

Research Report

Revised April 2018

Medicamentos para el tratamiento del trastorno por consumo de opioides - Reporte de investigación

Table of Contents

Medicamentos para el tratamiento del trastorno por consumo de opioides - Reporte de investigación

Panorama general

¿Cómo actúan los medicamentos para tratar la dependencia de los opioides?

¿Cuán eficaces son los medicamentos para tratar la dependencia de los opioides?

¿Cuáles son los conceptos erróneos sobre el tratamiento de mantenimiento?

¿Cuál es la necesidad de tratamiento comparada con el riesgo de desviación en el tratamiento de la dependencia de opioides?

¿Qué efecto tienen los medicamentos contra la dependencia de opioides en el VIH y la hepatitis C?

¿Cómo se trata la dependencia de opioides dentro del sistema de justicia penal?

¿Los medicamentos para tratar la dependencia de opioides están disponibles en el ámbito militar?

¿Cuáles son los tratamientos disponibles para las mujeres embarazadas y sus bebés?

¿Cuánto cuesta el tratamiento de la adicción a los opioides?

¿La naloxona se puede obtener con facilidad?

Referencias

Medicamentos para el tratamiento del trastorno por consumo de opioides - Reporte de investigación

Panorama general

Se estima que aproximadamente 1.4 millones de personas en Estados Unidos tenían un trastorno por consumo de drogas relacionado con opioides recetados en 2019.¹ Sin embargo, solo una fracción de las personas afectadas por este trastorno recibieron tratamiento personalizado (el 22% en 2019).¹ Las muertes por sobredosis relacionadas con opioides recetados aumentaron más del cuádruple entre 1999 y 2016, tras lo cual siguieron reducciones importantes reportadas tanto en 2018 como en 2019.^{2,3}

Además de las sobredosis, las consecuencias de la crisis de opioides incluyen una incidencia creciente de bebés que nacen con dependencia debido a que la madre consumió estas drogas durante el embarazo^{4,5}, y también hay una mayor propagación de enfermedades infecciosas, entre ellas el VIH y la hepatitis C (HCV), como se vio en el año 2015 en el sur de Indiana.⁶

Existen estrategias eficaces de prevención y tratamiento del trastorno por abuso y uso indebido de opioides, pero son muy poco aprovechadas en todo Estados Unidos. En el 2015 se lanzó una iniciativa de la Secretaría de Salud y Servicios Humanos (HHS)⁷ para tratar el complejo problema del consumo de opioides recetados y heroína. En el 2017, la HHS anunció cinco prioridades para abordar la crisis de opioides:

1. mejorar el acceso a los servicios de tratamiento y recuperación
2. promover el uso de medicamentos para contrarrestar sobredosis
3. profundizar nuestro conocimiento de la epidemia mediante una mejor vigilancia de la salud pública
4. brindar apoyo para investigaciones avanzadas sobre el dolor y la adicción
5. fomentar mejores prácticas para controlar el dolor

Existen medicamentos eficaces para el tratamiento de la dependencia de opioides: ellos son la metadona, la buprenorfina y la naltrexona. Estos medicamentos podrían ayudar a muchas personas a recuperarse de la dependencia de los opioides, pero continúan siendo sumamente desaprovechados. Menos de la mitad de los programas de tratamiento existentes en el sector privado ofrecen medicamentos para tratar la dependencia de opioides, y solamente un tercio de los pacientes que

participan en esos programas y podrían beneficiarse recibe medicamentos.⁹ Superar los conceptos erróneos y otras barreras que interfieren con la adopción más amplia de estos tratamientos es crucial para hacer frente al problema de la dependencia de los opioides y la epidemia de sobredosis en Estados Unidos.

¿Cómo actúan los medicamentos para tratar la dependencia de los opioides?

Agonistas opioides plenos y parciales (medicamentos de mantenimiento)

Los estudios indican que las personas que sufren un trastorno por el consumo de opioides (dependencia) y luego de la desintoxicación practican abstinencia total tienen una gran probabilidad de sufrir una recaída y volver a consumir la droga.¹⁰ Si bien las recaídas son un paso normal en el camino hacia la recuperación, también pueden poner en peligro la vida y elevar el riesgo de una sobredosis fatal.¹¹ Por ello, una forma importante de apoyar la recuperación del trastorno por consumo de heroína u opioides recetados es mantener la abstinencia de esas drogas. Una persona que está en recuperación también puede utilizar medicamentos que reducen los efectos negativos de la abstinencia y los deseos intensos de consumo sin producir la euforia que causaba la droga de abuso original. La **metadona** y la **buprenorfina** son medicamentos aprobados para este fin.

La metadona es un *agonista opioide* sintético que elimina los síntomas de abstinencia y alivia el deseo intenso de consumir la droga al actuar sobre los receptores opioides en el cerebro. Estos son los mismos receptores que se activan con otras drogas opioides como la heroína, la morfina y los analgésicos opioides recetados. Si bien la metadona ocupa y activa estos receptores opioides, lo hace en forma más lenta que otros opioides, y las dosis de tratamiento no producen euforia en una persona con dependencia de opioides. Se ha utilizado con éxito durante más de 40 años para el tratamiento del trastorno por consumo de opioides y se debe distribuir por medio de programas especializados de tratamiento para opioides.¹²

La buprenorfina es un *agonista opioide parcial*, es decir, se adhiere a esos mismos receptores opioides pero los activa de manera más suave que los agonistas plenos. Al igual que la metadona,

puede reducir el deseo intenso de la droga y los síntomas de abstinencia en una persona que sufre de un trastorno por consumo de opioides sin producir euforia, y los pacientes tienden a tolerarla bien. Las investigaciones han mostrado que la buprenorfina tiene una eficacia similar a la de la metadona en el tratamiento de la dependencia de opioides, siempre y cuando se administre en dosis suficientes y durante un tiempo suficiente.¹³ La Administración de Alimentos y Medicamentos de Estados Unidos (FDA) aprobó la buprenorfina en el 2002, por lo que fue el primer medicamento autorizado para ser recetado por médicos certificados de acuerdo con la Ley de Tratamiento de la Drogadicción. Esta aprobación elimina la necesidad de visitar clínicas especializadas de tratamiento y por lo tanto amplía el acceso al tratamiento para muchas personas que lo necesitan. Además, la Ley Integral sobre Adicciones y Recuperación conocida como CARA (Comprehensive Addiction and Recovery Act) que se aprobó en julio del 2016 extiende temporariamente (hasta el 1 de octubre del 2021) al personal de enfermería y los asistentes de médicos calificados la autoridad de recetar drogas derivadas de la buprenorfina en los tratamientos asistidos con medicamentos (MAT, medication-assisted treatment). La buprenorfina ha estado disponible para el tratamiento de los trastornos por consumo de opioides desde el año 2002 en forma de tableta, y desde el 2010 como una película sublingual.¹⁴ En mayo del 2016, la FDA aprobó un implante subcutáneo de buprenorfina que libera la droga durante seis meses. Esta presentación del medicamento está disponible para pacientes estabilizados con buprenorfina y eliminará la barrera que representan las dosis diarias en el tratamiento de estos pacientes. (Ver también "[¿Cuáles son los conceptos erróneos sobre el tratamiento de mantenimiento?](#)")

Antagonistas opioides

La naltrexona es un *antagonista opioide*, es decir, actúa bloqueando la activación de los receptores opioides. En vez de controlar la abstinencia y el deseo de consumir la droga, trata el trastorno por consumo de opioides (es decir, la dependencia) evitando que las drogas opioides produzcan efectos de recompensa, como la sensación de euforia. Su aplicación para el tratamiento continuo de la dependencia de opioides ha sido en cierta medida limitado debido al poco cumplimiento del tratamiento y la baja tolerancia de los pacientes. Sin embargo, en el 2010 la FDA aprobó una forma inyectable de efecto duradero (Vivitrol[®]) para el tratamiento del trastorno por consumo de opioides. Esta fórmula había sido aprobada originalmente para el tratamiento del alcoholismo. Como sus efectos duran varias semanas, Vivitrol[®] es una buena opción para los pacientes que no tienen acceso inmediato a servicios de salud o para quienes se les hace difícil tomar medicamentos en forma regular.

Dado que cada medicamento actúa de manera diferente, el proveedor del tratamiento debe decidir cuál es el medicamento óptimo en consulta con cada paciente individual y debe tomar en consideración los antecedentes y circunstancias únicas de cada paciente.

¿Cuán eficaces son los medicamentos para tratar la dependencia de los opioides?

Hay abundantes pruebas de que la metadona, la buprenorfina y la naltrexona reducen el consumo de opioides y los síntomas asociados con el trastorno por consumo de opioides (dependencia), y también reducen el riesgo de transmisión de enfermedades infecciosas y la conducta delictiva asociada con el consumo de drogas.¹⁵ Estos medicamentos también aumentan la probabilidad de que una persona continúe con el tratamiento, lo cual en sí mismo está asociado con un menor riesgo de muerte por sobredosis y menor riesgo de transmisión del VIH o la hepatitis C, menos interacciones con la justicia penal y mayor probabilidad de obtener empleo.¹⁵

Metadona

La metadona es el medicamento con el historial más largo en el tratamiento de la dependencia de opioides: se utiliza desde 1947. Una gran cantidad de estudios (algunos de los cuales se resumen en la gráfica siguiente) validan la eficacia de la metadona para reducir el consumo de opioides. Una revisión exhaustiva a cargo de la organización Cochrane en el 2009 comparó los tratamientos basados en la metadona (metadona más tratamiento psicosocial) con un placebo más tratamiento psicosocial y halló que el tratamiento con metadona fue eficaz para reducir el consumo de opioides, la transmisión de enfermedades infecciosas asociada con el consumo de opioides, y la actividad delictiva.^{12,16-20} Los pacientes tratados con metadona tuvieron 33% menos resultados positivos en pruebas de detección de opioides y fueron 4.44 veces más propensos a continuar con el tratamiento en comparación con los grupos de control.¹² El tratamiento con metadona mejora significativamente los resultados, aun en ausencia de servicios de apoyo terapéutico regulares;^{18,19,21} los resultados a largo plazo (más de seis meses) son mejores en los grupos que reciben metadona, independientemente de la frecuencia con que reciban servicios de apoyo terapéutico.^{22,23}



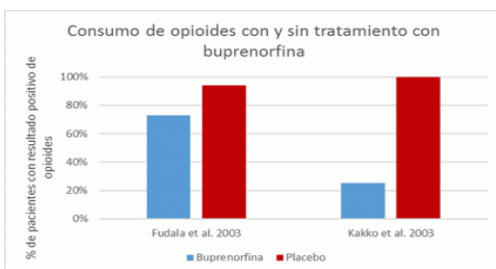
Buprenorfina

La buprenorfina, que se aprobó por primera vez en el 2002, está disponible actualmente en dos formas: sola (Probuphine[®], Sublocade[™], Bunavail[®]) y combinada con naloxona, un antagonista de receptores opioides (Suboxone[®], Zubsolv[®]). Ambas fórmulas de buprenorfina son eficaces para el tratamiento de los trastornos por consumo de opioides, si bien algunos estudios han mostrado altos índices de recaída entre los pacientes que reducen gradualmente el uso de buprenorfina en comparación con pacientes que continúan el tratamiento medicado por períodos más largos.²⁴

Un estudio realizado en Suecia comparó a pacientes mantenidos en 16 mg diarios de buprenorfina con un grupo de control que recibió buprenorfina para la desintoxicación (seis días) y a continuación recibió un placebo.²⁵ Todos los pacientes recibieron apoyo psicosocial. En este estudio, el índice de fracaso del tratamiento para el grupo con placebo fue del 100%, mientras que el grupo con buprenorfina tuvo un índice de fracaso del 25%. Más de dos análisis de orina con resultados positivos para la presencia de opioides en un plazo de tres meses causaron la interrupción del tratamiento, de modo que la retención del tratamiento estuvo estrechamente ligada a la recaída. Entre los pacientes que no continuaron con el tratamiento hubo una tasa de mortalidad del 20%.

El metaanálisis determinó que los pacientes que recibían 16 mg o más de buprenorfina por día tenían 1.82 veces más probabilidades de continuar con el tratamiento que los pacientes tratados con el placebo, y la buprenorfina redujo la cantidad de pruebas de detección de drogas con resultado positivo para la presencia de opioides en un 14.2% (la diferencia media estandarizada fue del -1.17).^{13,25,26}

Para que sea eficaz, la buprenorfina se debe administrar en dosis suficientemente altas (por lo general, 16 mg o más por día). Algunos proveedores de tratamiento que son reacios a emplear opioides han recetado dosis más bajas para períodos de tratamiento más cortos, lo que causó el fracaso del tratamiento con buprenorfina y la errónea conclusión de que el medicamento es ineficaz.^{13,27}



Comparación de la metadona y la buprenorfina

La metadona y la buprenorfina son igualmente eficaces para reducir el consumo de opioides. Un análisis exhaustivo a cargo de la organización Cochrane que comparó la buprenorfina, la metadona y un placebo no halló diferencias en las pruebas de detección de drogas con resultado positivo para opioides o el consumo autoreportado de heroína cuando se realizó tratamiento con dosis medias a altas de metadona o buprenorfina.¹³

Notablemente, las pautas de tratamiento con dosis flexibles de buprenorfina y las dosis de buprenorfina de 6 mg o menos son menos eficaces que la metadona para mantener a los pacientes en el tratamiento, lo que destaca la necesidad de administrar pautas de tratamiento con dosis comprobadas de estos medicamentos.¹³

Naltrexona

La naltrexona se aprobó inicialmente en forma de una píldora diaria para el tratamiento del trastorno por consumo de opioides. No produce tolerancia ni síntomas de abstinencia. El poco cumplimiento del tratamiento ha sido la principal limitación de la eficacia de esta forma del medicamento en la vida real.²⁸

Como resultado, no hay suficientes pruebas de que la naltrexona oral sea un tratamiento eficaz para la dependencia de opioides.²⁹ La naltrexona inyectable de liberación prolongada (XR-NTX) se administra una vez al mes, lo que elimina la necesidad de recibir una dosis diaria. Si bien esta forma es la presentación más nueva del medicamento para la dependencia o trastorno por el consumo de opioides, las pruebas hasta el momento sugieren que es eficaz.^{28,30}

El ensayo doble ciego controlado con placebo que más influyó en obtener la aprobación del XR-NTX por parte de la FDA en el 2010 para el tratamiento de la dependencia de opioides mostró que la XR-NTX aumentó significativamente la abstinencia de opioides. El grupo tratado con XR-NTX tuvo un 90% de semanas confirmadas de abstinencia en comparación con 35% en el grupo con placebo. La retención en el tratamiento también fue mayor en el grupo de XR-NTX (58% vs. 42%), mientras que el deseo intenso subjetivo de la droga y las recaídas disminuyeron en ambos casos (0.8% vs. 13.7%).³¹ La mejora en el grupo de XR-NTX fue sostenida durante un período de ensayo abierto y hasta 76 semanas.³² Estos datos fueron recolectados en Rusia y es necesario realizar más estudios para determinar si la eficacia sería similar en Estados Unidos.³³

Comparación de la buprenorfina y la naltrexona

Un estudio del NIDA mostró que una vez comenzado el tratamiento, la combinación de buprenorfina/naloxona y una fórmula de naltrexona de liberación prolongada son similarmente eficaces para tratar la dependencia de opioides. Como la naltrexona requiere desintoxicación completa, fue más difícil iniciar el tratamiento con este medicamento entre consumidores activos de opioides. Sin embargo, una vez finalizada la desintoxicación, la fórmula de naltrexona tuvo una eficacia similar a la de la combinación buprenorfina/naloxona.

¿Cuáles son los conceptos erróneos sobre el tratamiento de mantenimiento?

Dado que los medicamentos de mantenimiento (metadona y buprenorfina) son, en sí mismos, opioides y pueden causar euforia en personas que no son dependientes de los opioides, muchos han supuesto que esta forma de tratamiento solo sustituye la adicción a una droga por la adicción a otra droga. Desafortunadamente, esta creencia ha dificultado la adopción de estos tratamientos eficaces. En el pasado, incluso algunos programas de tratamiento con internación que en otros aspectos se basaban en datos empíricos no permitían que los pacientes tomaran estos medicamentos y estaban a favor de una filosofía de "solo abstinencia".

Si bien es posible que las personas que no son dependientes de los opioides lleguen a un estado de euforia al consumir buprenorfina o metadona (ver "[¿Cuál es la necesidad de tratamiento comparada con el riesgo de desviación en el tratamiento de la dependencia de opioides?](#)"), estos medicamentos afectan en forma diferente a quienes han desarrollado una alta *tolerancia* a los opioides (ver "[Tolerancia a los opioides](#)"). En las dosis indicadas, y como resultado de sus propiedades *farmacodinámicas* y *farmacocinéticas* (la manera en que actúan en los receptores opioides y su metabolismo más lento en el organismo), estos medicamentos no producen un estado de euforia sino que minimizan los síntomas de abstinencia y el deseo intenso de consumir la droga (ver "[Mecanismos de la dependencia de opioides](#)"). Esto hace posible que el paciente se desenvuelva normalmente, asista a la escuela o al trabajo y participe en otros tipos de servicios de apoyo para el tratamiento o la recuperación a fin de ayudarlo a liberarse del trastorno por consumo de drogas con el tiempo.

El objetivo final puede ser abandonar eventualmente el medicamento de mantenimiento, pero el proveedor de tratamiento debe tomar esa decisión juntamente con el paciente, y la eliminación del medicamento se debe hacer en forma gradual. En algunos casos, esto puede llevar meses o años. De la misma manera en que los tejidos del cuerpo requieren períodos prolongados de sanación después de una lesión y pueden necesitar de apoyos externos (como un yeso, muletas o una silla de ruedas en el caso de la fractura de una pierna), los circuitos del cerebro que han sido alterados por el consumo prolongado y el trastorno por consumo de drogas necesitan tiempo para recuperarse y se benefician del apoyo externo que brindan los medicamentos. Si el trastorno por consumo de opioides es grave o de larga duración, el paciente puede necesitar de esos apoyos indefinidamente.

En el 2005, la metadona y la buprenorfina se agregaron a la lista de medicamentos esenciales de la Organización Mundial de la Salud, los cuales se definen como medicamentos "que deben estar disponibles en todo momento y en cantidades adecuadas dentro del contexto de sistemas operacionales de atención médica, en las formas de dosificación apropiadas, con calidad asegurada y a un precio asequible para el individuo y la comunidad."^{34,35}

Tolerancia a los opioides

Las personas que toman opioides durante períodos prolongados generalmente desarrollan *tolerancia*, es decir, necesitan una mayor cantidad de la droga para producir el mismo efecto. La desensibilización y regulación decreciente de los receptores son procesos moleculares que causan la tolerancia. El cerebro de quienes sufren de un trastorno por el consumo de opioides está constantemente expuesto a altos niveles de opioides y dopamina, la cual se libera en el circuito de recompensa luego de la activación de los receptores opioides. Las células del cerebro responden a este escenario reduciendo su respuesta a la activación de los receptores y eliminando receptores opioides y de dopamina de la membrana celular, lo que da como resultado una menor cantidad de receptores que pueden ser activados por la droga.^{36,37} Estos mecanismos causan una respuesta disminuida a la droga, por lo que hacen falta dosis más altas para lograr el mismo efecto. Esta tolerancia a los opioides es el motivo por el cual las personas con un trastorno por el consumo de opioides no experimentan los efectos eufóricos de las dosis terapéuticas de buprenorfina o metadona, mientras que quienes no tienen dependencia sí

experimentan euforia.^{38,39} También es el motivo por el cual las personas tienen un mayor riesgo de sufrir una sobredosis cuando recaen en el consumo de opioides después de un período de abstinencia: sin darse cuenta, pierden la tolerancia a la droga y no saben qué cantidad pueden tolerar sin riesgos.

Mecanismos de la dependencia de opioides

La activación continua de los receptores opioides que da origen a la dependencia y causa tolerancia también es responsable de los síntomas de abstinencia que se presentan cuando las drogas opioides salen del organismo. Los síntomas de abstinencia de la droga son opuestos a los síntomas que causa su consumo. En el caso de los opioides, esos síntomas incluyen ansiedad, nerviosismo y diarrea.⁴⁰ Uno de los motivos por los cuales las personas continúan consumiendo opioides es que tratan de evitar estos síntomas negativos. En las primeras etapas del tratamiento, los medicamentos como la metadona y la buprenorfina reducen los síntomas de abstinencia.

¿Cuál es la necesidad de tratamiento comparada con el riesgo de desviación en el tratamiento de la dependencia de opioides?

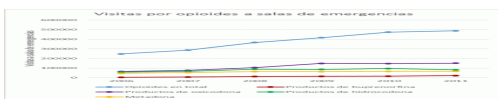
Al igual que ocurre con otros medicamentos opioides, el consumo de buprenorfina y metadona a veces se desvía y se abusa de estas drogas. Sin embargo, la mayoría de los datos sugieren que la mayor parte del abuso de buprenorfina y metadona (es decir, el consumo sin una receta médica) es con el fin de controlar el deseo intenso y la abstinencia de otros opioides, no para drogarse o experimentar un estado de euforia. Entre todos los medicamentos agonistas opioides, la metadona y

la buprenorfina en conjunto representan el 15% de los informes de desviación, mientras que la oxicodona y la hidrocodona representan el 67%.⁴¹ La naltrexona, un antagonista opiode que se usa en el tratamiento de la adicción a los opioides, no causa efectos de euforia y no tiene riesgo de desviación.

Riesgo de desviación de la buprenorfina

Tanto la buprenorfina como las fórmulas de buprenorfina/naloxona pueden interferir con los efectos de antagonistas opioides plenos como la heroína, y pueden precipitar la abstinencia en personas con dependencia de opioides. Dos encuestas realizadas en Estados Unidos de personas con trastornos por el consumo de opioides revelaron que la mayoría de quienes consumen buprenorfina en forma ilícita reportaron que la usaban con fines terapéuticos (es decir, para reducir los síntomas de abstinencia, reducir el consumo de heroína, etc.).^{42,43} El 97% reportó usarla para evitar el deseo intenso de consumir droga, el 90% para evitar los síntomas de abstinencia y el 29% para ahorrar dinero.⁴³ El consumo ilícito de buprenorfina disminuyó a medida que la persona podía obtener tratamiento.⁴³ La proporción minoritaria de personas que usaba la buprenorfina en forma ilícita para drogarse (la cual varió entre el 8% y el 2%)^{43,44} se ha visto disminuir con el tiempo, lo que podría sugerir que las personas abandonan este objetivo cuando experimentan los suaves efectos de recompensa que causa la droga.⁴⁴ De hecho, los pacientes bajo tratamiento por un trastorno por consumo de opioides raramente promueven la buprenorfina como la principal droga de abuso.⁴⁵

Si bien hay cierto riesgo asociado con el abuso de la buprenorfina, el riesgo de efectos negativos, como una sobredosis fatal, es significativamente menor que el de los opioides agonistas plenos (oxicodona, hidrocodona, heroína).^{39,49} Las sobredosis y muertes relacionadas sí ocurren, pero generalmente son el resultado de la combinación con otras drogas depresoras del sistema respiratorio como las benzodiacepinas o el alcohol. Las visitas a salas de emergencias relacionadas con la buprenorfina aumentaron de 3,161 en el 2005 a 30,135 en el 2010, a medida que aumentó la disponibilidad de la droga (la buprenorfina se aprobó por primera vez en el 2002); pero la cantidad de visitas a salas de emergencias relacionadas con la buprenorfina continúa siendo significativamente menor que las visitas relacionadas con otros opioides.⁵⁰ En el 2010, el 52% (15,778) de las visitas (ver el cuadro de la izquierda a continuación) estuvo relacionado con consumo no medicinal; el 59% de estas visitas estuvo relacionado con buprenorfina y otras drogas.^{51,52}



Fuente: CBHSQ, 2011

Riesgo de desviación de la metadona

La desviación de la metadona está principalmente asociada con la metadona recetada como analgésico y no para tratar los trastornos por consumo de opioides. Los programas de tratamiento de la dependencia de opioides están obligados a mantener e implementar planes de control de desviación; por lo general exigen que los pacientes se presenten diariamente para recibir el medicamento y vigilan en forma estricta las dosis que se llevan a su casa. Además, las pruebas sugieren que la desviación que de hecho ocurre está relacionada con la falta de acceso al medicamento.⁴⁶ En una encuesta, la distribución gratuita de metadona se identificó como la forma más común de desviación de la droga,⁴⁷ lo que coincide con otras conclusiones de que el 80% de las personas que reportan haber desviado el uso de la metadona lo hicieron para ayudar a otros que abusaban de las drogas.^{46,48} Entre estos usos ilícitos de la metadona, el motivo más común fue no haber recogido el medicamento cuando se debía.⁴⁸

La metadona, siendo un agonista opioide pleno que se metaboliza lentamente, presenta un mayor riesgo de sobredosis que la buprenorfina. En el 2010, hubo 65,945 visitas a las salas de emergencias relacionadas con el consumo no medicinal de metadona.⁵¹ Sin embargo, la metadona que se vende como analgésico y no como medicamento para tratar el trastorno por el consumo de drogas es la fuente principal de la metadona que causa las muertes por sobredosis.⁵³

¿Qué efecto tienen los medicamentos contra la dependencia de opioides en el VIH y la hepatitis C?

El uso de drogas inyectables continúa siendo el principal impulsor de la epidemia de VIH y sida en todo el mundo.⁵⁴ Un ejemplo reciente es la pequeña comunidad de Austin, Indiana, donde hubo 170 casos de nuevas infecciones del VIH en los ocho meses comprendidos entre noviembre del 2014 y junio del 2015 entre personas que abusaron del analgésico opioide recetado oximorfona (Opana[®]) administrado por inyección.⁶ Las personas que se inyectan drogas comparten frecuentemente las agujas y otros elementos de inyección, lo que permite la propagación de virus como el VIH y el virus de la hepatitis C (HCV).

Los medicamentos para el tratamiento de la dependencia de opioides pueden reducir la transmisión del VIH y el virus de la hepatitis C al reducir los comportamientos de riesgo por parte de quienes se inyectan drogas; también pueden mejorar la incidencia del VIH y la hepatitis C al tratar a personas que no se inyectan opioides pero que, sin tratamiento, podrían hacer la transición al consumo inyectable; además, pueden conectar a quienes están infectados con el VIH o hepatitis C al tratamiento apropiado^{55,56} y mejorar el cumplimiento de los tratamientos de ambas enfermedades.^{57,58} Estas mejoras dependen de la accesibilidad de los medicamentos contra la dependencia de opioides que puedan tener las personas que los necesitan, y de la coordinación de la entrega de esos medicamentos con los estudios de detección del VIH y la hepatitis C y su tratamiento.

El tratamiento con metadona o buprenorfina está asociado con menos conductas de riesgo por la inyección de drogas. El metaanálisis ha mostrado una reducción en los comportamientos de riesgo, incluida una reducción en el consumo ilícito de opioides (del 32% al 69%), una reducción en el consumo inyectable de la droga (del 20% al 60%) y una reducción en el uso compartido de los elementos utilizados en la inyección (del 25% al 86%).^{59,60} El tratamiento con naltrexona de liberación prolongada también redujo los comportamientos de riesgo para el VIH en comparación con el placebo.³¹

El tratamiento con metadona y buprenorfina también está asociado con índices más bajos de infección con hepatitis C en adultos jóvenes que se inyectan drogas, mientras que otros tratamientos y la desintoxicación sola no presentan esa conexión.⁶¹ El tratamiento con metadona está asociado con bajos índices de infección con el virus de la hepatitis C (HCV) en general,⁶² y los modelos matemáticos sugieren que puede evitar 22.6 nuevas infecciones de hepatitis C cada año por cada 100 personas tratadas que se inyectan drogas.^{63,64} El tratamiento con metadona también reduce los comportamientos de riesgo del VIH y las infecciones del VIH, con mejores resultados para las personas que se inyectan drogas y están en tratamiento (3.5% contrajeron el VIH, comparado con 22%), y mejores resultados para la duración más prolongada del tratamiento y su continuidad (en comparación con el tratamiento interrumpido).⁶⁵⁻⁶⁷

Un estudio comparó los efectos del tratamiento con metadona y buprenorfina sobre el riesgo de contraer el VIH por la inyección de drogas y por la conducta sexual; el resultado mostró reducciones iguales y significativas en los comportamientos de riesgo relacionados con la inyección de drogas. Las conductas sexuales de riesgo se redujeron tanto en las mujeres como en los hombres tratados

con metadona, pero fueron más altas en los pacientes masculinos tratados con buprenorfina.⁶⁸

Factores mitigantes

Existen varias interacciones conocidas entre los medicamentos que se usan para tratar el VIH y la hepatitis C, y la metadona y la buprenorfina.^{69,70} Estas interacciones podrían requerir el ajuste de la dosis o la revisión del plan de tratamiento y destacan la necesidad de que el paciente reciba una atención integrada. Por ejemplo, algunos pacientes son reacios a comenzar un tratamiento antirretroviral altamente activo (TARAA) porque les preocupa que pueda interferir con el tratamiento de metadona, por lo que quienes proveen tratamiento a estos pacientes deben considerar el ajuste de las dosis de metadona.⁷⁰

La infección con hepatitis C durante el tratamiento con metadona está asociada con la continuación del consumo de drogas inyectables.⁷¹ Algunos estudios han mostrado que realizar solamente la fase de desintoxicación con metadona está asociado con índices más altos de infección con el VIH, de modo que el tratamiento continuo con este medicamento es clave para reducir la transmisión de la infección vírica.⁷²

Posibilidad de dobles propiedades terapéuticas

Un informe reciente demuestra el potencial de la buprenorfina para contrarrestar un proceso neuroinflamatorio que ocurre en los trastornos neurocognitivos asociados con el VIH, lo que sugiere que la buprenorfina podría ser al mismo tiempo terapéutica para la dependencia de opioides y para el VIH.^{73,74} Los medicamentos contra la dependencia de opioides también están asociados con un mayor cumplimiento de la terapia TARAA (tratamiento antirretroviral altamente activo) para tratar el VIH.^{57,58} Algunos proveedores vacilan en tratar el virus de la hepatitis C en pacientes que se inyectan drogas, pero una clínica de implantación de naltrexona mostró en sus pacientes índices de respuesta virológica prolongada que eran comparables con las clínicas que trataban a pacientes que consumían drogas no inyectables.⁷⁵

¿Cómo se trata la dependencia de opioides dentro del sistema de justicia penal?

Los trastornos por consumo de opioides son muy prevalentes entre la población del sistema de justicia penal. Según datos del Departamento de Justicia de Estados Unidos, aproximadamente la mitad de los reclusos estatales y federales se emplazan dentro de los criterios que definen un trastorno por consumo de drogas.⁷⁶ Aun así, ha habido reticencia en el entorno de la justicia penal a usar metadona, buprenorfina y naltrexona para tratar la dependencia de opioides. Según los resultados de encuestas nacionales, la utilización de estos medicamentos es muy baja dentro del sistema de justicia penal, incluidos los tribunales de casos de drogas,⁷⁷ las cárceles⁷⁸ y las prisiones.⁷⁹ En consecuencia, el trastorno por consumo de opioides no recibe en su mayor parte tratamiento durante los períodos de prisión y con frecuencia los reclusos reanudan el consumo de opioides una vez que recuperan la libertad.

El riesgo de muerte de un expresidiario las dos primeras semanas después de su liberación es más de doce veces el de otras personas, y la primera causa de muerte es una sobredosis fatal.⁸⁰ Las sobredosis son más comunes cuando una persona recae en el consumo de la droga después de un período de abstinencia porque ha perdido la tolerancia a la droga. Un estudio mostró una reducción en las muertes por sobredosis después de la excarcelación entre quienes habían recibido medicamentos contra la dependencia de opioides en los institutos correccionales.⁸¹ La dependencia de opioides no tratada también contribuye al retorno a la actividad delictiva, la reencarcelación y el comportamiento de riesgo que contribuye a la transmisión del VIH y las infecciones de hepatitis B y C (ver "[¿Qué efecto tienen los medicamentos contra la dependencia de opioides en el VIH y la hepatitis C?](#)").⁸²

Las Recomendaciones de la Organización Mundial de la Salud para el Tratamiento Farmacológico de la Dependencia de Opioides con Asistencia Psicosocial sostienen que las personas encarceladas deben recibir cuidado adecuado de la salud y que los tratamientos para la abstinencia de opioides, el mantenimiento agonista y el tratamiento con naltrexona deben estar todos disponibles en el entorno carcelario, y los reclusos no deben ser forzados a aceptar ningún tratamiento en particular.⁸³

Actualmente son muchos los estados que no ofrecen acceso apropiado a los medicamentos o no los utilizan para tratar la dependencia de opioides entre las personas arrestadas o encarceladas,^{78,84} aun cuando la investigación ha mostrado que la incorporación de los tratamientos asistidos con medicamentos (MAT) a los programas de tratamiento en el sistema de justicia penal aporta muchos beneficios. Los reclusos que reciben tratamiento con buprenorfina antes de salir de la cárcel tienen más probabilidades de participar en tratamiento después de ser liberados que los presos que solo

participan en sesiones de apoyo psicológico.⁸⁵ Los participantes que reciben tratamiento con metadona y apoyo psicológico en la cárcel tienen más probabilidades de ingresar a centros comunitarios de tratamiento con metadona después de su liberación (68.6%) que quienes solo reciben apoyo psicológico (7.8%) o quienes reciben apoyo psicológico y son derivados a un centro de tratamiento (50%).¹⁹

En un estudio, los reclusos que comenzaron el tratamiento con buprenorfina mientras estaban en prisión participaron más rápido en tratamientos después de recuperar su libertad, con un promedio de 3.9 días después de salir de la cárcel, comparado con 9.2 días para los participantes que fueron derivados al tratamiento después de ser liberados.⁸² También tuvieron más probabilidad de permanecer en tratamiento durante más tiempo si el tratamiento se inició antes de la liberación (20.3 semanas en promedio) que si el tratamiento se inició después de la liberación (13.2 semanas).⁸²

Los reclusos que participaron en el tratamiento con metadona y apoyo psicológico mientras estaban en prisión tienen menos probabilidades de arrojar un resultado positivo en una prueba de detección de opioides ilícitos un mes después de salir de la cárcel (27.6 %), comparado con quienes solo reciben apoyo psicológico (62.9%) y quienes reciben apoyo psicológico y son derivados a un centro de tratamiento (41%).¹⁹

En el 2016 se publicó un ensayo aleatorio controlado que comparaba el tratamiento con naltrexona de liberación prolongada (XR-NTX) iniciado durante la estadía en prisión con los protocolos estándar de apoyo psicológico para la prevención de la recaída en el consumo de opioides. Durante la fase de tratamiento, la recaída fue significativamente menor en el grupo que recibió XR-NTX (43% vs. 64%). El grupo tratado con XR-NTX tampoco experimentó ninguna situación de sobredosis, mientras que en el grupo de control hubo siete casos de sobredosis.⁸⁶

Una encuesta realizada sobre la opinión de agentes correccionales de la comunidad con respecto al uso de medicamentos para tratar la dependencia de opioides reveló que las actitudes más favorables hacia el uso de medicamentos estaban asociadas con un mayor conocimiento y comprensión de las pruebas que existen sobre estos medicamentos y una mayor comprensión de la dependencia de opioides como un trastorno médico.⁸⁷ La conexión desde el punto de vista organizacional entre los participantes correccionales y los proveedores de tratamiento de la comunidad, conjuntamente con sesiones de capacitación, pueden ser una forma eficaz de modificar las percepciones y aumentar el conocimiento sobre la eficacia de estos medicamentos, y pueden aumentar la intención dentro de las

instituciones correccionales de derivar a las personas con dependencia de opioides a tratamientos que incluyan medicamentos.⁸⁴

El modelo del tribunal para el tratamiento de la drogadicción, que presta servicios de tratamiento en combinación con supervisión judicial, es un mecanismo para reducir las recidivas y separar a los delincuentes no violentos de los entornos tradicionales de cárceles y prisiones.⁸⁸ Aun así, la resistencia a los medicamentos persiste incluso en esta área del sistema de justicia penal: una encuesta publicada en el 2013 reportó que el 50% de los tribunales de casos de drogas no permitían el tratamiento agonista para la dependencia de opioides en ningún caso.⁷⁷ En el 2015, la Oficina de Política Nacional para el Control de Drogas anunció que los tribunales estatales de casos de drogas que reciben subsidios federales no deben: 1) negar a ningún cliente apropiado y calificado para el tribunal de tratamiento de drogas acceso al programa porque emplea medicamentos aprobados por la FDA que están de acuerdo con una receta debidamente autorizada; ni 2) ordenar que un cliente del tribunal de casos de drogas deje de usar medicamentos como parte de las condiciones del tribunal de drogas si tal orden no coincide con la recomendación o receta del facultativo médico.⁸⁹

¿Los medicamentos para tratar la dependencia de opioides están disponibles en el ámbito militar?

Los índices de abuso de opioides recetados son más altos entre los miembros de las fuerzas armadas que entre la población civil.⁹⁰ Los resultados de una encuesta sugieren que el consumo de drogas entre los soldados que regresan es a menudo una estrategia para afrontar los síntomas de alerta del trastorno por estrés postraumático.⁹¹ El personal militar que regresa también experimenta índices más altos de dolor crónico con el consiguiente consumo médico de analgésicos opioides, en comparación con la población civil. Estos datos en forma colectiva sugieren que hay una necesidad no satisfecha de evaluación, control y tratamiento de tanto el dolor crónico como el trastorno por consumo de opioides en este segmento de la población.⁹²

La Administración de Salud de Veteranos (VHA) reconoce que el tratamiento con agonistas opioides (metadona o buprenorfina) es el tratamiento de primera línea contra la dependencia de los opioides y lo recomienda para todos los pacientes dependientes de opioides. Es de notar que en el 2015, una

revisión de las recomendaciones de tratamiento para el Departamento de Asuntos de Veteranos y el Departamento de Defensa de Estados Unidos dio un giro hacia la autorización del uso de estos medicamentos como una opción de tratamiento para los miembros de las fuerzas armadas en servicio activo.⁹³ Aun así, solo alrededor de un cuarto de los pacientes con dependencia de opioides que se tratan en las instalaciones de la VHA reciben medicación.⁹⁴ Las barreras para el empleo de agonistas opioides entre los proveedores de la VHA incluyen la falta de interés percibida del paciente, el estigma hacia la población de pacientes y la falta de educación sobre el tratamiento con agonistas opioides.⁹⁵

Anteriormente, la falta de cobertura del seguro médico para los medicamentos agonistas opioides fue una barrera para su empleo entre el personal militar en servicio activo; sin embargo, a partir del 2013, TRICARE incluye cobertura para estos medicamentos, y una modificación de la reglamentación de TRICARE efectuada en el 2016⁹⁶ incluyó disposiciones para una cobertura más amplia del tratamiento de la dependencia de opioides. Esta mayor cobertura eliminó las limitaciones anuales y vitalicias para el tratamiento de los trastornos por consumo de drogas permitido para los tratamientos de opioides administrados en consultorio y estableció los programas de tratamiento de opioides como una nueva categoría reconocida de proveedor institucional en TRICARE.

¿Cuáles son los tratamientos disponibles para las mujeres embarazadas y sus bebés?

En paralelo con el gran aumento reciente del consumo de opioides, los trastornos por el consumo y las sobredosis, la incidencia de bebés que nacen con dependencia de los opioides (síndrome de abstinencia neonatal, o SAN) como resultado del consumo de opioides de la madre durante el embarazo también aumentó en forma significativa.⁵ La incidencia del SAN casi se quintuplicó entre el 2000 y el 2012;⁴ este aumento estuvo asociado con aumentos en la prescripción de analgésicos opioides a mujeres embarazadas, que se duplicó entre 1995 y el 2009.^{97,98}

La dependencia de opioides durante el embarazo que no recibe tratamiento puede tener consecuencias devastadoras para el feto. Los niveles fluctuantes de opioides en la sangre de las madres que abusan de los opioides exponen al feto a períodos repetidos de abstinencia,⁹⁹ lo que también puede dañar la función de la placenta y aumentar el riesgo de:

- restricción del crecimiento fetal⁹⁹
- separación prematura de la placenta⁹⁹
- parto prematuro⁹⁹
- convulsiones fetales⁹⁹
- pasaje intrauterino del meconio⁹⁹
- muerte del feto¹⁰⁰

Además de estos efectos físicos directos, otros riesgos para el feto incluyen:

- infecciones maternas no tratadas, como el VIH¹⁰¹
- malnutrición y deficiencia del cuidado prenatal¹⁰²
- peligros de un estilo de vida en busca de drogas, entre ellos la violencia y la encarcelación^{100, 102}

La metadona y la buprenorfina como el estándar de tratamiento de la dependencia de opioides durante el embarazo

Para disminuir los efectos negativos de la dependencia de opioides en el feto, el tratamiento con metadona se ha usado en mujeres embarazadas con dependencia de opioides desde la década de 1970 y se lo ha reconocido como el estándar de tratamiento desde 1998.^{100,101} Sin embargo, hay pruebas recientes que sugieren que la buprenorfina podría ser una opción de tratamiento aún mejor.¹⁰³

Tanto el tratamiento con metadona como el tratamiento con buprenorfina durante el embarazo:

- estabilizan los niveles fetales de opioides y reducen la abstinencia prenatal repetida^{99, 104}
- mejoran el desenlace neonatal¹⁰²
- aumentan el tratamiento del VIH de la madre para reducir la posibilidad de que el virus se transmita al feto¹⁰⁰⁻¹⁰²
- conectan a las madres con una mejor atención prenatal^{100,102}

Un metaanálisis demostró que, comparada con un tratamiento de dosis única de metadona, la buprenorfina tuvo como resultado:

- incidencia 10% menor del síndrome de abstinencia neonatal (SAN)
- menor tiempo de tratamiento neonatal (en promedio, 8.4 días menos)
- menor cantidad de morfina utilizada en el tratamiento del SAN (en promedio, 3.6 mg menos)
- mayor edad de gestación, peso y perímetro cefálico (circunferencia de la cabeza) al nacer¹⁰³

Datos del estudio *Maternal Opioid Treatment: Human Experimental Research* financiado por el NIDA indican beneficios similares de la buprenorfina.¹⁰⁵ Así y todo, la metadona está asociada con una retención más alta del tratamiento que la buprenorfina.¹⁰³ La dosificación fraccionada de metadona se ha estudiado como una manera de reducir la exposición del feto a los períodos de abstinencia, y datos recientes indican bajos niveles de SAN en bebés de madres que fueron tratadas con dosis fraccionadas de metadona.¹⁰⁶ Es necesario realizar estudios comparativos más grandes para determinar si la dosificación fraccionada de metadona para tratar la dependencia de opioides durante el embarazo está asociada con mejores resultados.

El síndrome de abstinencia neonatal (SAN) sigue presentándose en bebés cuyas madres han recibido buprenorfina o metadona, pero es menos grave de lo que sería si no se realizara el tratamiento.¹⁰⁷ La investigación no respalda la reducción de la dosis materna de metadona para evitar el SAN, ya que esto puede promover el mayor consumo ilícito de la droga, lo que representaría un mayor riesgo para el feto.⁹⁹

¿Cuánto cuesta el tratamiento de la adicción a los opioides?

Si bien el precio del tratamiento de la adicción a los opioides puede variar dependiendo de varios factores, los costos estimados preliminares publicados recientemente por el Departamento de Defensa de Estados Unidos del tratamiento en el marco de un programa certificado de tratamiento de opioides (OTP) ofrecen una base razonable a efectos comparativos:⁹⁶

- tratamiento con metadona, incluido el medicamento y servicios integrados de apoyo psicosocial y médico (supone visitas diarias): \$126.00 por semana o \$6,552.00 por año
- buprenorfina para un paciente estable administrada dentro de un programa certificado de tratamiento de opioides, incluido el medicamento y dos visitas semanales: \$115.00 por semana o

\$5,980.00 por año

- naltrexona administrada en un programa certificado de tratamiento de opioides, incluido el medicamento, la administración del medicamento y servicios relacionados: \$1,176.50 por mes o \$14,112.00 por año

Para poner estos costos en contexto, es útil compararlos con el costo de otras enfermedades. De acuerdo con la Agencia para la Investigación y Calidad del Cuidado de la Salud, el gasto anual para individuos que recibieron servicios para el cuidado de la salud es de \$3,560.00 para las personas con diabetes mellitus y \$5,624.00 para enfermedades renales.¹⁰⁸

También es importante recordar los costos asociados con la dependencia de opioides no tratada, entre ellos los costos relacionados con:

- la justicia penal
- el tratamiento de bebés que nacen con dependencia de opioides
- la mayor transmisión de enfermedades infecciosas
- el tratamiento de las sobredosis
- las lesiones asociadas con la embriaguez (por ejemplo, por conducir bajo el efecto de drogas)
- la pérdida de productividad

El dinero que se paga por el tratamiento de los trastornos por consumo de drogas es solo una pequeña parte de los costos que estos trastornos causan a la sociedad. Un análisis sugirió que el costo total de los trastornos por el consumo de opioides recetados y las sobredosis en Estados Unidos en el 2013 fue de \$78,000 millones. De esa cantidad, solo el 3.6%, o alrededor de \$2,800 millones, fue para tratamiento.¹⁰⁹

¿La naloxona se puede obtener con facilidad?

La naloxona es un antagonista opioide que puede revertir una sobredosis de opioides. Entre el 2010 y el 2014, el acceso a la naloxona aumentó de la siguiente manera:⁸

- la cantidad de sitios locales que proveen naloxona creció más que triplicada (de 188 a 644)
- la cantidad de personas legas que recibieron kits de naloxona casi se triplicó (de 53,032 a 152,283)
- la cantidad de estados (incluido Washington, DC) con al menos una organización que provee naloxona aumentó 94% (de 16 a 30)
- la cantidad reportada de sobredosis revertidas aumentó más de 2.5 veces (de 10,171 a 26,463)

La cantidad de naloxona recetada vendida en farmacias minoristas fue casi doce veces mayor entre el cuarto trimestre del 2013 y el segundo trimestre del 2015.¹¹⁰

La mayoría de los estados han aprobado leyes que amplían la disponibilidad de naloxona a los familiares, amigos y otros posibles testigos de una sobredosis.

La naloxona es ahora ampliamente utilizada por el personal médico de emergencia, y los cincuenta estados, el distrito de Columbia, Guam y Puerto Rico han certificado y aprueban la administración de naloxona por parte del personal paramédico que brinda servicios de emergencia. Aún más, a partir de noviembre del 2013 se les permitió a los técnicos de emergencia médica (EMT) que administren naloxona en doce de estas 53 jurisdicciones—California, Colorado, el distrito de Columbia, Massachusetts, Maryland, Nuevo México, Carolina del Norte, Ohio, Oklahoma, Rhode Island, Virginia y Vermont—, lo que equivale al 23%. Dado que los EMT no paramédicos son generalmente los primeros y a veces los únicos que brindan atención de emergencia, otorgarles autorización y capacitarlos para que administren naloxona es una estrategia promisorio para reducir las muertes por sobredosis.¹¹¹

Luego de una sesión de capacitación sobre la naloxona, la mayoría de los agentes policiales reportaron que no sería difícil utilizar el medicamento en el lugar en que se presente una sobredosis (89.7%) y que era importante que otros agentes recibieran capacitación sobre el empleo de la naloxona (82.9%).¹¹²

Efectos de la distribución de naloxona

Se ha comprobado que la estrategia de educación sobre las sobredosis y distribución de naloxona (OEND) ha tenido como resultado un aumento en la reversión de sobredosis potencialmente fatales;

un estudio demostró que las muertes por sobredosis de opioides se redujeron entre un 27% y un 46% en comunidades donde se implementó la estrategia OEND.¹¹³ Entre las 4,926 personas que consumieron drogas y participaron en la estrategia OEND en Massachusetts, 373 (7.6%) reportaron haber administrado naloxona durante un rescate de sobredosis, con pocas diferencias de comportamiento entre rescatistas de sobredosis capacitados y no capacitados.¹¹⁴ Un estudio de distribución de naloxona realizado en San Francisco reportó que el 11% de los participantes utilizó naloxona durante una sobredosis; de 399 casos de sobredosis en los que se administró naloxona, se revirtió el 89%.¹¹⁵ Una breve capacitación es suficiente para mejorar la comodidad y la competencia para reconocer y manejar una sobredosis.¹¹⁶ Es necesario realizar otros estudios para determinar el nivel óptimo de capacitación y si los kits de rescate de naloxona pueden cumplir los requisitos necesarios para venderse sin receta.¹¹⁴

En un análisis probabilístico se observó que los programas de distribución de naloxona para evitar muertes por sobredosis aumentan los años de vida ajustados por calidad (QALY) y son altamente efectivos con relación al costo. Se estimó que la distribución de naloxona evitaría un 6% de muertes por sobredosis, una por cada 227 kits de naloxona distribuidos. La relación costo-eficacia, basada en predicciones marcadamente conservadoras, se midió en \$14,000.00 por QALY, bien dentro del rango estándar favorable para la relación costo-beneficio (por debajo de \$50,000.00 por QALY).¹¹⁷

Quienes se oponen a la distribución de naloxona sostienen que podría llevar a un aumento del consumo riesgoso de opioides, pero un estudio en Massachusetts demostró que los índices de visitas a las salas de emergencias y los ingresos hospitalarios relacionados con los opioides no fueron significativamente diferentes en las comunidades con baja o alta implementación de los programas OEND.¹¹³

Referencias

1. Substance Abuse Center for Behavioral Health Statistics and Quality. Results from the 2019 National Survey on Drug Use and Health: Detailed Tables. SAMHSA. Published September 11, 2020. Accessed April 8, 2021.
2. Centers for Disease Control and Prevention. Prescription Opioids Overview. <https://www.cdc.gov/drugoverdose/data/prescribing/overview.html> Published March 17, 2021.

Accessed April 5, 2021.

3. Wide-ranging online data for epidemiologic research (WONDER). Atlanta, GA: CDC, National Center for Health Statistics; 2020. Available at <http://wonder.cdc.gov>.
4. Patrick SW, Davis MM, Lehmann CU, Lehman CU, Cooper WO. Increasing incidence and geographic distribution of neonatal abstinence syndrome: United States 2009 to 2012. *J Perinatol Off J Calif Perinat Assoc*. 2015;35(8):650-655. doi:10.1038/jp.2015.36.
5. Tolia VN, Patrick SW, Bennett MM, et al. Increasing incidence of the neonatal abstinence syndrome in U.S. neonatal ICUs. *N Engl J Med*. 2015;372(22):2118-2126. doi:10.1056/NEJMsa1500439.
6. Conrad C, Bradley HM, Broz D, et al. Community Outbreak of HIV Infection Linked to Injection Drug Use of Oxycodone--Indiana, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(16):443-444.
7. U.S. Department of Health and Human Services, Office of the Assistant Secretary for Planning and Evaluation. Opioid Abuse in the U.S. and HHS Actions to Address Opioid-Drug Related Overdoses and Deaths. ASPE. <https://aspe.hhs.gov/pdf-report/opioid-abuse-us-and-hhs-actions-address-opioid-drug-related-overdoses-and-deaths>. Published November 23, 2015. Accessed May 11, 2017.
8. Wheeler E, Jones TS, Gilbert MK, Davidson PJ, Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Opioid Overdose Prevention Programs Providing Naloxone to Laypersons - United States, 2014. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2015;64(23):631-635.
9. Knudsen HK, Abraham AJ, Roman PM. Adoption and implementation of medications in addiction treatment programs. *J Addict Med*. 2011;5(1):21-27. doi:10.1097/ADM.0b013e3181d41ddb.
10. Bart G. Maintenance medication for opiate addiction: the foundation of recovery. *J Addict Dis*. 2012;31(3):207-225. doi:10.1080/10550887.2012.694598.
11. Davoli M, Bargagli AM, Perucci CA, et al. Risk of fatal overdose during and after specialist drug treatment: the VEdeTTE study, a national multi-site prospective cohort study. *Addict Abingdon Engl*. 2007;102(12):1954-1959. doi:10.1111/j.1360-0443.2007.02025.x.
12. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2009;(3):CD002209. doi:10.1002/14651858.CD002209.pub2.
13. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Buprenorphine maintenance versus placebo or methadone maintenance for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014;(2):CD002207. doi:10.1002/14651858.CD002207.pub4.

14. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. *Clinical Guidelines for the Use of Buprenorphine in the Treatment of Opioid Addiction: A Treatment Improvement Protocol TIP 40*. Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2004.
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK64245/pdf/Bookshelf_NBK64245.pdf. Accessed May 11, 2017.
15. The American Society of Addiction Medicine. *Advancing Access to Addiction Medications*. http://www.asam.org/docs/default-source/advocacy/aaam_implications-for-opioid-addiction-treatment_final. Accessed May 11, 2017.
16. Yancovitz SR, Des Jarlais DC, Peyser NP, et al. A randomized trial of an interim methadone maintenance clinic. *Am J Public Health*. 1991;81(9):1185-1191.
17. Vanichseni S, Wongsuwan B, Choopanya K, Wongpanich K. A controlled trial of methadone maintenance in a population of intravenous drug users in Bangkok: implications for prevention of HIV. *Int J Addict*. 1991;26(12):1313-1320.
18. Schwartz RP, Highfield DA, Jaffe JH, et al. A randomized controlled trial of interim methadone maintenance. *Arch Gen Psychiatry*. 2006;63(1):102-109. doi:10.1001/archpsyc.63.1.102.
19. Kinlock TW, Gordon MS, Schwartz RP, O'Grady K, Fitzgerald TT, Wilson M. A randomized clinical trial of methadone maintenance for prisoners: results at 1-month post-release. *Drug Alcohol Depend*. 2007;91(2-3):220-227. doi:10.1016/j.drugalcdep.2007.05.022.
20. Dolan KA, Shearer J, MacDonald M, Mattick RP, Hall W, Wodak AD. A randomised controlled trial of methadone maintenance treatment versus wait list control in an Australian prison system. *Drug Alcohol Depend*. 2003;72(1):59-65.
21. Schwartz RP, Kelly SM, O'Grady KE, Gandhi D, Jaffe JH. Randomized trial of standard methadone treatment compared to initiating methadone without counseling: 12-month findings. *Addict Abingdon Engl*. 2012;107(5):943-952. doi:10.1111/j.1360-0443.2011.03700.x.
22. Sees KL, Delucchi KL, Masson C, et al. Methadone maintenance vs 180-day psychosocially enriched detoxification for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2000;283(10):1303-1310.
23. Gruber VA, Delucchi KL, Kielstein A, Batki SL. A randomized trial of 6-month methadone maintenance with standard or minimal counseling versus 21-day methadone detoxification. *Drug Alcohol Depend*. 2008;94(1-3):199-206. doi:10.1016/j.drugalcdep.2007.11.021.
24. Fiellin DA, Schottenfeld RS, Cutter CJ, Moore BA, Barry DT, O'Connor PG. Primary care-based buprenorphine taper vs maintenance therapy for prescription opioid dependence: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med*. 2014;174(12):1947-1954. doi:10.1001/jamainternmed.2014.5302.

25. Kakko J, Svanborg KD, Kreek MJ, Heilig M. 1-year retention and social function after buprenorphine-assisted relapse prevention treatment for heroin dependence in Sweden: a randomised, placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl*. 2003;361(9358):662-668. doi:10.1016/S0140-6736(03)12600-1.
26. Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S, et al. Office-based treatment of opiate addiction with a sublingual-tablet formulation of buprenorphine and naloxone. *N Engl J Med*. 2003;349(10):949-958. doi:10.1056/NEJMoa022164.
27. MacDonald K, Lamb K, Thomas ML, Khentigan W. Buprenorphine Maintenance Treatment of Opiate Dependence: Correlations Between Prescriber Beliefs and Practices. *Subst Use Misuse*. 2016;51(1):85-90. doi:10.3109/10826084.2015.1089905.
28. Nunes EV, Krupitsky E, Ling W, et al. Treating Opioid Dependence With Injectable Extended-Release Naltrexone (XR-NTX): Who Will Respond? *J Addict Med*. 2015;9(3):238-243. doi:10.1097/ADM.0000000000000125.
29. Minozzi S, Amato L, Vecchi S, Davoli M, Kirchmayer U, Verster A. Oral naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(4):CD001333. doi:10.1002/14651858.CD001333.pub4.
30. Krupitsky E, Nunes EV, Ling W, Gastfriend DR, Memisoglu A, Silverman BL. Injectable extended-release naltrexone (XR-NTX) for opioid dependence: long-term safety and effectiveness. *Addict Abingdon Engl*. 2013;108(9):1628-1637. doi:10.1111/add.12208.
31. Krupitsky E, Nunes EV, Ling W, Illeperuma A, Gastfriend DR, Silverman BL. Injectable extended-release naltrexone for opioid dependence: a double-blind, placebo-controlled, multicentre randomised trial. *Lancet Lond Engl*. 2011;377(9776):1506-1513. doi:10.1016/S0140-6736(11)60358-9.
32. Syed YY, Keating GM. Extended-release intramuscular naltrexone (VIVITROL®): a review of its use in the prevention of relapse to opioid dependence in detoxified patients. *CNS Drugs*. 2013;27(10):851-861. doi:10.1007/s40263-013-0110-x.
33. Jackson H, Mandell K, Johnson K, Chatterjee D, Vanness DJ. Cost-Effectiveness of Injectable Extended-Release Naltrexone Compared With Methadone Maintenance and Buprenorphine Maintenance Treatment for Opioid Dependence. *Subst Abuse*. 2015;36(2):226-231. doi:10.1080/08897077.2015.1010031.
34. World Health Organization. *Proposal for the Inclusion of Buprenorphine in the WHO Model List of Essential Medicines.*; 2004. www.who.int/substance_abuse/activities/buprenorphine_essential_medicines.pdf. Accessed May

11, 2017.

35. World Health Organization. *Proposal for the Inclusion of Methadone in the WHO Model List of Essential Medicines*. World Health Organization; 2004.
www.who.int/substance_abuse/activities/methadone_essential_medicines.pdf. Accessed May 11, 2017.
36. Williams JT, Ingram SL, Henderson G, et al. Regulation of μ -opioid receptors: desensitization, phosphorylation, internalization, and tolerance. *Pharmacol Rev*. 2013;65(1):223-254.
doi:10.1124/pr.112.005942.
37. Allouche S, Noble F, Marie N. Opioid receptor desensitization: mechanisms and its link to tolerance. *Front Pharmacol*. 2014;5:280. doi:10.3389/fphar.2014.00280.
38. Walsh SL, June HL, Schuh KJ, Preston KL, Bigelow GE, Stitzer ML. Effects of buprenorphine and methadone in methadone-maintained subjects. *Psychopharmacology (Berl)*. 1995;119(3):268-276.
39. Highlights of Prescribing Information: SUBOXONE®. February 2017.
<https://www.suboxone.com/pdfs/prescribing-information.pdf>. Accessed May 11, 2017.
40. Kosten TR, George TP. The neurobiology of opioid dependence: implications for treatment. *Sci Pract Perspect*. 2002;1(1):13-20.
41. Cruciani RA, Knotkova H, eds. *Handbook of Methadone Prescribing and Buprenorphine Therapy*. New York: Springer-Verlag; 2013.
42. Brunton LL, Lazo JS, Parker KL, eds. *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 11th ed.
43. U.S. Department of Justice Drug Enforcement Administration, Office of Diversion Control. *National Forensic Laboratory Information System (NFLIS) 2013 Annual Report*.
<https://www.nflis.deadiversion.usdoj.gov/DesktopModules/ReportDownloads/Reports/NFLIS2013AR.pdf>
. Accessed May 11, 2017.
44. Bazazi AR, Yokell M, Fu JJ, Rich JD, Zaller ND. Illicit use of buprenorphine/naloxone among injecting and noninjecting opioid users. *J Addict Med*. 2011;5(3):175-180.
doi:10.1097/ADM.0b013e3182034e31.
45. Schuman-Olivier Z, Albanese M, Nelson SE, et al. Self-treatment: illicit buprenorphine use by opioid-dependent treatment seekers. *J Subst Abuse Treat*. 2010;39(1):41-50.
doi:10.1016/j.jsat.2010.03.014.
46. Cicero TJ, Surratt HL, Inciardi J. Use and misuse of buprenorphine in the management of opioid addiction. *J Opioid Manag*. 2007;3(6):302-308.

47. Cicero TJ, Ellis MS, Surratt HL, Kurtz SP. Factors contributing to the rise of buprenorphine misuse: 2008-2013. *Drug Alcohol Depend.* 2014;142:98-104. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.06.005.
48. Johnson B, Richert T. Diversion of methadone and buprenorphine from opioid substitution treatment: a staff perspective. *J Psychoactive Drugs.* 2014;46(5):427-435. doi:10.1080/02791072.2014.960109.
49. Johnson B, Richert T. Diversion of methadone and buprenorphine by patients in opioid substitution treatment in Sweden: prevalence estimates and risk factors. *Int J Drug Policy.* 2015;26(2):183-190. doi:10.1016/j.drugpo.2014.10.003.
50. Duffy P, Mackridge AJ. Use and diversion of illicit methadone – under what circumstances does it occur, and potential risks associated with continued use of other substances. *J Subst Use.* 2014;19(1-2):48-55. doi:10.3109/14659891.2012.734539.
51. Soyka M. New developments in the management of opioid dependence: focus on sublingual buprenorphine-naloxone. *Subst Abuse Rehabil.* 2015;6:1-14. doi:10.2147/SAR.S45585.
52. Center for Behavioral Health Statistics and Quality (CBHSQ). *Drug Abuse Warning Network: 2011: Selected Tables of National Estimates of Drug-Related Emergency Department Visits.* Rockville, MD: Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2013.
53. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Drug Abuse Warning Network, 2011: National Estimates of Drug-Related Emergency Department Visits. <https://www.samhsa.gov/data/sites/default/files/DAWN2k11ED/DAWN2k11ED/DAWN2k11ED.pdf>. Published May 2013. Accessed May 12, 2017.
54. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Center for Behavioral Health Statistics and Quality (CBHSQ). *The DAWN Report: Emergency Department Visits Involving Buprenorphine.* Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2013. <https://www.samhsa.gov/data/report/dawn-report-emergency-department-visits-involving-buprenorphine>. Accessed May 12, 2017.
55. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: risk for overdose from methadone used for pain relief - United States, 1999-2010. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2012;61(26):493-497.
56. Metzger DS, Donnell D, Celentano DD, et al. Expanding substance use treatment options for HIV prevention with buprenorphine-naloxone: HIV Prevention Trials Network 058. *J Acquir Immune Defic Syndr 1999.* 2015;68(5):554-561. doi:10.1097/QAI.0000000000000510.
57. Perlman DC, Jordan AE, Uuskula A, et al. An international perspective on using opioid substitution treatment to improve hepatitis C prevention and care for people who inject drugs: Structural

- barriers and public health potential. *Int J Drug Policy*. 2015;26(11):1056-1063. doi:10.1016/j.drugpo.2015.04.015.
58. Otiashvili D, Piralishvili G, Sikharulidze Z, Kamkamidze G, Poole S, Woody GE. Methadone and buprenorphine-naloxone are effective in reducing illicit buprenorphine and other opioid use, and reducing HIV risk behavior--outcomes of a randomized trial. *Drug Alcohol Depend*. 2013;133(2):376-382. doi:10.1016/j.drugalcdep.2013.06.024.
59. Malta M, Strathdee SA, Magnanini MMF, Bastos FI. Adherence to antiretroviral therapy for human immunodeficiency virus/acquired immune deficiency syndrome among drug users: a systematic review. *Addict Abingdon Engl*. 2008;103(8):1242-1257. doi:10.1111/j.1360-0443.2008.02269.x.
60. Batki SL, Gruber VA, Bradley JM, Bradley M, Delucchi K. A controlled trial of methadone treatment combined with directly observed isoniazid for tuberculosis prevention in injection drug users. *Drug Alcohol Depend*. 2002;66(3):283-293.
61. Gowing L, Farrell MF, Bornemann R, Sullivan LE, Ali R. Oral substitution treatment of injecting opioid users for prevention of HIV infection. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(8):CD004145. doi:10.1002/14651858.CD004145.pub4.
62. Gowing LR, Hickman M, Degenhardt L. Mitigating the risk of HIV infection with opioid substitution treatment. *Bull World Health Organ*. 2013;91(2):148-149. doi:10.2471/BLT.12.109553.
63. Tsui JI, Evans JL, Lum PJ, Hahn JA, Page K. Association of opioid agonist therapy with lower incidence of hepatitis C virus infection in young adult injection drug users. *JAMA Intern Med*. 2014;174(12):1974-1981. doi:10.1001/jamainternmed.2014.5416.
64. Nolan S, Dias Lima V, Fairbairn N, et al. The impact of methadone maintenance therapy on hepatitis C incidence among illicit drug users. *Addict Abingdon Engl*. 2014;109(12):2053-2059. doi:10.1111/add.12682.
65. Peles E, Schreiber S, Rados V, Adelson M. Low risk for hepatitis C seroconversion in methadone maintenance treatment. *J Addict Med*. 2011;5(3):214-220. doi:10.1097/ADM.0b013e31820e13dd.
66. Alavian SM, Mirahmadizadeh A, Javanbakht M, et al. Effectiveness of Methadone Maintenance Treatment in Prevention of Hepatitis C Virus Transmission among Injecting Drug Users. *Hepat Mon*. 2013;13(8):e12411. doi:10.5812/hepatmon.12411.
67. Hallinan R, Byrne A, Amin J, Dore GJ. Hepatitis C virus incidence among injecting drug users on opioid replacement therapy. *Aust N Z J Public Health*. 2004;28(6):576-578.
68. Gibson DR, Flynn NM, McCarthy JJ. Effectiveness of methadone treatment in reducing HIV risk behavior and HIV seroconversion among injecting drug users. *AIDS Lond Engl*. 1999;13(14):1807-

1818.

69. Metzger DS, Woody GE, McLellan AT, et al. Human immunodeficiency virus seroconversion among intravenous drug users in- and out-of-treatment: an 18-month prospective follow-up. *J Acquir Immune Defic Syndr*. 1993;6(9):1049-1056.
70. Woody GE, Bruce D, Korthuis PT, et al. HIV risk reduction with buprenorphine-naloxone or methadone: findings from a randomized trial. *J Acquir Immune Defic Syndr* 1999. 2014;66(3):288-293. doi:10.1097/QAI.000000000000165.
71. Bruce RD, Moody DE, Altice FL, Gourevitch MN, Friedland GH. A review of pharmacological interactions between HIV or hepatitis C virus medications and opioid agonist therapy: implications and management for clinical practice. *Expert Rev Clin Pharmacol*. 2013;6(3):249-269. doi:10.1586/ecp.13.18.
72. Maas B, Kerr T, Fairbairn N, Montaner J, Wood E. Pharmacokinetic interactions between HIV antiretroviral therapy and drugs used to treat opioid dependence. *Expert Opin Drug Metab Toxicol*. 2006;2(4):533-543. doi:10.1517/17425255.2.4.533.
73. Zhou W, Wang X, Zhou S, et al. Hepatitis C seroconversion in methadone maintenance treatment programs in Wuhan, China. *Addict Abingdon Engl*. 2015;110(5):796-802. doi:10.1111/add.12836.
74. MacArthur GJ, Minozzi S, Martin N, et al. Opiate substitution treatment and HIV transmission in people who inject drugs: systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2012;345:e5945.
75. Carvallo L, Lopez L, Che F-Y, et al. Buprenorphine decreases the CCL2-mediated chemotactic response of monocytes. *J Immunol Baltim Md 1950*. 2015;194(7):3246-3258. doi:10.4049/jimmunol.1302647.
76. Fitting S, Zou S, El-Hage N, et al. Opiate addiction therapies and HIV-1 Tat: interactive effects on glial $[Ca^{2+}]_i$, oxyradical and neuroinflammatory chemokine production and correlative neurotoxicity. *Curr HIV Res*. 2014;12(6):424-434.
77. Jeffrey GP, MacQuillan G, Chua F, et al. Hepatitis C virus eradication in intravenous drug users maintained with subcutaneous naltrexone implants. *Hepatol Baltim Md*. 2007;45(1):111-117. doi:10.1002/hep.21470.
78. Mumola CJ, Karberg JC. *Bureau of Justice Statistics Special Report: Drug Use and Dependence, State and Federal Prisoners, 2004*. U.S. Department of Justice, Office of Justice Programs; 2006. <https://www.bjs.gov/content/pub/pdf/dudsfp04.pdf>. Accessed May 11, 2017.
79. Matusow H, Dickman SL, Rich JD, et al. Medication assisted treatment in US drug courts: results from a nationwide survey of availability, barriers and attitudes. *J Subst Abuse Treat*.

2013;44(5):473-480. doi:10.1016/j.jsat.2012.10.004.

80. Fiscella K, Moore A, Engerman J, Meldrum S. Jail management of arrestees/inmates enrolled in community methadone maintenance programs. *J Urban Health Bull N Y Acad Med*. 2004;81(4):645-654. doi:10.1093/jurban/jth147.
81. Nunn A, Zaller N, Dickman S, Trimbur C, Nijhawan A, Rich JD. Methadone and buprenorphine prescribing and referral practices in US prison systems: results from a nationwide survey. *Drug Alcohol Depend*. 2009;105(1-2):83-88. doi:10.1016/j.drugalcdep.2009.06.015.
82. Binswanger IA, Stern MF, Deyo RA, et al. Release from prison—a high risk of death for former inmates. *N Engl J Med*. 2007;356(2):157-165. doi:10.1056/NEJMsa064115.
83. Green TC, Clarke J, Brinkley-Rubinstein L, et al. Postincarceration Fatal Overdoses After Implementing Medications for Addiction Treatment in a Statewide Correctional System. *JAMA Psychiatry*. February 2018. doi:10.1001/jamapsychiatry.2017.4614
84. Zaller N, McKenzie M, Friedmann PD, Green TC, McGowan S, Rich JD. Initiation of buprenorphine during incarceration and retention in treatment upon release. *J Subst Abuse Treat*. 2013;45(2):222-226. doi:10.1016/j.jsat.2013.02.005.
85. World Health Organization. *Guidelines for the Psychosocially Assisted Pharmacological Treatment of Opioid Dependence*. World Health Organization; 2009. www.who.int/substance_abuse/publications/opioid_dependence_guidelines.pdf. Accessed May 11, 2017.
86. Friedmann PD, Wilson D, Knudsen HK, et al. Effect of an organizational linkage intervention on staff perceptions of medication-assisted treatment and referral intentions in community corrections. *J Subst Abuse Treat*. 2015;50:50-58. doi:10.1016/j.jsat.2014.10.001.
87. Gordon MS, Kinlock TW, Schwartz RP, Fitzgerald TT, O'Grady KE, Vocci FJ. A randomized controlled trial of prison-initiated buprenorphine: prison outcomes and community treatment entry. *Drug Alcohol Depend*. 2014;142:33-40. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.05.011.
88. Lee JD, Friedmann PD, Boney TY, et al. Extended-release naltrexone to prevent relapse among opioid dependent, criminal justice system involved adults: rationale and design of a randomized controlled effectiveness trial. *Contemp Clin Trials*. 2015;41:110-117. doi:10.1016/j.cct.2015.01.005.
89. Mitchell SG, Willet J, Monico LB, et al. Community correctional agents' views of medication-assisted treatment: Examining their influence on treatment referrals and community supervision practices. *Subst Abuse*. 2016;37(1):127-133. doi:10.1080/08897077.2015.1129389.

90. Brown RT. Systematic review of the impact of adult drug-treatment courts. *Transl Res J Lab Clin Med*. 2010;155(6):263-274. doi:10.1016/j.trsl.2010.03.001.
91. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Grants to Expand Substance Abuse Treatment Capacity in Adult and Family Drug Courts: Request for Applications (RFA) No. TI-15-002. 2015. <http://www.samhsa.gov/sites/default/files/grants/doc/ti-15-002.doc>.
92. National Institute on Drug Abuse. Substance Abuse in the Military. <https://www.drugabuse.gov/publications/drugfacts/substance-abuse-in-military>. Published March 1, 2013. Accessed May 11, 2017.
93. Shipherd JC, Stafford J, Tanner LR. Predicting alcohol and drug abuse in Persian Gulf War veterans: what role do PTSD symptoms play? *Addict Behav*. 2005;30(3):595-599. doi:10.1016/j.addbeh.2004.07.004.
94. Toblin RL, Quartana PJ, Riviere LA, Walper KC, Hoge CW. Chronic pain and opioid use in US soldiers after combat deployment. *JAMA Intern Med*. 2014;174(8):1400-1401. doi:10.1001/jamainternmed.2014.2726.
95. U.S. Department of Veteran Affairs. A/DoD Clinical Practice Guideline for the Management of Substance Use Disorders. 2015. <https://www.healthquality.va.gov/guidelines/MH/sud/VADoDSUDCPGRevised22216.pdf>. Accessed May 11, 2017.
96. Oliva EM, Trafton JA, Harris AHS, Gordon AJ. Trends in opioid agonist therapy in the Veterans Health Administration: is supply keeping up with demand? *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2013;39(2):103-107. doi:10.3109/00952990.2012.741167.
97. Gordon AJ, Kavanagh G, Krumm M, et al. Facilitators and barriers in implementing buprenorphine in the Veterans Health Administration. *Psychol Addict Behav J Soc Psychol Addict Behav*. 2011;25(2):215-224. doi:10.1037/a0022776.
98. U.S. Department of Defense, Office of the Secretary. TRICARE; Mental Health and Substance Use Disorder Treatment. Federal Register. <https://www.federalregister.gov/documents/2016/09/02/2016-21125/tricare-mental-health-and-substance-use-disorder-treatment>. Published September 2, 2016. Accessed May 11, 2017.
99. Epstein RA, Bobo WV, Martin PR, et al. Increasing pregnancy-related use of prescribed opioid analgesics. *Ann Epidemiol*. 2013;23(8):498-503. doi:10.1016/j.annepidem.2013.05.017.
100. Patrick SW, Dudley J, Martin PR, et al. Prescription opioid epidemic and infant outcomes. *Pediatrics*. 2015;135(5):842-850. doi:10.1542/peds.2014-3299.

101. Kaltenbach K, Berghella V, Finnegan L. Opioid dependence during pregnancy. Effects and management. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1998;25(1):139-151.
102. The American College of Obstetricians and Gynecologists, The American Society of Addiction Medicine. *Opioid Use and Opioid Use Disorder in Pregnancy*. The American College of Obstetricians and Gynecologists; 2017. <https://www.acog.org/Clinical-Guidance-and-Publications/Committee-Opinions/Committee-on-Obstetric-Practice/Opioid-Use-and-Opioid-Use-Disorder-in-Pregnancy>. Accessed March 30, 2018.
103. Effective medical treatment of opiate addiction. National Consensus Development Panel on Effective Medical Treatment of Opiate Addiction. *JAMA*. 1998;280(22):1936-1943.
104. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. *Medication-Assisted Treatment for Opioid Addiction in Opioid Treatment Programs. Treatment Improvement Protocol (TIP) Series 43*. Substance Abuse and Mental Health Services Administration; 2005. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK64164/pdf/Bookshelf_NBK64164.pdf. Accessed May 11, 2017.
105. Brogly SB, Saia KA, Walley AY, Du HM, Sebastiani P. Prenatal buprenorphine versus methadone exposure and neonatal outcomes: systematic review and meta-analysis. *Am J Epidemiol*. 2014;180(7):673-686. doi:10.1093/aje/kwu190.
106. Kandall SR, Doberczak TM, Jantunen M, Stein J. The methadone-maintained pregnancy. *Clin Perinatol*. 1999;26(1):173-183.
107. Jones HE, Kaltenbach K, Heil SH, et al. Neonatal abstinence syndrome after methadone or buprenorphine exposure. *N Engl J Med*. 2010;363(24):2320-2331. doi:10.1056/NEJMoa1005359.
108. McCarthy JJ, Leamon MH, Willits NH, Salo R. The effect of methadone dose regimen on neonatal abstinence syndrome. *J Addict Med*. 2015;9(2):105-110. doi:10.1097/ADM.0000000000000099.
109. Fajemirokun-Odudeyi O, Sinha C, Tutty S, et al. Pregnancy outcome in women who use opiates. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 2006;126(2):170-175. doi:10.1016/j.ejogrb.2005.08.010.
110. Agency for Healthcare Research and Quality. Mean Expenses per Person with Care for Selected Conditions by Type of Service: United States, 2014. Medical Expenditure Panel Survey Household Component Data. 2016. https://meps.ahrq.gov/mepsweb/survey_comp/household.jsp. Accessed May 11, 2017.
111. Florence CS, Zhou C, Luo F, Xu L. The Economic Burden of Prescription Opioid Overdose, Abuse, and Dependence in the United States, 2013. *Med Care*. 2016;54(10):901-906. doi:10.1097/MLR.0000000000000625.

112. Jones CM, Lurie PG, Compton WM. Increase in Naloxone Prescriptions Dispensed in US Retail Pharmacies Since 2013. *Am J Public Health*. 2016;106(4):689-690. doi:10.2105/AJPH.2016.303062.
113. Davis CS, Southwell JK, Niehaus VR, Walley AY, Dailey MW. Emergency medical services naloxone access: a national systematic legal review. *Acad Emerg Med Off J Soc Acad Emerg Med*. 2014;21(10):1173-1177. doi:10.1111/acem.12485.
114. Ray B, O'Donnell D, Kahre K. Police officer attitudes towards intranasal naloxone training. *Drug Alcohol Depend*. 2015;146:107-110. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.10.026.
115. Walley AY, Xuan Z, Hackman HH, et al. Opioid overdose rates and implementation of overdose education and nasal naloxone distribution in Massachusetts: interrupted time series analysis. *BMJ*. 2013;346:f174.
116. Doe-Simkins M, Quinn E, Xuan Z, et al. Overdose rescues by trained and untrained participants and change in opioid use among substance-using participants in overdose education and naloxone distribution programs: a retrospective cohort study. *BMC Public Health*. 2014;14:297. doi:10.1186/1471-2458-14-297.
117. Enteen L, Bauer J, McLean R, et al. Overdose prevention and naloxone prescription for opioid users in San Francisco. *J Urban Health Bull N Y Acad Med*. 2010;87(6):931-941. doi:10.1007/s11524-010-9495-8.
118. Behar E, Santos G-M, Wheeler E, Rowe C, Coffin PO. Brief overdose education is sufficient for naloxone distribution to opioid users. *Drug Alcohol Depend*. 2015;148:209-212. doi:10.1016/j.drugalcdep.2014.12.009.
119. Coffin PO, Sullivan SD. Cost-effectiveness of distributing naloxone to heroin users for lay overdose reversal. *Ann Intern Med*. 2013;158(1):1-9. doi:10.7326/0003-4819-158-1-201301010-00003.