Centro Cochrane Iberoamericano
Iberoamerican Cochrane Centre

Eficàcia i seguretat de la buprenorfina en el tractament de manteniment de persones amb dependència a opiacis

Informe elaborat pel **Centre Cochrane Iberoamericà** per a la **Subdirecció general de Drogodependències** del Departament de Salut (Generalitat de Catalunya)

Novembre de 2009

RESUM ESTRUCTURAT 5

INTRODUCCIÓ I JUSTIFICACIÓ 9

MÈTODES 11

OBJECTIU 11
CRITERIS DE SELECCIÓ DE LA LITERATURA 11
ESTRATÈGIA DE CERCA DE LA LITERATURA 11
AVALUACIÓ DE LA QUALITAT DELS ESTUDIS 12
SÍNTESI DE LA LITERATURA CIENTÍFICA 12

RESULTATS 13

RETENCIÓ EN EL TRACTAMENT 14
CONSUM D'OPIACIS 18
CONSUM D'ALTRES SUBSTÀNCIES 21
CRIMINALITAT 22
MORTALITAT 22
TRACTAMENT DE DONES EN PERÍODE DE GESTACIÓ 23
QUALITAT DE VIDA 24
ACTITUDS I PREFERÈNCIES DEL PACIENT 24
FUNCIÓ COGNITIVA 25
DEPENDÈNCIA A OPIACIS I ALTRES SUBSTÀNCIES 25
PERSONES AMB TRANSTORNS DE L'ESTAT D'ÀNIM 26
DESINTOXICACIÓ EN CENTRES ASSITENCIALS AMBULATORIS 27

CONCLUSIONS 29

REFERÈNCIES 31

ANNEX 1.- ESTRATÈGIES I DATA DE CERCA EN LES DIFERENTES BASES DE DADES 35
ANNEX 2.- REVISIONS SISTEMÀTIQUES (AMSTAR) 37
ANNEX 3.- TAULES RESUM DELS ASSAIGS CLÍNICS ALEATORITZATS 39
ANNEX 4.- TAULES RESUM DELS ASSAIGS CLÍNICS ALEATORITZATS SOBRE DESINTOXICACIÓ AMBULATÒRIA 69

RESUM ESTRUCTURAT

Introducció

La buprenorfina pertany al grup farmacoterapèutic dels opioides derivats de la oripavina. Té una potent activitat agonista sobre els receptors opioides tipus μ y activitat antagonista sobre el receptors opiacis tipus κ.

La metadona és un agonista pur d'origen sintètic amb una potència lleugerament superior a la morfina y de major duracció en la seva acció. Té una potent activitat agonista sobre els receptors opioides tipus μ.

Actualment a Espanya hi ha aprovats diferents medicaments que contenen buprenorfina a diferents dosis. Dos medicaments contenen buprenorfina en la forma farmacèutica de comprimits (Subutex® i Suboxone®) tenen aprovada la indicació de tractament de substitució de la dependència major a opiacis malgrat que tan sols Suboxone® es troba comercialitzat i disponible però no subvencionat. Altres medicaments que contenen buprenorfina en diferents formes farmacèutiques tenen aprovada la indicació del tractament del dolor (moderat a sever) d'origen oncològic o bé que no respon a analgèsics de tipus no opioides. Suboxone® conté bupronerfina que es combina a dosis fixes amb la naloxona (2mg/0,5 mg ó 8mg/2 mg) en forma de comprimit sublingual.

Pel que fa a la metadona, dos medicaments: Eptadona® i Metasedin® contenen el principi actiu a diferents dosis i en diferents formes farmacèutiques. Tan sols Metasedin® es troba comercialitzat i disponible en forma de comprimits de 30mg i 40mg.

Resultats	**Qualitat global de l'evidència**
S'han localitzat un total de 29 ACA que han avaluat diferents variables d'eficàcia i/o seguretat comparativa entre la buprenorfina i la metadona a diferents dosis, en règims tant de dosis fixes com flexibles i com a tractament de manteniment per a la deshabituació de l'addició a opiacis.	
Retenció al tractament Els resultats en conjunt mostren un benefici significatiu dels pacients tractats amb metadona en front a la buprenorfina pel que fa a la retenció al tractament, tant amb els règims de dosis fixes com flexibles.	**MODERADA**
Consum d'opiacis i altres substàncies Els resultats conjunts pel que fa al consum d'opiacis, tant mesurats en orina com el consum autorreportat, no van diferir entre els pacients tractats amb dosis fixes o flexibles de metadona en front a la buprenorfina. Cap dels dos tractaments (en qualsevol dels règims) ha mostrat un benefici clar per a la reducció del consum d'altres substàncies com la cocaïna o les benzodiacepines.	**MODERADA / BAIXA**
Criminalitat Cap dels dos tractaments ha mostrat un benefici clar per a la reducció de la criminalitat associada al consum d'opiacis.	**BAIXA**

Resultats (continuació)	Qualitat global de l'evidència
Mortalitat La mortalitat entre les persones amb addicció als opiacis és considerablement inferior entre aquells que estan en un tractament de manteniment en front d'aquells que no ho estan. Quan s'han comparat els programes de manteniment amb buprenorfina i de metadona, no s'han observat diferències en la taxa de mortalitat, ecara que algun estudi ha mostrat una menor mortalitat de la buprenorfina durant el període d'inducció al tractament.	**BAIXA**
Adherència al tractament antiretroviral i conductes de risc No es disposa d'informació suficient per valorar si existeix un benefici d'una o altra opció en l'adherència del tractament antirretroviral en pacients amb infecció per VIH positiu, o en la reducció de les conductes de risc.	**BAIXA**
Tractament de dones en període de gestació Els resultats referits al part, al nadó o la mare no semblen diferir en les dones que reben metadona respecte de les que reben buprenorfina com a tractament de manteniment. La gravetat i la duració la síndrome d'abstinència neonatal sembla ser superior en els nadons de mares tractades amb metadona en comparació a les tractades amb buprenorfina.	**BAIXA**
Qualitat de vida El tractament de manteniment sembla millorar la qualitat de vida de les persones incloses, de forma similar en les que reben metadona o buprenorfina.	**BAIXA**
Funció cognitiva Els tractaments de manteniment amb metadona o buprenorfina semblen alterar la capacitat de memòria i altres capacitats neuro-psicològiques, sense poder-se excloure un lleuger avantatge de la buprenorfina.	**BAIXA**
Dependència a opiacis i altres substàncies Tot i que la evidència és escassa i els resultats variables no es pot excloure un cert benefici del tractament amb buprenorfina en l'addicció conjunta amb alcohol i de la metadona en l'addicció conjunta amb cocaïna.	**BAIXA**
Persones amb transtorns de l'estat d'ànim La buprenorfina ha mostrat en un estudi de cohorts retrospectives que la buprenorfina obté un major retenció en el tractament i un menor consum de substàncies en persones amb depressió major en comparació amb altres persones amb altres transtorns psiquiàtics o sense diagnòstic de patologia mental. Aquest estudi no va comparar l'efecte de la buprenorfina amb el de la metadona. Una subanàlisi en una sèrie de pacients amb una puntuació de depressió moderada en l'escala de Beck d'un assaig que va comparar els efectes de la buprenorfina i la metadona, va mostrar resultats similars entre els pacients que van rebre un tractament o un altre.	**BAIXA**

Resultats (continuació)	**Qualitat global de l'evidència**
Desintoxicació en Centres Assitencials Ambulatoris Els programes de desintoxicació ambulatòria avaluats a la literatura han mostrat una bona taxa de retenció en el tractament que contrasta amb uns índexs d'abstinència molt baixos	**MOLT BAIXA**

Conclusions

Tant la metadona com la buprenorfina d'administració oral i usant dosis flexibles son recomanables com a opcions com a teràpia de manteniment en el maneig de la dependència a opiacis.

Tant la metadona com la buprenorfina s'han d'administrar diàriament, sota supervisió del compliment i durant un mínim de tres mesos.

Ambdues opcions cal que s'acompanyin d'un programa estructurat de suport orientat a la deshabituació de l'addicció als opiacis.

En l'inici d'un programa de manteniment amb una o altra opció, és necessari individualitzar cada cas atenent els antecedents personals de la dependència a opiacis, les preferències i la valoració dels beneficis i riscs de cada opció.

En les mateixes condicions, es recomana el tractament amb metadona en primera elecció.

No es disposa de suficient informació per valorar si existeix un benefici d'una o altra opció en pacients amb dependència a opiacis i alcohol o opiacis i cocaïna.

No s'han observat diferències en la mortalitat entre les persones tractades amb metadona o buprenorfina tot i que algun estudi ha mostrat una menor mortalitat de la buprenorfina durant el període d'inducció al tractament.

No es disposa d'informació suficient per valorar si existeix un benefici d'una o altra opció en l'adherència del tractament antirretroviral en pacients amb infecció per VIH positiu, o en la reducció de les conductes de risc.

Conclusions (continuació) En les dones en període de gestació que requereixen un tractament de manteniment és preferible la buprenorfina a la metadona de cares a reduir la síndrome d'abstinència en el nadó.
La buprenorfina ha mostrat una major rentenció i abstinència en pacients amb depressió major quan se'ls ha comparat amb pacients amb altres transtorns psiquiàtrics o sense un transtorn mental. Tot i això quan s'han comparat els resultats entre un grup de pacients amb un estat depressiu moderat que rebien buprenorfina i un altre grup que rebia metadona, els resultats han estat similars.
Els programes de desintoxicació ambulatòria avaluats a la literatura han mostrat una bona taxa de retenció en el tractament que contrasta amb uns índexs d'abstinència molt baixos.

INTRODUCCIÓ I JUSTIFICACIÓ

La dependència a opiacis pot causar diversos problemes de salut i sovint s'associa a l'abús d'altres subtàncies que creen dependència (drogues o alcohol). D'entre els opiacis, l'abús més estés es el de la diamorfina o heroïna (derivat semisintètic de l'opi). El seu consum per via endovenosa pot, a més a més, estar associat amb la propagació de virus com el VIH o l'hepatitis B o C. La mortalitat en persones amb dependència a opiacis és més elevada que en la població general. Són comunes entre les persones dependents d'opiacis la comorbiditat psiquiàtrica, els problemes socials i la criminalitat.

El manual diagnòstic DSM-IV defineix la dependència com un patró desadaptatiu de consum de la substància, donant lloc a un deteriorament clínicament significatiu o malestar. La dependència física i psicològica pot desenvolupar-se tan sols amb 2 a 10 dies d'ús continu d'opiacis i es caracteritza per una necessitat de seguir consumint per tal d'evitar els símptomes d'abstinència com sudoració, ansietat, tremolors musculars, alteracions del son, pèrdua de gana, taquicàrdia, augment de la freqüència respiratòria i de la pressió arterial. També apareix ràpidament tolerància de forma que la dosi ha de ser cada cop més gran per mantenir l'efecte.

El tractament pot alterar la història natural de la dependència d'opiacis, prolongant els períodes d'abstinència, permetent que la salut i les circumstàncies socials puguin millorar.

Els tractaments farmacològics estan orientats principalment al manteniment i a la desintoxicació. Els objectius d'una estratègia de manteniment (de substitució o de reducció de danys) són reduir el desig i els símptomes d'abstinència, reduir els perills associats a la injecció i millorar el funcionament general de la persona amb dependència. Per a això, es prescriu un règim de substitució d'opiacis (una dosi fixa o flexible de metadona o buprenorfina) en una dosi generalment elevada. Posteriorment es pretén la desintoxicació progressiva de la persona, que exigeix estratègies de prevenció de recaigudes i de suport psicològic després de la desintoxicació, ja que les taxes de recaiguda són elevades. Finalment s'espera aconseguir l'abstinència. Els tractaments psicosocials i del comportament són importants dins els programes de tractament de l'ús indegut de drogues i pretenen dotar d'habilitats a les persones per evitar el consum així com ajudar a fer fron als problemes, generalment de tipus social, associats.

Actualment en el nostre país es disposa tant de la metadona com de la buprenorfina amb la indicació de tractament de substitució de la dependència major a opiacis. En canvi, només la metadona es troba subvencionada per Sistema Nacional de Salut. L'actual informe pretén revisar de forma sistemàtica la literatura existent que hagi comparat la buprenorfina i la metadona en el tractament de manteniment, per valorar si en diferents situacions clíniques es pot justificar la inclusió de la buprenorfina, com alternativa terapèutica, en el règim subvencionat.

MÈTODES

Objectiu

Aquest informe és una revisió sistemàtica de la literatura científica que ha comparat els efectes de la metadona i la buprenorfina en el tractament de manteniment de persones amb dependència d'opiacis. Per desenvolupar-lo s'ha seguit la metodologia que es descriu a continuació.

Criteris de selecció de la literatura

L'informe inclou altres revisions sistemàtiques amb els mateixos objectius d'aquest informe, i assaigs clínics aleatoritzats publicats posteriorment a la data de cerca de les revisions sistemàtiques de millor qualitat. Quan s'han valorat les situacions clíniques que podrien justificar l'ús de la buprenorfina en determinades circumstàncies, s'han inclós estudis de cohort.

Aquests estudis havíen d'incloure pacients amb dependència a l'heroïna o altres opiacis, amb un diagnòstic estandarditzat (DSM o altres). No es van establir criteris d'exclusió en aquest apartat.

Es van seleccionar estudis que avaluessin les següents variables de resultat d'interés:

- Consum d'opiacis (autoreportat o a partir d'anàlisis d'orina)
- Retenció en el tractament
- Consum d'altres substàncies
- Mortalitat
- Resultats relacionades amb l'embaràs i part
- Qualitat de vida
- Actituds i preferències
- Prevenció de danys relacionats amb el contagi de VIH

Tots els estudis originals inclosos en l'informe es descriuen en taules estructurades en l'Annex 3.

Estratègia de cerca de la literatura

Es va dissenyar una estratègia de cerca per prioritzar la identificació de revisions sistemàtiques i informes de tecnologies sanitàries que responguessin als mateixos objectius d'aquest informe. Quan s'identificava una revisió sistemàtica de qualitat es prenia aquest estudi com a referència i s'actualitzava la cerca d'estudis a partir de la seva data de cerca, identificant estudis originals publicats posteriorment. La cerca es va executar l'agost de 2009, i es poden consultar les estratègies dissenyades per consultar les principals bases de dades a l'Annex 1.

En la cerca s'han consultat les següents bases de dades:

- En la fase de la identificació de revisions sistemàtiques: Excelencia Clínica, TRIP database, NHS Evidence, AHRQ Guidelines Clearinghouse, NHS – NLH National Library of Guidelines, CRD databases, Cochrane Database of Systematic Reviews, MEDLINE, EMBASE, PsycINFO

- En la fase de la identificació d'assaigs clínics: MEDLINE, EMBASE, CENTRAL, PsycINFO.

Els resultats derivats d'aquesta cerca es van registrar en una base de dades del software per la gestió de bibliografia ProCite per facilitar-ne l'ús. Dos investigadors de manera independent van decidir l'egibilitat dels estudis a partir dels criteris d'inclusió esmentats, principalment si incloien les variables de resultat d'interés.

Resultats de la cerca

Del total de 1087 referències que es van identificar a les diferents bases de dades consultades, se'n van descartar 1030 després d'haver desestimat els duplicats entre les bases de dades (325) i els estudis que eren clarament irrellevants (705).

Dels 57 estudis que es van jutjar com a elegibles, 18 van ser revisions de la literatura que tractaven diferents aspectes relacionats amb l'eficàcia de la buprenorfina. D'aquestes només se'n van seleccionar tres (Connock 2007, Mattick 2008, Roncero 2008) ja que tenien els mateixos objectius que el present informe i complien uns criteris metodològics de qualitat.

De la resta d'estudis, 29 van ser assaigs clínics i 10 van ser estudis observacionals.

Addicionalment, es va identificar un informe de tecnologies del *National Institute for Clinical Excellence* (NICE TA114).

Avaluació de la qualitat dels estudis

Tenint en compte que la cerca de la literatura va prioritzar la identificació de revisions sistemàtiques, només es van considerar aquelles revisions desenvolupades amb rigor metodològic. Per aquest motiu es van avaluar l'instrument AMSTAR (Shea 2007). L'AMSTAR inclou 11 preguntes sobre diferents aspectes relacionats amb el desenvolupament de revisions sistemàtiques que són independents entre sí i que marquen possibles fonts de biaix en les seves diferents etapes. Cadascuna de les preguntes es contesta a partir de les quatre opcions proposades. L'Annex 2 inclou aquest intrument amb la descripció dels factors que mesura.

Les quatre revisions sistemàtiques identificades a la cerca (Connock 2007, Mattick 2008, NICE TA114, Roncero 2008) van complir la majoria d'items que contempla l'AMSTAR i per tant els seus resultats es poden considerar fiables.

Dels assaigs clínics es van avaluar les seves potencials fonts de biaix a partir de la proposta del *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* (Higgins 2008): generació de la seqüència d'aleatorització, encobriment de l'assignació aleatòria, cegament dels participants o el personal responsable de l'estudi, i dades incompletes de les resultats d'interés (desgast i exclusions). A la descripció dels estudis de l'Annex 3 es pot consultar l'avaluació del risc de biaix dels assaigs inclosos en aquest informe.

Per fer la síntesi de la literatura i presentar els resultats en aquest informe (veure apartat següent) s'han seguit les propostes metodològiques del sistema GRADE (Guyatt 2008), que considera que els estudis observacionals tenen una qualitat baixa.

Síntesi de la literatura científica

De tots els estudis individuals inclosos en el present informe es va fer una taula descriptiva de les seves principals característiques (Annex 3). A partir de l'extracció de dades en aquestes taules es van resumir els resultats dels diferents estudis a partir de les propostes metodològiques del grup internacional de treball GRADE (Guyatt 2008).

Es van recollir les dades per les diferents comparacions identificades als estudis inclosos a partir de les variables de resultats d'interés classificades per la seva importància relativa. A partir d'aquesta estructura es va classificar la qualitat de l'evidència per cadascuna de les variables considerades tenint en compte una sèrie d'aspectes modificadors. Aquest aspectes determinen el grau de confiança que es pot tenir en l'estimació de l'efecte que reflecteixen els estudis.

El sistema GRADE proposa una sèrie de factors que poden fer disminuir la qualitat dels assaigs clínics (que es consideren de qualitat alta), i altres factors que poden fer augmentar la qualitat dels estudis observacionals (que es consideren de qualitat baixa).

En l'apartat de resultats es presenta la síntesi dels estudis inclosos a partir de les variables de resultat per les que han aportat informació. Al final de cada apartat es classifica la qualitat de l'evidència de la que es disposa per cadascuna de les variables de resultat.

RESULTATS

S'han localitzat un total de 29 assaigs clínics aleatoritzats (ACA) que han avaluat aspectes d'eficàcia i/o seguretat comparativa entre la buprenorfina i la metadona a diferents dosis, en règims tant de dosis fixes com flexibles i com a tractament de manteniment per a la deshabituació de l'addició a opiacis. Dues publicacions (Mattick 2003 i Gibson 2008) corresponen a un mateix ACA, la més recent realitza el seguiment a 10 anys de la cohort dels pacients.

La durada del tractament de manteniment fou variable (entre 10 dies i 1 any). En 16 ACA els participants van rebre el tractament com a part d'una intervenció psico-educativa. En cinc ACA els participants consumien addicionalment altres substàncies d'abús. Dos ACA van incloure dones embarassades i van proporcionar dades sobre els efectes de les intervencions en el part i el nadó.

Un total de 17 ACA van presentar un disseny a doble cec de la intervenció, malgrat aquest fet, el risc de biaix de la majoria dels assaigs analitzats fou moderat o elevat, principalment per presentar dubtes en l'encobriment de l'assignació de les intervencions o per no contemplar les pèrdues en l'anàlisi.

S'han localitzat diversos estudis observacionals que han completat la informació derivada d'algunes variables per a les quals no s'han localitzat ACA comparatius.

A continuació es presenten els resultats d'aquests estudis a partir de les variables de resultat per a les que han aportat informació.

Retenció en el tractament

Un total de 14 ACA a doble cec o oberts van avaluar unes pautes de dosis **flexibles** de buprenorfina en front de metadona. La qualitat global de l'evidència per aquesta variable de resultat va ser **moderada**.

Els resultats conjunts mostren un benefici significatiu dels pacients tractats amb dosis flexibles de metadona en front a la buprenorfina pel que fa a la retenció al tractament. La buprenorfina va presentar una menor retenció en relació a la metadona (RR 0,84; IC95% 0,75 a 0,95, 1.035 events). En termes absoluts, per cada 9 pacients tractats s'aconseguirà que un pacients addicional completi el tractament si es fa amb metadona **(Figura 1)**.

Un sol estudi va contribuir a la heterogeneïtat estadística de l'anàlisi (Kakko 2007). Amb la exclusió d'aquest estudi, l'estimador d'eficàcia no va variar i els resultats foren homogenis **(Figura 2)**.

Figura 1. Dosis flexibles de buprenorfina en front dosis flexibles de metadona: retenció al tractament

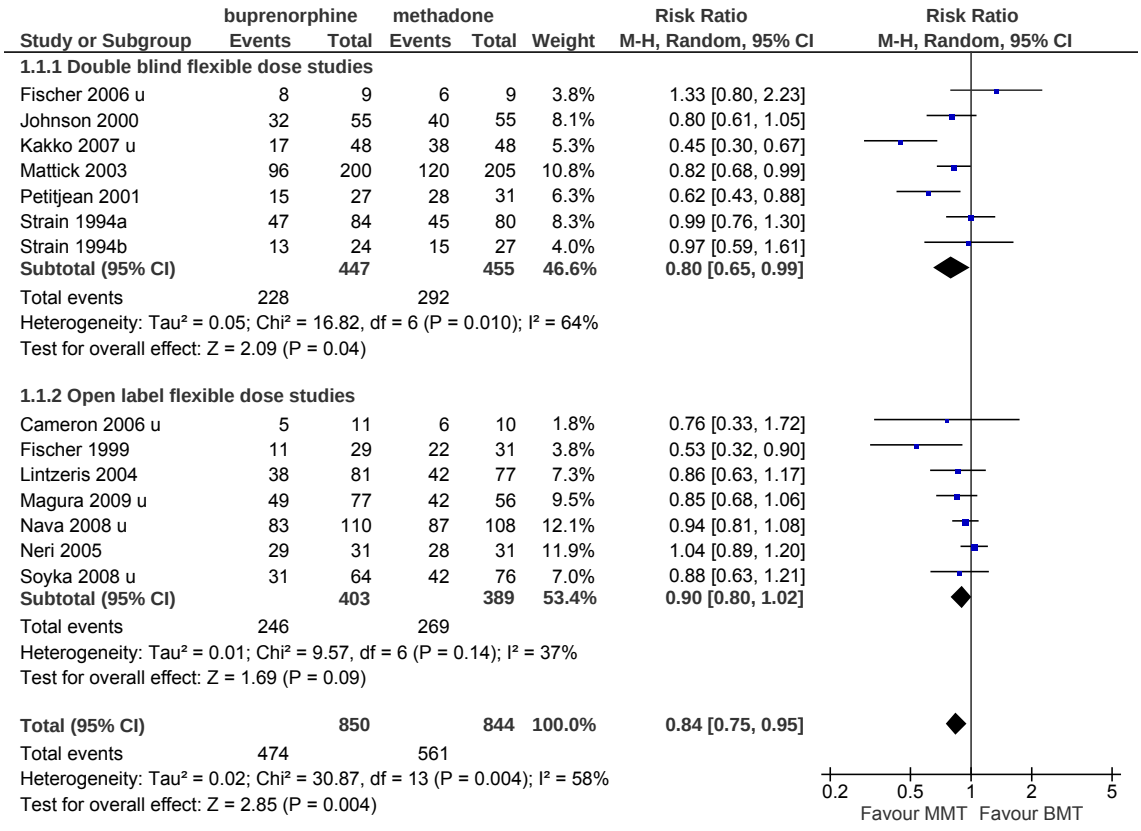
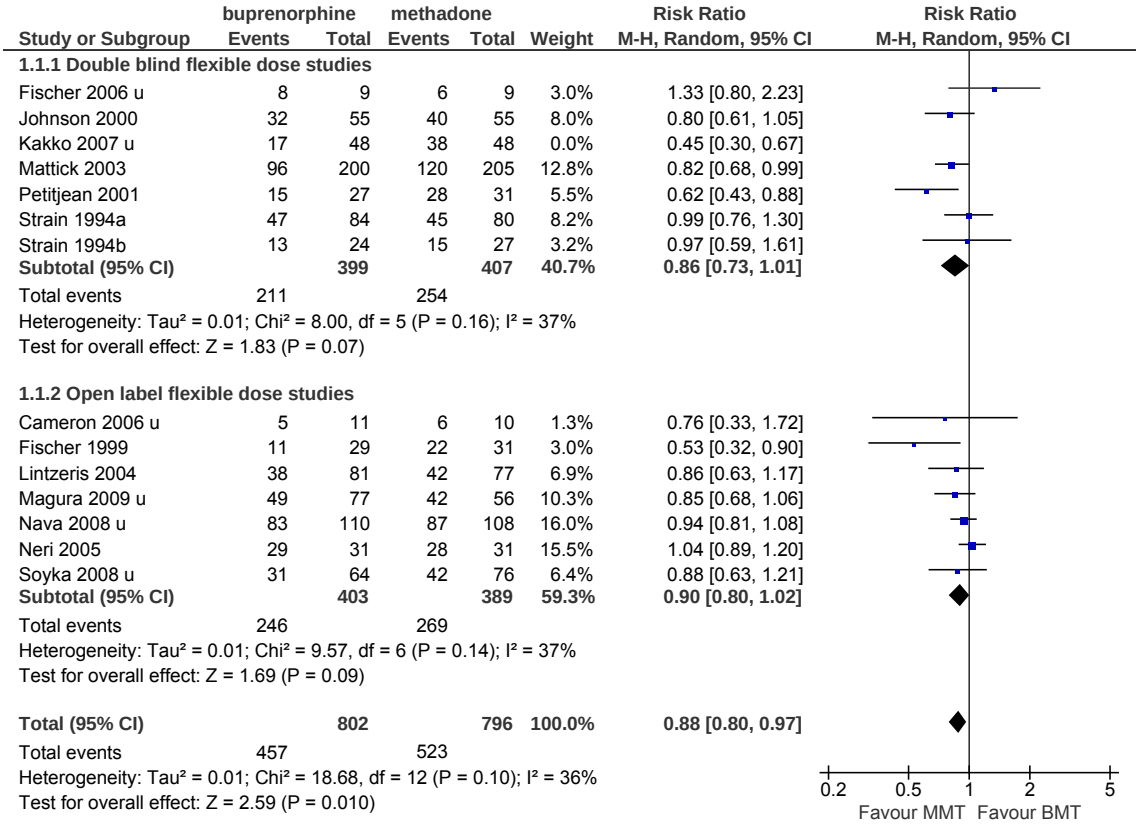


Figura 2. Dosis flexibles de buprenorfina en front dosis flexibles de metadona: Retenció al tractament (exclou Kakko 2007)



Un total de 10 ACA a doble cec o oberts van avaluar unes pautes de dosis **fixes** de buprenorfina en front de metadona. Aquests assaigs van comparar diferents grups de tractament a diferents dosis, establint-se un total de 18 grups de comparació. Es van considerar les següents relacions de dosi (adaptat de Mattick 2008):

Dosi	***Buprenorfina***	***Metadona***
Baixa	2-6mg	20-35mg
Mitja	7-15mg	50-80mg
Alta	16->mg	120->mg

Un ACA (Kamien 2008) va aleatoritzar els participants a rebre dosis de 8mg i 16 mg de buprenorfina, i de 45mg i 90mg de metadona, considerant-se totes dosis mitges. Addicionalment un altre ACA (Nava 2008) va assignar aleatoriament els parpticipants a rebre dosis de buprenorfina de 8mg, 16mg, 24mg i 32mg i dosis de metadona de 80mg, 120mg, 160mg i 200mg considerant-se totes dosis altes.

L'anàlisi global dels estudis mostra una menor retenció al tractament per a la buprenorfina, estadísticament significativa, (RR 0,83; IC95% 0,73 a 0,94, 1.027 events) de magnitud molt similar a l'obtinguda amb les dosis flexibles. L'anàlisi presenta una important variabilitat dels resultats entre els estudis. Per subgrups de dosis s'observa una tendència similar, essent la menor retenció més marcada quan la buprenorfina a dosis baixes es compara amb dosis baixes o mitges de metadona, amb resultats consistents. Tan sols les dosis mitges de buprenorfina en comparació a les dosis baixes de metadona presenten un augment de la retenció que no és estadísticament significatiu **(Figura 3)**.

Una anàlisi addicional mostra els resultats es va realitzar considerant un ACA (Kamien 2008) les dosis de 8mg i 16 mg de buprenorfina com a mitges i les de 45mg de metadona com a dosis baixes. Aquesta consideració no va fer variar els resultats globals però la lleugera avantatge de les dosis mitges de buprenorfina en comparació a les dosis baixes de metadona desapareix **(Figura 4)**.

Figura 3. Dosis fixes de buprenorfina en front dosis fixes de metadona: retenció al tractament, anàlisi I

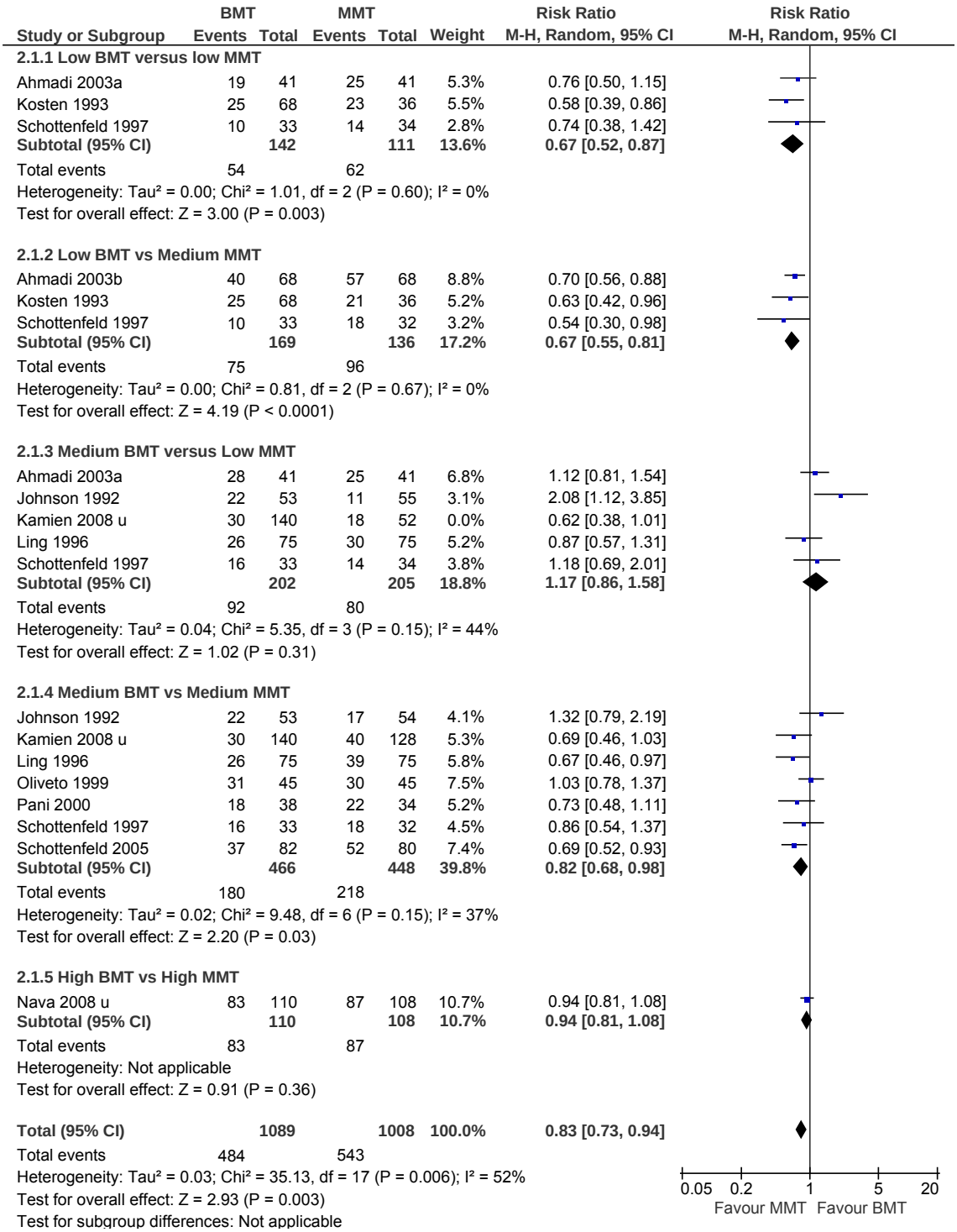
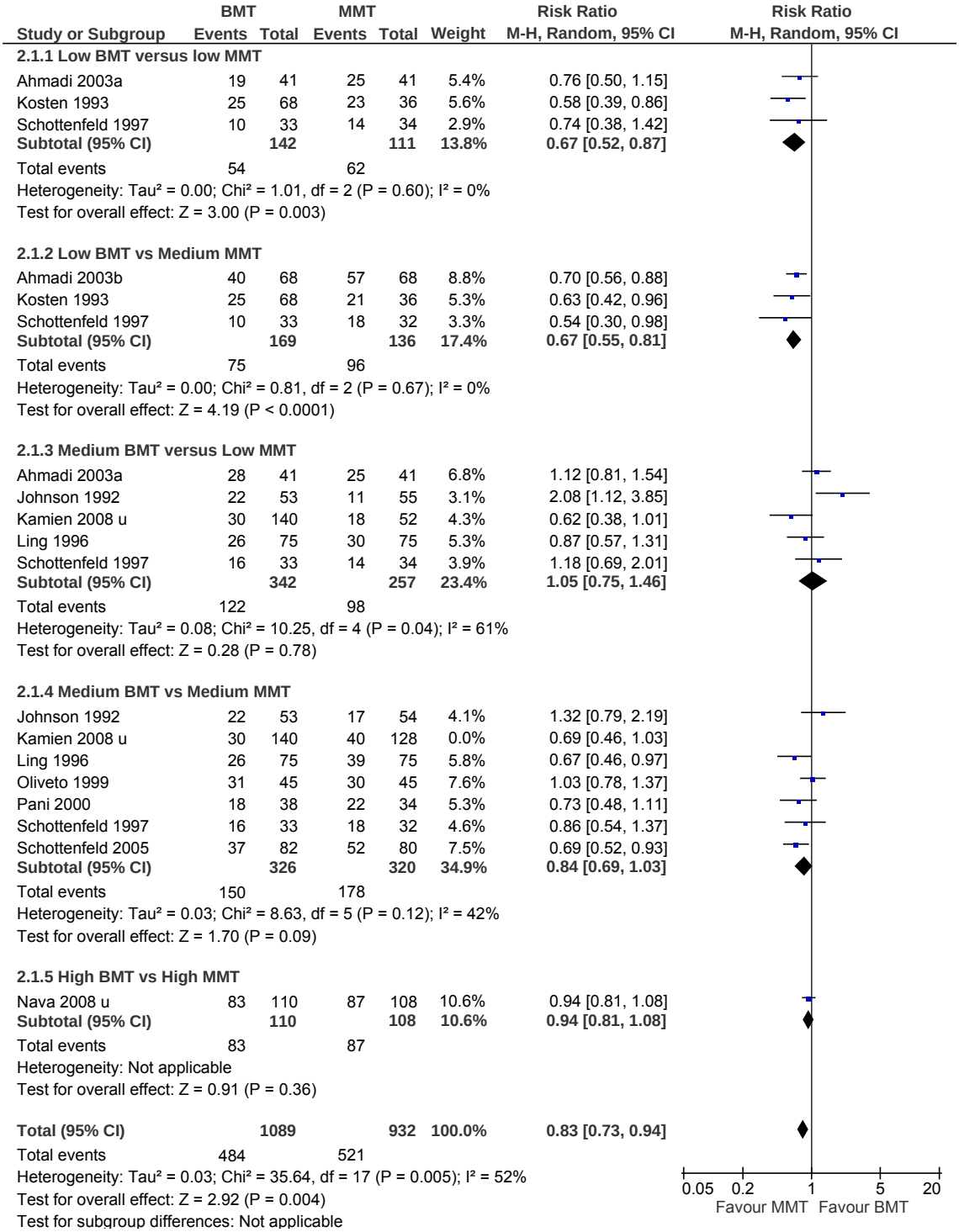


Figura 4. Dosis fixes de buprenorfina en front dosis fixes de metadona: retenció al tractament, anàlisi II



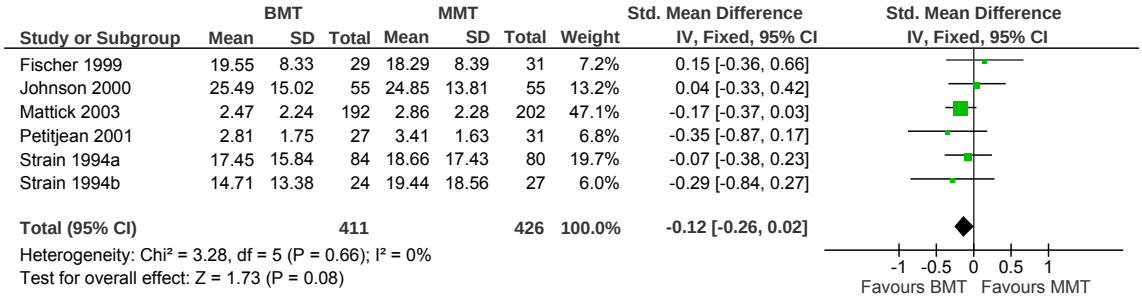
Consum d'opiacis

Determinat per anàlisi en orina

Un total de 9 ACA a doble cec o oberts van avaluar el consum d'opiacis **en orina** en els pacients tractats amb buprenorfina en front de metadona i els seus resultats s'han analitzat conjuntament. La qualitat global de l'evidència per aquesta variable de resultat va ser **moderada**.

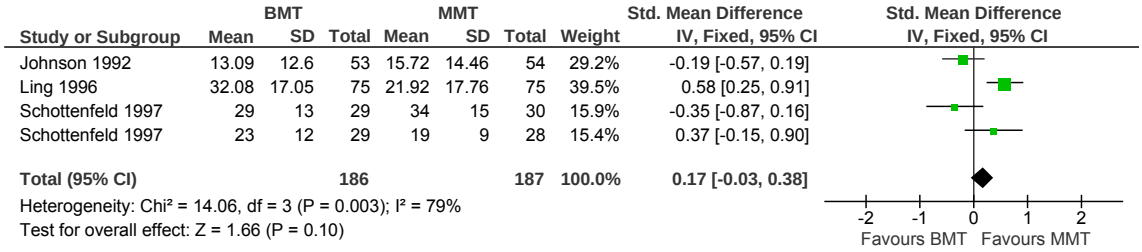
Les dosis flexibles de buprenorfina va mostrar una reducció no significativa en el consum d'opiacis durant el tractament, en front a metadona **(Figura 5)**.

Figura 5. Dosis flexibles de buprenorfina en front dosis flexibles de metadona: consum d'opiacis (urinanàlisi)



En canvi, les dosis equipotents (baixes o mitges) en règim fix de buprenorfina es van associar a un increment no significatiu del consum d'opiacis en front de metadona amb una ampla variabilitat dels resultats dels estudis **(Figura 6)**.

Figura 6. Dosis fixes de buprenorfina en front dosis fixes de metadona (equipotents): consum d'opiacis (urinanàlisi)



L'anàlisi conjunt dels règims de dosis flexibles o fixes (equipotents) no va mostrar diferències en el consum d'opiacis entre els dos grups de tractament tot i que els resultats foren molt variables entre els estudis **(Figura 7).** Un sol estudi (Ling 1996) va aportar tota l'heterogeneïtat de l'anàlisi. L'exclusió de l'estudi mostra una reducció no significativa del consum d'opiacis en els pacients que van rebre buprenorfina amb resultats homogenis **(Figura 8)**. Aparentment no hi ha cap característica clínica o metodológica que justifiqui la variabilitat del resultat en aquest estudi.

Figura 7. Qualsevol pauta de buprenorfina en front de qualsevol pauta de metadona: consum d'opiacis (urinanàlisi)

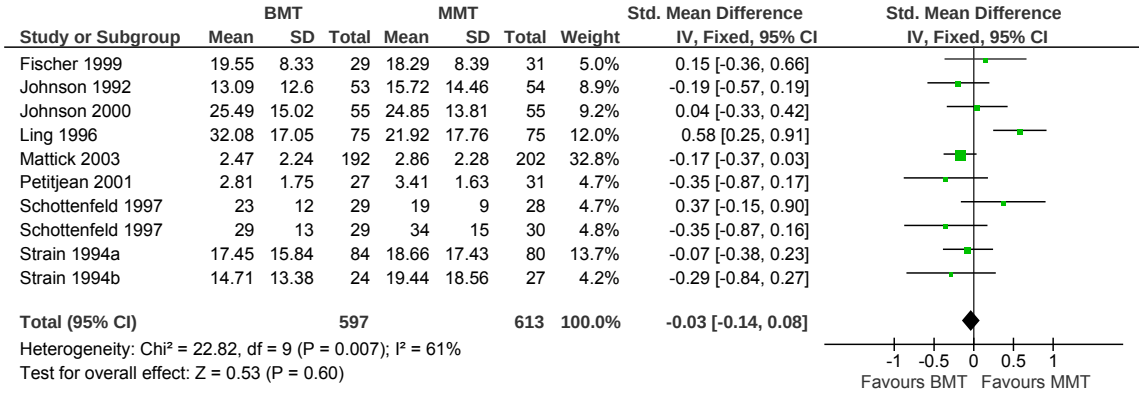
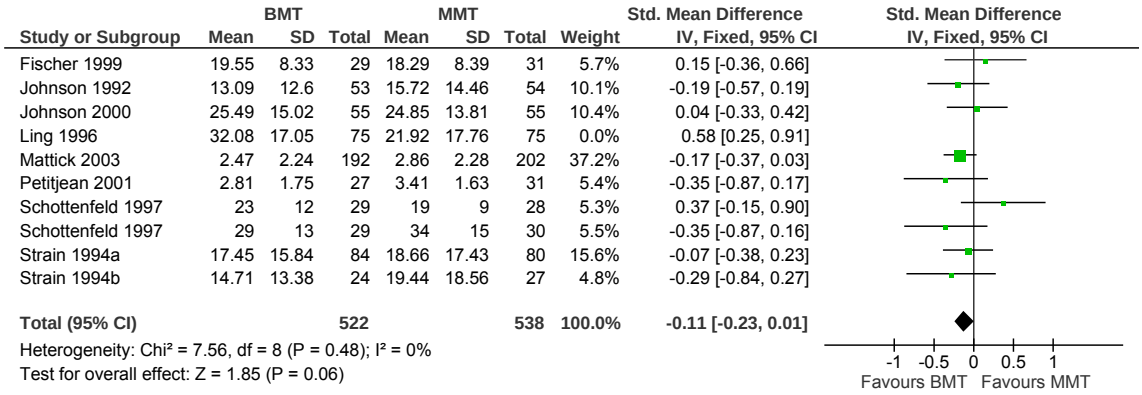


Figura 8. Qualsevol pauta de buprenorfina en front de qualsevol pauta de metadona: consum d'opiacis (urinanàlisi)



D'altres ACA van oferir dades comparatives sobre el consum d'opiacis detectats en orina però no va ser possible analitzar-los conjuntament.

En l' estudi de Kamien 2008 el percentatge de participants amb al menys 12 mostres consecutives d'orina negatives va ser similar entre els grups (buprenorfina 8mg: 10%; buprenorfina 16mg: 17%; metadona 45mg: 12%; metadona 90mg: 16%).

En l'estudi de Soyka 2008 el nombre de mostres d'orina positives a opiacis al llarg de l'estudi (6 mesos) fou inferior entre els pacients tractats amb buprenorfina en relació als tractats amb metadona tot i que les diferències no foren significatives.

L'estudi de Kakko 2007 no mostra diferències entre la buprenorfina i la metadona pel que fa al percentatge de mostres d'orina negatives a opiacis. Al llarg de la intervenció (6 mesos) el percentatge de mostres d'orina negatives augmenta en els dos tractaments.

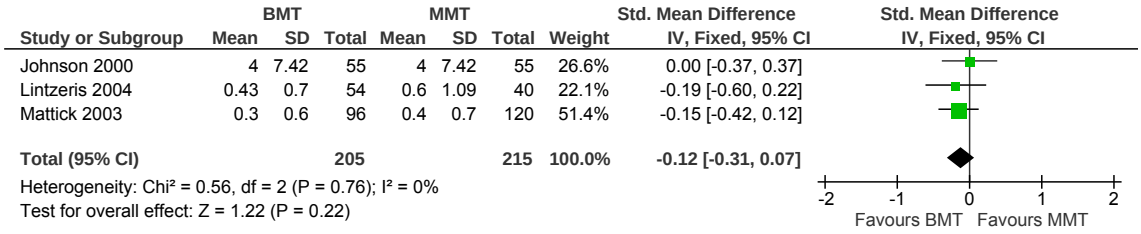
L'estudi de Fischer 2006 en dones embarassades va mostrar en canvi que la mitjana de mostres d'orina positives a opiacis al llarg de l'estudi fou superior en les tractades amb buprenorfina (35,2) que no pas les tractades amb metadona (4,35), les diferències foren significatives.

Autoreportat

Un total de 7 ACA a doble cec o oberts van avaluar el consum d'opiacis **autorreportat** en els pacients tractats amb buprenorfina en front de metadona i els seus resultats s'han analitzat conjuntament. La qualitat global de l'evidència per aquesta variable de resultat va ser **baixa**.

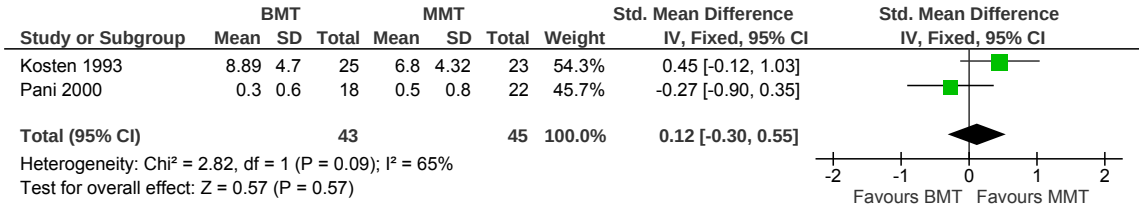
Les dosis flexibles de buprenorfina va mostrar una reducció no significativa en el consum d'opiacis durant el tractament, en front a metadona i amb un efecte de magnitud molt similar a l'anàlisi en l'orina **(Figura 9)**.

Figura 9. Dosis flexibles de buprenorfina en front dosis flexibles de metadona: consum d'opiacis (autorreportat)



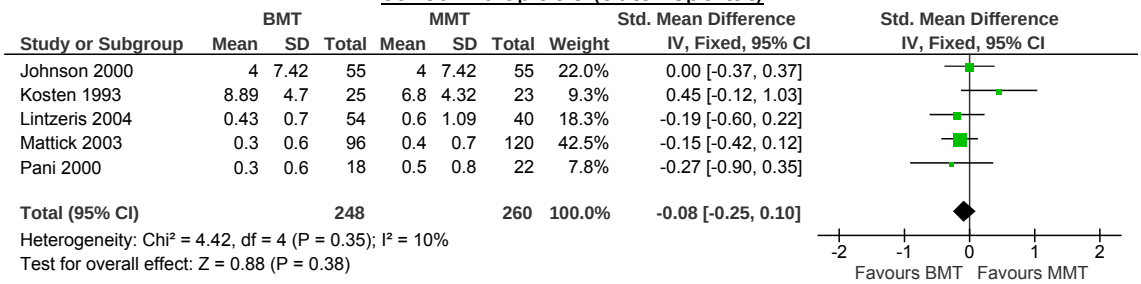
No es van observar diferències en el consum d'opiacis (autorreportat) entre les dosis equipotents (baixes o mitges) en règim fix de buprenorfina en front de metadona **(Figura 10)**.

Figura 10. Dosis fixes de buprenorfina en front dosis fixes de metadona (equipotents): consum d'opiacis (autoreportat)



L'anàlisi conjunt dels règims de dosis flexibles o fixes (equipotents) no va mostrar diferències en el consum d'opiacis entre els dos grups de tractament tot **(Figura 11).**

Figura 11. Qualsevol pauta de buprenorfina en front de qualsevol pauta de metadona: consum d'opiacis (autorreportat)



En un estudi addicional (Kamien 2008) es mostra el nombre de dies (durant els darrers 30) de consum d'opiacis segons una enquesta al final de la intervenció (17 setmanes) tot i que no es poder analitzar conjuntament amb els anteriors. Els pacients tractat amb buprenorfina van declarar haver consumit menys dies opiacis que els tractats amb metadona.

Intervenció	Consum en els darrers 30 dies*
buprenorfina 8mg	5.8 (2.4)**
buprenorfina 16mg	3.1 (1.7)**
metadona 45mg	9.0 (2.5)
metadona 90mg	4.3 (1.6)

*expressat en mitjana (desviació estàndard) de dies de consum
** diferències significatives per la combinació de les dues dosis de buprenorfina en comparació a les dues dosis de metadona (dades no disponibles)

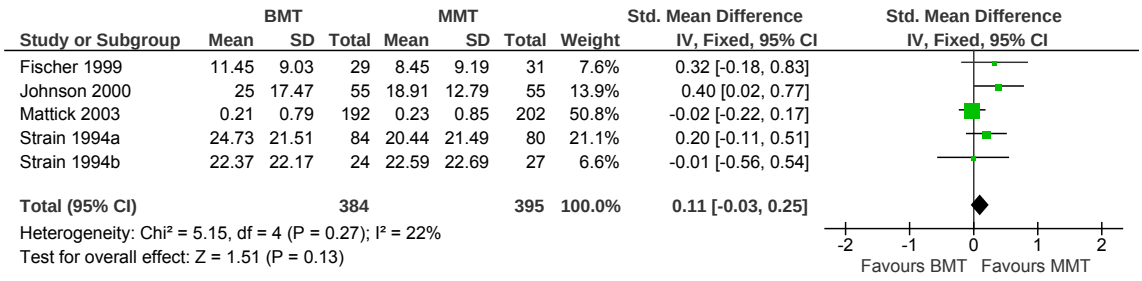
Consum d'altres substàncies

Determinat per anàlisi en orina

Un total de 6 ACA a doble cec o oberts van avaluar el consum de **cocaïna en orina** en els pacients tractats amb buprenorfina en front de metadona i els seus resultats s'han analitzat conjuntament. La qualitat global de l'evidència per aquesta variable de resultat va ser **moderada**.

Les dosis flexibles de metadona va mostrar una reducció no significativa en el consum de **cocaïna** durant el tractament, en front a buprenorfina **(Figura 12)**.

Figura 12. Dosis flexibles de buprenorfina en front dosis flexibles de metadona: consum de cocaïna (urinanàlisi)

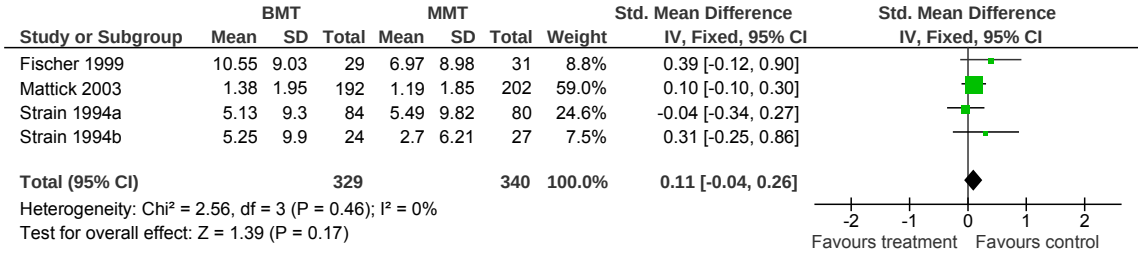


L'estudi de Schottenfeld 1997 va avaluar el consum de cocaïna en orina en pacients addictes a heroïna i cocaïna. No es van observar diferències significatives en el consum en cap de les comparacions entre els diferents grups de tractament (buprenorfina 4mg o 12mg i metadona 20mg o 65mg) totes en pauta fixa de tractament

Un total de 4 ACA a doble cec o oberts van avaluar el consum de benzodiacepines **en orina** en els pacients tractats amb buprenorfina en front de metadona i els seus resultats s'han analitzat conjuntament.

Les dosis flexibles de metadona va mostrar una reducció no significativa en el consum de **benzodicepines** durant el tractament, en front a buprenorfina **(Figura 13)**.

Figura 13. Dosis flexibles de buprenorfina en front dosis flexibles de metadona: consum de benzodiacepines (urinanàlisi)



D'altres ACA van oferir dades comparatives sobre el consum de drogues detectats en orina però no va ser possible analitzar-los conjuntament.

En l'estudi de Soyka 2008 el nombre de mostres d'orina positives a cocaïna o benzodiacepines al llarg de l'estudi (6 mesos) fou inferior entre els pacients tractats amb buprenorfina en relació als tractats amb metadona tot i que les diferències no foren significatives.

L'estudi de Fischer 2006 en dones embarassades no va mostrar diferències al llarg de l'estudi entre les tractades amb buprenorfina i les tractades amb metadona en la mitjana de mostres d'orina positives a benzodicepines (7,82 en front 5,36 respectivament) o cocaïna (no consum)

Criminalitat

Un ACA recent (Magura 2009) va realitzar una enquesta al cap de tres mesos d'un règim d'empresonament de fins a 90 dies. Els resultats es deriven de un total de 43 entrevistes en persones que van rebre buprenorfina i 38 en persones que van rebre metadona (56% i 68% dels randomitzats respectivament). El tractament fou a dosis flexibles i el seguiment va ser molt irregular al finalitzar el règim d'empresonament. Els resultats no van mostrar diferències entre els dos grups pel que fa els casos d'arrest.

Un ACA (Mattick 2003) de 13 setmanes de duració no va mostrar diferències en l'activitat criminal entre les pautes flexibles de buprenorfina o metadona.

La qualitat global de l'evidència per aquesta variable de resultat va ser **baixa**.

Mortalitat

Un recent estudi (Degenhardt 2009) ha avaluat la prevalència i les causes de mort en una cohort australiana de 42.676 persones que van rebre tractament de deshabituació amb metadona o buprenorfina entre els anys 1985 i 2006 a través del encreuament de dades administratives. L'estudi va registrar un total de 3.803 morts que va significar una mortalitat crua de 8,9 morts per 1000 persones i any. Les tases crues de mortalitat van ser superiors entre els homes i les persones de més de 40 anys tot i que les dones i les persones de menys de 20 anys van presentar unes tases estandaritzades (excés de mortalitat) superiors.

L'estudi va mostrar que la mortalitat en els pacients que no rebien tractament era el doble que la dels pacients que participaven en un programa de manteniment (RR 1,9 IC95% 1,8 a 2). Per altra banda no es van observar diferències de mortalitat entre la buprenorfina o la metadona (RR 0,86 IC95% 0,5 a 1,42) (88 morts).

L'estudi va analitzar les morts durant els períodes d'inducció mostrant un increment de la mortalitat en els pacients que rebien inducció amb metadona (7 morts) en comparació a la

buprenorfina (1 mort). Addicionalment també es va observar un increment de la mortalitat durant les dues primeres setmanes d'abandonar el tractament.

Els autors conclouen que l'increment de mortalitat de la metadona durant la inducció queda compensat, al analitzar la mortalitat global, per la mortalitat al abandonar el tractament, fet que succeeix amb més freqüència en els pacients tractats amb buprenorfina al aconseguir una menor retenció al tractament.

En un estudi previ (Gibson 2007) es va avaluar la mortalitat en una cohort també australiana de pacients que van rebre tractament de deshabituació durant els anys 2000 a 2003. Es van analitzar un total de 315 morts de les quals 282 es van considerar que van ser causades pel tractament amb metadona, 32 pel tractament amb naltrexona i tan sols una pel tractament amb buprenorfina. Aquestes diferències tant rellevants poden ser degudes a que en aquest estudi es van consultar els registres de morts judicials mentre que en l'estudi anterior es van considerar totes les causes de mort revisant els certificats de defunció.

Gibson et al. 2008 va realitzar un seguiment a 10 anys dels 405 pacients inclosos inicialment en un ACA a doble cec (Mattick 2003). La cohort de seguiment va registrar 16 morts entre els 200 pacients tractats amb buprenorfina i 14 morts entre els 205 pacients tractats amb metadona. Malgrat això els autors conclouen que tan sols en tres casos els pacients estaven activament en tractament de deshabituació en el moment de la defunció.

La qualitat global de l'evidència per aquesta variable de resultat va ser **baixa**.

Tractament de dones en període de gestació

Assaigs clínics aleatoritzats

Un total de tres ACA van incloure dones en període gestació i dependència a opiacis que van rebre tractament de deshabituació amb buprenorfina o metadona. Les variables analitzades van incloure resultats en la mare, variables del part i en el nadó.

L'ACA més recent (Binder 2008) va incloure 117 dones a partir de la setmana 12 de gestació a rebre buprenorfina (38), metadona (32) o cap tractament de deshabituació (47). Les participants presentaven addicció a la heroïna però no a d'altres substàncies i no es va especificar el règim fix o flexible del tractament. No es van observar diferències estadísticament significatives en la duració (dies) de la gestació, naixements per cesària, nombre de nadons amb retràs de creixement intrauterí, el pes del nadó en néixer, PH del cordó umbilical, APGAR en néixer o en la pèrdua de pes en el nadó fins al tercer dia entre la buprenorfina i la metadona. Per altra banda el 100% dels nadons de mares tractades amb metadona van presentar una síndrome d'abstinència neonatal en front del 89% del nadons de mares tractades amb buprenorfina. La gravetat i la duració la síndrome d'abstinència neonatal va ser superior en els nadons de mares tractades amb metadona.

Un ACA previ (Fischer 2006) va incloure 18 dones entre la setmana 24 i 29 de gestació amb addicció a opiacis a rebre dosis flexibles de buprenorfina (9) o metadona (9) en un assaig doble cec amb doble enmascarament. Les participants amb resultats positius a cocaïna, tranquil·lizants o alcohol foren excloses malgrat més del 75% presentaven antecedents d'us d'altres drogues. La retenció al tractament fou 8/9 de les dones en tractament amb buprenorfina i 6/9 de les dones amb metadona. L'anàlisi en orina del consum de drogues no va mostrar diferències pel consum de cocaïna o tranquil·lizants en canvi el consum d'opiodes fou significativament superior en les dones en tractament amb buprenorfina. No va haver-hi diferències estadísticament significatives en la síndrome d'abstinència neonatal tot i que el nombre de participants a l'anàlisi fou molt escàs (14). En termes generals els nadons de mares tractades amb metadona van presentar un inici de la síndrome d'abstinència més precoç, de més duració i va requerir més dosi de morfina en el tractament. Les dones en tractament amb metadona van experimentar dos avorts i tres parts per sota les 37 setmanes; les dones tractades amb buprenorfina van presentar dos parts per sota les 37 setmanes.

Finalment un darrer ACA (Jones 2005) va incloure 21 dones amb addicció a opiacis a rebre dosis flexibles de buprenorfina (10) o metadona (11) en un assaig doble cec amb doble enmascarament. Els nadons que van presentar síndorme d'abstinència neonatal de les dones tractades amb metadona van requerir dosis significativament superiors de morfina i una durada superior de l'hospitalització. No van haver-hi diferències pel que fa a la intensitat de la síndrome.

Estudis observacionals

Un estudi observacional (Lejune 2006) va seguir prospectivament una cohort de 259 dones embarassades i amb dependència a opiacis que haguessin iniciat tractament de manteniment amb metadona (100) o buprenorfina (159) abans o durant la gestació. Les dones i els nadons es van incloure en un programa multidisciplinar de tractament de l'addició. El percentatge de casaries fou similar en els dos grups així com les característiques dels nadons pel que fa a pes, prematuritat, retràs de creixement intrauterí, APGAR o mida i circumferència cefàlica al néixer. Tot i que en cap cas es van observar diferències significatives, les dones tractades amb buprenorfina van mostrar uns resultats lleugerament favorables en comparació a les dones tractades amb metadona. Pel que es refereix a la síndrome d'abstinència neonatal l'estudi mostra una tendència a que els nadons de mares tractades amb metadona presentin una síndrome d'abstinència d'inici més tardà i més durador.

La qualitat global de l'evidència per aquesta variable de resultat va ser **baixa**.

Qualitat de vida

Una recent cohort de 304 pacients en tractament de manteniment amb buprenorfina (N=259) o metadona (N=45) per addicció a heroïna. Per a un seguiment de fins a 8 mesos es va mesurar la qualitat de vida amb l'instrument Q-LES-Q (Quality of Life Enjoyment and Satisfaction Questionnaire). Al final del seguiment es van obtenir les dades per a 129 participants. Els resultats mostren un benefici significatiu en tots els aspectes del quationari, així com en el total, en els pacients tractats amb buprenorfina (N=95), però no en els pacients que reberen metadona (N=33) (Ponizovsky 2007).

La qualitat global de l'evidència per aquesta variable de resultat va ser **baixa**.

Actituds i preferències del pacient

Un ACA (Cameron 2006) va recollir de forma qualitativa les preferències de 10 persones que van completar un tractament de buprenorfina (diària o 3 cops semanals) o metadona (diària) a dosis flexibles durant 12 setmanes i supervisada per un farmacèutic. L'administració de buprenorfina diària fou més acceptada que no pas tres cops per setmana. El farmacèutic va destinar més temps en l'administració de buprenorfina (el doble que per metadona) i presentava dubtes sobre un possible us lúdic de la buprenorfina.

Una cohort recent de pacients amb dependència a opiacis (N=192) que van rebre tractament de desintoxicació o manteniment amb buprenorfina o metadona va avaluar les preferències del pacients i els condicionants de la prescripció (Ridge 2009). La majoría dels participants van rebre amb anterioritat tractament de desintoxicació o manteniment per l'addicció a opiacis, una quarta part dels casos en nombroses ocasions (>6 ocasions), fins un 80% van rebre metadona previament. Els resultats van mostrar una preferència dels pacients per la metadona oral. La preferència del pacient per una o altra opció es va mostrar com un important condicionant de la prescripció. El sexe I l'objectiu del tractament es van relacionar també amb la prescripció. La buprenorfina fou més prescrita en homes I com a tractament de desintoxicació, mentres que la metadona fou més prescrita en dones I com a tractament de manteniment.

Un estudi observacional (Schwartz 2006) va recollir de forma quantitativa les actituds vers la metadona o la buprenorfina (en una enquesta estructurada de 28 preguntes) així com de forma qualitativa en una entrevista personal. Es van incloure 195 participants d'un programa de deshabituació i 55 persones no incloses en cap programa. La meitat dels participants eren homes i >70% d'origen afro-americà. Les actituds foren més favorables vers la buprenorfina en el dos grups tot i que prop de la meitat dels participants no tenien una opinió formada vers la buprenorfina, mentre que la majoria dels participants tenien una opinió vers la metadona. Menys d'un terç dels participants veien la buprenorfina o la metadona com una ajuda per a un canvi en les actitus de consum. L'entrevista qualitativa es va realitzar en 46 participants i va registrar en termes general més comentaris negatius vers la metadona referits sobretot als efectes sobre la salut o la síndrome d'abstinència en discontinuar el tractament. Els comentaris vers la buprenorfina foren més positius i referits sobretot a la sensació d'un millor perfil de seguretat.

Conductes

S'ha publicat recentment els resultats de l'impacte del tractament de manteniment en el adherència del tractament antirretroviral d'elevada intensitat corresponents a la cohort MANIF2000 que va incloure persones amb la infecció per VIH contreta per addicció a drogues per vía parenteral i un bon estat inmunològic (>300 limfòcits CD4). Els resltats es presenten per a una cohort de 276 persones. Després d'ajustar per diferents factors confussors, els participants amb addicció activa per vía parenteral (independenment de si estaven en tractament de manteniment) van mostrar una pitjor adherència al tractament antirretroviral en relació als considerats abstinents. La duració del tractament de manteniment (sense addicció activa) es va asociar significativament amb aconseguir una càrrega viral indetectable. No es van mostrar diferències entre els dos grups de tractament (Roux 2008).

Un ACA a doble cec i amb doble enmascarament va descriure les conductes de consum i sexuals de 137 persones amb addicció a opiacis en tractament amb buprenorfina, metadona o acetat de levometadil. No va mostrar diferències entre els grups de tractament pel que fa a l'actitud de compartir xeringues o de l'actitud sexual o nombre de parelles sexuals (Lott 2006).

La qualitat global de l'evidència per aquesta variable de resultat va ser **baixa**.

Funció cognitiva

Un estudi recent de casos i controls va incloure 28 persones amb dependència a opiacis i benzodiacepines en tractament de substitució amb buprenorfina/naloxona (15) o metadona (13). Els controls foren persones sense cap addicció (Rapeli 2009). L'estudi mostra que els dos grups de tractament tenen un efecte perjudicial en els tests de memòria per a un seguiment de 9 mesos en comparació a persones sense addicció.

Un estudi anterior, també de casos i controls va incloure 33 persones amb dependència a opiacis en tractament de substitució amb buprenorfina/naloxona (17) o metadona (16) . Els controls foren persones sense cap addicció (Rapeli 2007). L'estudi mostra uns millors resultats en els tests neuro-psicològics (temps de reacció, record narratiu) en el grup en tractament amb buprenorfina/naloxona respecte als tractats amb metadona. Les alteracions en els tests neuro-psicològics foren més marcades amb les dosis altes de metadona (dosis mitja de 67 mg).

La qualitat global de l'evidència per aquesta variable de resultat va ser **baixa**.

Dependència a opiacis i altres substàncies

Opiacis i alcohol

Un ACA (Nava 2008) va incloure persones amb criteris de dependència a opiacis i alcohol segons DSM-IV i els va assignar aleatoriament a rebre dosis fixes de buprenorfina (8mg, 16mg, 24mg o 32mg) o bé metadona (80mg, 120mg, 160mg o 200mg) també en pauta fixe. Tant la

buprenorfina com la metadona es van mostrar beneficioses per a reduir el consum d'alcohol. Les dosis més altes de buprenorfina es van mostrar superiors a les dosis més altes de metadona per aquesta variable. Els resultats es mostren respecte les persones que es mantenen en tractament, que va ser superior en el grup en manteniment amb metadona.

Opiacis i cocaïna

Tres ACA van incloure persones amb dependència a opiacis i depndència o us de cocaïna amb resultats heterogenis en les variables de retenció i consum (Schottenfeld 2005, Schottenfeld 1997, Oliveto 1999).

L'estudi de Schottenfeld 2005 va mostrar que les dosis flexibles metadona s'associava a una major retenció i a una major percentatge d'abstinència (mostres d'orina negatives) en comparació a buprenorfina també en dosis flexibles.

L'estudi d'Olivetto 1999 no va mostrar diferències significatives entre la buprenorfina i la metadona pel que fa a la retenció dels pacients.

Finalment l'estudi de Schottenfeld 1997 no va observar diferències significatives en la retenció al tractament i tampoc en el consum de cocaïna (detecció en orina) en cap de les comparacions entre els diferents grups de tractament (buprenorfina 4mg o 12mg i metadona 20mg o 65mg) totes en pauta fixa de tractament.

La qualitat global de l'evidència per aquesta variable de resultat va ser **baixa**.

Persones amb transtorns de l'estat d'ànim

Una publicació (Dean 2004) va mostrar els resultats sobre els símptomes depressius en un ACA doble cec previ que va incloure 405 persones amb dependència a opiacis que van rebre buprenorfina o metadona en dosis flexibles (Mattick 2003). La publicació inclou 147 persones a respondre al qüestionari BDI (The Beck Depression Inventory) i ofereix resultats de 54 persones amb resultats al inici i als 3 mesos. Els símptomes depressius van millorar de forma similar en els dos grups de tractament. La mitjana dels valors inicials ens els dos grups fou de 22,2 i 24,7 per la metadona i la buprenorfina respectivament que corresponen a uns símptomes depressius moderats.

Un estudi de cohorts retrospectives va avaluar la eficacia de la buprenorfina en persones amb dependència a opiacis amb patologia dual (ansietat generalitzada, ansietat genralitzada, trastorns de la personalitat, trastorn antisocial i esquizofrenia) o sense trastorn psiquiàtric asociat. Els resultats van mostrar que les persones amb depressió major experimentaven una major retenció al tractament i un menor consum de drogues ilícites als 12 mesos que les altres persones amb patologia dual o sense ella. La dosi de buprenorfina es va asociar a un menor consum d'opiacis però no a una major retenció. L'anàlisi multivariat va mostrar un major efecte de la depressió en la retenció i l'abstinència que la dosi de buprenorfina. L'estudi no disposa d'un grup de comparació amb metadona (Gerra 2006).

La qualitat global de l'evidència per aquesta variable de resultat va ser **baixa**.

Desintoxicació en Centres Assitencials Ambulatoris

Es va identificar una revisió sistemàtica (Horspool 2008) que només va incloure aquells estudis que avaluéssin un tractament de desintoxicació a opiacis ambulatòria amb buprenorfina, que incloguessin resultats post-tractament i que haguessin avaluat les taxes d'abstinència. La revisió no va incloure estudis amb pacients embarassades. La revisió va incloure 5 assaigs clínics que van avaluar programes amb una durada i un seguiment dels seus pacients molt variable, fet que no va permetre fer una metanàlisi dels seus resultats. En general els programes avaluats als assaigs van aconseguir taxes de finalització del programa d'entre el 65 i el 100% dels seus participants, tot i que la taxa d'abstinència al final del seguiment va ser molt baixa. La taula 1 mostra les principals característiques i resultats d'aquests estudis.

Participació completa al programa
La participació al programa va ser molt variable entre els estudis, amb un 100% dels pacients que el van comlpetar a l'estudi de Ghandi 2003, amb un abandonament molt ràpid en el període postdesintoxicació (al desé dia havien abandonat tots els participants). En l'estudi de Breen 2003 el 69% de participants va disminuir la dosi fins a o mg de buprenorfina en una mitja d'11 setmanes. L'estudi amb la taxa d'acabament del programa va ser la de Raistrick 2005 amb un 65% dels participants.

Tenint en compte la inconsistència entre el disseny dels estudis, i la imprecisió dels resultats degudes a algunes limitacions en el disseny dels estudis, la qualitat global de l'evidència per aquesta variable de resultat va ser **baixa**.

Abstinència
Al final del programa de desintoxicació Lintzeris 2002, Gibson 2003 i Raistrick 2005 van aportar taxes d'abstinència autoreportada del 21, el 17 i el 25% respectivament. La taxa de l'estudi de Raistrick 2005, però, es va mostrar per tots dos grups d'avaluació (tractatment en un centre de primària vs una clínica ambulatòria) i no es pot saber quin dels dos abordatges aporta més avantatges

Les taxes d'abstinència al seguiment dels estudis es va mostrar igualment baixa. Les dades més fiables comprovades amb anàlisi d'orina es van recollir en un seguiment d'1 mes a l'estudi de Breen 2003 (31% de pacients abstinents) i als 6 mesos a l'estudi de Ghandi 2003, amb tan sols un 12% de pacients abstinents.

Tenint en compte la inconsistència entre el disseny dels estudis, la imprecisió dels resultats degudes a algunes limitacions en el disseny dels estudis, i possibles biaixos en la mesura dels resultats, la qualitat global de l'evidència per aquesta variable de resultat va ser **molt baixa**.

Efectes adversos
Els estudis de Breen 2003, Ghandi 2003 i Raistrick 2005, no van mostrar dades sobre efectes adversos. Els estudis de Lintzeris 2002 i Gibson 2003, van mostrar que els efectes adversos provocaven l'abandonament de l'estudi en el 12 i el 10% dels participants respectivament. Els principals efectes adversos en aquests estudis van ser cefalea, nausea, tremolor, vòmits, letàrgia, alteració sensorial, sequetat de boca.

Tenint en compte la inconsistència entre el disseny dels estudis, i la imprecisió dels resultats degudes a algunes limitacions en el disseny dels estudis, la qualitat global de l'evidència per aquesta variable de resultat va ser **baixa**.

CONCLUSIONS

S'han localitzat un total de 29 ACA que han avaluat aspectes d'eficàcia i/o seguretat comparativa entre la buprenorfina i la metadona a diferents dosis, en règims tant de dosis fixes com flexibles i com a tractament de manteniment per a la deshabituació de l'addició a opiacis. La durada del tractament de manteniment fou variable (entre 10 dies i 1 any). En 16 ACA els participants van rebre el tractament com a part d'una intervenció psico-educativa. En cinc ACA els participants consumien addicionalment altres substàncies d'abús.

S'han localitzat diversos estudis observacionals que han completat la informació derivada d'algunes variables per a les quals no s'han localitzat ACA comparatius.

La qualitat de l'evidència ha estat, en conjunt moderada o baixa.

Tant la metadona com la buprenorfina d'administració oral i usant dosis flexibles son recomanables com a opcions com a teràpia de manteniment en el maneig de la dependència a opiacis.

Tant la metadona com la buprenorfina s'han d'administrar diàriament, sota supervisió del compliment i durant un mínim de tres mesos.

Ambdues opcions cal que s'acompanyin d'un programa estructurat de suport orientat a la deshabituació de l'addicció als opiacis.

En l'inici d'un programa de manteniment amb una o altra opció, és necessari individualitzar cada cas atenent els antecedents personals de la dependència a opiacis, les preferències i la valoració dels beneficis i riscs de cada opció.

En les mateixes condicions, es recomana el tractament amb metadona en primera elecció.

No es disposa de suficient informació per valorar si existeix un benefici d'una o altra opció en pacients amb dependència a opiacis i alcohol o opiacis i cocaïna.

No s'han observat diferències en la mortalitat entre les persones tractades amb metadona o buprenorfina tot i que algun estudi ha mostrat una menor mortalitat de la buprenorfina durant el període d'inducció al tractament.

No es disposa d'informació suficient per valorar si existeix un benefici d'una o altra opció en l'adherència del tractament antirretroviral en pacients amb infecció per VIH positiu, o en la reducció de les conductes de risc.

En les dones en període de gestació que requereixen un tractament de manteniment és preferible la buprenorfina a la metadona de cares a reduir la síndrome d'abstinència en el nadó.

La buprenorfina ha mostrat una major rentenció i abstinència en pacients amb depressió major quan se'ls ha comparat amb pacients amb altres transtorns psiquiàtrics o sense un transtorn mental. Tot i això quan s'han comparat els resultats entre un grup de pacients amb un estat depressiu moderat que rebien buprenorfina i un altre grup que rebia metadona, els resultats han estat similars.

Els programes de desintoxicació ambulatòria avaluats a la literatura han mostrat una bona taxa de retenció en el tractament que contrasta amb uns índexs d'abstinència molt baixos

REFERÈNCIES

Ahmadi J. Methadone versus buprenorphine maintenance for the treatment of heroin-dependent outpatients. Journal of Substance Abuse Treatment 2003;24:217–20.

Ahmadi J, Ahmadi K, Ohaeri J. Controlled, randomised trial in maintenance treatment of intravenous buprenorphine dependence with naltrexone, methadone or buprenorphine: A novel study. European Journal of Clinical Investigation 2003;33:824–9.

Ahmadi J, Babaee-BeigiM, AlishahiM,Maany I,Hidari T. Twelve month maintenance treatment of opium-dependent patients. Journal of Substance Abuse Treatment 2004;26:61–4.

Binder T, Vavrinková B. Prospective randomised comparative study of the effect of buprenorphine, methadone and heroin on the course of pregnancy, birthweight of newborns, early postpartum adaptation and course of the neonatal abstinence syndrome (NAS) in women followed up in the outpatient department. Neuro Endocrinol Lett. 2008;29(1):80-6.

Breen CL, Harris SJ, Lintzeris N, Mattick RP, Hawken L, Bell J, Ritter AJ, Lenné M, Mendoza E. Cessation of methadone maintenance treatment using buprenorphine: transfer from methadone to buprenorphine and subsequent buprenorphine reductions. Drug Alcohol Depend. 2003;71(1):49-55.

Cameron IM, Matheson CI, Bond CM, McNamee P, Lawrie T, Robinson A, et al. Pilot randomised controlled trial of community pharmacy administration of buprenorphine versus methadone. The International Journal of Pharmacy Practice. 2006;14:243–8

Dean AJ, Bell J, Christie MJ, Mattick RP. Depressive symptoms during buprenorphine vs. methadone maintenance: findings from a randomised, controlled trial in opioid dependence. Eur Psychiatry. 2004;19(8):510-3.

Degenhardt L, Randall D, Hall W, Law M, Butler T, Burns L. Mortality among clients of a state-wide opioid pharmacotherapy program over 20 years: risk factors and lives saved. Drug Alcohol Depend. 2009;105(1-2):9-15.

Fischer G, Gombas W, Eder H, Jagsch R, Peternell A, Stuhlinger G, et al. Buprenorphine versusmethadone maintenance for the treatment of opioid dependence. Addiction 1999;94:1337–47.

Fischer G, Ortner R, Rohrmeister K, Jagsch R, Baewert A, Langer M, et al. Methadone versus buprenorphine in pregnant addicts: a double-blind, double-dummy comparison study. Addiction. 2006;101(2):275-81.

Gandhi DH, Jaffe JH, McNary S, Kavanagh GJ, Hayes M, Currens M. Short-term outcomes after brief ambulatory opioid detoxification with buprenorphine in young heroin users. Addiction. 2003;98(4):453-62

Gerra G, Zaimovic A, Raggi MA, Moi G, Branchi B, Moroni M, et al. Experimentally induced aggressiveness in heroin-dependent patients treated with buprenorphine: comparison of patients receiving methadone and healthy subjects. Psychiatry Res. 2007;149(1-3):201-13.

Gerra G, Leonardi C, D'Amore A, Strepparola G, Fagetti R, Assi C, Zaimovic A, Lucchini A. Buprenorphine treatment outcome in dually diagnosed heroin dependent patients: A retrospective study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2006;30(2):265-72.

Giacomuzzi S, Kemmler G, Ertl M, Riemer Y. Opioid addicts at admission vs. slow-release oral morphine, methadone, and sublingual buprenorphine maintenance treatment participants. Subst Use Misuse. 2006;41(2):223-44.

Gibson AE, Doran CM, Bell JR, Ryan A, Lintzeris N. A comparison of buprenorphine treatment in clinic and primary care settings: a randomised trial. Med J Aust. 2003;179(1):38-42.

Gibson A, Degenhardt L, Mattick RP, Ali R, White J, O'Brien S. Exposure to opioid maintenance treatment reduces long-term mortality. Addiction. 2008;103(3):462-8.

Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Vist GE, Falck-Ytter Y, Schünemann HJ; GRADE Working Group. What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? BMJ. 2008;336(7651):995-8.

Higgins JPT, Green S (editors). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.0.0 [updated February 2008]. The Cochrane Collaboration, 2008. Disponible a www.cochrane-handbook.org.

Horspool MJ, Seivewright N, Armitage CJ, Mathers N. Post-treatment outcomes of buprenorphine detoxification in community settings: a systematic review. Eur Addict Res. 2008;14(4):179-85.

Johnson R, Jaffe J, Fudala P. A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence. JAMA 1992;267:2750–5.

Johnson RE, Chutuape MA, Strain, EC, Walsh SL, Stitzer ML, Begelow GE. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine and methadone for opioid dependence. New England Journal of Medicine 2000;343:1290–7.

Jones HE, Johnson RE, Jasinski DR, O'Grady KE, Chisholm CA, Choo RE, et.al. Buprenorphine versus methadone in the treatment of pregnant opioid-dependent patients: effects on the neonatal abstinence syndrome. Drug Alcohol Depend. 2005 Jul;79(1):1-10.

Kakko J, Grönbladh L, Svanborg KD, von Wachenfeldt J, Rück C, Rawlings B, et al. A stepped care strategy using buprenorphine and methadone versus conventional methadone maintenance in heroin dependence: a randomized controlled trial. Am J Psychiatry. 2007;164(5):797-803.

Kamien JB, Branstetter SA, Amass L. Buprenorphine-Naloxone Versus Methadone Maintenance Therapy: A Randomised Double-Blind Trial With Opioid-Dependent Patients. Heroin Addiction and Related Clinical Problems. 2008;10 (4): 5-18

Kosten T, Schottenfeld R, Ziedonis D, Falcioni J. Buprenorphine versus methadone maintenance for opioid dependence. Journal of Nervous and Mental Disease 1993;181:358–64.

Lejeune C, Simmat-Durand L, Gourarier L, Aubisson S; Groupe d'Etudes Grossesse et Addictions (GEGA). Prospective multicenter observational study of 260 infants born to 259 opiate-dependent mothers on methadone or high-dose buprenophine substitution. Drug Alcohol Depend. 2006;82(3):250-7.

Ling W, Wesson D, Charuvastra C, Klett J. A controlled trial comparing buprenorphine andmethadone maintenance in opioid dependence. Archives of General Psychiatry 1996;53:401–7.

Lintzeris N, Bell J, Bammer G, Jolley DJ, Rushworth L. A randomized controlled trial of buprenorphine in the management of short-term ambulatory heroin withdrawal. Addiction. 2002;97(11):1395-404.

Lintzeris N, Ritter A, Panjari M, Clark N, Kutin J, Bammer G. Implementing buprenorphine treatment in community settings in Australia: Experiences fromthe buprenorphine implementation trial. American Journal on Addictions 2004;13:S29–S41.

Lott DC, Strain EC, Brooner RK, Bigelow GE, Johnson RE. HIV risk behaviors during pharmacologic treatment for opioid dependence: a comparison of levomethadyl acetate [corrected] buprenorphine, and methadone. J Subst Abuse Treat. 2006;31(2):187-94.

Magura S, Lee JD, Hershberger J, Joseph H, Marsch L, Shropshire C, et al. Buprenorphine and methadone maintenance in jail and post-release: a randomized clinical trial. Drug Alcohol Depend. 2009;99(1-3):222-30.

Mattick RP, Ali R, White J, O'Brien S,Wolk S, Danz C. Buprenorphine versus methadone maintenance therapy: A randomised double-blind with 405 opioid-dependent patients. Addiction 2003;98:441–52.

Nava F, Manzato E, Leonardi C, Lucchini A. Opioid maintenance therapy suppresses alcohol intake in heroin addicts with alcohol dependence: preliminary results of an open randomized study. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry. 2008;32(8):1867-72.

Neri S, Bruno, CM, Pulvirenti D, Malaguarnera M, Italiano C, Mauceri B, et al.Randomised clinical trial to compare the effects of methadone and buprenorphine on the immune system in drug abusers. Psychopharmacology 2005;179:700–4.

National Institute for Health and Clinical Excellence (editor). Technology Appraisal Guidance 114. Methadone and buprenorphine for the management of opioid dependence. Londres: NICE, Gener 2007.

Oliveto AH, Feingold A, Schottenfeld R, Jatlow P, Kosten TR. Desipramine in opioid-dependent cocaine abusers maintained on methadone or buprenorphine. Archives of General Psychiatry 1999;56:812–20.

Pani PP, Maremmani I, Pirastu R, Tagliamonte A, Gessa GL. Buprenorphine: A controlled trial in the treatment of opioid dependence. Drug and Alcohol Dependence 2000;60:39–50.

Petitjean S, Stohler R, Deglon JJ, Livoti S,Waldvogel D, Uehlinger C, et al.Double-blind randomised trial of buprenorphine and methadone in opiate dependence. Drug and Alcohol Dependence 2001;62:97–104.

Ponizovsky AM, Grinshpoon A. Quality of life among heroin users on buprenorphine versus methadone maintenance. Am J Drug Alcohol Abuse. 2007;33(5):631-42.

Rapeli P, Fabritius C, Alho H, Salaspuro M, Wahlbeck K, Kalska H. Methadone vs. buprenorphine/naloxone during early opioid substitution treatment: a naturalistic comparison of cognitive performance relative to healthy controls. BMC Clin Pharmacol. 2007;7:5.

Rapeli P, Fabritius C, Kalska H, Alho H. Memory function in opioid-dependent patients treated with methadone or buprenorphine along with benzodiazepine: longitudinal change in comparison to healthy individuals. Subst Abuse Treat Prev Policy. 2009;4:6.

Raistrick D, West D, Finnegan O, Thistlethwaite G, Brearley R, Banbery J. A comparison of buprenorphine and lofexidine for community opiate detoxification: results from a randomized controlled trial. Addiction. 2005;100(12):1860-7.

Ridge G, Gossop M, Lintzeris N, Witton J, Strang J. Factors associated with the prescribing of buprenorphine or methadone for treatment of opiate dependence. J Subst Abuse Treat. 2009;37(1):95-100.

Roux P, Carrieri MP, Villes V, Dellamonica P, Poizot-Martin I,et al; MANIF2000 cohort study group. The impact of methadone or buprenorphine treatment and ongoing injection on highly active antiretroviral therapy (HAART) adherence: evidence from the MANIF2000 cohort study. Addiction. 2008;103(11):1828-36.

Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, Boers M, Andersson N, Hamel C, Porter AC, Tugwell P, Moher D, Bouter LM. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. BMC Med Res Methodol. 2007;7:10.

Schottenfeld R, Pakes J, Oliveto A, Ziedonis D, Kosten T. Buprenorphine vsmethadone maintenance treatment for concurrent opioid dependence and cocaine abuse. Archives of General Psychiatry 1997;54:713–20.

Schottenfeld R, Chawarski M, Pakes J, Pantalon M, Carroll K, Kosten T. Methadone versus buprenorphine with contingency management or performance feedback for cocaine and opioid dependence. American Journal of Psychiatry 2005;162:340–9.

Schwartz RP, Kelly SM, O'Grady KE, Mitchell SG, Peterson JA, Reisinger HS, Agar MH, Brown BS. Attitudes toward buprenorphine and methadone among opioid-dependent individuals. Am J Addict. 2008;17(5):396-401.

Soyka M, Zingg C, Koller G, Kuefner H. Retention rate and substance use in methadone and buprenorphine maintenance therapy and predictors of outcome: results from a randomized study. Int J Neuropsychopharmacol. 2008;11(5):641-53.

Strain E, StitzerM, Liebson I, BigelowG.Comparison of buprenorphine and methadone in the treatment of opioid dependence. American Journal of Psychiatry 1994;151:1025–30.

Strain E, Stitzer M, Liebson I, Bigelow G. Buprenorphine versus methadone in the treatment of opioid dependent cocaine users. Psychopharmocology 1994;116:401–6.

Annex 1.- Estratègies i data de cerca en les diferentes bases de dades

MEDLINE (PubMed) 20.08.2009

#1 "Buprenorphine"[Mesh] OR buprenorphin*[tw] (3283)
#2 "Opioid-Related Disorders"[Mesh] (14995)
#3 "Substance Withdrawal Syndrome"[Mesh] (17736)
#4 "Substance-Related Disorders"[Mesh] (179972)
#5 "Heroin Dependence"[Mesh] (6882)
#6 substance abuse[tw] OR substance misuse[tw] OR substance dependen*[tw] (30586)
#7 opioid abuse[tw] OR opioid misuse[tw] OR opioid dependen*[tw] (1721)
#8 heroin abuse[tw] OR heroin misuse[tw] OR heroin dependen*[tw] (7159)
#9 opiate abuse[tw] OR opiate misuse[tw] OR opiate dependen*[tw] (1281)
#10 #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9 (187929)
#11 #1 AND #10 (1413)
#12 Limits: Entrez Date from 2006 (518)
#13 (randomized controlled trial[pt] OR controlled clinical trial[pt] OR randomized[tiab] OR placebo[tiab] OR drug therapy[sh] OR randomly[tiab] OR trial[tiab] OR groups[tiab]) NOT (animals[mh] NOT (humans[mh] AND animals[mh])) (2140109)
#15 #12 AND #13 (265)

CENTRAL (The Cochrane Library 2009, Issue 3) 20.08.2009

#1 MeSH descriptor Buprenorphine explode all trees (469)
#2 buprenorphine (874)
#3 (#1 OR #2) (874)
#4 from 2006 to 2009 (104)

EMBASE (Ovid) 20.08.2009
1 exp buprenorphine/ or buprenorphine.mp. (4811)
2 (substance abuse or substance misuse or substance dependen$).mp. (21296)
3 (opioid abuse or opioid misuse or opioid dependen$).mp. (1376)
4 (heroin abuse or heroin misuse or heroin dependen$).mp. (2958)
5 (opiate abuse or opiate misuse or opiate dependen$).mp. (823)
6 heroin dependence/ or opiate addiction/ (6535)
7 exp withdrawal syndrome/ (7683)
8 exp substance abuse/ (18372)
9 or/2-8 (33473)
10 1 and 9 (1746)
11 Clinical trial/ (457327)
12 Randomized controlled trials/ (142503)
13 Random Allocation/ (24996)
14 Single-Blind Method/ (7471)
15 Double-Blind Method/ (54443)
16 Cross-Over Studies/ (17589)
17 Placebos/ (91347)
18 Randomi?ed controlled trial$.tw. (31668)
19 RCT.tw. (2682)
20 Random allocation.tw. (398)
21 Randomly allocated.tw. (6913)
22 Allocated randomly.tw. (771)
23 (allocated adj2 random).tw. (158)
24 Single blind$.tw. (4683)
25 Double blind$.tw. (49910)
26 ((treble or triple) adj blind$).tw. (99)
27 Placebo$.tw. (71902)
28 Prospective Studies/ (76511)

29 11 or 21 or 26 or 17 or 22 or 18 or 23 or 13 or 16 or 25 or 27 or 28 or 12 or 14 or 15 or 20 or 24 or 19 (566736)
30 Case study/ (4198)
31 Case report.tw. (79173)
32 Abstract report/ or letter/ (313965)
33 32 or 30 or 31 (395309)
34 29 not 33 (547348)
35 animal/ not human/ (2158)
36 34 not 35 (547292)
37 36 and 10 (570)
38 limit 37 to yr="2006 -Current" (248)

PsycINFO (Ovid) 20.08.2009

1 buprenorphine.mp. (1031)
2 drug abuse/ or drug dependency/ (33660)
3 exp HEROIN ADDICTION/ (1962)
4 exp DRUG WITHDRAWAL/ (5716)
5 drug rehabilitation/ (14903)
6 (substance abuse or substance misuse or substance dependen$).mp. (22027)
7 (opioid abuse or opioid misuse or opioid dependen$).mp. (1154)
8 (heroin abuse or heroin misuse or heroin dependen$).mp. (626)
9 (opiate abuse or opiate misuse or opioid dependen$).mp. (1192)
10 or/2-9 (55449)
11 1 and 11 (702)
12 control:.tw. OR random:.tw. OR exp treatment (763725)
13 11 and 12 (595)
14 limit 14 to yr="2006 -Current" (217)

Annex 2.- Revisions sistemàtiques (AMSTAR)

1. Was an 'a priori' design provided? The research question and inclusion criteria should be established before the conduct of the review.	□ Yes □ No □ Can't answer □ Not applicable
2. Was there duplicate study selection and data extraction? There should be at least two independent data extractors and a consensus procedure for disagreements should be in place.	□ Yes □ No □ Can't answer □ Not applicable
3. Was a comprehensive literature search performed? At least two electronic sources should be searched. The report must include years and databases used (e.g. Central, EMBASE, and MEDLINE). Key words and/or MESH terms must be stated and where feasible the search strategy should be provided. All searches should be supplemented by consulting current contents, reviews, textbooks, specialized registers, or experts in the particular field of study, and by reviewing the references in the studies found.	□ Yes □ No □ Can't answer □ Not applicable
4. Was the status of publication (i.e. grey literature) used as an inclusion criterion? The authors should state that they searched for reports regardless of their publication type. The authors should state whether or not they excluded any reports (from the systematic review), based on their publication status, language etc.	□ Yes □ No □ Can't answer □ Not applicable
5. Was a list of studies (included and excluded) provided? A list of included and excluded studies should be provided.	□ Yes □ No □ Can't answer □ Not applicable
6. Were the characteristics of the included studies provided? In an aggregated form such as a table, data from the original studies should be provided on the participants, interventions and outcomes. The ranges of characteristics in all the studies analyzed e.g. age, race, sex, relevant socioeconomic data, disease status, duration, severity, or other diseases should be reported.	□ Yes □ No □ Can't answer □ Not applicable
7. Was the scientific quality of the included studies assessed and documented? 'A priori' methods of assessment should be provided (e.g., for effectiveness studies if the author(s) chose to include only randomized, double-blind, placebo controlled studies, or allocation concealment as inclusion criteria); for other types of studies alternative items will be relevant.	□ Yes □ No □ Can't answer □ Not applicable
8. Was the scientific quality of the included studies used appropriately in formulating conclusions? The results of the methodological rigor and scientific quality should be considered in the analysis and the conclusions of the review, and explicitly stated in formulating recommendations.	□ Yes □ No □ Can't answer □ Not applicable
9. Were the methods used to combine the findings of studies appropriate? For the pooled results, a test should be done to ensure the studies were combinable, to assess their homogeneity (i.e. Chi-squared test for homogeneity, I^2). If heterogeneity exists a random effects model should be used and/or the clinical appropriateness of combining should be taken into consideration (i.e. is it sensible to combine?).	□ Yes □ No □ Can't answer □ Not applicable
10. Was the likelihood of publication bias assessed? An assessment of publication bias should include a combination of graphical aids (e.g., funnel plot, other available tests) and/or statistical tests (e.g., Egger regression test).	□ Yes □ No □ Can't answer □ Not applicable
11. Was the conflict of interest stated? Potential sources of support should be clearly acknowledged in both the systematic review and the included studies.	□ Yes □ No □ Can't answer □ Not applicable

Annex 3.- Taules resum dels assaigs clínics aleatoritzats

Autor disseny	**Durada**	**Pacients**	**Intervenció**	**Comparació**	**Variable de resultat**
Magura 2009 ACA obert Encobriment assignació: **SI** Cegament: **NO** Pèrdues: **No contemplades** Risc de biaix: **moderat**	De 10 a 90 dies (d'estada a la presó)	133 pacients depenent d'opiacis. B-NMT: N=77 MMT: N=56 (17 pacients en el grup de buprenorfina no van rebre mai la medicació i no es comptabilitzen en l'anàlisi) Mitjana d'edat 38,4 a 40.7 anys; 100% homes. Criteris d'inclusió: presoners participants en un programa nacional de deshabituació o desintoxicació amb edat entre 18 i 65 anys; condemna de 10 a 90 dies. Exclusió: en tractament amb metadona (>20 mg/dia); infecció per HIV (< 200 CD4); símptomes psicòtics en tractament.	**Buprenorfina-naloxona (comprimit sublingual 4 a 32 mg/dia)**	**Metadona (solució oral, 30 a 70 mg/dia)**	Primaria: Retenció al tractament Secundaries: Enquesta a l'alliberament i als 3 mesos sobre: Intenció de continuar el tractament Assistència a un centre dispensador de tractament a l'alliberament Consum d'opiacis a l'alliberament: auto-reportat Ingrés de nou a centre penitenciari Tipus i gravetat del delicte Efectes adversos
			Dosis FLEXIBLE Un percentatge important dels pacients eren consumidors d'altres drogues. >70% dels pacients havien rebut metadona; <10% dels pacients havien rebut buprenorfina		

Autor disseny	Durada	Pacients	Intervenció	Comparació	Variable de resultat
Kamien 2008 ACA doble-cec, doble enmascarament Encobriment assignació: **No especificada** Cegament: **SI** Pèrdues: **No contemplades** Risc de biaix: **moderat**	17 setmanes	268 pacients depenent d'opiacis. B-NMT 8mg: N=**82** B-NMT 16mg: N=**58** MMT 45mg: N=**52** MMT 90mg: N=**76** Mitjana d'edat 37,2 a 40,3 anys; 71% homes; us de cocaïna 22,4 a 36,5%; mitjana de consum de 9,2 a 12,4 anys Criteris d'inclusió: > 18 anys; dependència de opiacis (DSM-IV). Criteris d'exclusió: altres trastorns mentals o malaltia física seriosa.	**Buprenorfina-naloxona (comprimits)**: Inducció amb buprenorfina sola 2 dies Manteniment (17 setmanes): **8/2 mg o 16/4 mg**	**Metadona (solució 10 mg/ml)**: Inducció 3 a 6 dies Manteniment (12 setmanes): **45 mg ó 90 mg**	Principal: abstinència d'opiacis (en orina) Altres: Proporció amb 12 mostres negatives a opiacis Proporció amb inducció exitosa Compliment amb la medicació Ús d'altes drogues Retenció en el tractament Addiction Severity Index (ASI) Test
			Dosis FIXES Percentatges elevats d'abús d'altres substàncies com tabac, alcohol, cannabis o amfetamines. Entre el 39% i el 50% havien rebut tractament amb metadona Els pacients reben una intervenció psico-educacional. No es pot conèixer el nombre de pacients analitzats en les variables presentades (excepte per èxit de la inducció i retenció al tractament)		

Autor disseny	**Durada**	**Pacients**	**Intervenció**	**Comparació**	**Variable de resultat**
Soyka 2008 ACA obert Encobriment assignació: **No especificada** Cegament: **NO** Pèrdues: **contemplades** Risc de biaix: **moderat**	6 mesos	140 pacients depenent d'opiacis. BMT: N=**64** MMT: N=**76** Mitjana d'edat 31,2 a 27,9 anys; 66% homes; mitjana de consum de 13,2 a 16,2 anys Criteris d'inclusió: > 18 anys; dependència de opiacis. Criteris d'exclusió: altres tractaments de substitució o intervenció psicosocial en el mes previ a inclusió.	**Buprenorfina**: Dosi mitja: 9 a 12 mg	**Metadona** Dosi mitja: 44 a 50 mg	Síntomes d'abstinència (Opiate Withdrawal Scale-OWS) Dosis Efectes adversos Us d'opiacis i altres substàncies Addiction Severity Index (ASI) Test Retenció al tractament
			Dosis FLEXIBLES Tots van rebre una intervenció psicosocial estandarditzada durant els 6 mesos de duració de l'estudi. <10% pacients amb altres comorbilitats psiquiàtriques Les taules/gràfiques mostren que es va realitzar un anàlisi sobre els pacients randomitzats, malgrat no s'especifica en la secció estadística		

Autor disseny	**Durada**	**Pacients**	**Intervenció**	**Comparació**	**Variable de resultat**
Binder 2008 ACA obert Encobriment assignació: **No especificat** Cegament: **NO** Pèrdues: **Contemplades** Risc de biaix: **moderat**	Des de la setmana 12 de gestació al part	117 pacients depenent d'opiacis. H: N=47 BMT: N=38 MMT: N=32 Mitjana d'edat 25,4 a 26,8 anys; 100% dones; mitjana de consum de 3,9 a 4,4 anys Criteris d'inclusió: dones > 30 anys; embarassades a partir de la setmana 12; dependència de opiacis per via parenteral durant 3 a 5 anys; HIV, VHB, VHC negatius; sense història de tromboembolismes. Criteris d'exclusió: fumadores de >10 cigarrets/dia; altres addicions.	**Buprenorfina**:	**Metadona**: **Heroina**	Duració de la gestació Pes al néixer Pèrdua de pes al 3er dia Inici de síndrome abstinència neonatal (Finnegan)
			No especifica el tipus d'administració. Les pacients rebien aproximadament 8mg de BMT i 80 mg de MMT Les anàlisi es duen a terme amb totes les pacients inicialment randomitzades		

Autor disseny	**Durada**	**Pacients**	**Intervenció**	**Comparació**	**Variable de resultat**
Nava 2008 ACA obert Encobriment assignació: **NO** Cegament: **NO** Pèrdues: **No contemplades** Risc de biaix: **elevat**	12 mesos	218 pacients depenent d'opiacis. BMT: N=110 MMT: N=108 Mitjana d'edat 31,6 a 33,4 anys; 78% homes; mitjana de consum de 4 anys; tots amb dependència a alcohol. Criteris d'inclusió: >18 anys amb dependència a **opiacis** i **alcohol** (DSM-IV); HIV negatiu Exclusió: embarassades; addició a altres drogues; tractament previ de deshabituació; altre malaltia física seriosa.	**Buprenorfina (sublingual, 8 a 32 mg /dia)**: Dosis FIXES Inducció 1 mes, posteriorment la dosi es manté FIXE. Els pacients atenen a unes sessions individualitzades de consell. No esmenta cap sistema per considerar les dades perdudes en l'anàlisi de les variables quantitatives.	**Metadona (oral, 80 a 200 mg/dia)**:	Conducta de "craving" segons escala VAS (0-10) ASI (Addiction Severity Index) Consum d'alcohol auto-reportat Consum d'opiacis, alcohol i altres drogues en orina. Retenció Efectes adversos

Autor disseny	Durada	Pacients	Intervenció	Comparació	Variable de resultat
Gibson 2008 ACA obert Encobriment assignació: **SI** Cegament: **NO** Pèrdues: **dubtes** Risc de biaix: **elevat**	13 setmanes	405 pacients depenent d'opiacis. Mitjana d'edat 30 anys; 67% homes. Exclusió: hepatits aguda; dependència a alcohol, hipnòtics; tractament substitutiu amb metadona en el mes anterior; tractament amb neurolèptics, antiepilèptics.	**Buprenorfina (comprimits sublinguals 2 a 32 mg/dia), mitjana dosi: 10,1 mg/dia**	**Metadona (20 a 150 mg/dia) mitjana dosi: 52,1 mg/dia**	Mortalitat
			Dosis FLEXIBLES Seguiment obert a 10 anys d'un estudi inicialment a doble cec (Mattick 2003)		

Autor disseny	Durada	Pacients	Intervenció	Comparació	Variable de resultat
Kakko 2007 ACA doble cec, doble enmascarament. Encobriment assignació: **SI** Cegament: **SI*** Pèrdues: **Contemplades**** Risc de biaix: **moderat**	6 mesos	96 pacients depenent d'opiacis. B-NMT: N=48 MMT: N=48 Mitjana d'edat 34,8 a 36.5 anys; 79% homes. Criteris d'inclusió: dependència a opiacis (DSM-IV) durant >1 any; >20 anys. Exclusió: embarassades; altre trastorn mental o físic seriós; tractament amb antiepilèptics o disulfiram.	**Buprenorfina-naloxona**	**Metadona**	Primaria: Retenció al tractament Secundaries: ASI (Addiction Severity Index) Consum de opiacis en orina Consum de drogues en orina Efectes adversos
			Dosis FLEXIBLES Tots els pacients reben intervenció amb psicoterpia intensiva. Els pacients en BMT podien –segons criteris establerts- canviar a MMT. *Període d'inducció a doble-cec (doble enmascarament) durant 24 dies fins a dosis de 16 mg BMT o 70 mg MMT. El Manteniment va ser a simple cec. **Per a la variable principal de retenció		

Autor disseny	Durada	Pacients	Intervenció	Comparació	Variable de resultat
Gerra 2007 ACA obert Encobriment assignació: **No especificat** Cegament: **NO** Pèrdues: **Contemplades** Risc de biaix: **moderat**	3 mesos	30 pacients depenent d'opiacis. BMT: N=15 MMT: N=15 Mitjana d'edat 25 (5,3) anys; 100% homes; mitjana de consum de 8,6 a 9,8 anys. Exclusió: consum no esporàdic d'altres drogues d'abús o alcohol; altre trastorn mental o malaltia física seriosa; HIV positiu; fumador >10 cigarrets/dia o consum de >2 cafés/dia; altres tractaments (en relació a l'addició)	**Buprenorfina (oral, dosi mitja 8,6 mg /dia)**: Dosis FLEXIBLES Es seleccionen 15 persones sanes voluntàries com a control Tots inclosos en un programa de intervenció psicosocial. <10% amb us previ de cocaïna; >50% amb tractament previ amb metadona No s'indica que cap pacient abandonés l'estudi	**Metadona (oral, dosi mitja 80,5 mg/dia)**:	Ritme cardíac i pressió arterial Percepcions pacients (opponent perceptions) Respostes a la agressivitat induïda (Point Subtraction Aggression Paradigm, PSAP) Hormones i catecolamines en sang

Autor disseny	**Durada**	**Pacients**	**Intervenció**	**Comparació**	**Variable de resultat**
Cameron 2006 ACA obert Encobriment assignació: **Dubtós** Cegament: **NO** Pèrdues: **no contemplades** Risc de biaix: **elevat**	12 setmanes	21 pacients depenent d'opiacis. BMT: 11 MMT: 10 Dades demogràfiques: no especificades Criteris d'exclusió: <18 anys; embarassades o en període de lactància; delirium tremens; altre trastorn mental; malaltia física seriosa.	**Buprenorfina (càpsules sublinguals)**: Inducció (2-5 dies): dosis inicials i increments de 2-4 mg Manteniment: 3 ó 6 cops/setmana Dosi mitja (SD): 12 (4) mg	**Metadona (solució)**: Inducció (6 setmanes): 20-40 mg Manteniment: diari Dosi mitja (SD): 36 (11) mg	Qüestionari estructurat sobre valors i preferències EQ-5D de qualitat de vida. Es descriu la retenció dels pacients al tractament tot i que no es considera com a variable resultat. Es realitza una descripció narrativa dels qüestionari, sense resultats numèrics.
			Dosi FLEXIBLE En el grup BMT 4 pacients no completen el període d'inducció en front a cap abandonament en el grup MMT. Tan sols s'explica que la randomització es va dur a terme de forma "independent" pels investigadors Malgrat que les dades permeten fer un anàlisi dels pacients en el grup en que van ser randomitzats, l'estudi no contempla aquestes pèrdues.		

Autor disseny	**Durada**	**Pacients**	**Intervenció**	**Comparació**	**Variable de resultat**
Lott 2006 ACA doble cec, doble enmascarament Encobriment assignació: **No especificat** Cegament: **SI** Pèrdues: **No contemplades** Risc de biaix: **elevat**	18 setmanes	220 pacients randomitzats Resultats sobre 137 pacients depenent d'opiacis. LAAM: N=39 BMT: N=47 MMT: N=51 Mitjana d'edat 36,06 a 37,38 anys; 60,6% homes. Criteris d'inclusió: 21 a 55 anys; dependència de opiacis (DSM-IV); us recent d'opiacis; Exclusió: embarassades; altre trastorn mental; malaltia física seriosa.	**Buprenorfina (solució sublingual, 16 a 32 mg /3 cops/setmana)**:	**Metadona (oral, 60 a 100 mg/dia)** **Acetat de levometadil (LAAM) (oral, 75 a 115 mg/3 cops/setmana)**	Conductes de risc per a HIV (enquesta RBI estructurada) Enquesta de conductes sexuals Enquesta d'us de drogues
			Dosis FLEXIBLES Inducció de 1 a 2 setmanes Antecedents de consum d'alcohol i cocaïna Malgrat es descriuen les pèrdues (83 pacients) no s'inclouen en l'anàlisi.		

Autor disseny	**Durada**	**Pacients**	**Intervenció**	**Comparació**	**Variable de resultat**
Fischer 2006 ACA doble cec, doble enmascarament Encobriment assignació: **SI*** Cegament: **SI** Pèrdues: **No contemplades** Risc de biaix: **moderat**	Durada mitja entre 17,5 i 18,5 setmanes	18 pacients depenent d'opiacis. BMT: N=9 MMT: N=9 Mitjana d'edat 25,6 a 26,2 anys; 100% dones; mitjana de consum de 5,1 a 4,9 anys. Criteris d'inclusió: dones entre la 24 i la 29 setmana de gestació; >18 anys amb dependència a opiacis (DSM-IV) i resultats en orina positius a heroina. Exclusió: gestació d'alt risc; resultats en orina positius a cocaïna, benzodiacepines o metadona; altre malaltia física seriosa.	**Buprenorfina (comprimits, 8 a 24 mg /dia)**: Inducció 5 dies, posteriorment la dosi FLEXIBLE >75% amb antecedents d'us d'altres drogues *Randomització "externa"	**Metadona (solució alliberació retardada, 40 a 100 mg/dia)**:	ASI (Addiction Severity Index) Hamilton depression scores (Ham-D, Ham-A) Síntomes abstinència (Wang scores, 0 a 45) Conducta de "craving" segons escala VAS Consum de drogues en orina Consum de tabac auto-reportat Síndrome abstinència neonatal (escala Finnegan) Duració de la gestació Pes al néixer Apgar al néixer Retenció

Autor disseny	Durada	Pacients	Intervenció	Comparació	Variable de resultat
Giacomuzzi 2006 ACA obert Encobriment assignació: **No especificat** Cegament: **NO** Pèrdues: **Contemplades** Risc de biaix: **moderat**	6 mesos	120 pacients depenent d'opiacis. BMT: N=40 MMT: N=40 Morfina: N=40 Mitjana d'edat 25,3 anys; 63% homes; mitjana de consum de 8,1 anys. Criteris d'inclusió: dependència a opiacis (DSM-IV); >17 anys. Exclusió: altre trastorn mental o físic seriós.	**Buprenorfina (sublingual)** Inducció 6-7 dies, posteriorment a dosis FIXES Malgrat que no s'especifica en l'estudi, les gràfiques indiquen que tots els pacients van ser analitzats.	**Metadona** **Morfina (alliberació retardada)**	Qualitat de vida (Berlin Quality of Life Profile adaptada de Lancashire Quality of Life Profile) Símptomes físics d'abstinència Intensitat dels símptomes físics d'abstinència (Opioid Withdrawal Sacale) Consum de drogues en orina

Autor disseny	Durada	Pacients	Intervenció	Comparació	Variable de resultat
Schottenfeld 2005 ACA doble cec Encobriment assignació: **dubtes** Cegament: **SI** Pèrdues: **dubtes** Risc de biaix: **elevat**	24 setmanes	162 pacients depenent d'opiacis. Mitjana d'edat 36 anys; 68% homes. Inclusió: >18 anys; dependència o abús d'opiods i cocaïna (DSM-IV) de més d'un any Exclusió: dependència a alcohol, hipnòtics; malaltia mental o física severa; embarassades; risc de suïcidi.	**Buprenorfina (solució 12 mg/dia)** Dosis fixes Intervenció psico-educativa	**Metadona (65 mg/dia)**	Retenció al tractament Consum d'opiacis en orina Consum de cocaïna en orina

Autor disseny	**Durada**	**Pacients**	**Intervenció**	**Comparació**	**Variable de resultat**
Neri 2005 ACA obert Encobriment assignació: **SI** Cegament: **NO** Pèrdues: **dubtes** Risc de biaix: **elevat**	12 mesos	62 pacients depenent d'opiacis. Mitjana d'edat 25 anys; 89% homes. Inclusió: dependència o abús d'opacis (DSM-IV) Exclusió: malaltia psiquiàtrica severa; dependència a alcohol, hipnòtics, amfetamines o cannabis.	**Buprenorfina (comprimits sublinguals), mitjana dosi: 30,4 mg cada tres dies** Dosis flexibles	**Metadona (dosis o pautes no especificades)**	Retenció al tractament Consum d'opiacis en orina

Autor disseny	**Durada**	**Pacients**	**Intervenció**	**Comparació**	**Variable de resultat**
Lintzeris 2004 ACA obert Encobriment assignació: **SI** Cegament: **NO** Pèrdues: **dubtes** Risc de biaix: **elevat**	26 setmanes	139 pacients depenent d'opiacis. Mitjana d'edat 29 a 32 anys; 57,6% homes. Exclusió: <18 anys; embarassades o en període de lactància.	**Buprenorfina (comprimits sublinguals), mitjana dosi: 14,5 mg/dia**	**Metadona, mitjana dosi: 51,2 mg/dia**	Retenció al tractament Consum d'heroïna auto-reportat
			Dosis flexibles		

Autor disseny	**Durada**	**Pacients**	**Intervenció**	**Comparació**	**Variable de resultat**
Ahmadi 2003a ACA doble cec Encobriment assignació: **NO** Cegament: **SI** Pèrdues: **dubtes** Risc de biaix: **elevat**	18 setmanes	164 pacients depenent d'opiacis. Mitjana d'edat 31 a 34 anys; 100% homes. Criteris d'inclusió: homes > 18 anys amb dependència a opiacis (DSM-IV); us d'heroïna en els 6 mesos anteriors. Exclusió: dependència a alcohol; criteris de tractament psiquiàtric o intervenció psicològica; altre malaltia física seriosa; en tractament amb neurolèptics, anticonvulsivants o metadona; escala ASI>7.	**Buprenorfina-naloxona (comprimit sublingual 1, 3 ó 8 mg/dia)** Dosis fixes Intervenció psico-educativa	**Metadona (comprimit, 30 mg/dia)**	Primaria: Retenció al tractament

Autor disseny	**Durada**	**Pacients**	**Intervenció**	**Comparació**	**Variable de resultat**
Ahmadi 2003b ACA obert Encobriment assignació: **NO** Cegament: **NO** Pèrdues: **dubtes** Risc de biaix: **elevat**	24 setmanes	204 pacients depenent d'opiacis. Mitjana d'edat 31anys; 100% homes. Criteris d'inclusió: homes > 18 anys amb dependència a opiacis (DSM-IV); us de buprenorfina injectada en els 6 mesos anteriors. Exclusió: dependència a alcohol; criteris de tractament psiquiàtric o intervenció psicològica; altre malaltia física seriosa; en tractament amb neurolèptics, anticonvulsivants o metadona; escala ASI>7.	**Buprenorfina-naloxona (comprimit sublingual 5 mg/dia)** Dosis fixes Intervenció psico-educativa	**Metadona (50 mg/dia)** **Naltrexona (50 mg/dia)**	Primaria: Retenció al tractament

Autor disseny	Durada	Pacients	Intervenció	Comparació	Variable de resultat
Mattick 2003 ACA doble cec Encobriment assignació: **SI** Cegament: **SI** Pèrdues: **dubtes** Risc de biaix: **elevat**	13 setmanes	405 pacients depenent d'opiacis. Mitjana d'edat 30 anys; 67% homes. Exclusió: hepatits aguda; dependència a alcohol, hipnòtics; tractament substitutiu amb metadona en el mes anterior; tractament amb neurolèptics, antiepilèptics.	**Buprenorfina (comprimits sublinguals 2 a 32 mg/dia), mitjana dosi: 10,1 mg/dia**	**Metadona (20 a 150 mg/dia) mitjana dosi: 52,1 mg/dia**	Retenció al tractament Consum d'opiacis en orina Consum d'heroïna auto-reportat Conducta criminal Mortalitat (per a un seguiment a 10 anys en Gibson A et al. Addiction 2008;103:462–468) Símptomes depressius autoreportats (en un subgrup de 54 persones en Dean AJ. European Psychiatry 2004;19: 510–513)
			Dosis flexibles		

Autor disseny	Durada	Pacients	Intervenció	Comparació	Variable de resultat
Petitjean 2001 ACA doble cec Encobriment assignació: **NO** Cegament: **SI** Pèrdues: **dubtes** Risc de biaix: **elevat**	6 setmanes	58 pacients depenent d'opiacis. Mitjana d'edat 27 anys; 83% homes. Inclusió: dependència o abús d'opiods (DSM-IV) Exclusió: malaltia psiquiàtrica o física severa; dependència a alcohol, hipnòtics; tractament previa amb buprenorfina o tractament amb metadona en el 30 dies previs.	**Buprenorfina (comprimits 8 a 16 mg/dia), mitjana dosi: 10,5 mg/dia** Dosis flexibles	**Metadona (30 a 120 mg/dia) mitjana dosi: 69,8 mg/dia**	Retenció al tractament Consum d'opiacis en orina Consum de cocaïna en orina Símptomes de "craving" Efectes adversos

Autor disseny	Durada	Pacients	Intervenció	Comparació	Variable de resultat
Johnson 2000 ACA doble cec Encobriment assignació: **dubtes** Cegament: **SI** Pèrdues: **dubtes** Risc de biaix: **elevat**	17 setmanes	220 pacients depenent d'opiacis. Rang d'edat 18 a 55 anys; 65% homes. Exclusió: altre trastorn mental o físic seriós	**Buprenorfina-naloxona (16 a 32 mg dos cops per setmana)**	**Metadona (60 a 100 mg/dia)** **LAAM (75 a 115 mg dos cops setmana)** **Metadona 20 mg/dia (a dosi fixe)**	Retenció al tractament Consum d'opiacis en orina Abstinència Consum de drogues en orina Percepció per part del pacient de la severitat del consum Conductes sexuals Efectes adversos Anàlisi de QT al ECG (en Wedam EF et al. Arch Intern Med 2007;167(22):2469-2475)
			Dosis flexibles		

Autor disseny	**Durada**	**Pacients**	**Intervenció**	**Comparació**	**Variable de resultat**
Pani 2000 ACA doble cec Encobriment assignació: **NO** Cegament: **NO** Pèrdues: **dubtes** Risc de biaix: **elevat**	24 setmanes	72 pacients depenent d'opiacis. Mitjana d'edat 28 anys; 86% homes. Inclusió: dependència o abús d'opiods (DSM-IV) Exclusió: malaltia psiquiàtrica severa; dependència a alcohol o hipnòtics.	**Buprenorfina (comprimits, 8 mg/dia)**	**Metadona 60 mg/dia**	Retenció al tractament Consum d'opiacis en orina Consum d'heroina auto-reportat Símptomes de "craving"
			Dosis fixes		

Autor disseny	Durada	Pacients	Intervenció	Comparació	Variable de resultat
Oliveto 1999 ACA doble cec Encobriment assignació: **NO** Cegament: **SI** Pèrdues: **dubtes** Risc de biaix: **elevat**	13 setmanes	180 pacients depenent d'opiacis. Mitjana d'edat 34 anys; 69% homes. Inclusió: dependència d'opiods (tractaments previs), consum de cocaïna Exclusió: antecedents de psicosis; dependència a alcohol o hipnòtics; conducta suïcida; tractament amb medicació psicotropa; malaltia física severa; embarassades o en període de lactància; tractament previ amb buprenorfina.	**Buprenorfina (solució, 12 mg/dia)**	**Metadona 65 mg/dia**	Retenció al tractament Consum d'opiacis en orina Consum d'heroina i cocaïna auto-reportat
			Dosis fixes Intervenció psicològica en grup i individual Els pacients van ser també randomitzats a rebre un antidepressiu tricíclic (desipramina). S'han considerat tan sols els resultats del grups placebo (sense desipramina) amb buprenorfina o bé metadona.		

Autor disseny	Durada	Pacients	Intervenció	Comparació	Variable de resultat
Fischer 1999 ACA obert Encobriment assignació: **dubtes** Cegament: **NO** Pèrdues: **dubtes** Risc de biaix: **elevat**	24 setmanes	60 pacients depenent d'opiacis. Rang d'edat 18 a 39 anys; 68% homes. Criteris d'inclusió: 18 a 45 anys amb dependència a opiacis (DSM-IV) Exclusió: dependència a altres drogues (excepte cannabis); embarassades; HIV positius; altre malaltia física seriosa.	**Buprenorfina-naloxona (comprimit sublingual 2 a 8 mg/dia)**	**Metadona (20 a 80 mg/dia)**	Primaria: Retenció al tractament Secundaries: Consum d'opiacis i altres drogues
			Un percentatge important dels pacients eren consumidors d'altres drogues.		

Autor disseny	Durada	Pacients	Intervenció	Comparació	Variable de resultat
Schottenfeld 1997 ACA doble cec Encobriment assignació: **NO** Cegament: **SI** Pèrdues: **dubtes** Risc de biaix: **elevat**	24 setmanes	116 pacients depenent d'opiacis. Mitjana d'edat 32 anys; 68% homes. Inclusió: dependència o abús d'opiods i cocaïna (DSM-III R) Exclusió: dependència a alcohol, hipnòtics; embarassades; episodi psicòtic intercurrent o risc de suïcidi.	**Buprenorfina (solució 4 mg/dia)** **Buprenorfina (solució 12 mg/dia)**	**Metadona (20 mg/dia)** **Metadona (65 mg/dia)**	Retenció al tractament Consum d'opiacis en orina Consum de cocaïna en orina Consum d'opiacis auto-reportat Consum de cocaïna auto-reportat Símptimes d'abstinència
			Dosis fixes Intervenció psico-educativa		

Autor disseny	**Durada**	**Pacients**	**Intervenció**	**Comparació**	**Variable de resultat**
Ling 1996 ACA doble cec Encobriment assignació: **dubtes** Cegament: **SI** Pèrdues: **dubtes** Risc de biaix: **elevat**	52 setmanes (dades d'eficacia basades en l'anàlisi a 26 setmanes)	225 pacients depenent d'opiacis. Rang d'edat 18 a 65 anys; 60% homes. Exclusió: participació en un programa de tractament substitutiu amb metadona; hepatits aguda; criteris de dependència a alcohol, hipnòtics, amfetamines o cocaïna (DSM-III R); tractament amb neurolèptics, antiepilèptics o disulfiram; embarassades o en període de lactància;	**Buprenorfina (solució 8 mg/dia)**	**Metadona (30 mg/dia)** **Metadona (80 mg/dia)**	Retenció al tractament Consum de drogues en orina Símptomes de "craving" Símptomes d'abstinència
			Dosis fixes Possibilitat de participar en intervenció psico-edicativa		

Autor disseny	Durada	Pacients	Intervenció	Comparació	Variable de resultat
Strain 1994a ACA doble cec Encobriment assignació: **NO** Cegament: **SI** Pèrdues: **dubtes** Risc de biaix: **elevat**	6 mesos	164 pacients depenent d'opiacis. Mitjana d'edat 32 anys; 71% homes. Exclusió: malaltia física o mental severa; embarassades; tractament previa amb buprenorfina o tractament amb metadona >21 dies; metadona positiva en orina.	**Buprenorfina (solució 2 a 16 mg/dia), mitjana dosi: 8,9 mg/dia**	**Metadona (20 a 90 mg/dia) mitjana dosi: 54 mg/dia**	Retenció al tractament Compliment del tractament Consum de d'opiacis i altres drogues en orina
			Dosis flexibles Intervenció psico-educativa		

Autor disseny	**Durada**	**Pacients**	**Intervenció**	**Comparació**	**Variable de resultat**
Strain 1994b ACA doble cec Encobriment assignació: **NO** Cegament: **SI** Pèrdues: **dubtes** Risc de biaix: **elevat**	16 setmanes	51 pacients depenent d'opiacis. Mitjana d'edat 33 anys; 71% homes. Exclusió: malaltia física o mental severa; embarassades; tractament previa amb buprenorfina o tractament amb metadona >21 dies; metadona positiva en orina.	**Buprenorfina (solució 2 a 16 mg/dia), mitjana dosi: 11,2 mg/dia**	**Metadona (20 a 90 mg/dia) mitjana dosi: 66,6 mg/dia**	Retenció al tractament Compliment del tractament Consum de d'opiacis i altres drogues en orina
			Dosis flexibles Intervenció psico-educativa		

Autor disseny	Durada	Pacients	Intervenció	Comparació	Variable de resultat
Kosten 1993 ACA doble cec Encobriment assignació: **NO** Cegament: **SI** Pèrdues: **dubtes** Risc de biaix: **elevat**	24 setmanes	125 pacients depenent d'opiacis Mitjana d'edat 32 anys; 73% homes. Criteris d'inclusió / exclusió no especificats	**Buprenorfina (solució 2 mg/dia)** **Buprenorfina (solució 6 mg/dia)**	**Metadona (35 mg/dia)** **Metadona (65 mg/dia)**	Retenció al tractament Consum de drogues en orina Consum de drogues auto-reportat Símptomes d'abstinència
			65% de pacients amb criteris de dependència a cocaïna (DSM-IIIR)		

Autor disseny	Durada	Pacients	Intervenció	Comparació	Variable de resultat
Johnson 1992 ACA doble cec Encobriment assignació: **NO** Cegament: **SI** Pèrdues: **dubtes** Risc de biaix: **elevat**	17 setmanes	162 pacients depenent d'opiacis. Rang d'edat 21 a 50 anys; 70% homes. Exclusió: embarassades; altre trastorn mental o físic seriós	**Buprenorfina (solució 8 mg/dia)**	**Metadona (20 mg/dia)** **Metadona (60 mg/dia)**	Primaria: Retenció al tractament Secundaries: Consum d'opiacis en orina
			Dosis fixes Possibilitat de participar en intervenció psico-educativa		

Annex 4.- Taules resum dels assaigs clínics aleatoritzats sobre desintoxicació ambulatòria

Estudi	Característiques	Durada del programa	Variables d'interés	Durada del seguiment
Lintzeris 2002	ACA **Participants:** 114, 30.1 anys de mitjana, 69% homes **Intervenció** (N=58)**:** Desintoxicació amb dosis flexibles de buprenorfina (mitjana de dosis rebudes: dia 1: 6 mg; dia 2: 9.3 mg; dia 3: 9.6 mg; dia 4: 8.8 mg; dia 5: 3.6 mg) **Control** (N=56)**:** Clonidina durant 8 dies. Els pacients podien rebre al finalitzar l'estudi un tractament addicional amb naltrexona, suport psicològic o un manteniment amb metadona o buprenorfina	5 dies	*Participació complerta al programa* 50/58 (86%) *Abstinència al final de l'estudi* 21% *Consum d'heroïna (autoreportada)* 3% dels que van acabar el programa	35 dies

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ACC: assaig clínic controlat; MMT: programa de manteniment amb metadona

Estudi	Característiques	Durada del programa	Variables d'interés	Durada del seguiment
Breen 2003	ACC **Participants:** 55, 35.5 anys de mitjana, 59% homes, 9.5 anys de consum d'opiacis **Intervenció:** Pacients derivats d'un MMT amb dosis de 30 ml o provinents MMT amb dosis menors de 30 ml (dosis de 4, 8, 16 o 24 mg) La desintoxicació es començava després d'un període de 5 dies, a partir del qual s'intentava adaptar la dosi durant 16 setmanes fins arribar a una dosi de 0 mg de buprenorfina, amb la possibilitat de retornar al MMT quan es desitgés	16 setmanes	*Participació complerta al programa* 38/55 (69%) *Consum d'heroïna (anàlisi orina)* 31% dels que van acabar el programa *Reducció de dosis de buprenorfina* *Simptomatologia d'abstinència* *Retorn a un programa de MMT*	1 mes

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ACC: assaig clínic controlat; MMT: programa de manteniment amb metadona

Estudi	Característiques	Durada del programa	Variables d'interés	Durada del seguiment
Ghandi 2003	ACA **Participants:** 119, 21.8 anys de mitjana, 56% homes, 4.5 anys de consum d'opiacis **Intervenció:** Els participants es van assignar a un grup de *dosis estàndar* (2+2 mg) vs un grup de *dosi alta* (4+2 mg). Els participants podien escollir la seva ruta d'administració (sublingual o intramuscular), amb una preferència per la dosi sublingual	3 dies	*Participació complerta al programa* 119/119 (100%) *Abstinència al final de l'estudi* *Consum d'heroïna (autoreportada)* 37% 1 mes de seguiment; 32% 3 mesos; 47% 6 mesos *Consum d'heroïna (anàlisi orina)* 7% 1 mes de seguiment; 10% 3 mesos; 12% 6 mesos	6 mesos

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ACC: assaig clínic controlat; MMT: programa de manteniment amb metadona

Estudi	Característiques	Durada del programa	Variables d'interés	Durada del seguiment
Gibson 2003	ACA **Participants:** 115, 29.5 anys de mitjana, 61% homes, 4 anys de consum d'opiacis **Intervenció:** Programa de desintoxicació en un centre d'atenció primària (mitjana de dosis rebudes: dia 1: 6 mg; dia 2: 8-10 mg; dia 3: 8-12 mg; dia 4: 6-10 mg; dia 5: 4 mg) **Control:** Programa de desintoxicació en una clínica ambulatòria (mitjana de dosis rebudes: dia 1: 6 mg; dia 2: 8-10 mg; dia 3: 8-12 mg; dia 4: 6-10 mg; dia 5: 4 mg) Els pacients podien rebre al finalitzar l'estudi un tractament addicional amb naltrexona de 8 dies, suport psicològic o un manteniment amb metadona o buprenorfina	5 dies	*Participació complerta al programa* 86/115 (75%) *Abstinència al final de l'estudi* 17% *Consum d'heroïna (autoreportada)* 0% *Retenció en el període de seguiment* *Simptomatologia d'abstinència*	91 dies

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ACC: assaig clínic controlat; MMT: programa de manteniment amb metadona

Estudi	Característiques	Durada del programa	Variables d'interés	Durada del seguiment
Raistrick 2005	ACA **Participants:** 210, 28 anys de mitjana, 75% homes **Intervenció** (N=107)**:** Desintoxicació amb dosis fixes de buprenorfina (mitjana de dosis rebudes: dia 1: 4 mg; dia 2: 6-8 mg; dia 3: 6 mg; dia 4: 4 mg; dia 5: 2 mg; dia 6: 0.8 mg; dia 7: 0.4 mg) **Control** (N=103)**:** Lofexidina durant 4 dies. Els pacients podien rebre al finalitzar l'estudi un tractament addicional amb naltrexona	7 dies	Participació complerta al programa 70/107 (65%) *Abstinència al final de l'estudi* 25% (per tots dos grups) *Consum d'heroïna (autoreportada)* 25% *Simptomatologia d'abstinència*	1 mes

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ACC: assaig clínic controlat; MMT: programa de manteniment amb metadona