

Efectividad de los programas de mantenimiento con metadona. Una revisión de los resultados de los estudios de evaluación

Juan José Fernández Miranda

Unidad de Tratamiento de Toxicomanías. Servicios de Salud Mental de Asturias. Área III. Avilés. Asturias.

Los programas de mantenimiento con metadona (PMM) han sido objeto de gran controversia desde su introducción en el tratamiento de los adictos a opiáceos a mediados de los años sesenta en Estados Unidos. Es evidente que las diversas conceptualizaciones de la drogodependencia subyacentes están en la base de los avatares sufridos por los PMM en diferentes países, más que en evaluaciones clínicas. Sin embargo, cada vez más se revelan capaces de conseguir objetivos diversos y compatibles entre sí, desde la superación de la dependencia a los opiáceos, incluida la propia metadona, hasta la prevención de la morbilidad, pasando por la mejora de la calidad de vida del drogodependiente¹.

Con la aparición del sida, estos programas han sufrido 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 revaluación de su eficacia en el tratamiento de la dependencia a los opiáceos. De este modo, desde la propia Organización Mundial de la Salud² hasta las autoridades competentes norteamericanas propusieron, a finales de los años ochenta, facilitar el acceso a un mayor número de adictos y con una mayor rapidez. En Europa este tipo de política se había desarrollado especialmente en Holanda ya desde principios de los ochenta, con el objetivo de reducir el daño. En España, la tendencia es similar a la descrita. La normativa vigente desde 1990 que regulaba los tratamientos de los drogodependientes con opiáceos flexibilizó los criterios de inclusión y amplió el número de sustitutivos que podían emplearse. La de 1996 profundizó más en esta línea. Esto es lógico si tenemos en cuenta que, en nuestro país, el uso de drogas por vía parenteral es el factor de riesgo más frecuente en los casos de sida notificados.

Probablemente por las numerosas críticas recibidas, los PMM han sido la modalidad de tratamiento de la dependencia a los opiáceos más evaluada en el mundo, 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 sólo entre la población gene-

ral, sino entre gran parte de la comunidad médica. Cabe destacar que en nuestro país, a pesar de su enorme implantación durante los años noventa, las evaluaciones sobre sus resultados son escasas y, en general, parciales.

Parámetros de evaluación de los tratamientos de mantenimiento con metadona

Si ya son suficientemente reconocidas las dificultades a la hora de evaluar los tratamientos para la dependencia de sustancias, éstas se incrementan en los programas con sustitutivos opiáceos, pues la filosofía que los sustenta, los objetivos y el diseño de los mismos han variado de un país a otro^{3,4}, y en el nuestro de una comunidad autónoma a otra^{1,5}, de forma llamativa.

Han sido varios los estudios de evaluación amplios y multicéntricos sobre tratamientos de sustitución fuera de nuestro país. Arif y Westermeyer³ concluyen que están poco optimizados y que persiste la confusión respecto a objetivos y métodos. Ball y Ross⁶ y D'Aunno y Vaughn⁷, en Estados Unidos, encuentran escasa efectividad en aquellos programas que utilizan dosis bajas y cuentan con pobre soporte asistencial. Ward et al⁴ 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 acercan a su diseño original⁸.

La mayoría de estos estudios coinciden en la efectividad de los PMM, adjudicándoles evidente éxito en capacidad de retención en el tratamiento; disminución del consumo de drogas ilegales, de las prácticas de riesgo en su uso, de la comorbilidad (VIH, hepatitis virales), de la mortalidad y de la criminalidad asociada, y aumento en general de la calidad de vida del adicto⁹. En un estudio reciente con metodología de metaanálisis¹⁰, que revisaba más de 40 estudios realizados en Estados Unidos que evaluaban diversos resultados de los PMM (uso de drogas, riesgo de infección de VIH o conductas criminales), se concluye que la efectividad de estos programas es evidente.

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 6 meses¹¹, del 63,4%⁶, el 67%¹², el 74,5%¹³ y el 48%¹⁴ al año, del 54%¹⁵ y el 26,6%¹⁶ a los 2 años, y del 38,2% a los 3 años¹⁷. Respecto a nuestro país, en Barcelona, Torrens et al¹⁸ describen una retención del 72% a los 2 años.

No debe olvidarse la gran importancia de la permanencia en tratamiento para la evolución posterior del adicto^{13,19}, planteándose como mínimo el año en los PMM²⁰.

Palabras clave: Revisión. Mantenimiento con metadona. Evaluación. Efectividad. Abuso de drogas. Sida.

Key words: Review. Methadone maintenance. Evaluation. Effectiveness. Drug abuse. AIDS.

Correspondencia: Dr. J.J. Fernández Miranda.
Unidad de Tratamiento de Toxicomanías.
Servicios de Salud Mental de Asturias.
Llano Ponte, 49, bajo. 33400 Avilés. Asturias.
Correo electrónico: miranvilla@inicia.es

Recibido el 20-7-2000; aceptado para su publicación el 13-12-2000

Med Clin (Barc) 2001; 116: 150-154

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 benzodiacepinas, siendo los estudios al respecto menos numerosos.

A los 3 meses de tratamiento sólo el 5,9% de los pacientes en PMM consume regularmente heroína, y el 9,4%, cocaína, según Hubbard et al¹⁹. Magura et al²¹ señalan una disminución del consumo de cocaína del 84 al 66% al año. Un informe realizado para el Congreso Norteamericano¹¹ encuentra que a los 6 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 al²² evidencian una disminución del consumo de opiáceos ilegales al mes, entre los sujetos mantenidos con metadona, del 29%, no observando cambios en los consumos de cocaína. Chaison²³ halla una disminución del 94% en el consumo de heroína y del 64% de cocaína.

Gronbladh y Gunne²⁴ señalan el abandono del consumo de heroína en el 75% de los casos. Ball y Ross⁶ comunican un porcentaje de pacientes abstinentes de heroína a los 6 meses de tratamiento del 77%, que se eleva al 92% a los 4,5 años del mismo; la cocaína es consumida por el 28% de los sujetos a los 6 meses (el 17% en los que están 4,5 años o más); el uso de tranquilizantes varía menos (del 22% a los 6 meses al 17% a los 4,5 años). Por tanto, los PMM, en contra de las críticas recibidas al respecto²³, no parecen favorecer el consumo de cocaína, sino su disminución.

Las benzodiacepinas son frecuentemente utilizadas por los heroinómanos en los PMM²⁵. No obstante, no hay evidencias de que su consumo se incremente en éstos^{26,27}. Al contrario, varios estudios apuntan hacia su reducción^{6,28}.

Respecto al alcohol, varias investigaciones señalan la existencia de entre un 15 y un 40% de problemas de abuso de alcohol entre los pacientes en PMM^{6,29,30}. McGlothin y Anglin³¹ observan que se produce un incremento entre 1,5 y 3 veces en comparación con el período previo al comienzo del programa. Otros estudios rebaten estos datos: Ball y Ross⁶ demuestran que, tras finalizar los tratamientos para su dependencia a la heroína, los adictos incrementan el consumo de alcohol el año siguiente al alta; Fairnbank et al²⁹ destacan que tras varios años en PMM el consumo de alcohol decrece. Hubbard et al¹⁹ señalan que el abuso de alcohol es una variable no relacionada con el hecho de estar o no en PMM.

Morbimortalidad

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 ochenta y principios de los noventa^{6,22,32,33}. Sin embargo, no todos los estudios encuentran resultados tan positivos, describiendo algunos el uso de la vía parenteral para el consumo de cocaína^{23,32}.

También los estudios sobre las seroconversiones entre pacientes en PMM son bastante unánimes a la hora de describirlos como bajas. Metzger et al³⁴ encuentran una tasa de seroconversión del 3,5% para los adictos en PMM, frente a un 22% de los no tratados. Vranizan³⁵ comunica una tasa de seroconversión del 1,9% en heroinómanos 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^{22,34}, pero refrendan el papel

de los PMM como contenedores de la expansión de la infección por el VIH.

En lo que se refiere a la mortalidad, es mucho más elevada entre los adictos que no están en tratamiento. Gronbladh et al²⁸ revelan cómo la tasa de mortalidad es ocho veces mayor entre sujetos sin tratamiento que en los usuarios de PMM. Caplehorn et al³⁶ demuestran 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 al³⁷ comunican un 3,3% de mortalidad entre 169 adictos seguidos durante 8 años, disminuyendo ésta en función del tiempo en PMM.

Empleo y criminalidad

La mejora de la situación laboral tras el ingreso en un PMM ha sido señalada por diversos autores^{12,15}, con porcentajes de pacientes laboralmente activos de alrededor del 50%. Otros autores³⁷ no encuentran diferencias tras la incorporación a un PMM.

La disminución de la criminalidad asociada al consumo de drogas se ha relacionado siempre con la permanencia en PMM. Así, Ball y Ross⁶ observan un 79% de reducción anual de actos criminales en comparación con el año previo al inicio del tratamiento. Lehman et al¹² demuestran que al año de comenzar 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 (del 14 al 3%) desciende notablemente en los sujetos en PMM, según McGlothlin y Anglin³¹. Barcia et al³⁸ corroboran esta tendencia en nuestro país.

Calidad de vida

Las evaluaciones de PMM se han centrado en medir variables «duras» (consumo de drogas, morbilidad, 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^{1,2,20}.

Aunque es llamativo el escaso número de investigaciones al respecto fuera^{39,40} y dentro de nuestro país^{41,42}, todas demuestran un incremento notable de la calidad de vida tras un tiempo en un PMM.

En la tabla 1 se resumen las características y los hallazgos de los estudios comentados.

Variables relacionadas con la efectividad del tratamiento

Variables relativas al sujeto

Las características del sujeto que pueden predecir el resultado del tratamiento 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 al¹⁷ encontraron que los antecedentes criminales implicaban peores resultados. Kosten et al⁴³, sin embargo, comunican 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 al⁴⁴, pero sí para Kosten et al⁴³ y Magura et al¹⁷. Para otros autores, serían los problemas psiquiátricos, especialmente las depresiones, los que harían el pronóstico más sombrío^{16,43,45}.

Yancovitz et al²² apuntan como factor predictor de uso de heroína y cocaína durante el tratamiento el consumo previo

TABLA 1

Estudios de efectividad de los tratamientos de mantenimiento con metadona

Objetivos	Autores	Año	País	Número	Tiempo de seguimiento (meses)	Resultados
Retención	USAGAO	1990	EE.UU.	10.000	6	42-83%
	Ball y Ross	1991	EE.UU.	633	54	63,4%
	Lehman et al	1993	Canadá	51	12	67%
	Caplehorn et al	1993	Australia	307	24	60%
	Bale et al	1980	EE.UU.	94	12	74,5
	McGowan et al	1996	EE.UU.	674	24	48%
	Maddux et al	1994	EE.UU.	152	12	54
	Grella et al	1997	EE.UU.	500	36	26,6%
	Magura et al	1998	EE.UU.	1.206	36	38,2%
	Torrens et al	1996	España	370	24	72%
Uso de drogas ilegales durante el tratamiento	Hubbard et al	1984	EE.UU.	1.112	3	5,9% H uso y 9,4% C
	Magura et al	1984	EE.UU.	229	12	66% uso C
	USAGAO	1991	EE.UU.	10.000	6	Depende dosis M
	Kolar et al	1990	EE.UU.	2.414	NC	5,9-3,3% uso C
	Yancovitz et al	1990	EE.UU.	75	1	29% uso H
	Chaison	1989	EE.UU.	213	12	6% uso H y 36% C
	Gronbladh y Gunne	1989	Suecia	34	24	25% uso H
	Ball y Ross	1991	EE.UU.	633	54	8% uso H y 17% C
	D'Aunno y Vaughn	1992	EE.UU.	587	21 ± 10	Depende dosis M
	Darke et al	1992	Australia	222	7 ± 24	= uso BZ
Abuso de alcohol	Swensen	1993	Australia	154	18	= uso BZ
	Ball y Ross	1991	EE.UU.	633	54	↓ uso BZ
	Hubbard et al	1984	EE.UU.	1.112	3	No cambia
	Ball y Ross	1991	EE.UU.	633	54	15%
	McGlothin y Anglin	1981	EE.UU.	347	72	↑ 2,5 veces
	Chatham et al	1995	EE.UU.	863	18 ± 4	↑ retención
	Ball y Ross	1991	EE.UU.	633	54	↓ prácticas de riesgo de seroconversión
	Chaison	1989	EE.UU.	213	NC	↑ prácticas de riesgo de seroconversión
	Kolar et al	1990	EE.UU.	2.414	NC	↑ prácticas de riesgo de seroconversión
	Yancovitz et al	1991	EE.UU.	75	1	↓ prácticas de riesgo de seroconversión
Morbilidad	Weber et al	1990	R. Unido	112	36	VIH 9 de 89
	Metzger et al	1993	EE.UU.	227	18	Seroconversión VIH = 3,5%
	Gronbladh et al	1990	Suecia	34	25	↑ 8 veces si no PMM
	Segest et al	1990	EE.UU.	213	96	3,3%
	Caplehorn et al	1993	Australia	307	24	↓ 3 veces si PMM
	McGlothin y Anglin	1981	EE.UU.	347	72	↓ prisión 14% al 3%
	Barcia et al	1991	España	63	18	↓ delitos 76,2% al 17,5%
	Ball y Ross	1991	EE.UU.	633	54	↓ 79% anual crímenes
	Lehman et al	1993	Canadá	51	12	↓ 42% al 11% de juicios
	Segest et al	1990	EE.UU.	213	96	No hay diferencia
Empleo	Lehman et al	1993	Canadá	51	12	52% activos
	Maddux et al	1994	EE.UU.	152	12	↑
	Torrens et al	1993	España	370	12	↑
	Giddey et al	1995	Suiza	118	NC	↑
	Fernández et al	1999	España	132	72	↑

NC: no consta; H: heroína; C: cocaína; M: metadona; BZ: benzodiacepinas.

de esta última. Sin embargo, Duntzman et al⁴⁶ encuentran que el uso de cocaína durante el tratamiento está relacionado con el consumo de heroína durante el mismo, no con su uso previo. Tschan y Tueller⁴⁷ encuentran relación entre deterioro somático y consumo de drogas, además de dosis mayores de metadona y mayor probabilidad de ser expulsados entre los más deteriorados. Grella et al¹⁶ demuestran que los pacientes que son VIH positivos tienen más probabilidades de abandonar el tratamiento.

Varios autores se han referido a la importancia de los trastornos psicológicos y psiquiátricos en la evolución del tratamiento, en general entorpeciendo la mejoría^{16,21,43}, aunque Friedman y Glickman⁴⁸ demuestran que son los pacientes con enfermedad psiquiátrica los de mejor evolución. La alta prevalencia de antecedentes de trastornos afectivos en pacientes adictos es un hecho ampliamente constatado. No obstante, parece que éstos mejoran notablemente al estabilizarse en el PMM^{21,43}.

Aun 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 al¹⁵ no encuentran ninguna variable pre-tratamiento predictiva.

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 su efectividad, siendo la dosis la más ampliamente estudiada. En general, los factores que se correlacionan mejor con resultados satisfactorios son:

1. Dosificación adecuada. Los criterios actuales abogan por una individualización de la dosis, situándose en general el intervalo efectivo de mantenimiento entre 50-100 mg o 60-120 mg. Numerosos estudios demuestran 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. Centrándonos en la valoración de la retención, Ball y Ross⁶ refieren que dosis menores de 30 mg aumentan el riesgo de abandono. Strain et al⁴⁹ encuentran diferentes retenciones en el tratamiento con metadona dependiendo de la dosis. El estudio de Batten⁵⁰ relaciona dosis insuficientes con menor efectividad del tratamiento, así como los de Ball y Ross⁶, D'Aunno y Vaughn⁷, Caplehorn et al³⁶ y Strain et al⁴⁹. Sin embargo, Maddux et al⁵¹ apenas encuentran diferencias en-

TABLA 2

Variables relacionadas con la efectividad del tratamiento

Variables	Autores	Año	País	Número	Resultado
Relativas al sujeto					
Antecedentes legales	Magura et al Kosten et al	1998 1987	EE.UU. EE.UU.	1.206 268	Empeoran retención Mejoran pronóstico
Gravedad de la adicción	McLellan et al Kosten et al Magura et al Yancovitz et al	1993 1987 1998 1991	EE.UU. EE.UU. EE.UU. EE.UU.	198 268 1.206 75	No se relaciona Empeora pronóstico Empeora retención Uso de H y C durante tratamiento
Abuso de cocaína pretratamiento	Duntzman et al Altermann et al Grella et al Kosten et al Grella et al Tschan y Tuellar	1992 1996 1997 1987 1997 1992	EE.UU. EE.UU. EE.UU. EE.UU. EE.UU. Suiza	526 193 500 268 500 147	No relación uso drogas tratamiento ↓ retención y ↑ uso durante tratamiento ↓ retención y ↑ uso durante tratamiento ↑ uso durante tratamiento Mayor abandono tratamiento Mayor abandono y uso H durante tratamiento
Deterioro somático	Maddux et al	1994	EE.UU.	152	Ninguna variable predictiva
Relativas al tratamiento					
Dosis M > 60 mg/día	Strain et al Ball y Ross D'Alunno y Vaughn Caplehorn et al Maddux et al Magura et al Torrens et al Ball y Ross Kosten et al Magura et al Kosten et al McLellan et al Magura et al Grella et al Ball y Ross	1993 1991 1992 1994 1994 1998 1996 1991 1987 1998 1987 1993 1998 1997 1991	EE.UU. EE.UU. EE.UU. Australia EE.UU. EE.UU. España EE.UU. EE.UU. EE.UU. EE.UU. EE.UU. EE.UU. EE.UU. EE.UU.	95 633 587 307 152 1.206 370; 633 268 1.206 268 198 1.206 500 633	↑ retención ↑ retención y ↓ uso H durante tratamiento ↓ uso durante tratamiento ↑ retención y ↓ uso H durante tratamiento No hay diferencias ↑ retención ↑ retención ↓ uso H durante tratamiento ↓ uso H durante tratamiento ↓ uso H durante tratamiento ↑ retención y uso H durante tratamiento ↑ retención ↑ retención y ↓ uso durante tratamiento ↓ uso H durante tratamiento ↑ retención y uso H durante tratamiento
Tiempo en PMM > 1 año					
Oferta asistencial amplia					
Accesibilidad y flexibilidad elevadas					

M: metadona; PMM: programa mantenimiento con metadona; H: heroína; C: cocaína.

tre pacientes con dosis superiores o inferiores a 50 mg, siendo la permanencia en tratamiento más de 3 años la que se relaciona con un notable descenso de los consumos.

2. Tiempo en tratamiento (retención) de más de un año. 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^{4,6,20}. La mayoría de los autores se inclinan por períodos de tratamiento no inferiores al año.

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 enfermedades orgánicas y psiquiátricas asociadas y de las carencias sociales^{3,7,20}. Así, el consumo de heroína no sólo se relaciona con el factor dosis, sino con la calidad en general de los servicios ofrecidos por el PMM, como señalan, McLellan et al⁴⁴ y Magura et al¹⁷.

4. Accesibilidad y flexibilidad del programa. 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^{3,4,6}.

En la tabla 2 se resumen las variables relacionadas con la efectividad.

Conclusiones

Como se ha visto, los programas de mantenimiento con metadona, una de las modalidades terapéuticas más utilizadas en el tratamiento de la dependencia a los opiáceos, han permitido a un gran número de adictos abandonar el consumo de heroína, así como mejorar su adaptación familiar, social y su estado de salud. Estos programas se asocian por lo general a una disminución del consumo de heroína, de las conductas delictivas y de la morbilidad, así como a un au-

mento de la actividad laboral y de la estabilidad social, ya desde los primeros estudios al respecto.

La década de los noventa se ha caracterizado 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 regularizar su vida. 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 verdaderos tratamientos de la dependencia a los opiáceos. En algunos casos será el tratamiento de elección durante largos períodos de tiempo o incluso de por vida, teniendo en cuenta las hipótesis de la automedicación en las conductas adictivas, que cada vez se consolidan más a la luz de los conocimientos neurobiológicos⁵².

En definitiva, los PMM no son una panacea ni constituyen la única alternativa a la dependencia a los opiáceos, pero 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.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Casas M. Presente y futuro de los programas con agonistas opiáceos. Adicciones 1995; 7: 411-422.
- World Health Organisation. Option for the use of methadone in the treatment of drug dependence. Ginebra: Division of Mental Health, 1989.
- 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.

4. Ward J, Mattick R, Hall W. Key issues in methadone maintenance treatment. Sidney: New South Wales University Press, 1992.
5. Rodríguez-Martos A. Reflexiones sobre los programas de mantenimiento con metadona. *Adicciones* 1994; 6: 353-372.
6. Ball JC, Ross A. The effectiveness of methadone maintenance treatment. Nueva York: Springer-Verlag, 1991.
7. D'Aunno T, Vaughn C. Variations in methadone maintenance treatment practices. *JAMA* 1992; 267: 253-258.
8. Dole VP, Nyswander ME. A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction. *JAMA* 1965; 193: 646-650.
9. Maddux JF, Desmond DP. Outcomes of methadone maintenance 1 year after admission. *J Drug Issues* 1997; 27: 225-238.
10. 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.
11. United States Congress. General Accounting Office. Methadone maintenance. Some treatment programs are not effective. Washington DC: GAO/HRD, 1990; 90-104.
12. Lehman F, Lauzon P, Amsel R. Methadone maintenance: predictors of outcome in a Canadian milieu. *J Substance Abuse Treat* 1993; 10: 85-89.
13. Bale RN, Van Stone WW, Kulda JM, Simpson DD, Joe GW, Bracy SA. Therapeutic communities vs methadone maintenance. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 179-193.
14. 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.
15. Maddux JF, Prihoda TJ, Desmond DP. Treatment fees and retention on methadone maintenance. *J Drug Issues* 1994; 24: 429-443.
16. 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.
17. Magura S, Nwakeze PC, Demsky S. Pre- and in-treatment predictors of retention in methadone treatment using survival analysis. *Addiction* 1998; 93: 51-60.
18. Torrens M, Castillo C, Pérez-Solá V. Retention in a low threshold methadone maintenance program. *Drug Alcohol Dependence* 1996; 41: 55-59.
19. Hubbard R, Rachal J, Craddock SG, Cavanaugh ER. Treatment outcome prospective study (TOPS): Client characteristics and behaviors before, during and after treatment. En: Tims F, Ludford J, editores. *Drug abuse treatment evaluation: Strategies, progress and prospects*. Maryland: N.I.D.A. Research Monograph Series, 1984; 51: 42-68.
20. Parrino MW. State methadone treatment guidelines. U.S. Department of Health and Human Services. Rockville: Substance Abuse and Mental Health Services Administration Center, 1992.
21. Magura S, Siddiqui Q, Freeman RC, Lipton DS. Changes in cocaine use after entry in methadone treatment. *Int J Addictions* 1991; 10: 31-45.
22. Yancovitz SR, Des Jarlais DC, Abdul-Quader AS, Peyser NP, Drew E, Friedmann P et al. A randomized trial of an interim methadone maintenance clinic. *Am J Public Health* 1991; 81: 1185-1194.
23. Chaison R. Cocaine use and HIV infection in IDUs in San Francisco. *JAMA* 1989; 261: 561-565.
24. Grondahl L, Gunne L. Methadone assisted rehabilitation of Swedish heroin addicts. *Drug Alcohol Depend* 1989; 24: 31-37.
25. Chutuape MA, Brooner NK, Stitzer M. Sedative use disorders in opiate-dependent patients: association with psychiatric and other substance use disorders. *J Nervous Mental Disease* 1997; 185: 289-297.
26. 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.
27. Swensen G. Patterns of drug use by participants in the Western Australia methadone program. *Medical J Australia* 1993; 159: 373-376.
28. Gronbladh L, Ohlund LS, Gunne LM. Mortality in heroin addiction: impact of methadone treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82: 223-227.
29. Fairbank JA, Dunteman 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.
30. Chatham LR, Rowan GA, Joe JW, Brows BS, Simpson DD. Heavy drinking in a population of methadone maintained clients. *J Studies Alcohol* 1995; 7: 417-421.
31. McGlothlin WH, Anglin MD. Long term follow-up of clients of high and low-dose methadone programs. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 1055-1063.
32. 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.
33. Weber R, Ledegerber 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. *Br Med J* 1990; 301: 1362-1365.
34. 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.
35. Vranizan K. HIV seroconversion in parenteral drug addicts. *AIDS* 1994; 8: 223-231.
36. Caplehorn JRM, McNeil DR, Kleinbaum DG. Clinic policy and retention in methadone maintenance. *Int J Addictions* 1993; 28: 73-90.
37. 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.
38. Barcia D, Ruiz ME, Oñate J, Seiquer C, Ramos V. Toxicomanía y delincuencia. Estudio de la delincuencia en heroínomanos tratados con metadona. *Anales Psiquiatría* 1991; 7: 180-183.
39. 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 Psychology* 1994; 62: 488-499.
40. Giddey C, Dazord A, Gerin P. Etude préliminaire d'un programme de méthadone dans un service public pour toxicomanes. *Med Hig* 1995; 53: 1521-1523.
41. Torrens M, San L, Garrel E, Castillo C, Martinez A, Domingo A. Quality of life in a methadone maintenance program. *Eur Neuropsychopharmacol* 1993; 3: 411.
42. Fernández JJ, González MP, Saiz PA, Gutiérrez E, Bobes J. Calidad de vida y severidad de la adicción en heroínomanos en mantenimiento prolongado con metadona. *Adicciones* 1999; 11: 43-52.
43. Kosten TR, Rounsville BJ, Kleber HD. Multidimensionality and prediction of treatment outcome in opioid addicts: 2,5-year follow-up. *Comprehensive Psychiatry* 1987; 28: 3-13.
44. 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.
45. 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 Nervous Mental Disease* 1996; 184: 695-702.
46. Dunteman GH, Condelli WS, Fairbank JA. Predicting cocaine use among methadone patients: analysis of findings from a national study. *Hospital Community Psychiatry* 1992; 43: 608-611.
47. Tschan F, Tueller N. Health status of methadone recipients before entering a methadone program. *Schweiz Med Wochenschr* 1992; 122: 1758-1769.
48. Friedman E, Glickman T. Prediction to successful treatment outcome by client characteristics and retention in adolescent drug treatment programs: a large scale cross validation study. *J Drug Education* 1986; 16: 149-165.
49. 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.
50. Batten HL. Drug services research survey. Phase I final report: non correctional facilities. Rockville: NIDA, 1991.
51. Maddux JF, Prihoda TJ, Desmond DP. Methadone dose and urine morphine. *J Substance Abuse Treat* 1991; 8: 195-201.
52. Díaz T, Fernández JJ, Marina P. Perspectivas de futuro de los programas de mantenimiento con agonistas opiáceos. En: Fernández JJ, Marina PA, editores. *Manual de los tratamientos de mantenimiento con opiáceos*. Oviedo: Gofer, 1999; 401-414.