

Programas de mantenimiento con heroína: experiencias, dificultades y justificación

Joan Trujols¹
Miquel Casas¹
José Pérez
de los Cobos¹
Fanny Battle¹
Antoni Tejero¹
Rosa Bosch¹
Joan Colom²

¹Unitat de Conductes Addictives. Servei de Psiquiatria. Hospital de la Santa Creu i Sant Pau. Barcelona.
²Òrgan Tècnic de Drogodependències. Departament de Sanitat i Seguretat Social. Generalitat de Catalunya

Correspondencia:
Joan Trujols
Unitat de Conductes Addictives
Servei de Psiquiatria
Hosp. de la S. Creu i S. Pau
Sant Antoni M^a Claret 167
08025 Barcelona
E-mail:
jtrujols@hsp.santpau.es

Introducción

Los programas de mantenimiento con agonistas opiáceos ocupan un lugar prioritario en el tratamiento de la dependencia de heroína¹⁻³. Este abordaje terapéutico debe ser considerado como un auténtico tratamiento psicofarmacológico de la dependencia de heroína⁴ a la par que un elemento indispensable de las políticas e intervenciones de reducción de daños^{5,6}.

En el momento actual, los programas de mantenimiento con agonistas opiáceos se realizan casi exclusivamente con metadona (PMM). Este producto sintético fue desarrollado en Alemania durante la II Guerra Mundial. Posteriormente, pasó a utilizarse en la dependencia de opiáceos para realizar tratamientos de desintoxicación y, a partir de los años sesenta, siguiendo los presupuestos teóricos de Dole y Nyswander⁷, fue seleccionado para los programas de mantenimiento. Desde su introducción en terapéutica, los PMM han estado sujetos a un proceso de revisión y evaluación constantes que ha permitido demostrar su elevada efectividad⁸⁻¹⁰. Recientemente, nuevos fármacos agonistas como el LAAM y la buprenorfina están siendo introducidos en el arsenal terapéutico utilizable en los programas de mantenimiento¹¹⁻¹⁴. La real utilidad clínica de estos fármacos deberá acabar de ser investigada en los próximos años.

A pesar de los resultados claramente favorables que la literatura científica actual nos ofrece respecto de los PMM, estos programas difícilmente podrán, incluso si se optimizara su disponibilidad y accesibilidad, insuficientes actualmente, responder a las necesidades de un determinado grupo de usuarios de heroína que, tal como refleja ya un número creciente de publicaciones científicas¹⁵⁻¹⁹, no inicia, sigue de forma deficiente (reinicio de conductas de riesgo, etc.) o abandona dichos programas.

Son múltiples las hipótesis de trabajo que se están investigando con el fin de conseguir explicar la falta

de atractivo, el seguimiento deficiente o el abandono de los PMM. De entre ellas destacan las que se centran en las características bioquímicas y farmacológicas de la metadona como sustancia psicótropa y que argumentan que este opiáceo no fue seleccionada por Dole y Nyswander por sus especiales propiedades terapéuticas en la dependencia de heroína, sino por ser una sustancia que poseía unas características farmacocinéticas y farmacodinámicas que le permitían ser administrado por vía oral y una sola vez al día, sin provocar una sensación placentera demasiado evidente que pudiera ofender a la sociedad norteamericana de los años 60. Fármaco poco adecuado a las necesidades del paciente, proceso de inducción demasiado lento, metabolización errática, excesivas interacciones medicamentosas, etc. son, solamente, algunas de las críticas que se efectúan a la metadona en el intento de explicar los problemas que surgen actualmente en los programas de mantenimiento que la utilizan.

Es en este contexto en el que, desde principios de los años 90, se han revitalizado las hipótesis de trabajo que habían sustentado al *British System* de prescripción y dispensación de opiáceos, es decir, el sistema británico de tratamientos de mantenimiento con diacetilmorfina (heroína)^{20,21}.

Así, países como Suiza^{22,23}, Holanda²⁴, Alemania²⁵, Australia^{26,27}, Canadá^{28,29}, España³⁰⁻³³, EE.UU.³⁴, etc. empezaron a plantearse la posibilidad de estudiar el efecto de la heroína dispensada con controles sanitarios en aquellos pacientes que no se beneficiaban de los PMM o que eran reacios a aceptar cualquiera de los diferentes tipos de tratamiento existentes para su dependencia. La experiencia suiza iniciada en 1994, seguida desde hace 2 años por Holanda, y la posibilidad de que se inicien nuevos estudios clínicos con heroína en otros países entre los que figura España, hacen necesario revisar, desde una óptica científica, la pertinencia de diseñar y desarrollar programas experimentales de mantenimiento con este

opiáceo. Para ello, en el presente trabajo, se analizan y debaten algunas de las dificultades asociadas al planteamiento de estos estudios y se presentan los resultados disponibles actualmente sobre la efectividad de dicho abordaje terapéutico.

Experiencias

La experiencia empírica acumulada hasta la actualidad sobre la eficacia del mantenimiento con heroína en la dependencia de opiáceos, procede de estudios realizados con una metodología muy dispar.

Ensayos clínicos controlados

El primero³⁵ de los dos únicos ensayos clínicos controlados con heroína publicados hasta la actualidad, se realizó en Inglaterra, a mediados de los años 70, en un marco de oferta terapéutica muy diferente del actual (el tratamiento estándar era la diacetilmorfina inyectable y el innovador la metadona oral). No se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre el grupo tratado con heroína inyectable y el de metadona oral en relación al consumo de opiáceos no prescritos, aunque parece que la retención era mayor en el primer caso. Asimismo, tanto el consumo de otras sustancias psicoactivas como el estado de salud y el nivel de ocupación laboral eran similares en ambos grupos. No obstante, estos resultados pueden ser considerados como equívocos y de limitada aplicabilidad en el actual contexto terapéutico a causa de determinados sesgos (el proceso de aleatorización de los participantes en el estudio, escasamente descrito, no es habitual; las dosis de heroína inyectable y metadona oral utilizadas eran, mayoritariamente, insuficientes; el marco global de oferta terapéutica en el que se inscribía el estudio no es comparable al de la mayoría de países en los que, actualmente, se realizan o plantean nuevos estudios clínicos con heroína, etc.), que comprometen seriamente la generalizabilidad de los resultados obtenidos.

El segundo ensayo aleatorizado³⁶, efectuado en Suiza en la década de los 90, compara un grupo de pacientes tratados con diacetilmorfina inyectable (la mayoría recibieron también, al menos en alguna ocasión, metadona o sulfato de morfina oral) con un grupo control tratado con el abordaje terapéutico de su preferencia entre los disponibles (generalmente metadona oral) y al que se le aseguraba su posterior inclusión en el programa de heroína al cabo de seis meses. Los pacientes tratados con diacetilmorfina

presentaron, en relación al grupo control, unos niveles significativamente inferiores de consumo de heroína y benzodiacepinas no prescritas así como de ingresos procedentes de la comisión de actos delictivos, un menor número tanto de cargos por tenencia o consumo de estupefacientes como de delitos contra la propiedad. Asimismo, presentaron unos niveles superiores de salud mental y funcionamiento social. No obstante, al cabo de los seis meses de "lista de espera", únicamente el 38% de los pacientes del grupo control optaron por el tratamiento con diacetilmorfina.

Actualmente, un nuevo ensayo clínico aleatorizado se halla en fase de realización en Holanda²⁴ desde el mes de julio de 1998. El objetivo principal del estudio holandés es evaluar el efecto de la co-prescripción de heroína, es decir, la eficacia del tratamiento de mantenimiento con metadona oral y heroína inhalable o inyectable, en relación al tratamiento estándar de mantenimiento con, únicamente, metadona oral.

Asimismo, en el estado español, dos ensayos clínicos aleatorizados comparando el mantenimiento con heroína *versus* metadona, denominados comúnmente "Proyecto Andaluz" y "Proyecto Catalán", esperan la autorización de las autoridades pertinentes para ser implementados. La diferencia principal entre el proyecto andaluz^{31,33} y el catalán^{30,32} radica en la vía de administración de la diacetilmorfina, endovenosa en el primero y oral en el segundo.

Finalmente, debe citarse el proyecto australiano. Seis años de trabajo científicamente riguroso e impecable de planificación y elaboración así como un completo análisis de su justificación, ética y viabilidad^{26,27,37-43}, no han recibido la autorización gubernamental para que el ensayo clínico pueda realizarse^{44,45}.

Estudios no controlados

Un primer estudio observacional⁴⁶, en el que se entrevistó una muestra aleatoria de pacientes en tratamiento con heroína pertenecientes a diferentes centros de Londres, mostró como el 82% de la muestra era co-tratado con metadona, el 39% se hallaba sin empleo y el 84% había consumido sustancias psicoactivas no prescritas durante el mes anterior a la entrevista, concluyendo que el número de usuarios de heroína "normalizados" constituía una pequeña proporción del total de la muestra estudiada.

Un segundo estudio⁴⁷ comparó dos grupos no aleatorizados de pacientes pertenecientes a centros

distintos de una misma área geográfica del Reino Unido. El grupo tratado con heroína inyectable y/o fumable presentó, en relación al grupo de pacientes tratados con metadona oral, una superior retención en tratamiento.

Un tercer estudio observacional⁴⁸ evaluó la preferencia por la heroína inyectable *versus* metadona inyectable como tratamiento de mantenimiento en una muestra de pacientes que no se habían beneficiado de un PMM oral, así como la efectividad de dicho mantenimiento con opiáceos inyectables. El 64% de la muestra estudiada prefirió el mantenimiento con heroína. De los resultados presentados conjuntamente para los dos grupos, destaca una significativa disminución, a los tres meses de seguimiento, tanto del consumo de sustancias psicoactivas no prescritas como de las conductas de riesgo para el contagio del VIH, y una mejora, igualmente significativa, del estado de salud, funcionamiento social y ajuste psicológico. Dichos cambios se mantuvieron a los seis y doce meses de tratamiento.

Finalmente, en Suiza se han realizado diversos estudios no controlados comparando la heroína inyectable con la metadona y la morfina también administradas por vía endovenosa. Los resultados del proyecto suizo de dispensación de heroína, que actualmente incluye a más de mil pacientes en tratamiento con diacetilmorfina por vía endovenosa, pueden resumirse en los siguientes puntos⁴⁹⁻⁵³:

1. Se ha demostrado que puede efectuarse un programa de dispensación de heroína intravenosa en un país desarrollado sin que aparezca ningún tipo de problema logístico insalvable, siempre que se disponga, naturalmente, de los medios necesarios.
2. La administración sanitariamente controlada de heroína inyectable no causa, aparentemente, trastornos psicoorgánicos valorables al paciente.
3. Los pacientes consiguen mantenerse en una dosis estable de heroína inyectable y muestran una marcada preferencia por dicha sustancia en relación a la morfina o metadona también administradas por vía intravenosa.
4. La dispensación médicamente controlada de heroína inyectable presenta una elevada tasa de retención en el programa y disminuye significativamente tanto el consumo de sustancias psicoactivas no prescritas como la actividad delictiva de los participantes. Asimismo, mejora el estado de salud y los niveles de integración social.

No obstante, la validez científica del estudio suizo, a pesar de su innegable valor como trabajo pionero en

el intento de introducir la heroína como medicamento en el proceso terapéutico de pacientes dependientes de opiáceos, ha sido cuestionada por una parte de la comunidad científica internacional debido a: 1. no haber seguido estrictamente la normativa vigente sobre ensayos clínicos con medicamentos dedicados al ser humano y 2. no haber podido demostrar, a causa del diseño cuasi-experimental utilizado, que la retención en tratamiento, la mejora conductual de los pacientes, la disminución de las prácticas de riesgo y la interrupción del consumo de heroína ilegal sean debidos, directamente, al efecto de la prescripción sanitariamente controlada de la diacetilmorfina por vía intravenosa, pudiendo también ser atribuidos estos efectos beneficiosos observados a la gran cantidad de recursos asistenciales y sociales que se han brindado a los pacientes que seguían el estudio.

Así, la OMS, en su informe final de evaluación del estudio suizo⁵⁴, recomienda cautela en la programación de nuevos estudios con heroína aconsejando mejorar siempre antes los PMM ya existentes. Si finalmente se decide iniciar un nuevo proyecto de investigación con diacetilmorfina, advierte que deberá seguirse el método científico-experimental y adecuarse estrictamente a las normativas actuales sobre ensayos clínicos controlados.

Algunas de las críticas del informe de la OMS al proyecto suizo y de las consiguientes recomendaciones para la realización de nuevos estudios clínicos con heroína, se basan en la aceptación generalizada de los ensayos clínicos aleatorizados como *gold standard*. No obstante, cabe recordar las limitaciones de dichos estudios en términos de generalizabilidad o validez externa, es decir, de aplicabilidad al mundo clínico-asistencial real⁵⁵⁻⁵⁷.

Dificultades para la realización de los programas de mantenimiento con heroína

Aunque son muy numerosas las razones que vienen siendo esgrimidas para dificultar la investigación clínica con heroína, pueden concretarse en dos líneas argumentales:

La primera reside en la estigmatización que sufre dicha sustancia en el presente marco sociohistórico, debido a ser considerada, por una gran parte de la opinión pública, como el psicotropeo ilegal con mayor virulencia adictiva, aceptándose, a nivel de representación social, que cualquier contacto con la heroína daña al ser humano.

Dos grandes grupos de factores, no mutuamente excluyentes sino estrechamente vinculados, pueden ser aducidos para intentar acotar el por qué de esta estigmatización: 1. Un factor determinante, como afirma Mino⁵⁸, es el hecho de que las conductas adictivas y su abordaje muestran que una gran parte de nuestro irracional colectivo se ha refugiado en este ámbito. No es ajena a la configuración de dicho irracional colectivo la globalización de la 'guerra contra la droga'⁵⁹, es decir, la preponderancia a nivel mundial del régimen prohibicionista –y su correlato abstencionista en el ámbito de la intervención– promovido internacionalmente por los EE. UU. desde principios del siglo XX. 2. Otro factor igualmente importante es, según Friedman⁶⁰, la posibilidad de que las políticas contrarias a la reducción de daños sean mantenidas porque benefician a las necesidades funcionales del actual régimen socioeconómico. El elemento principal de la argumentación de Friedman⁶⁰ es la constatación de que las políticas que mantienen o, incluso, incrementan los daños relacionados con el consumo de drogas, posibilitan focalizar la atención en los usuarios de drogas –distrayendo así la atención de los problemas estructurales y de las políticas que agravan las dificultades a las que la mayoría de la población se enfrenta–, hecho que permite dividir vecindarios y comunidades con el doble objetivo de disminuir su oposición y resistencia a determinadas políticas socioeconómicas y, a la vez, reforzar ideologías punitivas e individualistas.

La segunda línea argumental sostiene que la diacetilmorfina, como sustancia activa, está muy poco investigada desde un punto de vista farmacológico, debido a haber estado siempre clasificada en la Lista 1 de Naciones Unidas de sustancias controladas, lo cual ha dificultado enormemente su estudio científico. Por otra parte, las experiencias británicas dejaron de presentar resultados evaluables hace más de 20 años, y los que se obtuvieron son poco valorables en el momento actual debido a las limitaciones metodológicas con que se realizaron los estudios^{20-22,61}.

La diacetilmorfina sería, pues, un potente psicotrópico que se pretende introducir en terapéutica de forma anómala, sin haber pasado antes por los exhaustivos estudios preclínicos y clínicos que se exigen a cualquier medicamento que quiera ser introducido en la farmacopea occidental. Existen pocos estudios sobre la farmacocinética y farmacodinámica de la diacetilmorfina y la mayoría de los publicados son antiguos o han sido realizados con una metodología muy desigual^{30,62}. Este hecho provoca, como es natural, una gran cantidad de problemas científicos y éticos que serán de difícil resolución si no se adopta

la decisión de seguir la normativa actual sobre el registro farmacéutico de nuevos medicamentos y se realizan los estudios básicos pertinentes seguidos por los ensayos clínicos necesarios para comparar la eficacia del mantenimiento con heroína respecto del mantenimiento con metadona. Ello implica retrasar varios años, o *sine die*, el inicio de los estudios clínicos.

Justificación de los programas de mantenimiento con heroína

La necesidad de los programas de mantenimiento con heroína podría ser argumentada desde, al menos, tres escenarios o marcos de referencia bien diferenciados⁶³. El primero considera el mantenimiento con heroína una alternativa o modalidad de tratamiento, es decir, un auténtico abordaje psicofarmacológico de la dependencia de opiáceos en un contexto sanitario. El segundo se refiere a un sistema de registro o certificación mediante el cual personas dependientes de heroína, que cumplen unos determinados criterios, son autorizadas a disponer y consumir de forma estrictamente controlada dicha sustancia. El tercero consiste en la despenalización de la heroína. Nuestra argumentación se situará en el primero de los escenarios citados.

Contrastada la limitada efectividad de los PMM para responder a las necesidades de un determinado grupo de dependientes de heroína¹⁵⁻¹⁹, surge el imperativo clínico-ético de hallar nuevas alternativas terapéuticas para estos pacientes. La elección de la diacetilmorfina como sustancia opiácea susceptible de ser incluida en los programas de mantenimiento, se basa en unos argumentos científicos totalmente consistentes con la búsqueda de dichas alternativas terapéuticas:

1. La diacetilmorfina, en sus múltiples formas de presentación ilegal, es el opiáceo más buscado por el paciente dependiente de opiáceos. Aceptando la validez de la hipótesis de la automedicación⁶⁴ para un determinado número de usuarios de heroína que, por ensayo-error, buscarían las sustancias psicoactivas eficaces para sus dolencias, es totalmente razonable formular la hipótesis de trabajo de que la diacetilmorfina podría ser el opiáceo de elección en el tratamiento de cuadros de dependencia resistentes a los tratamientos de mantenimiento actuales.
- 2.-Los programas de mantenimiento con morfina inyectable⁶⁵ o metadona por vía intravenosa⁵³ no han obtenido los resultados esperados en el trata-

miento de los pacientes que no se han beneficiado de los abordajes terapéuticos convencionales, lo cual indica que no es solamente la vía inyectable sino, también, la sustancia administrada la que influye directamente en la retención de los pacientes en los programas de mantenimiento.

3. La elección de la metadona como opiáceo para programas con sustitutivos fue efectuada por Dole y Nyswander⁷ no por su idoneidad en el tratamiento de los pacientes heroínómanos sino por sus propiedades farmacocinéticas que permitían su uso por vía oral sin generar excesiva euforia. Pocos pacientes, sin embargo, se encuentran totalmente confortables con esta sustancia. Normalmente, ello ha sido atribuido a las características del proceso adictivo y a la idiosincrasia personal de los usuarios de heroína. Sin embargo, un número creciente de datos procedentes tanto de la investigación básica como clínica, permiten afirmar que los diferentes opiáceos, entre ellos la metadona y la heroína, presentan efectos diversos en las personas que los consumen, dependiendo de procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos variables para cada sustancia y para cada sujeto. Así, se han descrito interacciones medicamentosas de la metadona a través del Citocromo P450⁶⁶⁻⁶⁹, posibilidad de aparición de anticuerpos antimetadona en pacientes VIH positivos que imposibilitan el acoplamiento de esta sustancia a los receptores opioides a pesar de presentar niveles plasmáticos adecuados⁷⁰, diferencias en los procesos farmacodinámicos entre la metadona y los derivados mórficos con internalización y desensibilización de receptores opioides por parte de la metadona^{71,72} y efecto sobre las MAP quinasas y la inducción de la transcripción de genes por parte de los derivados mórficos⁷³, etc. Por todo ello, se puede sugerir que si existen diferencias substanciales entre los mecanismos de acción de la heroína y la metadona, también podrían existir grupos bien diferenciados de pacientes que pudieran beneficiarse de una u otra sustancia, lo cual determinaría la necesidad de diferentes tipos de programas de mantenimiento.

En base a lo anteriormente expuesto, puede ser considerado científica y clínicamente válido formular la hipótesis de trabajo de que la propia heroína podría ser una sustancia mejor aceptada, mejor tolerada y más efectiva en el tratamiento de mantenimiento del grupo de pacientes que no se benefician de los PMM. Es por ello que, en el momento presente, hallar respuestas científicamente fundadas, ya sean

a favor o en contra, de la conversión de la heroína en un medicamento disponible para el tratamiento de la dependencia de opiáceos es una necesidad inaplazable.

Sin embargo, para ello será preciso seguir siempre los protocolos de investigación que actualmente están aceptados por la comunidad científica internacional y por la legislación vigente para la introducción de una sustancia psicótropa en terapéutica.

Conclusiones

Los programas experimentales de mantenimiento con heroína no deben ser descartados a priori por decisiones basadas en prejuicios, sino diseñados e implementados de forma que permitan su evaluación y la posterior obtención de conclusiones sustantivas respecto a su eficacia y efectividad. Aunque la solidez, todavía incipiente debido al reducido número de estudios clínicos realizados y a las limitaciones metodológicas de muchos de ellos, de la evidencia empírica acumulada hasta la actualidad (*British System* y proyecto suizo, esencialmente) no justifica la generalización automática de dicho abordaje terapéutico, la realización de nuevos estudios, preclínicos y clínicos, es una necesidad inaplazable.

Los análisis de los principios, valores e, incluso, conflictos éticos ligados a los programas experimentales de mantenimiento con heroína no deben bloquear la investigación de dichos programas ni su posterior implementación en aquellos casos que se consideren sociosanitariamente indicados. Debe progresarse simultáneamente por ambas vías, investigación e implementación clínicas por una parte y deliberación ética por otra, manteniendo un estrecho contacto y un diálogo constante entre ambas^{74,75}.

Aquellos que proponen seguir presionando por caminos fuera de la normativa europea actual para registro de nuevos medicamentos están dificultando la futura introducción de dichos programas, dada la imposibilidad de que la legislación vigente autorice el uso clínico de un psicótropo sin los debidos estudios de seguridad y eficacia.

Asimismo, aquellos que, por un exceso de escrupulosidad y formalismo ético, se oponen a la implementación de estos estudios, impiden hallar respuestas científicas, ya sean a favor o en contra, en relación a la conversión de este psicótropo en un medicamento para uso terapéutico en la dependencia de opiáceos.

Bibliografía

- Marsden J, Gossop M, Farrell M, Strang J. Opioid substitution: Critical issues and future directions. *J Drug Issues* 1998;28:243-64.
- Ward J, Mattick RP, Hall W (eds.) *Methadone maintenance treatment and other opioid replacement therapies*. Amsterdam: Harwood Academic, 1998.
- Strain EC, Stitzer ML (eds.) *Methadone treatment for opioid dependence*. Baltimore, MD: Johns Hopkins University Press, 1999.
- Casas M. Prólogo. En: Casas M, Gutiérrez M, San L (eds.) *Avances en drogodependencias: Tratamientos farmacológicos*. Barcelona: Ediciones en Neurociencias, 1995:v-x.
- Marlatt GA (ed.) *Harm reduction: Pragmatic strategies for managing high-risk behaviors*. New York: Guilford Press, 1998.
- Trujols J, Salazar JI, Salazar I. Los usuarios de drogas como ciudadanos: Los programas de reducción de daños. En Becoña E, Rodríguez A, Salazar I (eds.) *Drogodependencias V. Avances*. Santiago de Compostela: Universidade de Santiago de Compostela, 1999:343-78.
- Dole VP, Nyswander ME. A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction: A clinical trial with methadone hydrochloride. *JAMA* 1965;193:80-4.
- Drucker E, Lurie P, Wodak A, Alcabes P. Measuring harm reduction: The effects of needle and syringe exchange programs and methadone maintenance on the ecology of HIV. *AIDS* 1998;12(Suppl A):217-30.
- Marsch LA. The efficacy of methadone maintenance interventions in reducing illicit opiate use, HIV risk behavior and criminality: A meta-analysis. *Addiction* 1998;93:515-32.
- Gibson DR, Flynn NM, McCarthy JJ. Effectiveness of methadone treatment in reducing HIV risk behavior and HIV seroconversion among injecting drug users. *AIDS* 1999;13:1807-18.
- Bickel WK, Amass L. Buprenorphine treatment of opioid dependence: A review. *Exp Clin Psychopharmacol* 1995;3:477-89.
- Fudala PJ. LAAM: Perspectivas de su utilidad clínica en el tratamiento de la dependencia de opiáceos. En: Casas M, Gutiérrez M, San L (eds.) *Avances en drogodependencias: Tratamientos farmacológicos*. Barcelona: Ediciones en Neurociencias, 1995:59-70.
- Jones HE, Strain EC, Bigelow GE, Walsh SL, Stitzer ML, Eissenberg T, et al. Induction with levomethadyl acetate: Safety and efficacy. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:729-36.
- Pérez de los Cobos J, Martín S, Etcheberrigaray A, Trujols J, Batlle F, Tejero A, et al. A controlled trial of daily versus thrice-weekly buprenorphine administration for the treatment of opioid dependence. *Drug Alcohol Depend* en prensa.
- Belding MA, McLellan AT, Zanis DA, Incmikoski R. Characterizing "nonresponsive" methadone patients. *J Subst Abuse Treat* 1998;15:485-92.
- Mino A, Page D, Dumont P, Broers B. Treatment failure and methadone dose in a public methadone maintenance treatment programme in Geneva. *Drug Alcohol Depend* 1998;50:233-9.
- Fischer B, Medved W, Gliksman L, Rehm J. Illicit opiates in Toronto: A profile of current users. *Addict Res* 1999;7:377-415.
- Maremmani I, Shinderman M. Alcohol, benzodiazepines and other drugs use in heroin addicts treated with methadone: Polyabuse or undermedication? *Heroin Add & Rel Clin Probl* 1999;1(2):7-13.
- Morral AR, Belding MA, Iguchi MY. Identifying methadone maintenance clients at risk for poor treatment response: Pretreatment and early progress indicators. *Drug Alcohol Depend* 1999;55:25-33.
- Strang J, Gossop M (eds.) *Heroin addiction and drug policy: The British System*. Oxford: Oxford University Press, 1994.
- Strang J, Gossop M. Heroin prescribing in the British System: Historical review. *Eur Addict Res* 1996;2: 185-93.
- Mino A. *Analyse scientifique de la littérature sur la remise contrôlée d'heroïne ou de morphine*. Berne: Office Fédéral de la Santé Publique, 1990.
- Uchtenhagen A, Dobler-Mikola A, Gutzwiller F. La prescription de stupéfiants sous contrôle médical: Fondements, plan de recherche, premières expériences. En: Rihs-Middel M, Clerc J, Stamm R (eds.) *La prescription de stupéfiants sous contrôle médical: Recueil d'études et d'expériences*. Genève: Éditions Médecine et Hygiène, 1995:17-32.
- van den Brink W, Hendriks VM, van Ree JM. Medical co-prescription of heroin to chronic, treatment-resistant methadone patients in the Netherlands. *J Drug Issues* 1999;29:587-608.
- Krausz M. Prospects for a heroin trial in Germany. Trabajo presentado a las Jornadas Internacionales 'Heroína y Nuevas Tendencias con Agonistas Opiáceos'. Granada, 23-24 febrero 2000.
- Bammer G. Should the controlled provision of heroin be a treatment option? Australian feasibility considerations. *Addiction* 1993;88:467-75.
- Bammer G, Douglas B, Moore M, Chappell D. A heroin trial for the Australian Capital Territory? An overview of feasibility research. En: Heather N, Wodak A, Nadelmann E, O'Hare P (eds.) *Psychoactive drugs and harm reduction: From faith to science*. London: Whurr, 1993:137-50.
- Fischer B, Rehm J. The case for a heroin substitution treatment trial in Canada. *Can J Public Health* 1997; 88:367-70.

29. Fischer B. Opiate addiction treatment, research and policy in Canada: Past, present and future issues. Trabajo presentado al Simposium Internacional 'Heroin-assisted Treatment for Dependent Drug Users: State of the Art and New Research Perspectives. Discussion of Scientific Findings and Political Implications'. Berne, 10-12 marzo 1999.
30. Casas M, Trujols J, Pérez de los Cobos JC, Battle F, Colom J, equipo NETSO. Estudio de la eficacia de la diacetilmorfina oral en el mantenimiento de pacientes dependientes de heroína que hayan fracasado en programas de metadona [Protocolo de ensayo clínico]. Barcelona: Organ Tècnic de Drogodependències del Departament de Sanitat i Seguretat Social de la Generalitat de Catalunya [Documento no publicado], 1999.
31. Zunzunegui MV, equipo PEPSA. ¿Es la prescripción médica de la heroína una opción de tratamiento para la adicción a la heroína? *Med Clin (Barc)* 1999;113: 219-21.
32. Colom J. Estudio de la eficacia de la diacetilmorfina oral en el mantenimiento de pacientes dependientes de heroína que hayan fracasado en programas de metadona. Trabajo presentado a las Jornadas Internacionales 'Heroína y Nuevas Tendencias con Agonistas Opiáceos'. Granada, 23-24 febrero 2000.
33. Rodríguez-López JM. Programa experimental de prescripción de estupefacientes en Andalucía. Trabajo presentado a las Jornadas Internacionales 'Heroína y Nuevas Tendencias con Agonistas Opiáceos'. Granada, 23-24 febrero 2000.
34. Drucker E, Vlahov D. Controlled clinical evaluation of diacetyl morphine for treatment of intractable opiate dependence. *Lancet* 1999;353:1543-4.
35. Hartnoll RL, Mitcheson MC, Battersby A, Brown G, Ellis M, Fleming P, et al. Evaluation of heroin maintenance in controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:877-84.
36. Perneger TV, Giner F, del Río M, Mino A. Randomised trial of heroin maintenance programme for addicts who fail in conventional drug treatments. *BMJ* 1998;317: 13-8.
37. Bammer G. Étude australienne de faisabilité d'une mise à disposition contrôlée d'héroïne. En: Rihs-Middel M, Clerc J, Stamm R (eds.) *La prescription de stupéfiants sous contrôle médical: Recueil d'études et d'expériences*. Genève: Éditions Médecine et Hygiène, 1995:149-59.
38. Bammer G. The 'heroin trial', abstinence and community expectations. *Drug Alcohol Rev* 1995;14:357-8.
39. Bammer G. The ACT heroin trial: Intellectual, practical and political challenges. *Drug Alcohol Rev* 1997;16: 287-96.
40. Bammer G, Dance P, Stevens A, Mugford S, Ostini R, Crawford D. Attitudes to a proposal for controlled availability of heroin in Australia: Is it time for a trial? *Addict Res* 1996;4:45-55.
41. Bammer G, Stevens A, Dance P, Ostini R, Crawford DA. Controlled heroin availability in Australia? How and to what end? *Int J Addict* 1995;30:991-1007.
42. Hartland N, McDonald D, Dance P, Bammer G. Australian reports into drug use and the possibility of heroin maintenance. *Drug Alcohol Rev* 1992; 11:175-182.
43. Ostini R, Bammer G, Dance PR, Goodin RE. The ethics of experimental heroin maintenance. *J Med Ethics* 1993;19:175-82.
44. Wodak A. Public health and politics: The demise of the ACT heroin trial. *Med J Aust* 1997;167:348-9.
45. Wodak A. Prescribing heroin: Nothing to fear but fear itself? *Med J Aust* 1998;168:590-1.
46. Stimson GV, Ogborne AC. A survey of a representative sample of addicts prescribed heroin at London. *Bull Narc* 1970;22:13-22.
47. McCusker C, Davies M. Prescribing drug of choice to illicit heroin users: The experience of a U.K. community drug team. *J Subst Abuse Treat* 1996;13:521-31.
48. Metrebian N, Shanahan W, Wells B, Stimson GV. Feasibility of prescribing injectable heroin and methadone to opiate-dependent drug users: Associated health gains and harm reductions. *Med J Aust* 1998; 168:596-600.
49. Killias M, Rabasa J. Less crime in the cities through heroin prescription? Preliminary results from the evaluation of the Swiss heroin prescription projects. *Howard J* 1997;36:424-9.
50. Uchtenhagen A. *Programme for a medical prescription of narcotics: Final Report of the research representatives. Summary of the synthesis report*. Zurich: Institute for Social and Preventive Medicine, University of Zurich, 1997.
51. Uchtenhagen A, Gutzwiller F, Dobler-Mikola A, Steffen T. Programme for a medical prescription of narcotics: A synthesis of results. *Eur Addict Res* 1997;3:160-3.
52. Killias M, Rabasa J. Does heroin prescription reduce crime? Results from the evaluation of the Swiss heroin prescription projects. *Stud Crime Crime Prev* 1998;7:127-33.
53. Uchtenhagen A, Dobler-Mikola A, Steffen T, Gutzwiller F, Blättler R, Pfeifer S. *Prescription of narcotics for heroin addicts: Main results of the Swiss national cohort study*. Basel: Karger, 1999.
54. Ali R, Auriacombe M, Casas M, Cottler L, Farrell M, Kleiber D, et al. (1999). *Report of the external panel on the evaluation of the Swiss scientific studies of medically prescribed narcotics to drug addicts*. Genève: World Health Organization.
55. Black N. Why we need observational studies to evaluate the effectiveness of health care. *BMJ* 1996;312: 1215-8.
56. Blacker CVR, Mortimore C. Randomized controlled trials and naturalistic data: Time for a change? *Human Psychopharmacol* 1996;11:353-63.

57. Trujols J, Guàrdia J, Casas M. Diseños experimentales alternativos: Aportaciones a los estudios clínicos de eficacia de la diacetilmorfina en la dependencia de opioides. Trabajo presentado a las Jornadas Internacionales 'Heroína y Nuevas Tendencias con Agonistas Opiáceos'. Granada, 23-24 febrero 2000.
58. Mino A. Quelques considérations personnelles. En: Rihs-Middel M, Clerc J, Stamm R (eds.) *La prescription de stupéfiants sous contrôle médical: Recueil d'études et d'expériences*. Genève: Éditions Médecine et Hygiène, 1995:41-6.
59. Nadelmann E, McNeely J, Drucker E. International perspectives. En: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG (eds.) *Substance abuse: A comprehensive textbook* (3rd ed.). Baltimore, MD: Williams and Wilkins, 1997:22-39.
60. Friedman SR. The political economy of drug-user scapegoating and the philosophy and politics of resistance. *Drug-Educ Prev Polic* 1998;5:15-32.
61. Metrebian N, Shanahan W, Stimson GV. Heroin prescribing in the United Kingdom: An overview. *Eur Addict Res* 1996;2:194-200.
62. Bammer G. Provision of diamorphine (heroin) by prescription for drug dependency: Issues and recommendations. *CNS Drugs* 1999;11:253-62.
63. Hartnoll R. Heroin maintenance and AIDS prevention: Going the whole way? *Int J Drug Policy* 1993;4:36-41.
64. Khantzian EJ. *Treating addiction as a human process*. Northvale, NJ: Jason Aronson, 1999.
65. Derks JTM. La distribution de morphine injectable à Amsterdam: Évaluation. En: Rihs-Middel M, Clerc J, Stamm R (eds.) *La prescription de stupéfiants sous contrôle médical: Recueil d'études et d'expériences*. Genève: Éditions Médecine et Hygiène, 1995:168-79.
66. Moody DE, Alburges ME, Parker RJ, Collins JM, Strong JM. The involvement of cytochrome P450 3A4 in the N-demethylation of L-"-acetylmethadol (LAAM), norLAAM, and methadone. *Drug Metab Dispos* 1997; 25:1347-53.
67. Iribarne C, Berthou F, Carlhant D, Dreano Y, Picart D, Lohezic F, et al. Inhibition of methadone and buprenorphine N-dealkylations by three HIV-1 protease inhibitors. *Drug Metab Dispos* 1998;26:257-60.
68. Eap CB, Déglon JJ, Baumann P. Pharmacokinetics and pharmacogenetics of methadone: Clinical relevance. *Heroin Add & Rel Clin Probl* 1999;1(1):19-34.
69. Moreno MR, Rojas O, Gibert-Rahola J, Micó JA. Interacciones medicamentosas de metadona con psicofármacos. *Actas Esp Psiquiatr* 1999;27:103-10.
70. Gamaleya N, Dmitrieva I, Borg S, Ericsson N. Induction of antibodies to methadone during methadone maintenance treatment of heroin addicts and its possible clinical implications. *Eur J Pharmacol* 1999; 369:357-64.
71. Roth BL, Willins DL. What's all the RAVE about receptor internalization? *Neuron* 1999;23:629-31.
72. Whistler JL, Chuang H, Chu P, Jan LY, von Zastrow M. Functional dissociation of : opioid receptor signaling and endocytosis: Implications for the biology of opiate tolerance and addiction. *Neuron* 1999;23:737-46.
73. Self DW, Nestler EJ. Relapse to drug-seeking: Neural and molecular mechanisms. *Drug Alcohol Depend* 1998;51:49-60.
74. Fundación de Ciencias de la Salud. *Las drogas a debate: Ética y programas de sustitución*. Madrid: Ediciones Doce Calles, 1999.
75. Trujols J, Battle F, Tejero A, Casas M. Programas experimentales de mantenimiento con heroína: Reflexiones y límites de los aspectos bioéticos. Trabajo presentado a las Jornadas Internacionales 'Heroína y Nuevas Tendencias con Agonistas Opiáceos'. Granada, 23-24 febrero 2000.