores que LAAM (la probabilidad de fracaso en la retención era casi el doble en comparación a la metadona). No obstante, las tres modalidades de tratamiento mostraron una eficacia similar en la reducción de uso ilegal de opiáceos. La administración de dosis de metadona ≥ 50 mg aumentaron los índices de retención (25% menos de fracaso de retención; OR 1.25) y redu-

ieron el uso ilegal de opiáceos en un 72% (OR 1.72), cuando se compara con dosis bajas de metadona. En un ensayo clínico abierta aleatorizado reciente (dosis alta de 60 a 100 mg, dosis baja 20 mg.) se administró metadona diariamente mientras LAAM (75-115 mg) y buprenorfina (16-32 mg) fueron suministradas tres veces por semana; la metadona en dosis alta, la buprenorfina y LAAM redujeron sustancialmente el uso ilegal de opiáceos en comparación con dosis bajas de metadona (Johnson y col., 2000).

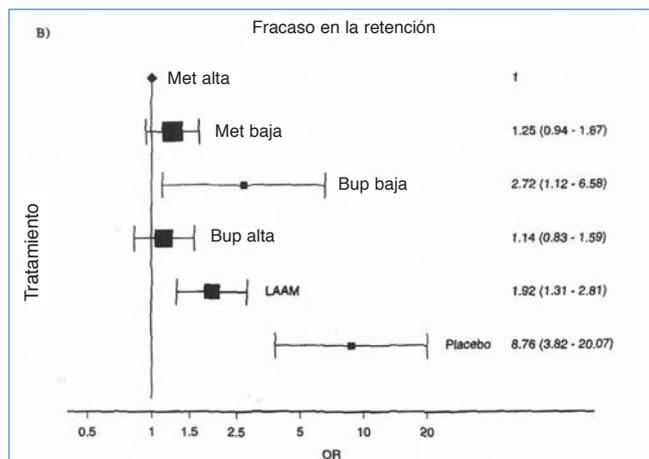
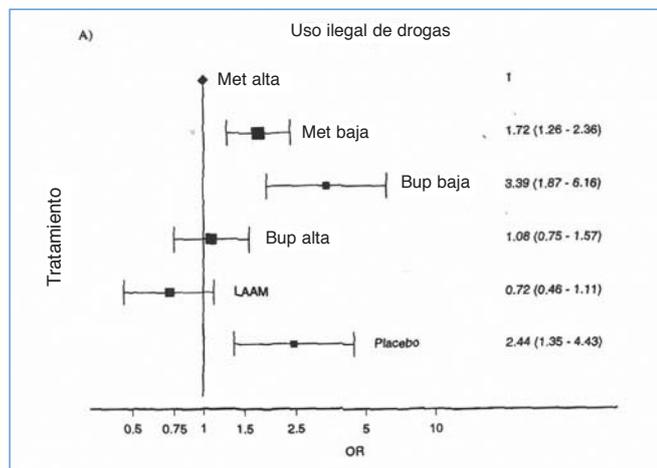
De acuerdo con esto, los resultados obtenidos confirman las recomendaciones anteriores, que dosis diarias de metadona superiores a 50 mg aumentan la eficacia de mantenimiento con metadona (Farell y col., 1994; Marsh, 1998). Debe destacarse que, a pesar de esta recomendación, el uso de metadona en dosis inferiores a 50 mg no es infrecuente (D'Aunno y Vaughn, 1992; Strang y Sheridan, 1998). Los motivos para infra-dosificar pueden reflejar algunos prejuicios de nuestra sociedad en contra de la población drogodependiente, incluido el temor a la adicción iatrogénica por parte de médicos y pacientes, la reticencia a reconocer la dependencia como un trastorno médico o preocupaciones sobre la desviación de la metadona cuando se da en dosis altas (Cooper, 1992).

En relación a los fármacos alternativos para el mantenimiento de opiáceos, buprenorfina y LAAM, se deben discutir algunos puntos. Tanto metadona como buprenorfina mostraron una relación dosis – respuesta y el patrón de respuesta para cada sustancia era similar, por ejemplo, las dosis altas fueron superiores a las dosis bajas. Cuando se compararon dosis altas y bajas de metadona con dosis altas y bajas de buprenorfina, las dosis altas de ambos agentes eran superiores a las dosis bajas. En el caso de LAAM, el limitado número de estudios (solo hay tres) y el ajustado abanico de dosis suministradas no permitieron la valoración de las diferencias entre las dosis. Aunque en términos de efectividad buprenorfina y LAAM no fueron mejor que metadona, compartieron algunas características que podrían ser útiles en la práctica clínica. La buprenorfina y el LAAM pueden suministrarse cada dos días (Johnson y col., 1995; Ward y col., 1999) en vez de diariamente, reduciendo, por tanto, la frecuencia de asistencia al centro y permitiendo, teóricamente, el reclutamiento y el control de más pacientes en cada programa, con un riesgo menor de distracción. Este punto puede ser relevante en países con políticas muy restrictivas en cuanto a las dosis para llevar a casa.

En el caso de buprenorfina, esta droga puede ser menos estigmatizante que la metadona y puede ser aceptable para algunos pacientes que no quieren tomar metadona. Otras posibles ventajas están relacionadas con las propiedades farmacológicas. El síndrome de abstinencia que surge tras a una retirada abrupta de buprenorfina es relativamente suave (Fudala y col., 1990; San y col., 1992) y parece tener un riesgo teóricamente inferior a la sobredosis, debido a sus propiedades de agonista parcial (Walsh y col., 1994; Cowan y col., 1997). En algunos países, tales como Francia, la legislación hace más fácil prescribir altas dosis sublinguales de buprenorfina que de metadona (Tignol y col., 1998). El amplio uso de esta terapia sustitutoria se ha relacionado a un aumento del número de muertes relacionadas con la buprenorfina después de una inyección intravenosa de pastillas chafadas y la ingesta concomitante de otros psicotrópicos (especialmente benzodiazepinas; Reynaud y col., 1998; Tracqui y col., 1998a,b).

En un estudio reciente, se computaron las tasas de muertes por sobredosis en Francia por buprenorfina y por metadona desde 1994 hasta 1998. Se dio una estimación de 1.4 más muertes relacionadas con la buprenorfina que con la metadona. No obstante, el número de pacientes que recibieron buprenorfina fue 14 veces mayor al de los que recibieron metadona. Si todos los pacientes de Francia que recibieron cualquiera de estos fármacos hubieran sido tratado solo con metadona, el número esperado de muertes hubiera sido de 288 en lugar de 46 (Auriacombe y col., 2001). Una posible limitación de nuestro estudio es que la buprenorfina se administraba como un líquido en todos los estudios incluidos en este meta-análisis. La biodisponibilidad de buprenorfina en pastillas parece ser la mitad que la de la formulación líquida (Nath y col., 1999). No obstante, los resultados clínicos en Francia con pastillas parecen similares a los de los ensayos clínicos reportados de Estados Unidos con la formulación líquida (Anonymous, 1999).

En cuanto a LAAM, nuestros resultados son menos esperanzadores que los de la buprenorfina. No obstante, los resultados de LAAM están basados en solo tres estudios en los que LAAM se administró en un regimen de lunes-miércoles-viernes. En dos de estos estudios (Ling y col., 1976; Panell y col., 1977) se administraron dosis fijas de LAAM (80 mg) y a fecha de hoy, se recomiendan dosis 40% superiores para los viernes. Por lo tanto, la eficacia de LAAM podría haber mejorado si los viernes se hubiesen suministrado dosis superiores. En cuanto al tercer estudio (Jaffe y col., 1972), se administró LAAM en dosis flexibles (la dosis media de 65 mg).



Los hallazgos de nuestro estudio son similares a los que comunicaron Glanz y col., (1997) en su meta-análisis de ensayos clínicos controladas, aleatorizados comparando LAAM y metadona. Ellos incluyeron un total de 12 ensayos y sus criterios de inclusión/exclusión eran más amplios que los nuestros (por ejemplo, incluyendo estudios abiertos, simple-ciegos y de desintoxicación). Ellos encontraron un riesgo inferior, pero no significativo, de uso ilegal de droga favorable a LAAM y un riesgo significativamente más elevado favoreciendo la metadona para retención en el tratamiento (Glanz y col., 1997). Nuestros resultados fueron similares a los suyos. Además, el uso de LAAM tiene algunas limitaciones en comparación con la metadona. Necesita un periodo de inducción más largo para lograr la dosis de mantenimiento y muestra un riesgo mayor de abandono durante este periodo (Jones y col., 1998; Johnson y col., 2000). Es corriente que los pacientes necesiten dosis suplementarias de metadona durante el periodo de inducción y durante los fines de semana para ayudarles durante el largo intervalo entre dosis de 72 horas (Rawson y col., 1998). Recientemente se ha demostrado que LAAM también tiene un grado de propensión al abuso, aunque el inicio gradual de los efectos tras la administración oral tiende a minimizar el riesgo de abuso por vía oral (Walsh y col., 1998).

Debemos mencionar algunas limitaciones del estudio actual. En concordancia con su diseño básico, solo se seleccionaron ensayos doble ciego, por lo que potencialmente se pierde la valiosa información proporcionada por estudios no doble ciego. Otra limitación es que nosotros consideramos solo el efecto de las dosis de medicación en relación con las tasas de retención y el uso ilegal de opiáceos. Somos conscientes de que otros factores incluidos en el programa, como por ejemplo los servicios psicosociales, también pueden haber tenido un

efecto en la eficacia global del programa de metadona (McLellan y col., 1993). Por otra parte, dado que las características demográficas y los datos clínicos de los pacientes de los estudios individuales se reportaron completamente no se analizó la pregunta de si los resultados en las diversas condiciones de fármacos y dosis diferían para los distintos tipos de participantes con dependencia de opiáceos. Otra limitación es la diferencia del periodo de seguimiento en los estudios incluidos. Parece que el mayor porcentaje de abandonos en los programas con metadona se produce en los primeros meses de tratamiento, con una posterior tendencia hacia la estabilización..

Los resultados de este metaanálisis demuestran que la metadona, cuando se suministra en dosis de 50 mg/día o más elevadas, continúa siendo el fármaco de elección para tratar la dependencia de opiáceos en los programas basados en el mantenimiento agonista. Los nuevos fármacos, buprenorfina o LAAM, no parecen superiores a la metadona en términos de eficacia. En nuestra opinión, la mayor ventaja de LAAM y buprenorfina es el régimen “de tres días a la semana” y esto puede ser relevante en caso de políticas restrictivas o de prohibición de llevarse metadona a casa. Además, las drogas más nuevas pueden ser una alternativa para pacientes que presentan problemas con la administración de metadona o que se nieguen a tomar.

La Bibliografía de los artículos se la pueden pedir a lydiazuloaga@telefonica.net