

ÁREA CLÍNICA

De metadona a buprenorfina. La inducción del tratamiento

From methadone to buprenorphine. Treatment induction

BAÑO RODRIGO, M.D.*; LÓPEZ GARCÍA, M.L.*; GUILLÉN LLERA J.L.**

*Programa Municipal de Drogas de Majadahonda. Madrid. **Escuela de análisis clínicos. Facultad de Farmacia. Universidad Complutense de Madrid. Madrid. España.

RESUMEN: *Objetivo:* La inducción de buprenorfina en pacientes en tratamiento con metadona es una parte fundamental del tratamiento y va a condicionar la continuidad y retención posterior. Esto se debe a sus características farmacológicas, mayor afinidad por los receptores opiáceos que la metadona pero menor actividad intrínseca sobre ellos. Cuando los pacientes en mantenimiento con metadona toman una dosis de buprenorfina se desplaza la metadona que queda en los receptores opiáceos precipitando síntomas de abstinencia.

Material y métodos: se analiza el proceso de la inducción con buprenorfina en pacientes en programas de mantenimiento con metadona.

Resultados: El objetivo de esta fase es encontrar la dosis mínima de buprenorfina con la que el paciente se encuentre bien, sin deseo de consumo ni síntomas de abstinencia.

Conclusiones: El clínico debe tener en cuenta una serie de parámetros al plantearse la transición como determinar el tiempo de espera adecuado para la transición basado en la dosis y la concentración plasmática de metadona previa al cambio, evaluación de síntomas de abstinencia en los diferentes momentos del proceso de inducción, consumo de otros opiáceos, dosificación adecuada de buprenorfina e información a los pacientes.

PALABRAS CLAVE: Inducción. Metadona. Buprenorfina. Síntomas de abstinencia. Dosis adecuadas.

Objective: A suitable induction to buprenorphine from patients in methadone maintenance programs is an important part of treatment and will determine continuity and retention in treatment. This is due to the pharmacological properties of buprenorphine which has a higher affinity for opiate receptors than methadone, but lower intrinsic activity. When patients on methadone maintenance take a dose of buprenorphine, the methadone is displaced from the opiate receptors, which become occupied by buprenorphine precipitating transient opiate withdrawal.

Methods: Induction with buprenorphine is evaluated in patients in methadone maintenance programs.

Results: the aim of induction is to find the lowest buprenorphine dose at which the patient feels comfortable, without consumption desire or opiate withdrawal symptoms.

Conclusions: In this context it is necessary to evaluate different parameters to help the clinician in the transition, e.g., adequate waiting time before the transition related to dose and methadone plasma levels prior to change, opiate withdrawal symptoms during induction phase, opiate consumption, adequate buprenorphine doses and the information to the patients.

KEY WORDS: induction, methadone buprenorphine, withdrawal symptoms, adequate doses.

Correspondencia:

M. DOLORES BAÑO RODRIGO
C/ Doctor Calero, 20, 3.^a planta
28220 Majadahonda. Madrid. España
E-mail: lolab@infonegocio.com

Introducción

Desde su introducción en los años sesenta, la metadona ha sido el opiáceo más utilizado en tratamientos de sustitución en casi todos los países del mundo¹.

Las ventajas de este tratamiento sustitutivo se han evaluado en múltiples trabajos de investigación a lo largo de estos años, sobre todo en relación a la disminución del uso de opiodes de forma ilícita^{2,3}, al aumento de la retención de los pacientes en los tratamientos, disminución de la mortalidad y morbilidad asociadas con el uso ilícito de heroína², disminución de la transmisión parenteral de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH)^{4,5}, reducción de las actividades criminales y marginales⁶, y a la normalización de la función inmune y endocrina⁷.

Tras 25 años de investigaciones, la efectividad de la metadona está plenamente demostrada, pero la experiencia clínica indica que, tras muchos años de tratamiento, estos pacientes tienen todavía partes de su vida sin normalizar, pues tienen que acudir a recoger su dosis al centro dispensador o al dispositivo móvil («metabús») o, en el mejor de los casos, a una farmacia acreditada que dispense metadona en coordinación con el centro de drogodependencias de su zona. Por otra parte, el intento de liberarse de esta recogida de dosis a través de las llamadas dosis *take-home* alivia la situación para el afectado, pero empeora el tráfico de metadona que sin lugar a dudas se produce con las dosificaciones que se llevan, aumentando el mercado negro, posibilitando el tráfico ilegal de metadona y aumentando el riesgo de intoxicación accidental en niños por la mala custodia de la misma. En muchos casos, estas dosis se compran por otros adictos para aliviar su situación o disminuir su nivel de consumo de heroína, venta ilegal que acaba provocando situaciones de marginalidad, incomodidades y protestas en las zonas de ubicación de los centros de atención o las paradas del autobús dispensador, siendo menos frecuente el tráfico y la venta alrededor de las farmacias, donde la situación está más controlada¹.

Por esta y otras razones, la metadona parece estigmatizar a muchos pacientes que podrían beneficiarse de ésta, y rechazan este tratamiento por considerarlo una adicción más y una situación de marginalidad de la que creen no van a salir impidiendo una normalización de su vida personal, familiar y de empleo. Un estudio realizado en Estados Unidos en 1990 indicaba que sólo uno de cada 5 a 8 pacientes dependientes de heroína estaban en tratamiento de mantenimiento con metadona⁸.

Por otra parte, muchos de los pacientes que están en tratamiento con bajas dosificaciones de metadona desde hace años, quisieran intentar prescindir de esta sustancia pero tienen miedo de los síntomas de abstinencia que aparecen durante la desintoxicación, que bien conocen por otros que es larga y tediosa.

Elección de programa de mantenimiento: metadona frente a buprenorfina. Perfiles de aplicación

La buprenorfina se enmarcaría dentro de las alternativas de programas de mantenimiento con opiáceos para programas de corta duración, o incluso para pacientes tratados con metadona que toleran mal este sustitutivo por diversas razones: los que metabolizan rápido, por lo que apenas les hace efecto; los que generan anticuerpos contra la metadona; los que toman fármacos que inducen su metabolismo, y otros casos que sin motivos claros no responden bien al mantenimiento con metadona.

Las investigaciones realizadas hasta el momento no identifican cuáles son los pacientes que responden mejor a la buprenorfina o a la metadona, ni existen estudios epidemiológicos que apoyen una medicación más que a la otra, existiendo preferencias que tienen que ver con la farmacología de ambas sustancias, preferencias personales tanto de los pacientes como de los clínicos que las prescriben⁹⁻¹¹.

Buprenorfina. Receptores e implicaciones clínicas

La buprenorfina es un opiáceo semisintético derivado de la tebaína, que tiene una alta afinidad por los receptores mu, uniéndose a éstos más intensamente que los agonistas opiáceos completos, prolongando la duración de la acción, a lo que contribuye su alta liposolubilidad (los reservorios grasos liberan lentamente pequeñas cantidades de buprenorfina, sobre todo en tratamientos crónicos) y la reabsorción tras la hidrólisis intestinal del metabolito conjugado. Todo ello provoca una dependencia física menor que otros agonistas opiáceos completos como la metadona. Sin embargo tiene una moderada actividad intrínseca, estimulando los receptores opiáceos sólo parcialmente, aunque su intensidad es suficiente para prevenir el deseo de consumo (*craving*) de heroína y síntomas de abstinencia.

A dosis terapéuticas, interacciona con más de una clase de receptores, actuando como agonista parcial sobre los receptores mu y antagonizando los efectos producidos por la estimulación sobre el receptor kappa, siendo el riesgo de depresión respiratoria menor

que con metadona, aunque en el caso de que se produzca la administración de naloxona es ineficaz, incluso usando altas dosis, debido a que la buprenorfina se disocia muy lentamente de los receptores mu, siendo útil en estos casos el doxapran en perfusión intravenosa¹².

En cuanto a la acción antagonista de la buprenorfina sobre los receptores kappa, aunque no se ha determinado con exactitud¹³, en algunas personas puede producir un efecto antidepresivo¹⁴ y antipsicótico^{15,16}.

En casos de sobredosis, ofrece mayor seguridad, ya que produce un pico de actividad analgésica a dosis relativamente pequeñas que se reduce a dosis altas, dando lugar a lo que se denomina efecto techo (*ceiling effect*)¹⁷. Los incrementos de dosis retrasan la duración de su acción sin aumentar la intensidad ni el nivel del efecto terapeútico¹⁸.

Inducción al tratamiento con buprenorfina

Las características de fármaco agonista/antagonista junto con su gran afinidad por el receptor, hacen que la inducción adecuada sea la clave del programa condicionando el resto del tratamiento y la retención en el mismo. Esta inducción puede realizarse desde un programa de mantenimiento con metadona en pacientes estabilizados con dosis bajas o pasar a buprenorfina directamente desde el consumo de heroína u otros opiáceos.

El objetivo de la fase de inducción es encontrar la dosis mínima de buprenorfina con la que el paciente se encuentre bien, sin deseo de consumo.

Para conseguir este objetivo es necesario elegir el momento adecuado para la inducción al tratamiento. Siempre debe transcurrir un tiempo mínimo de 24 h después de la última dosis de metadona y al menos 6 h si el paciente ha consumido heroína¹⁹.

La primera dosis se debe administrar cuando comienzan los primeros síntomas de abstinencia a opiáceos (SAO). Si no se cumplen estos requisitos la dosis administrada de buprenorfina puede desplazar el opiáceo de los receptores y precipitar sintomatología de abstinencia aguda.

Fase de inducción

Existen una serie de parámetros que el clínico ha de tener en cuenta a la hora de plantearse la dinámica de la inducción al tratamiento.

Evaluación de los diferentes síntomas de abstinencia a opiáceos (SAO) en la transición de metadona a buprenorfina (fig. 1)

1. *SAO previo*. Es el que se produce durante las bajas de metadona previas al paso a buprenorfina.

2. *Tiempo SAO esperado*. Es el tiempo que hay que esperar hasta la aparición de los primeros síntomas significativos y apreciables de abstinencia a opiáceos.

3. *SAO precipitado*. Es el que se produce tras la primera dosis de buprenorfina por competición en el receptor.

4. *SAO estabilización*. Es el que puede aparecer en los días sucesivos hasta conseguir una dosis estable

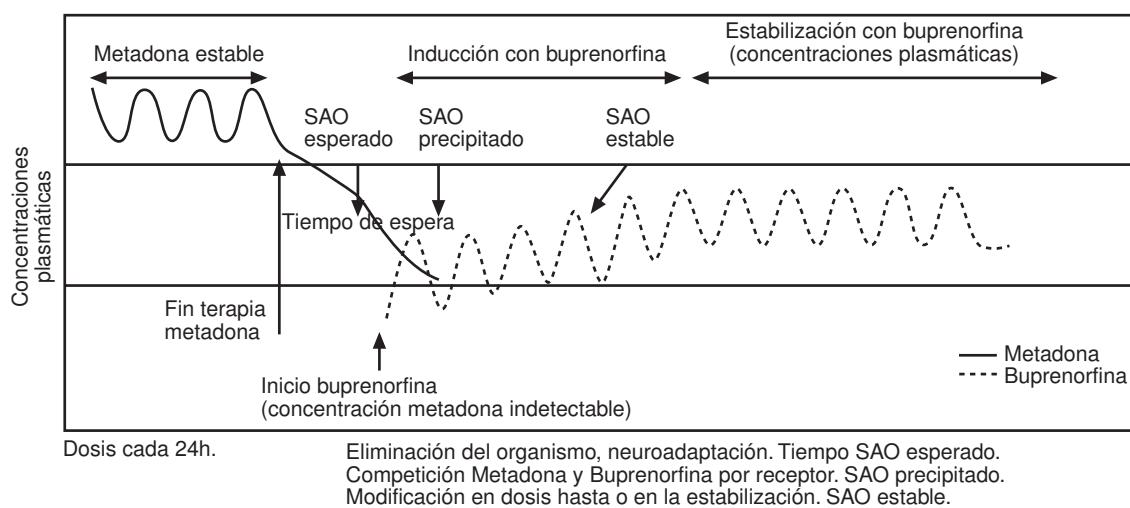


Figura 1. Dinámica del proceso de inducción, parámetros más representativos.

SAO previo

La mayoría de los pacientes en tratamiento con metadona requieren dosis de mantenimiento mayores de 40 mg para conseguir estar abstinentes a heroína, y son incapaces de reducir las dosis a menos de 40 mg sin tener síntomas de abstinencia o recaer en el consumo de heroína. En estos casos hay que valorar los riesgos del paso a buprenorfina.

Lo ideal es estabilizar al paciente en dosis de 30-40 mg al menos durante una semana previa al cambio de terapia. Con dosis de metadona de 40 a 60 mg es posible hacer el paso a buprenorfina en los pacientes que una vez informados de los riesgos quieran hacerlo. Si no se consigue una reducción de dosis por debajo de 60 mg se aconseja no realizar la transición a buprenorfina; asimismo, si durante las bajadas el paciente vuelve a consumir heroína, se aprecian síntomas de abstinencia a opiáceos y consumo excesivo de otras sustancias como benzodiacepinas, alcohol, etc., no se debe pasar a buprenorfina.

Tiempo SAO esperado

En el proceso de transición metadona-buprenorfina como regla general no se debe comenzar con buprenorfina mientras dure el efecto del opioide anterior. La aparición de síntomas de abstinencia objetivos tras la última dosis de metadona se relaciona con la dosis previa y las concentraciones plasmáticas previas al cambio de terapia. La cuantificación de las concentraciones nos aporta una idea real de la cantidad de fármaco que existe en el organismo.

Aunque en la bibliografía se recomienda realizar la transición metadona-buprenorfina transcurridas 24 h tras la última dosis de metadona, si utilizamos los dos parámetros de valoración citados dosis previa y concentraciones, el tiempo de espera (dependiente de la dosis) habitual es de 24-48 h después de una dosis de metadona menor de 40 mg y de 48-96 h si es mayor. Se ha encontrado una correlación positiva entre las concentraciones de metadona previas y el tiempo de espera (datos no publicados) de gran utilidad en pacientes que no cumplen la regla anterior debido a la gran variabilidad metabólica interindividual y a las interacciones farmacocinéticas producidas en pacientes plurimedicados. Así, pacientes con concentraciones de metadona previas de 142,5 ng/ml (intervalo de confianza [IC] del 95%, 84-193) necesitaron de 24 a 48 h para presentar los primeros síntomas de abstinencia, mientras que el tiempo se incrementó a 48-96 h cuando la concentración plasmática media aumentó a 232,2 ng/ml (IC del 95%, 84-382).

Al igual que en el punto anterior, es necesario que el médico prescriptor antes de iniciar el tratamiento con buprenorfina se asegure de que en efecto presentan un síndrome de abstinencia a opiáceos y cuantifícarlo, retrasando el inicio de la administración de buprenorfina si estos síntomas no han aparecido o son muy débiles, ya que cuanto mayores sean los síntomas más vacíos están los receptores de metadona y disminuyen las posibilidades de síntomas precipitados.

Organizar el cambio para un momento en el que el paciente no tenga compromisos laborales o de otra índole, y el médico esté disponible y le pueda explicar adecuadamente los detalles del tratamiento es fundamental para tranquilizar al paciente y que entienda las particularidades del mismo.

SAO precipitado

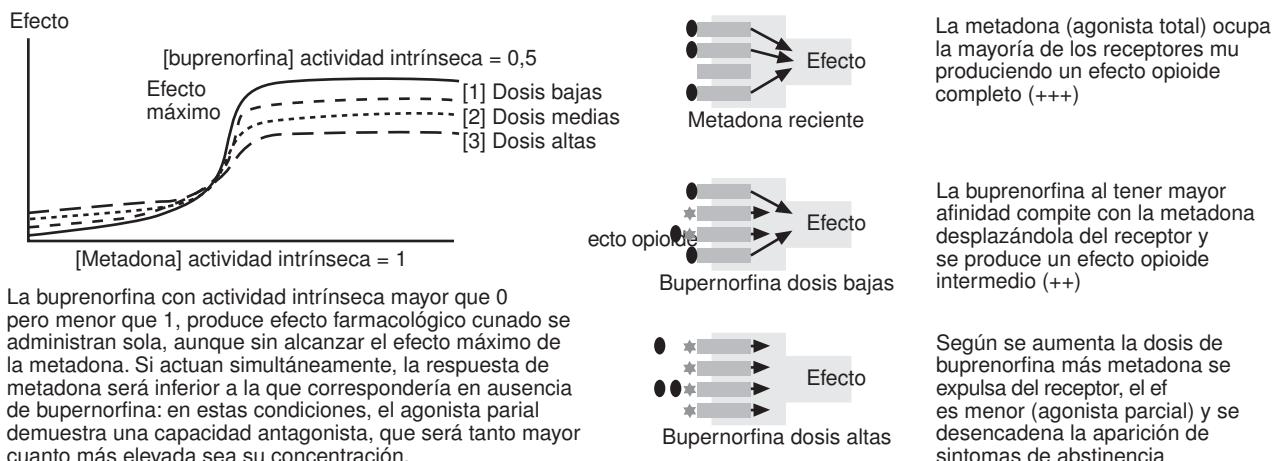
La dosis inicial de buprenorfina puede precipitar síntomas de abstinencia a opiáceos en algunos casos. La aparición de síntomas de abstinencia precipitados con buprenorfina tiene particular relevancia clínica durante la inducción de pacientes en tratamiento con metadona. Puede evitarse retrasando lo más posible el inicio del tratamiento.

El por qué de la aparición de estos efectos se debe a que la buprenorfina tiene una alta afinidad por los receptores mu, más que la metadona, aunque tenga una débil actividad intrínseca sobre éstos, y desplaza a otros agonistas opiáceos que estén ocupando el receptor, precipitando la aparición de síntomas de abstinencia ya que la metadona tarda más tiempo en vaciarse de los receptores que otros opiáceos como la heroína (fig. 2).

La inducción se inicia habitualmente con 2 mg y los efectos empiezan a ser patentes transcurridos 30-60 min, siendo máximos entre 1-4 h y la duración de éstos es dependiente de la dosis: 8-12 h cuando se administran dosis menores de 4 mg y de 24-72 h cuando se administran dosis superiores a 16 mg.

Los síntomas suelen aparecer entre 1-4 h tras la primera dosis de buprenorfina y duran un máximo de 12 h antes de empezar a decaer. En condiciones normales los síntomas suelen ser moderados, pero en algunos casos pueden ser de suficiente intensidad para causar náuseas, vómitos, dolores abdominales, ansiedad y deseo de consumo, causando malestar a un paciente que no esté física y psicológicamente preparado, necesitando medicación sintomática.

En general, la transición se tolera bien, con síntomas mínimos si la dosis de metadona previa era baja (< 30 mg) y ha dado tiempo a que los receptores se

**Figura 2.** Consecuencia de la administración conjunta de metadona y buprenorfina.

vacíen de metadona (es decir han pasado horas suficientes desde la última dosis hasta la primera de buprenorfina). Pero si la dosis de metadona previa era media (40-60 mg), o las concentraciones de metadona eran elevadas a pesar de que la dosis fuese baja, o no se han esperado las horas suficientes desde la última dosis de metadona, es más probable la aparición de síntomas de abstinencia, ya que parte de los receptores aún pueden estar ocupados. Por este motivo a mayores dosis y concentración de metadona previas y menor tiempo de espera desde la última dosis de metadona, mayor probabilidad de SAO precipitado.

La inducción se inicia habitualmente en consulta médica con una tableta de 2 mg por vía sublingual (debe disolverse lentamente en 8 min). Lo ideal es que el paciente permanezca en el centro de tratamiento durante las 2 h posteriores para poder evaluar la aparición de síntomas. Habitualmente, la dosis máxima el día de la inducción es de 8 mg y se puede incrementar de 2-4 mg al segundo día²⁰.

Es fundamental preparar al paciente y que entienda que la aparición de síntomas no se debe a que la dosis de buprenorfina sea insuficiente, sino que éstos son provocados porque la buprenorfina ha desplazado a la metadona del receptor, y esta salida brusca de la metadona, reemplazada sólo parcialmente por la dosis de inicio de buprenorfina, provoca síntomas.

Cómo prevenir la aparición de síntomas de abstinencia tras la primera dosis de buprenorfina

Existen diferentes estrategias para tratar de minimizar la precipitación de síntomas de abstinencia con la primera dosis de buprenorfina, actuando en distintos niveles:

— Dosis previa adecuada. Intentar hacer el paso de metadona a buprenorfina con dosis bajas de metadona (< 30-40 mg). No pasar con dosis superiores a 60 mg.

— Determinar la concentración plasmática de metadona previa. Existen casos de pacientes que aun con dosis menores de 40 mg presentan una concentración de metadona previa anormalmente alta. El significado clínico es que en estos casos aumentan las posibilidades de SAO precipitado por desplazamiento de metadona en el receptor y habría que retrasar lo más posible el comienzo de la terapia.

— Ajuste de la dosis de inducción. Dosis muy bajas de buprenorfina (< 2 mg) hacen menos probable la precipitación de síntomas de abstinencia, pero suelen ser inadecuadas para provocar una neuroadaptación opiácea. Se recomienda utilizar la siguiente tabla de conversión reflejada en la tabla 1.

— Información adecuada. Durante la inducción es fundamental la información sobre el tratamiento a pacientes, familiares y cuidadores de la posible aparición de síntomas de abstinencia, y sobre todo informar al paciente correctamente por parte del equipo sanitario.

— Permanecer en el centro de tratamiento o poder acudir en caso de que aparezcan síntomas es fundamental para que el paciente esté tranquilo.

Tabla I. Dosis de buprenorfina inicial calculadas en función de la dosis de metadona previa

Última dosis de metadona (mg)	Dosis inicial buprenorfina (mg)
20-40	4
10-40	4
1-10	2

— Medicación para disminuir el SAO precipitado. Ante la posible aparición de síntomas de abstinencia es necesario instruir al paciente en el control y la toma de la medicación sintomática que alivie los síntomas en caso de que se produzcan (clonidina, diacepam, antieméticos, antidiarreicos).

— Dispensación correcta. Si el centro donde se prescribe la metadona está separado del centro donde se dispensa la buprenorfina es fundamental la coordinación entre ambos y dar la mayor información al paciente para tranquilizarlo y para manejar la situación si aparecen síntomas de abstinencia por los profesionales que dispensan la medicación al inicio del tratamiento.

SAO estabilización

La dosis de mantenimiento óptima se debe individualizar de acuerdo con la respuesta del paciente a la buprenorfina. Estas respuestas, que condicionarán ajustes de dosis sucesivos, varían considerablemente en función de cada persona de acuerdo con los siguientes factores:

- Tasas de absorción o metabolismo de la buprenorfina.
- Niveles de neuroadaptación y dependencia de opiáceos.
- Efectos secundarios y aparición de efectos adversos que incluyan intoxicaciones y sobredosis.
- Uso continuado de otras drogas.
- Grado de intoxicación o aparición de síntomas de abstinencia medidos a través de escalas de valoración y del autoinforme del paciente.
- Deseo de consumo de heroína.
- Adherencia en función del tipo de dosificación, forma de dispensación, vía de administración.
- Satisfacción del paciente con la dosis y el plan de tratamiento.

Las primeras dosis suelen ser dosis de prueba que permitan tanto al paciente como al médico vigilar la respuesta a la medicación. En algunas personas pueden no resultar adecuadas para prevenir el síndrome de abstinencia en un período de 24 h, mientras que otras pueden sentirse sedadas en exceso por una dosis demasiado alta o por mezclar con otras sustancias.

Las dosis se van incrementando paulatinamente de 2 a 4 mg cada vez, teniendo en cuenta que las concentraciones plasmáticas en equilibrio estacionario de la buprenorfina se alcanzan en 3-7 días y que las dosis efectivas se alcanzan en general entre los 8 a 16 mg.

Como norma general, los pacientes que el primer día toman 4 mg de buprenorfina y no presentan SAO durante las 24 h siguientes, se mantendrán con esa dosis. Si en días sucesivos no manifiestan SAO, ésta será su dosis estable. Si por el contrario manifiestan SAO, se aumentará a 6 mg, y así sucesivamente hasta conseguir la estabilización.

En general las dosis sucesivas tras el inicio del tratamiento con buprenorfina no suelen provocar síntomas de abstinencia y de hacerlo, no son tan intensos como los producidos por la salida brusca de metadona²¹, aunque los pacientes que continúen consumiendo heroína u otros opiáceos durante el período de estabilización pueden continuar experimentando síntomas de abstinencia con cada dosis de buprenorfina, e incrementar la dificultad de alcanzar una dosis estable ya que se pueden producir interacciones en la ocupación del receptor y como tal en el efecto farmacológico esperado²⁰ (fig. 3).

En este período son necesarias visitas de control para el ajuste de dosis. Al final de la primera semana los pacientes suelen encontrarse bien y estables ya que las concentraciones de equilibrio con buprenorfina se consiguen rápidamente y los efectos de un cambio de dosis se vuelven aparentes a los 2-3 días.

Es conveniente ajustar las dosis de buprenorfina de forma individualizada en base a las experiencias del paciente durante su estancia fuera del centro; por ejemplo, si el paciente manifiesta SAO se debe aumentar la dosis de buprenorfina y, por el contrario, se debe disminuir si el paciente muestra síntomas de sobredosificación, aunque el aumento de dosis puede realizarse relativamente rápido sin riesgo de toxicidad y existen evidencias de que una inducción demasiado lenta, puede causar un abandono del tratamiento debido al uso de dosis demasiado bajas^{22,23}.

La curva dosis-respuesta de buprenorfina indica que cuando las dosis de buprenorfina son bajas los incrementos de dosis tienen mucha repercusión en la curva dosis-respuesta, mientras que con dosis altas de buprenorfina se necesitan administrar grandes dosis para alterar los efectos.

Como pautas generales en el ajuste de dosis es necesario:

a) Disminución de la dosis.

— En caso de síntomas de intoxicación como sedación sobre todo en el pico de máximos efectos (1-4 h después de la toma).

— Uso regular y alto riesgo de uso de otras drogas sedativas (benzodiacepinas, alcohol, etc.).

— Efectos secundarios graves o intolerancia.

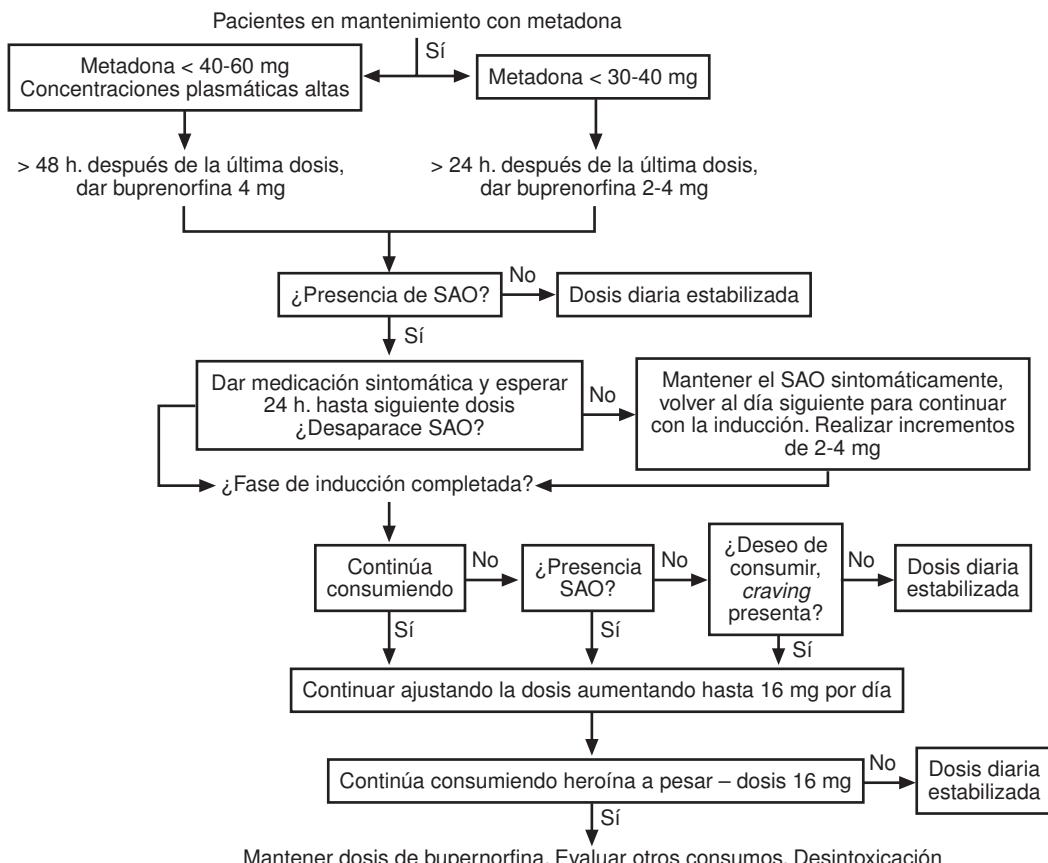


Figura 3. Inducción de buprenorfina desde metadona. Aproximadamente integradora.

b) Incremento de la dosis.

— Aparición de síntomas de abstinencia antes de las 24 h de la dosis, sobre todo en las horas previas a la siguiente dosis y con ausencia de síntomas de intoxicación.

— Si continúan consumiendo heroína y/o aparece el deseo de consumo pasadas las 24 h de la última dosis y no aparecen efectos secundarios.

c) Mantenimiento de la dosis.

— Si no aparecen síntomas de abstinencia a opiáceos ni de intoxicación.

— Si no hay deseo de consumo de heroína u otras drogas.

— Si no hay efectos secundarios.

ble. Llegar a una dosis estable es muy complicado si el paciente continúa consumiendo opiáceos (heroína, codeína, etc.), siendo difícil en estos casos interpretar los efectos de intoxicación o síntomas de abstinencia.

Se debe aumentar la frecuencia asistencial en caso de que sea necesario el control de otros aspectos del tratamiento (sociales, legales, familiares, medicación concomitante, problemas psiquiátricos), así como controlar el uso de heroína y otras drogas a través de controles toxicológicos de orina, evaluar los síntomas de abstinencia y evaluar la adaptación al mismo.

Las dosis de mantenimiento eficaces que reducen el uso de heroína y mejoran la retención en tratamiento se consiguen con dosis diarias entre 8-12 mg, mientras que 4 mg o menos no son tan eficaces para retener a los pacientes en tratamiento o reducir el uso de heroína²⁰.

Fase de mantenimiento o estabilización

La fase de mantenimiento o estabilización comienza en el momento en que se consigue una dosis esta-

Conclusiones

Los años de experiencia con metadona en programas de mantenimiento, aparte de demostrar su efica-

cia, han permitido al clínico tener experiencia en el manejo de la misma, conociendo sus ventajas e inconvenientes. La buprenorfina representa una nueva alternativa en tratamientos de mantenimiento con opiáceos, existiendo mucha experiencia clínica en otros países pero no en España, ya que su manejo hasta el momento actual se ha limitado a algunas ex-

periencias controladas. Por este motivo, es fundamental que el clínico esté bien informado sobre su manejo antes de comenzar a utilizarla. La inducción al tratamiento desde metadona debe ser cuidadosa, teniendo en cuenta todos los aspectos indicados en los diferentes momentos de la transición para que el paciente se sienta bien informado, confortable y seguro.

Bibliografía

1. Ling W, Rawson R, Compton MA. Substitution pharmacotherapies for opioid addiction: from methadone to LAAM and buprenorphine. *J Psychoactive Drugs* 1994;26:119-28.
2. Ball JC, Ross A. The effectiveness of methadone maintenance treatment: patients. Programs services and outcome. New York: Springer-Verlag, 1993.
3. Senay EC, Uchtenhagen A. Methadone in the treatment of opioid dependence: a review of the world literature. En: Westermeyer J, Arif A, editors. *Methadone maintenance in the management of opioid dependence- an international review*. New York: Praeger, 1990.
4. Dole VP. Methadone treatment and the acquired immunodeficiency syndrome epidemic. *J Am Med Assoc* 1989;262:1681-2.
5. Cooper JR. Methadone treatment and acquired immunodeficiency syndrome. *J Am Med Assoc* 1989;262:1664-8.
6. Hubbard RL, Marsden ME, Rachal JV, Cavanaugh ER, Ginzburg HM. *Drug Abuse treatment: a national study of effectiveness*. Chapel Hill: University of North Carolina Press, 1989.
7. Kreek MJ. Using methadone effectively: achieving goals by application of laboratory, clinical and evaluation research and by development of laboratory, clinical and evaluation research and by development of innovative programs. En: Pickens RW, Leukfeld CG, Schuster CR, editors. *Improving Drug Abuse Treatment*. Washington: NIDA Research Monograph 106, 1991.
8. Gerstein DR, Harwood HJ, editors. *Treating Drug Abuse Problems*. Vol. 1. A study of the evolution, effectiveness, and financing of public and private drug treatment systems. Washington DC: National Academy Press, 1990.
9. Strain EC, Stitzer ML, Liebson IA, Bigelow GE. Comparison buprenorphine and methadone in treatment of opioid dependence. *Am J Psychiatry* 1994;151:1025-30.
10. Kosten TR, Schottenfeld R, Ziedonis D, Falcioni J. Buprenorphine versus methadone maintenance for opioid dependence. *J Nerv Ment Dis* 1993;181:358-64.
11. Ling W, Wesson DR, Charuvastra C, Klett CJ. A controlled trial comparing buprenorphine and methadone maintenance in opioid dependence. *Arch Gen Psychiatry* 1996;53:401-7.
12. Villarejo-Díaz M, Murillo-Zaragoza JR, Alvarado-Hernández H. Farmacología de los agonistas y antagonistas de los receptores opioides. *Educación e Investigación Clínica* 2000;1:106-37.
13. Leander JD. Buprenorphine is a potent kappa-opioid receptor antagonist in pigeons and mice. *Eur J Pharm* 1988;151:457-61.
14. Kosten TR, Morgan C, Kosten TA. Depressive symptoms during buprenorphine treatment of opioid abusers. *J Subst Abuse Treat* 1990;7:51-4.
15. Schmavod C, Yassouridis A, Emrich HM. Antipsychotic effect of buprenorphine in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1987;144:1340-2.
16. Mutt D, Groves S. Buprenorphine and schizophrenia. *Human Psychopharmacology* 1991;6:71-3.
17. AHFS Drug Information 2002. Opiate partial Agonists. American Society of Health- System Pharmacists, Inc., 2002; P. 2084-90.
18. Cowan A, Lewis JW, MacFarlane IE. Agonist and antagonist properties of buprenorphine, a new antinociceptive agent. *Br J Pharmacol* 1977;60:537-45.
19. Aizpurua I, Iruíñ A, Ruiz de Apodaca J, Zapiraín E, Aizpurua A. Revisión de la evidencia científica sobre las alternativas a la metadona en el tratamiento psicofarmacológico de la dependencia a opioides. *Rev Esp Salud Pública* 2001;75:207-20.
20. Lintzeris N, Clark N, Muhleisen P, Ritter A, Alí R, Bell J, et al. National Clinical Guidelines and Procedures for the use of buprenorphine in the treatment of heroin Dependence. Canberra: National Drug Strategy, Department of Health and Aged Care, 2001.
21. Ali R, Biggs L, Dorlego B, Gill T, Larkins K, Moyle K, et al. National Buprenorphine Policy. Canberra: National Drug Strategy, Department of Health and Age Care, 2001.
22. Bickel WK, Stitzer ML, Bigelow GE, Liebso IA, Jasinski DR, Johnson RE. A clinical trial of buprenorphine: Comparison with methadone in detoxifications of heroin addict. *Clin Pharmacol Ther* 1988;43:72-8.
23. Fischer G, Gombas W, Eder H, Jagsch R, Peterzell A, Stuhlinger G, et al. Buprenorphine versus methadone maintenance for treatment of opioid dependence. *Addiction* 1999;94:1937-47