

Consumo de Heroína durante el Tratamiento de Mantenimiento con Metadona : La Importancia de la Dosis suministrada de Metadona y del Consumo de Cocaína.

Diana M.Hartel, DPH.

Ellie E.Schoenbaum, MD.

Peter A.Selwyn, MD, MPH.

Jennie Kline, PhD.

Katherine Daventry, MPH.

Robert S.Klein, MD.

Gerald H.Friedland, MD.

Montefiore Medical Center; Albert Einstein College of Medicine.

Montefiore Medical Center; Albert Einstein College of Medicine.

AIDS Program, Yale University School of Medicine.

NYState Psychiatric Institute. Sergievsky Center.

National Institute on Drug Abuse.

Montefiore Medical Center; Albert Einstein College of Medicine.

AIDS Program, Yale University School of Medicine.

Objetivos. El propósito de este estudio era examinar los factores asociados al consumo de heroína durante el tratamiento de mantenimiento con metadona.

Métodos. Se utilizaron modelos estadísticos de regresión logística para comprobar los datos obtenidos en una muestra seccional cruzada de 652 pacientes de metadona.

Resultados. Durante los 3 meses anteriores a la entrevista, el consumo de heroína era mayor en (1) pacientes en mantenimiento de metadona con dosis menores a 70 mg/día (adaptación odds ratio (OR)=2.1, 95% intervalo de seguridad (CI) = 1.3, 3.4) y (2) en pacientes que consumieron cocaína durante el tratamiento (adaptación OR = 5.9, 95% CI = 3.8, 9.1). Estos resultados eran independientes a la duración del tratamiento, cumplimiento del tratamiento, consumo de alcohol y factores socioeconómicos.

Con mayor probabilidad los consumidores de cocaína, a diferencia de los no consumidores utilizaban la heroína en las diferentes dosificaciones de metadona.

Conclusión. Este estudio confirma y amplía las investigaciones anteriores mostrando que el mantenimiento con altas dosis de metadona es importante para la abstinencia de heroína. Es necesaria una posterior investigación de la asociación independiente entre el consumo de heroína y el consumo de cocaína. (Am J Public Health. 1995; 85:83-88)

Introducción

Existe un amplio consenso en que el tratamiento de mantenimiento con metadona reduce el consumo de drogas y el consumo endovenoso entre los adictos a opiáceos.¹⁻³ Mientras que la dosificación de metadona prescrito, un agonista opiáceo, ha sido ampliamente reconocido por estar relacionado con la reducción del uso de opiáceos ilícitos,²⁻⁷ aunque los estándares en la dosificación de metadona siguen siendo controvertidos.⁸⁻¹⁰ En la mayoría

de los centros de tratamiento, el propósito del mantenimiento con metadona es lograr una cobertura estable del receptor opiáceo para prevenir los síntomas de abstinencia y reducir la ansiedad opiácea.⁵⁻⁶ El bloqueo opiáceo (ej. bloquear los efectos eufóricos de otros opiáceos⁴) se da en dosis relativamente altas de metadona y es la base teórica para la dosificación de 60-80 mg/día recomendada por el National Institute on Drug Abuse (NIDA).¹⁻⁸ A pesar de dicha recomendación, la mayoría de los

pacientes de metadona esta con dosis de mantenimiento por debajo de los 60 mg/día.⁸⁻⁹

La evidencia empírica respecto al tratamiento de mantenimiento de metadona con altas dosis no esta completada. Muchos de los estudios de dosificación han sido ensayos clínicos de corto terminio que sitúan a los pacientes al azar en sólo dos o tres niveles de dosificación.⁷ Siguen siendo insuficientes los datos de respuesta de las dosis observadas y otras informacies pertinentes a la práctica clínica . Hay pocos estudios que han utilizado las dosificaciones recomendadas por la NIDA. Por ejemplo, la asignación de dosificación más elevada en un ensayo clínico de 13 semanas fue de 50 mg/día, 11 y más del 50% de los sujetos de ese grupo presentaron muestras de orina positivas a opiáceos. Este grado de consumo de opiáceos sugiere una asignación de dosificación poco óptima.

También están incompletos los datos de dosificación de estudios clínicos basados en la observación. Una amplia escala de control geográfica de diversos programas de metadona^{2,12,13} mostraba un menor consumo de heroína entre los pacientes con dosis de metadona de 60 o más mg/día; el análisis de la respuesta a la dosis no tenía en cuenta la duración del tratamiento y la conformidad de la dosificación. Un estudio observacional australiano¹⁴ realizado durante un período de dos años, contempla la asociación entre altas dosis de metadona y la reducción del consumo de heroína. Sin embargo, este estudio está limitado por el reducido tamaño de la muestra (n=62).

No se ha explorado el consumo de cocaína y su relación con el consumo de opiáceos durante el tratamiento con metadona, a pesar de la gran epidemia de consumo de cocaína entre los pacientes de metadona.¹⁵ Mientras que algunos investigadores muestran reducciones en el consumo de cocaína despues de haber entrado en un tratamiento de metadona,¹⁵⁻¹⁷ también hay informes de aumento en el consumo de cocaína durante el tratamiento,^{15,17,18} con una amplia correlación entre el consumo de

heroína y cocaína.¹⁸ Todos estos estudios han sido limitados debido al error de examinar el nivel de dosificación de metadona en relación con el uso de opiáceos en consumidores y no consumidores de cocaína. Ya que la metadona no es un tratamiento farmacologicamente específico para la cocaína y otras drogas estimulantes, no se espera una asociación directa entre la dosis de metadona y el consumo de cocaína. Sin embargo, los consumidores de cocaína adictos a opiáceos pueden incrementar su consumo de heroína para poder reducir la disforia producida por la cocaína. Si bien la evidencia es escasa, puede darse la posibilidad de que los caminos neuroquímicos y/o metabólicos esten involucrados en la atenuación de los efectos de la metadona por la cocaína. Un estudio reciente informa que la cocaína administrada durante la euforia de heroína, precipita la percepción subjetiva de los síntomas de abstinencia de los opiáceos.²⁰

En este estudio, examinamos si el consumo de heroína durante el tratamiento de mantenimiento con metadona, se da en mayor medida entre (1) pacientes con dosis de metadona por debajo de las recomendaciones del NIDA en comparación con los de dosis más elevadas y (2) en pacientes que consumen cocaína durante el tratamiento de metadona en comparación con los no consumidores.

Métodos

La muestra comprendía pacientes que se hallaban en el Programa de Tratamiento de Mantenimiento con Metadona Montefiore, situado en el Bronx, Nueva York. De 1560 pacientes que participaron en el programa entre Junio de 1985 y Enero 1989, 700 aceptaron participar en un estudio de seroprevalencia del virus de inmunodeficiencia adquirida (HIV) y otros factores de riesgo.²¹ Los datos se obtuvieron (1) de entrevistas contemplando el consumo de heroína y cocaína, de otras drogas psicoactivas incluyendo el alcohol, historia de tratamiento tóxico e información sociodemográfica y (2)

TABLA 1. Consumo de heroína : Asociación con la Dosis de Metadona

Dosis Metadona mg/día	Consumo Heroína % (No)	Odds Ratio	Intervalo Confianza 95%
< 40	32.2 (146)	2.1	1.3, 3.5
40-49	33.0 (115)	2.2	1.3, 3.7
50-59	35.2 (105)	2.4	1.4, 4.1
60-69	30.1 (103)	1.9	1.1, 3.3
70+	18.6 (183)	1.0	Referencia

**TABLA 2. -
Consumo de Heroína y Dosis de Metadona Estratificado por el Tiempo en Tratamiento**

Tiempo en Tratamiento y Dosis de Metadona mg/día	Consumo de heroína, %(No)	Odds Ratio	95% Intervalo Confianza
≤ 2 años en tratamiento			
< 70	51.4 (179)	2.3	1.1, 4.6
≥ 70	38.1 (42)	1.0	Reference
> 2 años en tratamiento			
< 70	20.7 (290)	1.9	1.1, 3.5
≥70	12.1 (141)	1.0	Reference

*Odds Ratio (Mantel-Haenszel) es 2.1 (95% CI = 1.3, 3.2).

por la historia clínica de las dosificaciones de metadona prescritas y los resultados de los análisis de orina. Los entrevistadores no formaban parte del equipo clínico; fueron formados para explicar cuidadosamente la confidencialidad de los datos del estudio HIV. Para estos análisis, se requería un período mínimo de 3 meses de tratamiento. Tanto los datos de la entrevista de consumo de drogas como los análisis de orina se utilizaron para clasificar el consumo de drogas en un período de 3 meses anterior a la entrevista.

Se excluyeron a 49 personas por estar en un período de tiempo insuficiente en tratamiento o por no tener datos suficientes de consumo de drogas.

Características de la muestra

Entre los 652 pacientes de metadona incluidos en este análisis, 51% habían estado en tratamiento 5 o más años y 44% habían estado en dosis de mantenimiento igual o mayores que la dosis mínima de 60 o más mg/día recomendada por NIDA. La muestra tenía prácticamente

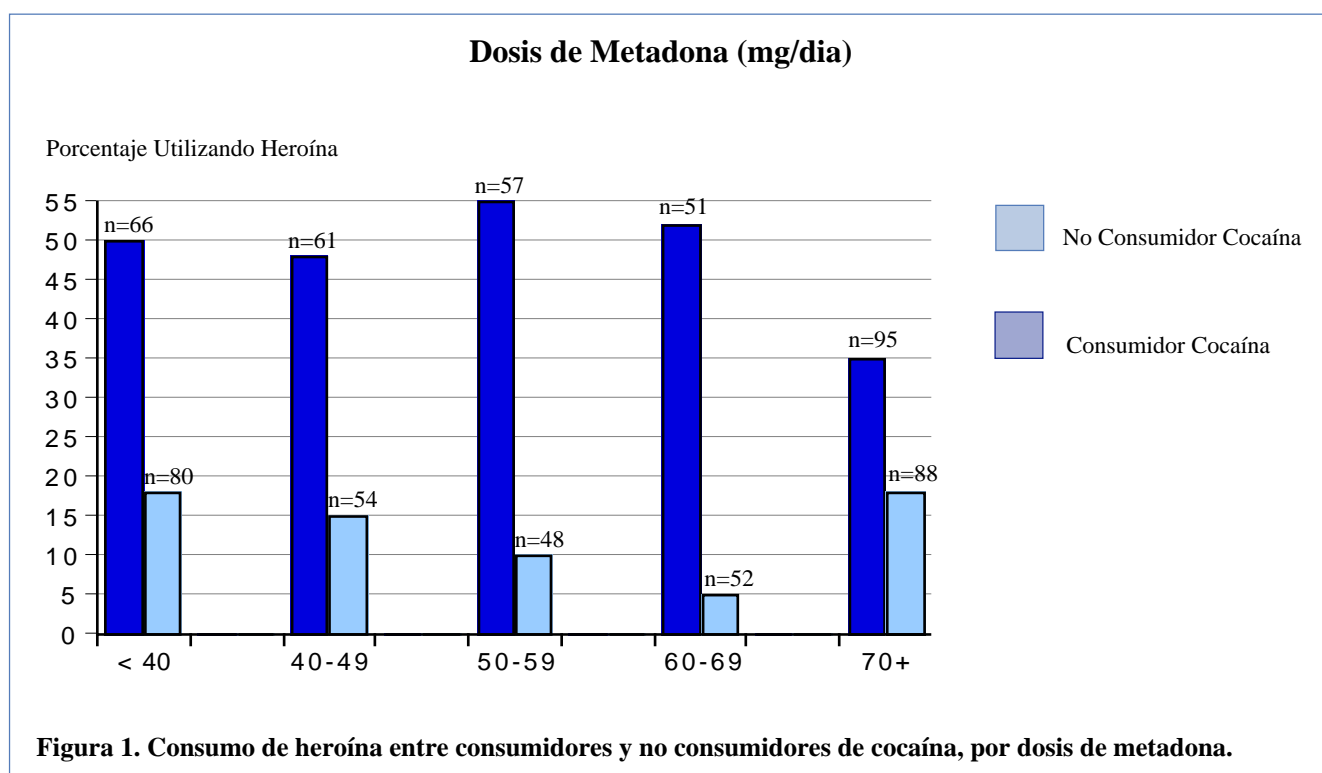


TABLA 3. - Variables asociadas con el Consumo de Cocaína durante el Tratamiento de Metadona

	Consumo de Cocaína %(No)	Odds Ratio	95% Intervalo Confianza	P
Tiempo en Tratamiento, y				
≥ 2	60.1 (221)	2.1	1.5, 3.0	.000
> 2	43.4 (431)	1.0	Reference	
Edad en primera inyecc, y				
≥ 15	64.7 (116)	2.1	1.3, .3.2	.001
> 15	47.6 (536)	1.0	Reference	
Raza/etnia				
Afro Americana	60.4 (159)	2.9	1.8, 4.7	.000
Latina	53.8 (325)	1.9	1.3, 2.9	.002
Blanca	35.2 (168)	1.0	Reference	
Educación, y				
≤ 12	53.7 (521)	1.6	1.0, 2.4	.035
> 12	38.2 (131)	1.0	Reference	
Sin hogar el año anterior				
Si	67.9 (112)	2.1	1.2, 3.1	.004
No	47.0 (540)	1.0	Reference	
Sin empleo el año anterior				
Si	56.2 (396)	1.5	1.0, 2.1	.030
No	41.5 (246)	1.0	Reference	

Nota. Odds Ratio y 95% intervalo confianza derivan de una regresión logística y se ajustaron a todas las otras variables de la tabla. La clasificación en el punto final basada en el modelo era la siguiente: 63.3% concordante, 28.1% discordante (c=.70)

el mismo número de pacientes femeninos y masculinos (47% femenino). La edad media en el momento de la entrevista era de 34 años. El veinticuatro por ciento de los pacientes se describieron como Afroamericanos; 25% de raza blanca y 51% como Hispanos. La población tenía un estatus socioeconómico bajo; 68% tenía unos ingresos por debajo de \$10 000, 53% no tenían el diploma escolar, 62% no tenían empleo y 18% no tenían hogar durante el año anterior a la entrevista. Setenta y ocho por ciento estaban casados (incluyendo matrimonios civiles) y 58% tenían vidas independientes.

Comparamos las características sociodemográficas y de tratamiento de drogas de la muestra con los restantes pacientes clínicos presentes en el momento de entrar en el estudio (n = 1560). En comparación con el resto de los pacientes clínicos, la muestra del estudio presentaba estadísticamente (p < .05) un promedio más elevado de

dosis de metadona (64 mg/día vs 59 mg/día) y una mayor proporción de entrada en el tratamiento antes de 1982 (36% vs 31%). Entre los dos grupos no difería ninguna otra variable incluyendo edad, raza, sexo, educación, ingresos y consumo de drogas.

Dosis de Metadona y Datos Toxicológicos de Orina

Las dosis de metadona eran calculadas según el promedio de tiempo-cantidad de dosis tras la estabilización inicial. Característicamente, las dosis eran prescritas en incrementos de 5-10 mg durante un periodo de 6 a 8 semanas hasta que se conseguían los niveles de mantenimiento. En esta muestra el promedio de dosificación fluctuaba entre 20 mg/día y 100 mg/día. La distribución de las dosis era bastante uniforme (ningún grupo incluye menos del 15% de la muestra), excepto en las altas dosis (13% de 70 a 79, 8% de 80 a 89, y 6% de 90 a 100 mg/día).

El cambio en la dosis una vez conseguido el nivel de mantenimiento era mínimo.

Los análisis de orina se realizaban al azar unos días seleccionados. Los metabolitos primarios de la heroína (morfina) y cocaína (benzoylecgonine) se analizaban por cromatografía y por la técnica inmunoensayo de multiplicación de enzimas. Los resultados de los análisis de orina se limitaban a los últimos cinco tests anteriores a la entrevista. Además, se realizaban análisis de toxicología de orina para detectar la presencia de metadona, esto servía como verificador de toma de metadona.

Métodos Estadísticos

En todos los datos de los análisis, se calculaban los odds ratios (OR) y su 95% de intervalos de confianza (CI); la importancia estadística se estaba basada en dos tests Mantel-Haenszel chi-square. Se utilizaron los análisis de regresión logística para evaluar las asociaciones

entre la dosis de metadona, el consumo de cocaína y el consumo de heroína durante el tratamiento.

Los análisis se ajustaban a todas las variables asociadas con el consumo de heroína en $P < .10$ basado en las estadísticas de mayor similitud (Wald tests) como criterio para la retención variable. Las variables utilizadas en los análisis se encuentran listadas en el Apéndice.

Resultados

De los 652 participantes estudiados, 140 (21.5%) dijeron haber consumido heroína durante los 3 meses anteriores a la entrevista. Cuarenta y seis de los 512 pacientes (9%) que dijeron no haber consumido heroína presentaban al menos un test de orina positivo. En total, 186 de los 652 pacientes de metadona (28.5%) fueron clasificados como consumidores de heroína durante el período de observación de este estudio. De los 652 participantes estudiados, 294 (45.1%) dijeron que habían

TABLA 4. - Variables asociadas con el Consumo de Heroína durante el Tratamiento de Metadona

	Consumo de Heroína %(No)	Odds Ratio	95% Intervalo Confianza	P
Dosis de Metadona (mg/día)				
< 70	32.6 (469)	2.1	1.3, 3.4	.002
≥ 70	18.0 (183)	1.0	Reference	
Metadona en orina				
No detectada	50.0 (24)	4.6	1.7, .12.0	.002
Detectada	27.7 (628)	1.0	Reference	
Tiempo en tratamiento				
≤ 2	48.9 (221)	3.2	2.2, 4.9	.000
> 2	18.1 (431)	1.0	Reference	
Historia anterior de abandono				
Si	38.3 (214)	1.7	1.1, 1.9	.013
No	23.7 (438)	1.0	Reference	
Consumo cocaína 3m antes entrevista				
Si	44.8 (330)	5.9	3.8, 9.1	.000
No	11.8 (322)	1.0	Reference	
Sin hogar el año anterior				
Si	44.6 (112)	1.6	1.0, 2.6	.052
No	41.5 (246)	1.0	Reference	

Nota. Odds Ratio y 95% intervalo confianza derivan de una regresión logística y se ajustaron a todas las otras variables de la tabla. La clasificación en el punto final basada en el modelo era la siguiente: 79.5% concordante, 20.1% discordante (c=.70)

consumido cocaína durante los 3 meses anteriores a la entrevista. Cuarenta y tres de 358 (12%) que dijeron no consumir cocaína dieron positivo en el análisis de orina. En total, 337 de 652 (51.1%) individuos se clasificaron como consumidores de cocaína.

Se confirmó la asociación entre el consumo de heroína durante el tratamiento y la dosis de metadona; esto es, las probabilidades de consumo de heroína de pacientes en mantenimiento con bajas dosis de metadona eran mayores. En nuestros datos, los pacientes con dosis inferiores a 70 mg/día presentaban mayores niveles de consumo de heroína que aquellos que tenían dosis de 70 mg/día o mayores (Tabla 1)

En comparación con las dosis de metadona de 70 o más mg/día, los odds ratio en dosificaciones menores se hallaban en el orden de 2.0, con muy poca variación en cada nivel de dosificación.

Mientras que el consumo de heroína era menor en los pacientes con mayor tiempo de permanencia en el tratamiento, la asociación entre la dosis de metadona y el consumo de heroína era independiente del tiempo en tratamiento. La heroína fue utilizada por el 51.6% (83/161) de los pacientes en tratamiento durante menos de un año.

Para aquellos en tratamiento de 1 a 2 años, el porcentaje global de los consumidores de heroína era del 41.7% (25/60). En contraste, sólo el 17.9% (77/431) de los pacientes en tratamiento durante más de 2 años consumieron heroína. La asociación entre el consumo de heroína y la dosis de metadona se examinó independientemente de aquellos con tratamiento de 2 años o menos y en aquellos con tratamiento de más de dos años. Se halló una mayor probabilidad de consumo de heroína en las dosis de metadona inferiores a 70 mg/día en relación con dosis mayores (Tabla 2) (proporción de probabilidad de 2.3 y 1.9 respectivamente).

Consumo de Heroína y Cocaína durante el Tratamiento

El consumo de heroína durante el tratamiento estaba asociado con el consumo de cocaína. De los 337 individuos que consumieron cocaína durante el período de observación, 148 (43.9%) también consumieron heroína. En contraste, sólo 38 de 315 (11.8%) no consumidores de cocaína consumieron heroína durante el tratamiento (OR = 6.1, 95% CI=4.1, 9.1). Esta asociación era independiente de la dosis de metadona. La proporción de probabilidad en las asociaciones entre el consumo de cocaína y el consumo continuo de heroína era respectivamente de 5.1 y 4.4 para los grupos de bajas y altas dosis de metadona. La proporción de probabilidad global de ajuste de dosis (Mantel-Haenszel) era de 4.9 (95% CI = 3.4, 7.2); no

existía evidencia de heterogeneidad de la proporción de probabilidad (Breslow-Day test, $P = .0.9$). En comparación con los no consumidores de cocaína, los consumidores de cocaína presentaban un alto grado de consumo de heroína en cada nivel de dosificación. (Figura 1).

Variables Asociadas con el Consumo de Cocaína

El consumo de drogas, tratamiento de drogas y las variables sociodemográficas que podrían haber aclarado o modificado la asociación arriba mencionada entre la dosis de metadona, el consumo de cocaína y heroína, se examinaron en modelos logísticos de regresión. El consumo de cocaína durante los 3 meses anteriores a la entrevista se examinó como un punto final en los análisis intermedios antes de que se ajustaran las variables asociadas con el consumo de heroína. Las variables asociadas independientemente con el consumo de cocaína incluían los años en tratamiento con metadona, edad y el primer consumo de heroína o cocaína, raza/etnia, nivel educativo, estar sin hogar y sin empleo durante el año anterior (Tabla 3). Como ya se esperaba, la dosis de metadona no estaba estadísticamente asociada al consumo de heroína. El consumo diario de alcohol, del que informaron un 20% de los pacientes, no estaba asociado estadísticamente al consumo de cocaína ni con el análisis de una sola variable ni con la regresión logística. El consumo de alcohol tiene una importancia teórica desde que se sabe que los consumidores de cocaína consumen alcohol para reducir la disforia de la cocaína; es sabido que el alcohol y el alcohol asociado con el estado del hígado afecta el metabolismo de la metadona.

Variables Asociadas con el Consumo de Heroína

Se utilizó la regresión logística para estimular las asociaciones independientes del consumo de heroína con la dosis de metadona, duración del tratamiento y consumo de cocaína durante el tratamiento (Tabla 4). La dosis de metadona (< 70 mg/día) tras el ajuste del tiempo en tratamiento y otras variables, se mantenía independientemente asociada con el consumo de heroína durante el tratamiento (ajustado OR = 2.1, 95% CI = 1.3, 3.4). Las proporciones de probabilidades para la asociación entre el consumo de heroína y cocaína eran de 5.9 (95% CI = 3.8, 9.1). La interacción entre la dosis de metadona y el consumo de cocaína fue ensayado en el modelo pero no era significativo estadísticamente ($p = .28$). Otras variables asociadas independientemente con el consumo de heroína durante el tratamiento con metadona incluían, años en tratamiento, historial de abandono de tratamiento de metadona y no tomarsela (comprobado por las pruebas de orina). No se registraron las variables sociodemográficas excepto las de estar sin hogar el año

anterior, que mostraron un nivel estadístico borderline ($P = .05$). El modelo no fue modificado cuando los consumidores de cocaína se clasificaron como consumidores de speed-ball (mezcla de cocaína y heroína) vs otros tipos de consumidores de cocaína.

Discusión

En nuestro estudio, los pacientes en mantenimiento de metadona con dosis menores a 70 mg/día presentaban proporciones de probabilidad de 2.1 de consumir heroína durante el tratamiento en comparación con aquellos pacientes en mantenimiento con 70 o más mg/día tras el ajuste para la duración del tratamiento, el cumplimiento del tratamiento y otros factores. La magnitud de esta asociación es consecuente con la de un estudio reciente a menor escala de la dosis de metadona y consumo de heroína.¹⁴ Es sabido que un alto grado de ocupación de los receptores opiáceos por la metadona, bloquean los efectos eufóricos de los opiáceos y probablemente es un mecanismo central en la reducción del consumo de opiáceos ilícitos.⁶ Basándonos en estudios anteriores de metadona, el umbral de la dosis de 70 mg/día observado en nuestros datos es consecuente con el bloqueo opiáceo en muchos pacientes, aunque algunos requieren dosis mayores para lograr dicho bloqueo.²⁵ Es importante señalar el nivel global de bajo consumo de heroína de nuestra muestra clínica (28.5%), sólo hay un 18% de consumidores de heroína entre los pacientes con dosis de 70 o más mg/día. El éxito global de dicha clínica nace probablemente de la mayor dosificación de metadona en comparación con otras clínicas.^{8,9}

Dada la semejanza del bloqueo opiáceo entre los pacientes con altas dosis, es difícil de explicar el hallazgo de la gran asociación entre el consumo de cocaína y heroína. En los pacientes con dosis menores, el consumo de heroína como antídoto para la aguda disforia tras el consumo de cocaína a veces ha sido creíble. Sin embargo, esta explicación no debe sostenerse para los pacientes mantenidos en dosis de bloqueo, ya que no hay efecto psicoactivo de la heroína. El fácil acceso a la heroína por los consumidores de cocaína en relación con los no consumidores, sería una explicación inusual de los hallazgos en los pacientes con altas dosis. Las explicaciones simples de comportamiento son difíciles de aceptar ya que las condiciones económicas, sociales y médicas (relacionadas con la adicción) de la vida de un adicto a opiáceos le sitúan en contra del uso de una sustancia que es ilícita, costosa y que tiene escaso efecto psicoactivo.

Puede darse la posibilidad de que pacientes de metadona de altas dosis y consumidores de cocaína, no experimenten ansiedad y bloqueo opiáceo al igual que los

no consumidores de cocaína. Aunque es especulativo, existen tres áreas principales de acción que les pueden llevar a este alto nivel de consumo de heroína entre los consumidores de cocaína a pesar del mantenimiento con altas dosis de metadona: (1) el consumo de cocaína puede potenciar los síntomas de abstinencia opiácea y/o crear ansiedad y alterar el umbral del bloqueo opiáceo por los mecanismos neuroquímicos; (2) el consumo de cocaína puede inducir a cambios miméticos de estrés que alteran el control adeno-pituitario del sistema receptor opiáceo y (3) el consumo de cocaína puede asociarse con un alto porcentaje del metabolismo hepático de la metadona.

La evidencia más directa de la interacción del estimulante opiáceo proviene de un estudio reciente, que muestra que la administración de cocaína durante la euforia opiácea provoca síntomas anticipados de abstinencia entre los adictos a la heroína.²⁰ Dicho hallazgo concuerda con la afirmación que hacen los pacientes de metadona de que la cocaína contrarresta los efectos de la metadona.²⁶ Aunque los efectos iniciales euforizantes de los estimulantes como la cocaína y de los opiáceos como la heroína, son distintos neuroquímicamente y existen vínculos comunes en los caminos dopaminérgicos, serotoninérgicos y α -2-adrenérgicos.^{27,28} Un camino de acción puede ser el locus ceruleus relacionado con las reacciones de pánico y ansiedad. Otro camino posible del cual existe alguna evidencia es el que la cocaína induce al déficit de serotonina. En los estudios realizados tanto en animales como en seres humanos, la atenuación de los efectos exógenos opiáceos ha sido asociado con el déficit de serotonina (ej. lesiones de bulbo raquídeo).²⁹ Se da la posibilidad de que la cocaína ejerza una influencia en el sistema receptor opiáceo. Aunque el mecanismo de acción no se encuentra bien establecido, un reciente estudio en animales mostró un aumento en los receptores opiáceos a causa de la administración crónica de cocaína.³⁰ Hipotéticamente, sería necesario un suministro mayor de *ligand* para cubrir el receptor tras la administración de cocaína.

Otro potencial mecanismo en el consumo de heroína entre los dependientes opiáceos consumidores de cocaína puede nacer de la queja común de los pacientes de que "la metadona no aguanta" como respuesta a los estresantes.³¹ Los mayores consumidores de cocaína se reconocen por tener un estilo de vida errático y extremadamente estresante caracterizado por períodos de insomnio durante los episodios de saturación de cocaína seguidos por períodos de fuerte depresión.^{19,32}

Los cambios producidos en el metabolismo pituitario-adrenal parecen inducir una grave reacción disfórica similar al síndrome de abstinencia opiáceo de los indivi-

duos dependientes.³¹ Si bien no existe la evidencia de una función adrenal deteriorada por la misma metadona,^{33,34} es posible que las reacciones debidas al estrés alteren los umbrales en los que se dan los síntomas de abstinencia opiácea, ansiedad y bloqueo.

En este estudio se halló que ciertas evidencias de desventajas sociales y por inferencia una mayor exposición a estresores estaban relacionadas con el uso de cocaína: renta baja (<\$10 000 por año), educación pobre, sin hogar, desempleo y la autoidentificación con una minoría racial o grupo étnico. De éstos, la falta de hogar estaba asociada con el consumo continuado de heroína durante el tratamiento; sin embargo, el diseño de nuestro estudio era inadecuado para dirigir la interrelación del consumo de cocaína, estrés y metabolismo de la metadona.

Una posible tercera explicación puede ser que las diferencias en el metabolismo de la metadona y por tanto la capacidad del receptor opiáceo que existe entre los consumidores y los no consumidores de cocaína. No existe evidencia de un efecto directo de la cocaína en el metabolismo de la metadona; sin embargo, sin una directa medición de la asimilación de metadona no se pueden señalar las diferencias en el metabolismo entre consumidores y no consumidores.³⁵ Los agentes conocidos o sospechados de acelerar el metabolismo hepático y por tanto de reducir la biodisponibilidad de la metadona incluye rizampin y fenitoína.²³ El consumo de alcohol ha sido asociado con los niveles de plasma de metadona elevados o no.^{23,24} Estos agentes tienen el potencial de confundir la asociación entre el consumo de cocaína y heroína.

En el momento del estudio no habían indicios del uso de rifampin o fenitoina entre los pacientes de la muestra. En nuestro análisis, el gran consumo de alcohol no estaba asociado con el consumo de cocaína o de heroína.

Además de los análisis arriba descritos, realizamos un subestudio de los patrones de impacto del abandono del tratamiento sobre la muestra elegida para el estudio. Este subestudio (descrito en otro lugar³⁶) halló que mientras que había una media de abandono mayor en los pacientes con bajas dosis de metadona, la selección hecha según dicho abandono no era suficiente para influir en los hallazgos del estudio.

El odds ratio estimado en la asociación entre la dosis de metadona y el consumo de heroína, sin un abandono diferencial era de 2.7, en comparación con el observado odds ratio de 2.1. El examen de los factores de la muestra relacionados con el consumo de cocaína y heroína mostraban una insignificante influencia en este efecto de medición.

Conclusiones

Estos datos apoyan el uso del tratamiento con altas dosis de metadona para controlar el consumo de opiáceo ilícito (heroína) tanto si los pacientes consumen cocaína como si no. Como en otros estudios^{4,7,11,12,14} las altas dosis de metadona parecen ser un factor crítico para que cese el consumo de heroína. Ya que no existen estudios, se requiere uno posterior sobre la fuerte e independiente asociación entre el consumo de cocaína y el continuo consumo de heroína durante el tratamiento con metadona. La completa distribución de dosis asociada con la abstinencia opiácea, ansiedad y el fenómeno del bloqueo y factores modificadores, debería ser examinada en conjunción con los niveles plasmáticos de metadona.³⁵ Los pacientes en tratamiento con metadona tienen un mayor mantenimiento que la cocaína "caza la metadona"²⁶, tanto si esto es una simple percepción sin mecanismos neurológicos, metabólicos como si tiene cualquier otro mecanismo biológico significativo, aunque está todavía por determinar.

Agradecimientos

Los datos utilizados en este estudio fueron recogidos con ayuda del National Institute on Drug Abuse (RO1-OA04347), los Center for Disease Control (U62-CCU200714) y la Aaron Diamond Foundation.

Nuestro más sincero agradecimiento por el experto consejo en el mantenimiento con metadona de Vincent P. Dole, MD y Herman Joseph, MA. Cuidadas lecturas de este trabajo como parte de una disertación de doctorado nos las dio Bruce Levin, PhD y Steve Ng, MD, PhD. Además nos gustaria agradecer el trabajo y la cooperación del Staff, demasiado numeroso para nombrar del Montefiore Methadone Maintenance Treatment program y el AIDS Research Program

Bibliografía

1. *The Effectiveness of Drug Abuse Treatment: Implications for Controlling AIDS/HIV Infection.* Washington, DC: Office of Technology Assessment; 1990.
2. Dole VP, Methadone treatment and acquired immunodeficiency syndrome. *JAMA*, 1989;262: 1681-1682.
3. Cooper JR. Methadone treatment and acquired immunodeficiency syndrome. *JAMA*. 1989, 262:1689,262:1684-1688.
4. Dole,VP, Nyswander ME, Kreek MJ, Narcotic blockade. *Arch Intern Med*.1966;118:304-309.
5. Dole,VP, Nyswander ME, Behavioral pharmacology and treatment of human drug abuse: methadone maintenance of narcotic addicts. In: Smith JE, Laane JD, eds. *The Neurobiology of Opiate Reward Processes.* Amsterdam, the Netherlands:Elsevier;1983.
6. Dole,VP, Implications of methadone maintenance for theories of narcotic addiction. *JAMA*.1988;260:3025-3029.
7. Hargreave WA. Methadone dose and duration for maintenance treatment. In: Cooper, JR, Altman F, Brown BS, eds. *Research on Narcotic Addiction State of the Art.* Bethesda, Md: National Institute on Drug Abuse: 1983:19-79.
8. *Methadone Maintenance* . Washington, DC:US General Accounting Office; 1990, GAO/HRD-90.104.
9. D' Aunno T, Vaughn TE. Variations in methadone treatment practices: results from a national study. *JAMA*.1992;267:253-258.
10. Newman RG. Advocacy for methadone treatment. *Ann Intern Med*. 1990;113:819-820.
11. Strain EC, Stitze ML, Liebson IA, Bigelow GE. Dose-response effects of methadone in treatment of opioid dependence. *Ann Intern Med*.1993;119:23-27.
12. Ball JC, Lange WR, Myers CP, Friedman SR. Reducing the risk of AIDS through methadone maintenance treatment. *J Health Soc. Behav*. 1988;29:219-226.
13. Gerstein DR, Harwood HJ, eds. *Treating Drug Problems Volume 1. A Study of the Evolution Effectiveness and Financing of Public and Private Drug Treatment Systems.* Washington,DC:National Academy Press:1990.
14. Caplehorn JRM, Bell J, Kleinbaum DG, Gebiski VJ. Methadone dose and heroin use during maintenance treatment. *Addiction*.1993;88:119-124.
15. Condelli WS, Fairbank JA, Dennis ML, et al. Cocaine use by client in methadone programs: significance, scope and behavioral interventions. *J Subst Abuse Treatment*. 1992;8:203-212.
16. Hubbard RL, Marsden ME, Cavanaugh E, Role of drug-abuse treatment in limiting the spread of AIDS. *Rev Infect Dis*. 1988;10:377-384.
17. Chaisson RE, Bachetti P, Osmond D, Brodie B, Sande MA, Mos AR. Cocaine use and HIV infection in intravenous drug users in San Francisco. *JAMA*.1989;261:561-565.
18. Duntzman GH, Condelli S, Fairbank JA. Predicting cocaine use among methadone patients:analysis of findings from a national study. *Hosp Community Psychol*.1992;43:608-611.
19. Gawin FH, Ellinwood EH. Cocaine and other stimulants. *N Engl J Med*.1988;318:1173-1182.
20. Stine S, Satel S, Kostn T. Cocaine precipitante patient-identified opiate withdrawal. *Am J Addict*.1993;2:255-258.
21. Schoenbaum EE, Bartel D, Selwyn PA, et l. Risk factors for human immunodeficiency virus in intravenous drug users. *N Engl J Med*.1989;321:874-879.
22. Breslow NE, Day NE. *Statistical Methods in Cancer Research. Volume 1: The Analysis of Case-Control Studies.* Lyon, France: International Agency for Research on Cancer;1980.
23. Kreek MJ. Factors modifying the pharmacological effectiveness of methadone. In: Cooper JR, Altman F, Brown BS, Czechowicz D, eds. *Research on the Treatment of Narcotic Addiction:State of the Art.* Bethesda, Md: National Institute on Drug Abuse;1983.
24. Novick DM, Kreek MJ, Fanizza AM, Yncovita SR, Gelb AM, Stenger RJ. Methadone deposition in patients with chronic liver disease. *Clin Pharmacol Ther*.1981;30:353-362.
25. Tennant FS. Inadequate plasma concentrations in some high-dose methadone maintenance patients. *Am J Psychiatry*.1987;144:1349-1350.
26. Strug DL, Hunt DE, Goldsmith DS, Lipton DS, Spunt B. Pattern of cocaine use among methadone clients. *Int J Addict*. 1985;20:1163-1175.
27. Jaffe JH, Martin WR. Opioid analgesics and antagonists. In:Gliman AG, Goodman LS, Murad F, eds. *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* 8th ed. New York, NY: Macmillan Publishing Co Inc;1990.
28. Kosten TR. Neurobiology of abused drugs:opioids and stimulants. *J Nerv Ment Dis*.1990;178:217-227.
29. Kelly D. Somatic Sensory System IV: Central representations of pain and analgesia. In: Kandel E, Schwartz J, ed. *Principles of Neural Science.* New York, NY: Elsevier/North Holland;1981.
30. Unterwald EM, Horne-King J, Kreek MJ. Chronic cocaine use alters brain mu-opioid receptors. *Brain Res*.1992;584:314-318.
31. Tennant FS, Shannon JA, Nork JG, Sagherian A, Berman M. Abnormal adrenal gland metabolism in opioid addicts:implications for clinical treatment. *J Psychoactive Drugs*.1991;23:135-149.
32. Gawin FH, Kleber HD. Abstinence symptomatology and psychiatric diagnosis in cocaine abusers *Arch Gen Psychiatry*.1986;43:107-113.
33. Kreek MJ, Raganath J, Olevy S, Hamer D, Schneider B, Hartman N. ACTH, cortisol and beta-endorphin response to metrypon testing during chronic methadone maintenance treatment in humans. *Neuropeptides*.1984;5:277-278.
34. Woody GE, McClellan AT,O'Brien CP, et al. Hormone secretion in methadone dependent and abstinent patients. In:Harris LS,ed. *Problems of Drug Dependence*, 1987. Bethesda, Md: National Institute on Drug Abuse,1987, NIDA Research Monograph 81.
35. Wolff K, Sanderson M, Hay AWM, Raistrick D. Methadone concentrations in plasma and their relationship to drug dosage. *Clin Chem*. 1991;;37:205-209.
36. Hartel D. *Methadone Maintenance Treatment for Reduction of Injection Drug Use and Control of Opioid Addiction.* New York, NY:Columbia University School of Public Health;1993. Dissertation.

APENDICE- Variables para los Modelos Estadísticos.

- Variable de consumo de drogas y tratamiento
- Año primera entrada en tratamiento
- Años en tratamiento (acumulativo)
- Edad primer consumo de heroína
- Edad primer consumo de cocaína
- Ausencia de metadona en orina
- Historia de abandono de tratamiento (hiatus de 1 o mas meses)
- Consumo de alcohol diario
- Asignación de consejero

- Variables sociodemográficas
- Uno o mas meses sin casa el año anterior
- Sin empleo 1 o mas meses el año anterior
- Años de educación
- Ingresos (\$0-\$10000,\$10000-\$20000,>\$20000)
- Raza/etnia (Negro,Hispano,Blanco)
- Genero
- Edad

