

## ÁREA DE TRATAMIENTO

# Algoritmo e interpretación de los niveles plasmáticos de metadona

## *Algorithm and interpretation of the plasma levels of methadone*

LÓPEZ, M.<sup>a</sup> L.\*; BAÑO M.<sup>a</sup> D.\* y GUILLÉN J. L.\*\*

\*Programa Municipal de Drogas de Majadahonda. Madrid.

\*\* Facultad de Farmacia. Escuela de Análisis Clínicos. Universidad Complutense de Madrid.

**RESUMEN:** *Objetivos:* simplificar la interpretación de los niveles plasmáticos de metadona mediante un algoritmo que detecte los factores que modifican la efectividad del tratamiento con metadona como sustitutivo opiáceo, y facilitar el desarrollo de pautas de corrección de dosis para la estabilización del paciente.

**Material y métodos:** se realiza el seguimiento clínico de 76 pacientes del Programa de mantenimiento con metadona de Majadahonda durante 3 años, para la objetivación del síndrome de abstinencia y ajuste de la dosis, se cuantifica el nivel plasmático de metadona por ELISA y la concentración de  $\alpha_1$ -glicoproteína ácida mediante nefelometría cinética como factor que pueda alterar la fracción libre de esta.

**Resultados:** la aplicación del algoritmo a través de la determinación del nivel plasmático de metadona, nos ha permitido disminuir las dosis eficaces, detectar interacciones medicamentosas, estabilizar a un porcentaje significativo de pacientes tratados con inductores enzimáticos y determinar los candidatos para plantear una terapia alternativa con LAAM.

**Conclusión:** la optimización del tratamiento sustitutivo con metadona implica la necesidad de monitorizar su eficacia a través de la determinación de los niveles plasmáticos individualizado para cada paciente. La aplicación de un algoritmo en la interpretación de los resultados obtenidos ofrece al clínico una herramienta para realizar un esquema de dosifi-

cación flexible y seguro, permitiendo evaluar las causas que puedan alterar la eficacia del tratamiento.

**PALABRAS CLAVE:** Metadona. Dependencia a opiáceos. Monitorización de fármaco. Inducción enzimática. Protocolo clínico.

**ABSTRACT:** *Objective:* the aim of this work is to prove a clinical proceeding to assess methadone treatment efficiency.

**Material and methods:** plasma methadone concentration was determined in 76 patients in methadone program by enzymomunoassay technique (EIA) and plasma acid  $\alpha_1$ -glicoprotein concentration for kinetic nephelometry for 3 years and were correlated with clinical patient history.

**Results:** plasma methadone concentration allows us to decrease effective methadone doses, to stabilize a significant number of patients treated with enzymatic inducers and detect other pharmacokinetics-farmacodinamics methadone interactions in stable patients.

**Conclusions:** clinical proceeding has been essential as an objective method of assessment in a methadone maintenance program. It detects the influence of factors that could modify the effectiveness of the treatment, and it predict adequate dosage in relationship with clinical patient state.

**KEY WORDS:** Methadone. Opioid related disorders. Drug monitoring. Enzyme induction. Clinical protocols.

---

### Correspondencia:

M.<sup>a</sup> LUZ LÓPEZ GARCÍA.  
Programa Municipal de Drogas de Majadahonda.  
C/ Dr. Calero, 20-3<sup>a</sup> planta.  
28220 Majadahonda.  
Madrid.

### Introducción

La mayoría de los fármacos sólo alcanzan los efectos terapéuticos cuando se realiza un ajuste de dosis individual. En algunos casos se puede realizar la terapia indi-

vidualizada valorando la respuesta pero, en otras ocasiones, no es fácil o posible debido al tipo de paciente y/o a las características intrínsecas del propio medicamento. En el momento actual, la valoración del cumplimiento de los programas de mantenimiento con metadona (PMM) se basan fundamentalmente en el informe personal del paciente y, sin embargo, la información obtenida no siempre es válida para realizar una buena valoración clínica. En estos programas se considera al paciente como un enfermo crónico más, pero sin embargo, deben tenerse en cuenta una serie de características particulares de esta población, tales como la venta ilegal de metadona, el consumo de otras sustancias de abuso, la terapia mixta con fármacos encaminados a prevenir o tratar enfermedades asociadas al consumo de drogas y la afectación de órganos vitales para la biotransformación o eliminación de los fármacos, sin olvidar la influencia de los procesos de neuroadaptación y tolerancia descritos en pacientes con historia de consumo de drogas. Por estos motivos, el desarrollo de métodos más objetivos de valoración constituiría un avance significativo en el ámbito del seguimiento y estabilización clínica del paciente.

El objetivo de este trabajo es plantear una estrategia mediante la cual la monitorización de los niveles plasmáticos de metadona en pacientes en PMM, ofrezca al clínico la oportunidad de realizar un esquema de dosificación flexible, individualizado y seguro, permitiendo evaluar las causas que puedan alterar la eficacia del tratamiento.

## Material y métodos

### Características de los pacientes del estudio

Se estudian 76 pacientes adictos a heroína según criterios DSM-IV, incluidos en el Programa de Mante-

nimiento con Metadona de Majadahonda, en el período entre abril de 1998 y junio de 2000.

Para formar parte del estudio, es necesario llevar al menos un mes con metadona para haber alcanzado el estado estacionario y estar estabilizado con la dosis. Las mujeres embarazadas se excluyeron del estudio.

Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para participar en el estudio y autorizar las extracciones de sangre.

### Historia clínica

El mismo día de la extracción se realiza una medición de los síntomas de abstinencia a opiáceos (una versión de la escala abreviada de Gossop 1990). Se realizan controles de tóxicos en orina para comprobar el consumo de otras sustancias, mediante enzimoinmunoanálisis y se registra la medicación concomitante en ese momento.

Los datos sociodemográficos y las características clínicas de los pacientes en el momento de la extracción se muestran en la tabla I.

### Técnicas de análisis de la metadona

Para determinar los niveles plasmáticos de metadona se utiliza el Kit de ELISA comercial (Cozart), modificado por Guillén y López<sup>1</sup>.

*Obtención de muestras y período de seguimiento:* Se obtienen 5 ml de sangre por venopunción antes de la toma de la dosis diaria de la metadona, 20 a 24 h post-ingestión. Las muestras se identifican con el número de la historia de metadona más la fecha de la extracción.

La toma de metadona se supervisa en el metabús o farmacia el día antes de la venopunción.

**Tabla I.** Datos sociodemográficos de los pacientes; consumo de otras sustancias y medicación concomitante en el momento de las extracciones

Datos sociodemográficos		Consumo de Drogas *	
Edad media	32 años	Heroína	33,8%
Años de consumo medio:		Cocaína	43,7%
Heroína	14	Cannabis	18,3%
Cocaína	14,3	Benzodiacepinas	41%
Antecedentes familiares drogas	47%	<i>Medicación concomitante</i>	
Causas legales pendientes	58%	Benzodiacepinas	30,9%
Peso medio	73,5 kg	Antirretrovirales	32%
Pacientes VIH +, de la muestra total	69%	Nevirapina	11%
SIDA respecto a los VIH +	47% de VIH +	Efavirenz	1,2%
VHC de la muestra total	69%	Fluoxetina	13,9%
		Rifampicina	1%

\*Consumo de drogas referido a la media observada durante el período de estudio.

**Metodología.** El suero del paciente se mezcla con una cantidad predeterminada de metadona marcada con peroxidasa y se añade al pocillo correspondiente de la placa de reacción. Tras la incubación (20 a 37 °C) y lavado correspondiente (PBS-Tween), se añade el sustrato (TMB) y se incuba nuevamente para el desarrollo de color (20'm a 37 °C en oscuridad), frenando con sulfúrico 3N. El color se lee a 450 nm. La concentración de metadona se obtiene extrapolando las densidades ópticas obtenidas en una curva de calibración patrón.

### Dosificación de metadona

La dosis inicial de metadona se calcula en función del peso del paciente y el consumo previo de heroína. Una vez alcanzado el estado estacionario, se cuantifica el nivel de metadona en plasma y se realiza un seguimiento individual del paciente. El nivel obtenido, se correlaciona con la presencia o ausencia de síntoma de abstinencia a opiáceos (SAO), y se plantea el cambio de dosis.

### Determinación de alfa-glicoproteína ácida (AAG)

Paralelamente a la determinación de los niveles de metadona, se analizan 60 muestras para la determinación de  $\alpha_1$ -glicoproteína ácida (AAG) mediante nefelometría cinética, por el sistema Array 360 de Beckman, frente a una población de referencia (P.ref) que consta de 20 individuos sanos con una edad media de 30 años.

### Grupos poblacionales

En función de la correlación entre la clínica y los niveles plasmáticos obtenidos, y siguiendo los rangos dosis/nivel establecidos por este mismo equipo2: dosis(mg) < 60 nivel (ng/ml) 200, dosis(mg) 61-140 nivel (ng/ml) 200-400, dosis(mg) > 141 nivel (ng/ml) > 400, se establecen distintos grupos de población:

**Grupo 1. Pacientes estabilizados y ausencia de SAO.** Se realiza una cinética en 43 pacientes con un total de 172 flebotomías. Considerando las dosis media de metadona y el nivel medio plasmático de metadona resultante de las distintas extracciones, se establecen tres subgrupos:

1.A) Pacientes a los cuales no se considera necesario modificar la dosis a lo largo del estudio.

1.B) Pacientes a los cuales es necesario realizar un aumento progresivo de dosis, por haber presentado en algún momento del seguimiento SAO.

1.C) Pacientes caracterizados por presentar un nivel adecuado y ausencia de SAO en las distintas extracciones, y en los que se plantea una reducción de dosis para una posible desintoxicación.

**Grupo 2. Pacientes no estabilizados, presencia de SAO.** Se analiza la influencia de factores farmacocinéticos (que afectan a la distribución y metabolismo de la metadona) y farmacodinámicos (tolerancia, depresión de benzodiazepinas) en la aparición del SAO. Se realizan 92 extracciones y se establecen dos subgrupos:

2.A) Presencia de SAO, sin causa aparente.

2.B) Presencia de SAO por tratamiento con inhibidores enzimáticos (nevirapina, efavirenz, rifampicina, fenitoína).

### Análisis estadístico

Para cada variable numérica continua, se realiza un análisis de normalidad previo mediante el test de Kolmogorov-Smirnov. En los resultados, los porcentajes figurarán con el IC 95%. Los datos se presentan en tablas en las que figura el coeficiente de variación (% CV), la media y la desviación estándar (Ds).

Se emplea la prueba *t* de Student en el caso de comparación de dos muestras.

Los datos se almacenan en una base de datos elaborada mediante el programa Access V.97 y fueron tratados mediante el paquete estadístico SPSS V.10.

### Resultados

Al realizar el seguimiento de los pacientes estabilizados (grupo 1), se observa que a 13 pacientes no se les modifica la dosis a lo largo del estudio (grupo 1.A) y presentan una dosis media ( $\pm$  desviación estándar) de metadona de  $103 \pm 51,04$  mg y un nivel medio plasmático ( $\pm$  desviación estándar) de metadona de  $254 \pm 101,5$  ng/ml. Hay 19 pacientes a los cuales es necesario realizar un aumento progresivo de dosis (grupo 1.B), por haber presentado en algún momento del seguimiento SAO; se les consigue estabilizar con una dosis media final de metadona de  $96 \pm 27,2$  mg y un nivel medio plasmático de metadona de  $239 \pm 116,9$  ng/ml, y al grupo 1.C pertenecen 11 pacientes, en los cuales se plantea la posibilidad de reducir la dosis de metadona para favorecer la desintoxicación; la dosis media de metadona final es de  $86 \pm 24$  mg manteniéndose el nivel plasmático de metadona en  $266 \pm 93$  ng/ml (Tabla II).

**Tabla II.** Evolutivo de pacientes estabilizados, caracterizados por no presentar SAO mayoritariamente durante el periodo de estudio (Grupo 1)

<i>Grupo 1.A). Pacientes estabilizados sin SAO, sin modificación de dosis en el tiempo</i>						
N = 13	Extracción	Meses	Dosis mg	Variación dosis	Horas	Nivel ng/ml
Media	3	9	103	0	22	254
d.s	1,2	4,4	51,04		2,5	101,5
CV %	39,2	47,0	50		11,3	39,9
IC 95%	3,6-2,3	11,3-6,7	129,9-73,1		23,3-20,7	307,2-200,8

  

<i>Grupo 1.B). Pacientes estabilizados sin SAO, con incremento de dosis en el tiempo</i>						
N = 19	Extracción	Meses	Dosis mg	Variación dosis	Horas	Nivel ng/ml
Media	5	15	96	23	24	239
d.s	1,5	4,8	27,2	19,3	1,1	116,6
CV %	32,7	31,2	28,3		4,5	48,7
IC 95%	5,69-4,31	17,1-12,8	108-83,8	31,6-14,4	24,4-23,6	291,4-186,6

  

<i>Grupo 1.C). Pacientes estabilizados sin SAO, con disminución de dosis progresiva a lo largo del tiempo de seguimiento</i>						
N = 11	Extracción	Meses	Dosis mg	Variación dosis	Horas	Nivel ng/ml
Media	5	19	86	-31	22	266
d.s	1,1	4,7	24,1	20,2	1,9	93,4
CV %	23,1	25,1	27,9		8,6	35,1
IC 95%	5,67-422	21,7-16,3	100,2-71,8	-43-19	23,1-20,9	321-211

La variación de dosis representa la diferencia entre las dosis administradas al principio y al final del estudio.

En el estudio comparativo realizado mediante la *t*-Student no se encontró diferencias significativas entre las tres poblaciones.

Al comparar estadísticamente las tres poblaciones, no se encuentran diferencias significativas entre ellas ( $p > 0,05$ ), lo que parece indicar que con dosis meno-

res se obtiene un resultado, en cuanto a eficacia se refiere, cuantitativa y cualitativamente similar al obtenido con dosis más altas. La determinación del nivel nos

**Tabla III.** Evolutivo de pacientes no estabilizados (con SAO), clasificados según la dosis administrada necesaria para alcanzar nivel teórico adecuado (Grupo 2)

Pacientes con SAO (Grupo 2.A)			Pacientes con SAO y Ttº inductor (Grupo 2.B)			Población control: Pacientes sin SAO	
	Dosis mg	Nivel ng/ml		Dosis mg	Nivel ng/ml	Dosis mg	Nivel ng/ml
n	26		22			15	
Media	92,4	144		114,5	86,3	74,7	155,9
d.s	42,1	43,8		44	45,2	29,8	54,7
p	0,17	0,05		0,0004*	0,000001*		
n	26		7			24	
Media	115,7	270,1		117	291,7	100,5	270,2
d.s	43,1	56,4		27,36	59,58	39,44	53,27
p	0,19	0,996		0,23	0,41		
n	8					4	
Media	150,6	500				127,38	491,10
d.s	34,59	68,3				34,19	68,82
p	0,305	0,84					

• En el tratamiento inductor: con antirretrovirales se incluyen viramune y efavirenz, como antituberculoso rifampicina y anticonvulsivante fenitoína

• Resultado de la *p* obtenido en la comparación de medias mediante la *t*-Student de la población sin SAO con los grupos 2.A y 2.B. Significativo  $p < 0,05$

**Tabla IV.** Influencia del peso y AAG ( $\alpha_1$ -glicoproteína ácida) en la efectividad del tratamiento con metadona

P. ref	Pacientes sin SAO. n = 38					Pacientes con SAO. n = 22					
	AAG mg/dl	AAG mg/dl	Peso Kg	Dosis mg/kg	Nivel ng/ml	VIH, VHC	AAG mg/dl	Peso Kg	Dosis mg/kg	Nivel ng/ml	VIH, VHC.
Media	77,11	71	73,07	99	267	71%	77	74,24	124	206	36%
d.s	12,6	19,6	11,32	41,8	163		20,9	13,09	47,2	112,9	
IC (95%)	[77,25 76,97]	[77,23 64,77]	[77,24 68,8]	[112,2 85,72]	[318,8 215,2]		[85,92 68,08]	[80,46 68,02]	[144,1 103,8]	[254,2 157,7]	
p	0,310						0,3	0,765	0,1	0,1	

Resultado de la *p* obtenido en la comparación de medias mediante la *t*- Student *Significativo* *p* < 0,05

P. ref (población de referencia): 20 individuos sanos no incluidos en Programa de mantenimiento con metadona.

permite evaluar las infradosificaciones (grupo 1.B) y sobredosificaciones (grupo 1.C), posibilitando la modificación de las dosis para mantener a los pacientes en lo que según el resultado obtenido indicaría el nivel adecuado ( $250 \pm 102,9$  ng/ml) para garantizar su estabilización con ausencia de SAO.

El análisis comparativo de la población estabilizada (Grupo 1) y la no estabilizada (grupo 2) se realiza aplicando nuestros intervalos dosis/nivel<sup>2</sup>; es decir, para alcanzar el nivel adecuado qué dosis ha sido necesario administrar (Tabla III).

No se encuentran diferencias estadísticamente significativas (*p* > 0,05) entre el grupo 1 y el grupo 2.A, aunque existe una tendencia hacia la necesidad de administrar dosis más altas para alcanzar el nivel adecuado, siendo ésta más acusada cuando se administran dosis menores de 100 mg. En el grupo 2.B la influencia de los fármacos inductores enzimáticos en la eficacia de la metadona queda reflejado en una caída brusca del nivel plasmático de ésta.

Una vez descartada la posibilidad de aparición de SAO por efecto de inductores enzimáticos, se realiza el estudio de dos parámetros que afectan a la distribución de la metadona en el organismo, actuando como reservorios del fármaco, el tejido adiposo y la unión a las proteínas plasmáticas. Para ello se efectúa un control del peso de los pacientes y se realizan 60 determinaciones de AAG, estableciéndose un estudio comparativo entre la población del PMM con y sin SAO y una población de referencia no drogodependiente (Tabla IV). No se encuentran diferencias significativas en ninguno de los dos parámetros estudiados en las tres poblaciones.

Por último, y como consecuencia de las experiencias obtenidas del seguimiento de pacientes del PMM de Majadahonda, mediante controles de nivel de metadona durante tres años<sup>2</sup>, junto con los resultados expuestos anteriormente, se plantea el siguiente algorit-

mo de aplicación de la monitorización de los niveles plasmáticos de metadona (Fig. 1).

## Discusión

Para poder aplicar el algoritmo anterior y evaluar la respuesta terapéutica debemos establecer el momento adecuado en el que se realiza la determinación de niveles plasmáticos de metadona, y que en nuestro estudio coincide con la fase en que la concentración de metadona en plasma alcanza el estado estacionario; así se evita la fase de distribución del fármaco en tejidos, en que la concentración plasmática sería más alta del valor esperado en dosis y respuesta. Aunque las concentraciones máximas de metadona se alcanzan en un corto espacio de tiempo, factores como una absorción lenta puede retrasar el pico de la concentración máxima, produciéndose errores si la muestra se toma en el momento equivocado. Por ello las muestras de plasma se toman justo antes de la dosis siguiente (24 horas si es de una toma diaria y a las 12 horas cuando la toma se fracciona en dos veces al día), pues estos niveles valle tienen menos posibilidad de estar influidos por los procesos de absorción y distribución.

Aunque la determinación rutinaria del nivel plasmático de metadona no parece necesaria de modo sistemático, existen algunos individuos que presentan SAO a pesar de estar tratados con dosis adecuadas de metadona. En estos casos donde la respuesta farmacológica está especialmente determinada e inducida no sólo por las características psicosociales del paciente, sino también por la cinética y dinámica de la metadona en el organismo, se aconseja realizar un seguimiento del nivel plasmático de metadona estableciendo una correlación con los factores que pueden inducir una alteración en la respuesta, los cuales se describen a continuación:

**PASO 1. RECOGIDA INICIAL DE DATOS.** **Datos físicos, datos del laboratorio** (bioquímica y hematología), **Historia de administración de fármacos** (Dosis de metadona, terapia concomitante, consumo de otras sustancias), **tiempo de muestreo** (antes de la dosis siguiente).

## PASO 2. EVALUACIÓN DE LOS NIVELES PLASMÁTICOS

**Momento adecuado:** Si el paciente ha estado recibiendo dosificación constante durante más de 5 semividas mínimo, antes de obtener la muestra plasmática, entonces la **concentración de fármaco representa el nivel en estado estacionario**.

**Tiempo muestreo:** La cantidad de metadona se evalúa como **concentración mínima plasmática (C<sub>p</sub>)** si la muestra se obtiene antes de tomar la dosis siguiente (24 h en dosis única y 12 h si 2 tomas).

**Evaluación del nivel obtenido:** Correlacionar los niveles obtenidos con la historia clínica del paciente, si presentan SAO, determinar las causas que puedan alterar la efectividad del tratamiento y modificar en función de ello la dosis de metadona

Cp mayor de la esperada.	Cp esperada con SAO.	Cp menor esperada.
Causas:	Causas:	Causas:
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aumento en la biodisponibilidad.</li> <li>2. Incumplimiento. La toma es mayor de la prescrita.</li> <li>3. Interacciones farmacocinéticas. Inhibición enzimática.</li> <li>4. Incrementos en la fijación a las proteínas plasmáticas y por ello disminución en el volumen de distribución y aclaramiento.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Tolerancia.</li> <li>2. Deprivación de benzodiacepinas.</li> <li>3. Anticuerpos.</li> <li>4. Otras.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. La absorción de la última dosis se retrasó o es más lenta de lo esperado.</li> <li>2. Incumplimiento. La toma es menor de la prescrita.</li> <li>3. Interacciones farmacocinéticas. Inducción enzimática.</li> <li>4. Disminución en la fijación a las proteínas plasmáticas y por ello aumento en el volumen de distribución y aclaramiento.</li> </ol>

## PASO 3. POSIBLES SOLUCIONES

CAUSA	SOLUCIÓN
<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Alteración en la biodisponibilidad (vaciamiento gástrico, modificación pH).</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Administrar antes o después de las comidas o fármacos como antiácidos.</li> </ol>
<ol style="list-style-type: none"> <li>2. Alteración distribución (unión a proteínas plasmáticas, peso).</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>2. Determinación de AAG (<math>\alpha_1</math>-glicoproteína ácida), si es alto, aumentar la dosis. En caso de modificación en el peso ajuste dosis en función de la masa corporal.</li> </ol>
<ol style="list-style-type: none"> <li>3. Interacciones metabólicas.           <ul style="list-style-type: none"> <li>3.a) Inhibidores enzimáticos.</li> <li>3.b) Inductores enzimáticos.</li> </ul> </li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>3.           <ul style="list-style-type: none"> <li>3.a) Disminuir la dosis paulatinamente hasta alcanzar el nuevo estado de equilibrio.</li> <li>3.b) * Aumento de dosis progresiva hasta que la cantidad y la velocidad del enzima se estabilicen. * Administrar la dosis inicial en dos tomas cada 12 horas o cuatro cada seis horas, en función del comienzo de la aparición del SAO. * Terapia alternativa con LAAM.</li> </ul> </li> </ol>
<ol style="list-style-type: none"> <li>4. Interacciones farmacodinámicas (tolerancia, deprivación benzodiacepinas) e inmunológicas (anticuerpos).</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>4. Administrar fármacos coadyuvantes, fraccionamiento de dosis, terapia alternativa.</li> </ol>

**Figura 1. Algoritmo del seguimiento y evolución de los niveles plasmáticos de metadona en pacientes en PMM.**

**1. Factores dependientes del paciente** (*sexo, peso corporal, situaciones patológicas, predisposición y cumplimiento de la prescripción, farmacoterapia concomitante y consumo de otras sustancias*)<sup>3</sup>. En nuestras experiencias no hemos encontrado diferencias significativas en las dosis de metadona y niveles plasmáticos de esta, respecto al sexo e infección VIH, mientras que los pacientes con VHC necesitaron dosis más altas para conseguir un nivel similar. Al comparar pacientes consumidores de otras sustancias, infecciones y terapia concomitante observamos que, en pacientes previamente estabilizados, la aparición de SAO correlacionaba con una disminución progresiva de los niveles de metadona y una recaída en el consumo de heroína<sup>2</sup>.

**2. Factores dependientes de la formulación.** En condiciones normales un 75% de los fármacos administrados por vía oral se absorben en el tracto gastrointestinal tras 2-3 horas, alcanzando el plasma y posteriormente el lugar de acción. En el mercado existen distintos preparados galénicos con el fin de establecer unas condiciones adecuadas de absorción, y a través de esta controlar período de latencia, concentración plasmática e intervalos de dosificación. Las cápsulas permanecen intactas unas horas tras la ingestión retrasando la absorción y por tanto retrasando el comienzo de la acción, las tabletas (metadona) ejercen el mismo efecto. Los sistemas de liberación retardada (preparados de morfina oral) no solo permiten una absorción más lenta del medicamento permitiendo alargar el intervalo de dosificación sino que además reducen los efectos adversos atribuidos a los picos de concentración plasmática alcanzada tras la administración de formulaciones convencionales. Un tipo formulación similar al anterior son los sistemas de cesión sostenida, que permiten una liberación constante, sin embargo y como inconveniente presentan una alta concentración a nivel local en el intestino, lo cual puede causar problemas. Actualmente se están investigando en otros campos nuevos sistemas que en, un futuro, podrían resultar de utilidad en los programas de mantenimiento; estos incluyen *microesferas* de polímeros biológicos portadores de fármacos los que pueden adherirse a la pared del epitelio gástrico, *profármacos* precursores inactivos que en el organismo se transforman en sustancias activas (LAAM, con ciertas reservas, se puede considerar profármaco de nor y dinorLAAM), *anticuerpos conjugados*, utilizados en terapia antitumoral, en este caso el fármaco se incluye en un liposoma que puede unirse a un anticuerpo específico frente a las células tumorales asegurando la unión fármaco célula diana.

**3. Factores de naturaleza fármaco-toxicológica** (*relación concentración-respuesta, ventana terapéutica, margen de seguridad, interacciones medicamento-s-farmacodinámicas*). En los primeros estadios de la terapia con metadona, puede parecer que la recompensa se vuelve mayor con el uso repetido de esta sustancia y esta fase estimulante puede parecer al paciente su estado «normal». Sin embargo, mientras se va administrando metadona de forma repetida, comienza a desarrollarse tolerancia a los efectos recompensadores de la misma y la acción farmacológica disminuye progresivamente, pues el cerebro inicia mecanismos adaptativos –neuroadaptación– para restaurar la función normal. Cuando una dosis sobrepasa el umbral de la tolerancia a metadona, el paciente, al no sentir los efectos estimulantes, abandona el estado de «normalidad» y comienza a sentirse mal por lo que solicita un nuevo aumento de dosificación. Si se decide un aumento de dosis hay un breve retorno a aquel estado que el paciente considera normal, pero este retorno es breve ya que depende de aquella dosis que sobrepasa el nivel de tolerancia establecido, lo que a su vez aumenta el propio umbral de tolerancia<sup>4</sup>. En este momento el paciente vuelve a querer más dosis. Los niveles plasmáticos de metadona pueden detectar esta tolerancia, correspondiendo a pacientes que con dosis altas y nivel alto presentan SAO. Para la estabilización de estos pacientes es necesario disminuir la dosis de metadona lenta y progresivamente (para permitir una nueva neuroadaptación) ya que la disminución rápida de la dosis de metadona provoca síndrome de abstinencia, que dura hasta que el cerebro elimina la adaptación química y recupera su función normal.

Debido a la posibilidad de desarrollo de tolerancia, es importante controlar las dosis de metadona utilizadas. Si nos basamos en los datos que aparecen en la bibliografía, éstas oscilan entre 60 y 80 mg/día manteniendo el nivel inferior por encima de 40 mg/día para evitar el SAO<sup>5,6</sup>.

Otros autores atribuyen los niveles plasmáticos altos de metadona y presencia de SAO, a un síndrome de abstinencia condicionado<sup>7</sup> y a una respuesta opuesta al efecto de la metadona como consecuencia del deseo de la ingesta<sup>8</sup>. Robinson y Berridge<sup>9</sup> en 1992 describen este hecho como un ejemplo de sensibilización producida por la ingesta repetida de metadona en el sistema neuronal, atribuyendo una importancia quizás excesiva al acto de tomar la metadona y a los estímulos asociados con esta ingesta. Por esta razón, De Vos et al<sup>10</sup>, en 1996 concluyen que, en algunos individuos el SAO, simultáneo a niveles altos de metadona puede estar producido por otros factores independientes de la

concentración de metadona en plasma. En estos casos, el ajuste de dosis debe ir acompañado de la información al paciente de los efectos subjetivos que pueden causar el SAO.

En estudios realizados con metadona, se ha observado que, cuando el cumplimiento es bueno, existe una buena correlación entre dosis y concentraciones plasmáticas<sup>5,11,12</sup>, y esto queda reflejado en el grupo de pacientes estabilizados, en los cuales no sería necesario realizar modificaciones de la dosis de metadona sin causa justificada, siempre avalada con un nuevo control de nivel plasmático de la misma. Además, la determinación del nivel nos permite un ajuste de las dosis de metadona para mantener a los pacientes en lo que, según el resultado obtenido, parece ser el nivel adecuado ( $250 \pm 102,9$  ng/ml) para garantizar su estabilización con ausencia de SAO (Tabla II). Sin embargo existe otro grupo de pacientes en los cuales no se observa esta correlación, coincidente con la población no estabilizada.

Hay pacientes en los que no existe garantía de su participación efectiva en el programa. La falta de implicación del paciente, desgraciadamente, es un problema bastante frecuente, teniendo el clínico responsable que realizar un gran esfuerzo para convencer al paciente de la responsabilidad de cuidar su propia salud. Ocasionalmente, la falta de implicación puede ser descubierta pero, lo más frecuente, es que sólo se pueda reconocer después de determinar que la concentración plasmática es nula o anormalmente baja.

#### **4. Factores farmacocinéticos. Alteración de la serie LADME (liberación, absorción, metabolismo, excreción)**

Los estudios publicados estipulan que el tiempo de aparición de metadona en plasma es de 10 minutos después de su inyección por vía subcutánea. Debido a sus características de base débil ( $pKa$ ) y liposolubilidad, presenta una buena absorción gastrointestinal y tras su administración oral el tiempo de aparición en plasma es de 30 minutos, alcanzándose las concentraciones máximas al cabo de 4 horas. El pH del entorno donde la forma farmacéutica se desintegra y disuelve determinará la fracción disuelta y la forma no ionizada que puede difundir a través de las membranas celulares, por lo que cambios en el pH gástrico pueden aumentar o disminuir la cantidad de metadona que lleve inalterada a la circulación<sup>13</sup>.

La metadona es un compuesto liposoluble que tiende a acumularse en el organismo afectando a procesos celulares, a menos que se convierta en un metabolito menos activo o más hidrosoluble, en cuyo caso se excreta con mayor facilidad. La alta irrigación hepática,

la unión a proteínas y la capacidad intrínseca del hígado para eliminar fármacos son los principales determinantes para el aclaramiento hepático de metadona. En consecuencia, otro parámetro a tener en cuenta es la alteración hepática que pueden presentar estos pacientes<sup>14,15</sup>; un hígado no funcional puede producir modificaciones fisiológicas como pérdida de peso, diarrea<sup>16</sup> y alteraciones en el nivel de las proteínas plasmáticas<sup>17</sup>, desestabilizando al paciente, en algunos casos con aparición de síndrome de abstinencia, con el siguiente riesgo de consumo de drogas ilegales<sup>3</sup>.

**4.1 Unión a las proteínas plasmáticas (parámetro que afecta a la distribución y eliminación).** Algunas enfermedades se asocian con una disminución o aumento de la  $\alpha_1$ -glicoproteína ácida (AAG). Las bajas concentraciones de proteína plasmática disminuyen las concentraciones en plasma del fármaco fijado, sin afectar a la concentración de fármaco libre ya que éste equilibra con el comportamiento tisular y, por esta razón, el efecto farmacológico es el mismo que en condiciones de normalidad. El incremento de AAG puede ser importante en el caso de la metadona, ya que se produce un aumento de la fijación de este fármaco a AAG, disminuyendo la concentración libre, por lo que puede existir una discrepancia entre el nivel plasmático y la respuesta farmacológica. Garrido et al<sup>18</sup> encuentran una asociación entre la disminución de la concentración libre de metadona, el incremento de AAG y la aparición de SAO.

En nuestros pacientes no se observa una concentración anómala de AAG (tabla IV), quizás por ello no se establece una correlación entre el nivel de AAG, metadona total y la presencia o ausencia de SAO quedando pendiente la determinación de metadona libre.

**4.2 Interacciones medicamentosas (parámetro que afecta al metabolismo y eliminación).** Baño et al<sup>2</sup>, describen que en pacientes que no toman ningún tipo de medicación concomitante no se alteran ni sus dosis ni sus niveles significativamente a lo largo de un año de seguimiento (82 mg a 89 mg; niveles 215 ng/ml al principio a 245 ng/ml). Este mismo efecto se observa en los pacientes tratados con fluoxetina<sup>19</sup> fármaco inhibidor del citocromo P4503A<sup>20</sup>. Sin embargo, medicamentos tales como la rifampicina, utilizado en el tratamiento de la tuberculosis<sup>2,21</sup> y la fenitoína como anticonvulsivante<sup>2,22</sup>, causan una bajada de los niveles de metadona y la aparición de sintomatología de abstinencia a opiáceos. Existen dos posibilidades de desviación del comportamiento, en lo que se refiere a la velocidad de transformación metabólica de la metadona: aceleración del metabolismo por un proceso de inducción enzimática y retardo del metabolismo

**Tabla V.** Agentes farmacológicos que interactúan con la metadona

	Agentes farmacológicos	Signos y síntomas clínicos	Observaciones
Fármacos que disminuyen los niveles de metadona	Rifampicina, fenitoína, carbamacepina, butobarbital sódico, mefobarbital, fenobarbital, secobarbital, etanol (crónico), disulfirán, acidificantes urinarios, ácido ascórbico	Síndrome de abstinencia	Disulfirán puede disminuir de forma no significativa los niveles de metadona: No problema clínico
Fármacos que aumentan los niveles de	Cimetidina, diazepam, etanol (agudo), maleato de fluvoxamina, ketoconazol, alcalinizantes urinarios	Incrementan la sedación y otros efectos opiáceos	Cimetidina puede usarse en pacientes con bajos niveles de metadona para prolongar su acción (ver la alteración con otra medicación administrada)
Fármacos cuyos niveles se afectan con metadona	<i>Aumenta nivel:</i> Desipramina, zidovudina  <i>Disminuye nivel:</i> estavudina	Possible incremento de la toxicidad de estas sustancias	Metadona disminuye el metabolismo de estos fármacos. Necesidad de monitorización clínica
Antiretrovirales que producen modificación en el nivel plasmático de metadona	<i>Aumentan:</i> delavirdina  <i>Disminuyen:</i> ritonavir, nelfinavir, efavirenz, nevirapina, didanosina rifabutina	Síndrome de abstinencia	Puede requerir un aumento en dosis de metadona  Efavirenz y nevirapina pueden disminuir sus niveles en un 60%
Otros opioides y agentes analgésicos	Naltrexona, naloxona, buprenorfina, butorfanol, dezocina, nalbupina, pentazocina, tramadol	Síndrome de abstinencia	

Modificado de Stine et al<sup>6</sup>.López et al<sup>23</sup>; Otero et al<sup>24</sup>; Schlatter et al<sup>25</sup>; Guibert et al<sup>26</sup>; Stewart et al<sup>27</sup>; Heelon et al<sup>28</sup>; Baño et al<sup>29</sup>.

por una inhibición enzimática. El efecto más objetivo de ambas interacciones es la modificación de los valores de la semivida. En la tabla V se recogen algunos de los agentes farmacológicos que interactúan con la metadona.

#### 4.2.1. Inhibición enzimática, corrección de dosis de metadona.

Murray<sup>30</sup> en su artículo sobre «enzimas P450» indica que el enlentecimiento en la velocidad de eliminación de un fármaco se puede producir cuando dos o más fármacos compiten con un mismo enzima P450, pero también por una inactivación del enzima (los fármacos pueden bloquear al enzima en un estado catalíticamente inactivo, de forma que será necesario la síntesis de novo para restaurar su actividad) o interacción reversible. Al administrar la metadona junto con fármacos inhibidores del metabolismo sin modificar la dosis ni los intervalos de dosificación de ésta, las concentraciones plasmáticas se elevarán hasta obtener un

equilibrio dinámico que puede superar los niveles tóxicos, por lo que se recomienda una disminución de la dosis de metadona hasta conseguir el nivel plasmático adecuado mediante control de este y realizar un nuevo ajuste de dosis cuando desaparezca la sustancia inhibitoria.

#### 4.2.2. Inducción enzimática y corrección de dosis de metadona.

La estimulación del metabolismo de la metadona produce un estado de aparente tolerancia farmacológica (transitoria) pero no modifica la sensibilidad del organismo al fármaco. La inducción con metadona se puede manifestar como autoinducción<sup>31,32</sup> o heteroinducción. El comienzo de la acción inductora es gradual y va a depender de la acumulación del fármaco inductor y la síntesis de nuevo enzima, produciendo una aceleración del aclaramiento de metadona y el final del efecto depende de la eliminación del fármaco inductor y la restauración del nivel normal del enzima.

Por tanto para establecer una estrategia de medicación y puesto que no se puede eliminar la administración del fármaco inductor, debemos tener en cuenta fundamentalmente tres factores: la dosis de metadona, el tiempo necesario para alcanzar el nuevo estado de equilibrio y la variación de la respuesta farmacogenética interindividual<sup>33,34</sup>.

Si consideramos al administrar metadona a un individuo con inducción enzimática, que la velocidad de eliminación es mayor, que la vida media está disminuida y los otros parámetros farmacocinéticos se mantienen constantes (volumen de distribución) tenemos distintas posibilidades para realizar la adaptación posológica:

1. *Aumentar la frecuencia de administración sin modificar la dosis.* Consiste en obtener en el organismo la misma cantidad de fármaco que en condiciones normales, ya que en este caso la vida media está disminuida.

2. *Aumentar la dosis sin modificar el intervalo de administración.* La velocidad de eliminación está aumentada, luego se administran aumentos progresivos de dosis cada 24 horas. El nivel terapéutico sólo se alcanzará tras un período de latencia debido a la nueva estabilización de la velocidad catabólica del enzima. El riesgo es el de no obtener una eficacia terapéutica por no haber aumentado suficientemente la dosis.

3. *Aumentar la dosis y la frecuencia de administración a fin de aumentar X veces la velocidad de aporte de metadona.* En un sujeto normal la velocidad de administración del fármaco es de  $n \text{ mg/h}$ . En un individuo inductor estaría aumentada. Esta estrategia también requiere un período de latencia, resultando muy difícil de controlar y sólo mejora un poco la situación anterior.

Por lo que en el caso de inducción enzimática y como cada fármaco constituye un caso particular, se plantea como mejor solución, adoptar una estrategia individualizada.

5. **Factores inmunológicos.** Otra causa que puede alterar la farmacocinética de la metadona es *la presencia de anticuerpos frente a esta*. En suero nos encontramos por un lado metadona libre, que se une al receptor y se comporta como agonista opioide pero, por otro lado hay una fracción de metadona ligada a proteínas plasmáticas. Esta última puede, en principio, actuar como inmunógeno, y provocar la respuesta del sistema inmune mediada por anticuerpos, con producción de anticuerpos específicos frente a este neo-antígeno extracelular.

En adictos a opiáceos, la inducción de anticuerpos por la morfina produce una reducción de la reactividad y funcionalidad de las células T, así como activación de las células B<sup>35</sup>.

La disminución de los efectos de morfina en animales inmunizados con morfina acoplada a un portador de alto peso molecular está descrita por De Cato<sup>36</sup> et al 1973. Este hecho puede explicarse por cambios en la farmacocinética de la morfina en presencia de anticuerpos específicos, prolongando la presencia de ésta en sangre, retrasando su aclaramiento y disminuyendo la penetración en cerebro<sup>37,38</sup> por lo cual, pacientes con niveles adecuados presentarían SAO. La formación de metadona-proteíncomplejos *in vivo* podría inducir Ac específicos a metadona, produciendo cambios en la farmacocinética. El estudio de Gamaleya<sup>39</sup> et al 1999, indica que el tratamiento oral con metadona puede inducir la formación de Ac en algunos pacientes. El nivel de Ac frente a metadona y su discriminación en Ac libres y Ac con los sitios activos ocupados por metadona, se asocia con una mayor concentración de metadona en plasma.

Por otro lado, nuestro grupo al describir el efecto inmunomodulador de la metadona sobre la respuesta humorar en 74 pacientes del PMM encontró que la metadona per se no induce cambios en la respuesta, en lo que se refiere a IgG, IgA, IgM e IgE totales, aunque estudios preliminares, indicaron que puede existir alguna diferencia en las subclases de IgG<sup>40</sup>.

## Terapia alternativa

Existe una población de PMM que no puede englobarse en ninguno de los casos anteriores y que, pese a la aplicación de las distintas estrategias farmacológicas, no se logra estabilizar. Este grupo incluiría: acetiladores rápidos, pacientes que pese a tener un nivel y dosis adecuada presentan SAO descartando otras situaciones causantes de este SAO, pacientes con medicación concomitante con fármacos inductores del metabolismo de metadona y en general todos aquellos pacientes que no parecen responder a la terapia con metadona siendo candidatos para intentar una terapia alternativa con LAAM<sup>41</sup>. En estos casos y en función de nuestra experiencia (datos parcialmente publicados)<sup>23</sup>, para favorecer el cambio de terapia es necesario ajustar la dosis de LAAM en función del nivel plasmático de metadona previo al cambio de terapia.

## Conclusiones

Los niveles plasmáticos de metadona son imprescindibles para la valoración de la evolución de los pacientes en los programas de metadona, ya que detectan la

influencia de factores que puedan hacer necesaria una reestabilización del paciente. La aplicación del algoritmo nos ha permitido disminuir las dosis eficaces, estabilizar a un porcentaje significativo de pacientes trata-

dos con inductores enzimáticos y determinar los candidatos para plantear una terapia alternativa con LAAM. El resultado final se traduce en un 93% de retención en el programa.

## Bibliografía

- Guillén JL, López ML. Técnica analítica para la determinación de niveles plasmáticos de metadona. En: Cabrera J, Guillén JL, ed. La Huella de la Metadona. Niveles plasmáticos. Un instrumento clínico para mejorar tratamientos. Madrid: Delos. S.L.; 1998. p. 457-72.
- Baño MD, López ML, Agujetas M, Millán I, Guillén JL. Niveles plasmáticos de metadona resultados después de 15 meses de seguimiento en el Programa Municipal de Drogas de Majadahonda. Premio Zambón. XXVIII Congreso Socidrogalcohol 2000. Madrid. Adicciones 2001;13: 17-30.
- Cadorniga R. Interacciones medicamentosas (y otros factores modificadores de la respuesta). Madrid: Fundación SB; 1999.
- Parrino MW, State methadone guidelines. Rockville: US. Department of Health and Human Services. Public Health Service, Substance Abuse and Mental Health Service Administration Center for Substance Abuse Treatment; 1993.
- Dole VP. Foreword. En: Ball JC, Ross A, eds. The effectiveness of methadone maintenance treatment. New York: Springer; 1991. p. VII-VIII.
- Stine SM, Kosten TR. Methadone dose in treatment of opiate dependence. Meds Ment Health 1997;(2)11.
- Wikler A. Dynamics of drug dependence. Implications of a conditioning theory for research and treatment. Arch Gen. Psychiatr 1973;28: 611-6.
- O'Brien CP, Childress AR, McLellan AT, et al. A learning model of addiction. En: O'Brien CP & Jaffe JH. Addictives States. New York: Raven Press; 1992. p. 157-77.
- Robinson TE and Berridge KC. The neuronal basis of drug craving:and incentive sensitization theory of addiction. Brain Res Rev 1993;18: 247-91.
- De Vos JW, Jan GR, Ufkes, Van Brussel GHA, Van Den Brink W. Craving despite extremely high methadone dosage. Drug Alcohol Depend 1996;40:181-4.
- Loimer M, Schmid R. The use of plasma levels to optimize methadone maintenance treatment. Drug Alcohol Depend 1992;30:241-6.
- Baño M D, Agujetas M, López ML, Millán I, Lora Tamayo C, Guillén JL. Resultados del estudio piloto realizado en el Programa Municipal de Drogas de Majadahonda sobre niveles plasmáticos de metadona. En: Cabrera J, Guillén JL, ed. La huella de la metadona: niveles plasmáticos. Un instrumento clínico para mejorar tratamientos. Madrid: Delos S.L.; 1998. p. 123-46.
- De Castro J, Aguirre C, Rodríguez-Sasiain JM, Cómez E, Garrido MJ, Calvo R. The effects of changes in gastric pH induced by omeprazole on the absorption and respiratory depression of metadone. Biopharm Drug Dispos 1996;17:551-63.
- Kreek MJ. Methadone in treatment: physiological and pharmacological issues. En: Dupont R, Goldstein A. Handbook on drug abuse. Washington DC: US. Govt. Printing Office; 1979.
- Drummer OH, Syrjnen M, Opeskin K, Cordner S. Deaths of heroin addicts starting on methadone maintenance programme (letter). Lancet 1990;335:108.
- Goode PG. And implanted reservoir of morphine solution for rapid induction of physical dependence in rats. Br J Pharmacol 1971;41:558-66.
- Garrido MJ, Jiménez R, Gómez E, Calvo R. Influence of plasma protein binding on analgesic effect on methadone in rats with spontaneous withdrawal. J Pharm Pharmacol 1996;48:281-4.
- Garrido MJ, Valle M, Calvo R, Troconiz IF. Altered plasma and brain disposition and pharmacodynamics of methadone in abstinent rats. J Pharmacol Exp Ther 1999;288:179-87.
- Baño MD, Agujetas M, López ML, Guillén JL. Eficacia de la fluoxetina (FX) en el tratamiento de la adicción a cocaína en pacientes en mantenimiento con metadona y su interacción en los niveles plasmáticos. Actas Esp Psiquiatr 1999;27:321-4.
- Greenblatt DJ, Von Moltke LL, Schmider J, Harmatz JS, Shader RI. Inhibition of human cytochrome P450 3 A isoform by fluoxetine and norfluoxetine: *in vitro* and *in vivo* studies. J Clin Pharmacol 1996;36:792-8.
- Kreek MJ. Rifampin-induced methadone withdrawal. N Engl J Med 1976;294:1104-6.
- Tong TG, Pond SM, Kreek MJ, Jaffery N, Benowitz. Phenytoin-induced methadone withdrawal. Ann Int Med 1981;94:349-351.
- López ML, Baño MD, Agujetas M, Guillén JL. Algoritmo del seguimiento de niveles plasmáticos de metadona en pacientes HIV en tratamiento con nevirapina. Adicciones 2000;12:109.
- Otero MJ, Fuertes A, Sánchez R, Luna G. Nevirapine-induced withdrawal symptoms in HIV patients on methadone maintenance programme: An Alert AIDS 1999;13:1004-5.
- Schlatter JL, Madras JL, Saulnier F. Interactions medicamenteuses avec la methadone. Presse Med 1999;28:1381-4.
- Guibert A, Furlan V, Martinog Taburé T. *In vitro* effect of HIV protease inhibitors on methadone metabolism. En: 37<sup>th</sup>. ICAAC. Slide Sín: Drug Interactions and HIV Protease Inhibitors: Pharmacokinetic and pharmacodynamics in animals of humans. Toronto; 1997.
- Swartz EL, Brechbholz AB, Kahl P, Miller MA, Selwyn PA, Friedland GH. Pharmacokinetic interactions of zidovudine and methadone intravenous drug users patients with HIV infection. J Acquir Immune Defic Syndr 1999;5-6:619-25.
- Heelon MW, Meade LB, Methadone withdrawal when starting an antiretroviral regimen including nevirapine. Pharmacotherapy 1999;19: 471-2.
- Baño MD, Agujetas M, López ML, Guillén JL. La nevirapina induce síntomas de abstinencia en pacientes en programa de mantenimiento con metadona con infección VIH. Rev Clin Esp 2000;200:12-4.

30. Murray M. P450 enzymes. Inhibition mechanisms, genetic regulation and effect of liver disease. *Clin Pharmacokinet* 1992;23:132-46.
31. Nilsson MI, Anggard E, Homstrand J, Gunne LM. Pharmacokinetics of methadone during maintenance treatment: adaptative changes during the induction phase. *Eur J Clin Pharmacol* 1982;22:243-9.
32. Wolff K, Sanderson M, Hay A, Raistrick D. Methadone concentrations in plasma and their relationship to drug dosage. *Clin Chem* 1991;37:205-9.
33. Hiltunen AJ, Lafolie P, Martel J, Ottosson EC, Boreus LO, Beck O, et al. Subjective and objective symptoms in relation to plasma methadone concentration in methadone patients. *Psychopharmacology* 1995;118:122-6.
34. Dyer KR, Foster DJ, White JM, Somogyi AA, Menelaou A, Bochner F. Steady-state pharmacokinetics and pharmacodynamics in methadone maintenance patients: comparison of those who do and do not experience withdrawal and concentration-effect relationships. *Clin Pharmacol Ther* 1999;65:685-94.
35. Gamaleya N, Tronnikov S, Ulyanova L, Klimova S, Dmitrieva I. Antibodies to morphine and impaired immune reactivity. *Addict Biol* 1996; 1:437-45.
36. De Cato L Jr, Alder FL. Neutralisation of morphine activity by antibody. *Chem Pathol Pharmacol* 1973;5:775-88.
37. Berkowitz BA, Ceretta KV, Spedor S. Influence of active and passive immunity on the disposition of dihidromorphine- H<sup>3</sup>. *Lif Sci* 1974;15: 1017-28.
38. Hill JH, Wainer BH, Fich KW, Rothberg RH. Delayed clearance of morphine from the circulation of rabbits immunised with morphine -6-he-misuccinate bovine serum albumin. *J Immunol* 1975;114:1363-8.
39. Gamaleya N, Dimitrieva I, Borg S, Ericson N. Induction of antibodies to methadone during methadone maintenance treatment of heroin addicts and its possible clinical implications. *Eur J Pharmacol* 1999;369:357-64.
40. López ML, Baño MD, Agujetas M, Guillén JL. Respuesta humorar en pacientes de programa de mantenimiento con metadona. *Adicciones* 2000;12:96-7.
41. Baño MD, López ML, Agujetas M, Muñoz V, Guillén JL. De la metadona al LAAM: nuevas indicaciones terapéuticas. *Adicciones* 2001 (En prensa).