

## PERSPECTIVAS DE INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA EN UN PROGRAMA DE MANTENIMIENTO CON OPIOIDES.

Antonio Hevia\* y M<sup>a</sup> Victoria Zunzunegui\*\*

El artículo intenta poner de relieve la problemática de la persona dependiente de los opiáceos por vía parenteral, y especialmente la del paciente que fracasa en los intentos de desintoxicación y en los tratamientos de mantenimiento sustitutivo con metadona. En el mismo se hace una breve descripción de las principales características farmacológicas de los opiáceos y se comentan las diversas experiencias llevadas a cabo en países de nuestro entorno para clarificar el posible papel de la heroína en el marco de las alternativas de tratamiento para este tipo de enfermos. Aunque los datos disponibles indican un probable efecto beneficioso de la prescripción médica controlada de heroína en estas situaciones, las investigaciones deben continuar para determinar la oportunidad y momento de su empleo terapéutico y confirmar su efectividad en diferentes medios sociales y culturales.

This article deals with the problems of intravenous opiate addiction and particularly with the situation of the drug dependent person who fails in detoxification and in methadone maintenance programs. We start with a brief introduction to the main pharmacologic properties of opiates. A review of recent experiences to increase our knowledge on heroin as a therapeutic alternative in the treatment of opiate dependence. Even though available data provide evidence for a beneficial effect of heroin prescribed by a physician under controlled conditions, more research should be conducted to assess the opportunity and the timing of its therapeutic use and to compare its efficacy under different social and cultural environments.

### **A**spectos farmacotxicológicos de los agonistas puros de receptores opiáceos.

Comenzaremos este trabajo realizando una breve descripción de las principales características farmacológicas de este grupo de fármacos. Así, de este modo, podremos entender mejor los conceptos, detalles y las bases para la discusión del problema que planteamos. En la segunda parte presentaremos una breve revisión bibliográfica sobre las experiencias en el uso terapéutico de la heroína y concluiremos con una discusión sobre la necesidad de este tipo de investigaciones en España.

Los opiáceos constituyen un grupo de fármacos derivados del opio que se caracterizan por poseer una afinidad selectiva por los denomi-

nados receptores para opiáceos que se localizan en el Sistema Nervioso Central. La activación de estos receptores, de los que existen diversos subtipos, por la acción de los fármacos opiáceos produce una analgesia de elevada intensidad, así como diversos efectos subjetivos que tienden a favorecer la implantación de una conducta de autoadministración que se denomina farmacodependencia.

### **Morfina.**

Esta sustancia es el patrón de referencia para los denominados agonistas puros del receptor mu, cuya activación media fundamentalmente acciones tales como: inhibición del dolor o analgesia, euforia, sedación, miosis, depresión respiratoria, reducción de la motilidad gastrointestinal, farmacodependencia, depen-

dencia física y tolerancia. Dentro de este grupo de fármacos también incluiremos a la heroína, metadona y petidina. Esencialmente estos agonistas puros comparten las mismas acciones farmacológicas, las de índole terapéutica y las de carácter tóxico, aunque se diferencian en las características farmacocinéticas y en algunos efectos diferenciales específicos.

Actualmente disponemos de múltiples compuestos que tienen propiedades farmacológicas semejantes a la morfina, pero no se ha demostrado que ninguno sea clínicamente superior para aliviar el dolor. Cuando se administra morfina de forma terapéutica a los pacientes con dolor, éstos manifiestan que el dolor es menos intenso, les molesta menos o ha desaparecido por completo; en ocasiones los pacientes presentan somnolencia y además del alivio del dolor algunos enfermos experimentan euforia.

La utilización por vía oral de la morfina está indicada fundamentalmente en el dolor crónico, ya que aunque la absorción por esta vía es buena la biodisponibilidad es baja y variable debido al intenso fenómeno de primer paso hepático. Por estas razones, en el dolor agudo o cuando se pretende conseguir una analgesia rápida se debe recurrir a la vía parenteral. Este fármaco, la morfina, se distribuye con rapidez por todo el organismo, pero el carácter hidrófilo de su molécula hace que atraviese con dificultad, aunque suficientemente, la barrera hematoencefálica.

En España la morfina se utiliza para el tratamiento del dolor y por tanto los aspectos de farmacodependencia de éste fármaco son limitados e íntimamente relacionados con la práctica clínica por lo cual no serán objeto de esta discusión.

### **Metadona.**

Es un derivado opioide y como la morfina es agonista puro del receptor mu compartiendo

todas sus propiedades farmacológicas. Habitualmente se utiliza por vía oral, ya que la absorción es buena y rápida, aunque variable y su biodisponibilidad elevada.

En administración única la semivida biológica es de unas 18 horas, pero la duración de la analgesia es sólo de 4 a 6 horas; en cambio con la administración prolongada la semivida aumenta hasta las 47 horas. La disparidad entre la duración de la analgesia y semivida hace que exista peligro de acumulación y toxicidad. En tratamientos crónicos la metadona se fija ampliamente a los tejidos donde se acumula como reservorio y desde donde se redistribuye a plasma y tejidos, de ahí que en tratamientos de larga duración la semivida biológica se prolongue y la frecuencia de administración deba ser menor. Además la administración continuada da lugar a una tendencia a manifestar efectos persistentes, pudiéndose identificar efectos mióticos y depresores de la respiración durante más de 24 horas después de una sola dosis y al repetirse la administración se observa sedación notable en muchos pacientes.

Los efectos indeseables, toxicidad y trastornos que alteran la sensibilidad, lo mismo que el tratamiento en caso de intoxicación aguda, son semejantes a los descritos en el caso de la morfina.

La metadona es un fármaco aprobado en nuestro entorno para la terapéutica del dolor y para los tratamientos de mantenimiento en drogadictos a opiáceos que se siguen en las diversas clínicas de atención a drogodependientes.

### **Heroína.**

Es un derivado diacetilado de la morfina que por su alta liposolubilidad atraviesa fácilmente la barrera hematoencefálica y una vez en el cerebro es desacetilado a morfina que es su forma activa. Debido a esta liposolubilidad llega antes al cerebro que la morfina, alcanzando allí mayores concentraciones y quizás

por ello ejerza una intensa acción euforizante. Estos aspectos pueden ser expresados en términos más coloquiales o sencillos: *La diferencia de la heroína con respecto a la morfina es que la primera es un derivado muy sencillo de la morfina que se obtiene tras añadirle dos grupos o radicales químicos (acetilos). La heroína penetra en el cerebro antes que la morfina porque los radicales químicos añadidos aumentan la capacidad de la sustancia para disolverse en los lípidos cerebrales, de ahí que se logre un efecto más rápido, un flash, un arrebató de euforia tras la inyección de la heroína.* No obstante, cuando la heroína se emplea por una vía distinta de la intravenosa estas características diferenciales cambian y los efectos de la heroína se parecen a los de otros agonistas puros. Por ejemplo un individuo experimentado no distinguiría claramente entre morfina y heroína inyectadas por vía subcutánea<sup>1</sup>.

En el organismo la heroína se convierte en monoacetilmorfina, morfina y morfina-6-glucuronido, que serían los auténticos compuestos activos. Después de su administración intravenosa los efectos comienzan antes de un minuto, produciendo una euforia intensa que puede durar desde 45 segundos hasta varios minutos. Los adictos pueden describir una breve sensación placentera, similar a un orgasmo, que es seguida de un período más o menos prolongado de euforia; ésta va seguida de una fase de sedación y a veces de intranquilidad, que puede tener una duración de hasta una hora. Los efectos euforizantes se dispararán totalmente en un periodo de tiempo entre tres y cinco horas dependiendo de la dosis administrada. La administración repetida crea tolerancia a estos efectos, lo que obliga a aumentar las dosis para alcanzar los mismos efectos iniciales. La dosis no aumentará indefinidamente como se pensaba antes; datos recientes indican que sólo se incrementará hasta una dosis de saturación que se sitúa alrededor de los 450 mg. Con el tiempo, los

intervalos entre las distintas administraciones cursan con unos síntomas de abstinencia cada vez más intensos, por lo que la conducta de autoadministración se dirige también a paliar el malestar de la abstinencia<sup>2</sup>.

La adición a heroína o a otros opioides de acción breve produce trastornos conductuales y puede volverse incompatible con la vida productiva. Con el tiempo el consumidor típico no supervisado pierde el control y sus familiares y colaboradores observan que experimenta cambios conductuales.

Con respecto a las reacciones adversas al ser la heroína un profármaco que en el organismo se transforma en morfina, el perfil toxicológico que presentará en tratamientos continuados es superponible al de los agonistas puros opiáceos.

En la mayoría de los países del marco europeo la utilización terapéutica de la heroína no está autorizada. El fármaco está disponible en la farmacopea británica para la terapéutica del dolor y la asistencia al moribundo. En el presente año, en nuestro país, la Dirección General de Farmacia y Productos Sanitarios procedió a: *Autorizar la calificación de producto en fase de investigación clínica al clorhidrato monohidratado de heroína, en la indicación A Tratamiento de mantenimiento vía intravenosa, de heroinómanos que han fracasado en tratamientos actualmente disponibles.*

### **Posibilidades de tratamiento en pacientes adictos a opiáceos.**

#### **Experiencias británicas y suizas.**

Hace más de dos décadas que se postula que la administración de la heroína prescrita y controlada en el ámbito sanitario, puede aportar mejores resultados que los obtenidos con los tratamientos de mantenimiento con metadona oral en el grupo de usuarios de opiáceos donde fracasa ésta última opción terapéutica. Esta propuesta se basa en que el manteni-

miento con heroína aportaría beneficios en aquellos individuos que no mejoran con las terapias disponibles (deshabitación, apoyo psicoterapéutico, metadona etc.), disminuyendo los problemas de salud y sociales asociados al consumo de drogas ilegales y ayudando a controlar la transmisión del VIH y las hepatitis B y C de la comunidad de heroinómanos a la población sexualmente activa. Por ello hay necesidad de buscar nuevos tratamientos para estos pacientes y en este sentido los avances científicos deberían producir un impulso para la reflexión jurídica y filosófica de forma que puedan ser incorporados a la sociedad de forma beneficiosa.

Sobre la base de estas consideraciones en diversos países se han realizado distintos intentos por encontrar otras alternativas para la terapéutica de sustitución o mantenimiento. Para ello se han venido realizando diversos estudios clínicos ensayando heroína como tratamiento experimental.

En el Reino Unido, como hemos comentado anteriormente, la heroína está disponible para uso médico y en el periodo anterior al *Dangerous Drugs Act* (1967), el mantenimiento con heroína prescrita como fármaco era la forma aceptada de tratamiento para aquellos heroinómanos que no deseaban o no podían alcanzar la abstinencia. Con posterioridad a esta fecha, el tratamiento con metadona oral reemplazó a las prescripciones de heroína; sin embargo en los últimos años se advierte un retorno al denominado "Sistema Británico" de prescripción de dosis de heroína de mantenimiento en forma inyectable, ya que la experiencia acumulada indicaba que era el modo más eficaz de preservar a algunos usuarios de los riesgos que supone la inyección de sustancias ilegales<sup>3</sup>. Cabe reseñar que en Gran Bretaña sólo se ha llevado a cabo una investigación con asignación aleatoria para esclarecer estos aspectos, un ensayo clínico realizado por Hartnoll y cols. en 1.980. Los hallazgos del mismo indicaban la factibilidad y seguridad de la prescripción de la heroína inyectada

pero no confirmaron de forma concluyente las ventajas de la heroína inyectada sobre la metadona oral. Esta falta de supremacía de la heroína sobre la metadona podría ser debida al uso de dosis bajas de heroína en el estudio al no hallarse todavía establecidas las bioequivalencias entre ambas sustancias<sup>4</sup>. Los estudios de bioequivalencias se llevaron a cabo 14 años más tarde en el marco de las experiencias suizas que revisaremos a continuación<sup>5</sup>.

Los programas suizo-alemanes que comenzaron en 1.994 indicaron que es posible la prescripción controlada de heroína, pero no se realizaban estudios de eficacia comparadas con otras formas de tratamiento de las toxicodependencias. En este orden de cosas, Uchtenhagen y cols. pusieron en marcha en Suiza una experiencia de tratamiento con opiáceos. Esencialmente se estudiaron dos grupos: heroína inyectada y metadona oral. La intervención más que comparar la efectividad de las sustancias, estudiaba la eficacia de un tratamiento que incluye la administración de un fármaco y una intervención psicosocial. Los resultados obtenidos indicaban que la dispensación controlada de heroína es posible y no va seguida de acontecimientos adversos graves<sup>5</sup>. Dadas estas circunstancias parecía indicada la distribución aleatoria de los posibles tratamientos: metadona, desintoxicación, prescripción de heroína, etc., y para ello se llevó a cabo el ensayo clínico controlado con asignación aleatoria del Programa Experimental de Prescripción de Estupefacientes (PEPS)<sup>6</sup>. Esta experiencia fue puesta en marcha por Mino y su equipo en la ciudad de Ginebra. Los criterios de inclusión en el estudio definirían la posible orientación terapéutica de la heroína intravenosa: adicto que consume la sustancia vía i.v., que ha fracasado en dos experiencias terapéuticas anteriores y que se encuentra en una degradación somática, psicológica y social. La otra cara de la moneda, los pacientes, manifestaban que querían participar para dejar de vivir escondidos, para no seguir siendo considerados delin-

cuentes, para hallar trabajo o mejorar su vivienda. Además solicitan ayuda psicológica e intencionalidad de desintoxicación progresiva con heroína, no con metadona. La metadona era lo que le habían ofrecido en los programas terapéuticos previos y evidentemente el sistema había fracasado. Los resultados del ensayo están en la línea que comentábamos antes, es decir, que se observan mejoras en la salud física y mental de estos pacientes y en su integración social. Aunque los aspectos metodológicos del estudio están sujetos a discusión y los hallazgos del mismo no infieren la indicación terapéutica de la heroína, se sientan criterios y se abre camino para nuevas investigaciones<sup>6,7</sup>. Actualmente en el Reino Unido y Suiza, la heroína se acepta como una alternativa terapéutica en aquellos pacientes adictos a opiáceos por vía parenteral que han fracasado en otras opciones de tratamiento.

### Otros programas.

Actualmente, en Holanda se lleva a cabo un ensayo clínico donde se evalúan los resultados del mantenimiento con heroína intravenosa frente a un grupo de metadona. Este ensayo tiene lugar en tres ciudades con 1600 usuarios de heroína por vía intravenosa. En Alemania, existe un proyecto similar que está aprobado y financiado para desarrollarlo en 6 ciudades, esperándose el inicio del estudio en el próximo año 2000. Por último, en Estados Unidos y Canadá se ha diseñado un ensayo clínico que ha sido enviado para su aprobación a los comités de ética en investigación clínica de los hospitales correspondientes<sup>8</sup>. El protocolo norteamericano se dirige a la población de dependientes a opiáceos por vía intravenosa que nunca ha recibido tratamiento de mantenimiento con metadona. En estos ensayos clínicos se comparará el mantenimiento con heroína intravenosa frente al mantenimiento con metadona. Se debe resaltar que la heroína es utilizada actualmente como analgésico en los hospitales canadienses pero no en

los hospitales de Estados Unidos.

### Situación en España.

En la Comunidad de Andalucía se planteó un estudio similar al desarrollado en Suiza, el PEPSA (Protocolo Experimental de Prescripción de Estupefacientes en Andalucía), en el mismo se imitaba el modelo suizo tratando de mejorar algunos aspectos metodológicos de éste como por ejemplo la utilización de un grupo control estrictamente definido<sup>6</sup>. En el estudio participa un equipo de investigadores de la Escuela Andaluza de Salud Pública, en el que se integraron profesores e investigadores de diversas universidades andaluzas, y la Consejería de Asuntos Sociales como Promotora de la investigación. En el mismo se plantea una opción terapéutica, la heroína como alternativa en pacientes fracasados o refractarios a otros tratamientos, sobre la que no existen resultados concluyentes y que está necesitada de nuevos estudios que complementen los datos actualmente disponibles<sup>9</sup>. La presentación de dicho proyecto a las Autoridades Sanitarias centrales dio lugar a que con fecha 5.01.99, la heroína obtuviese la calificación como Producto en Fase de Investigación como tratamiento de mantenimiento de heroínómanos que han fracasado en los tratamientos actualmente disponibles. El proyecto PEPSA a pesar de seguir la línea de las investigaciones suizas y de situarse en el marco de los trabajos que se llevan a cabo en otros países, ha sido denegado por los Organismos competentes centrales y el Equipo de Investigación ha planteado el consecuente recurso de reposición. En una editorial de Medicina Clínica reciente, el equipo de investigación de PEPSA justificaba la realización del ensayo e identificaba problemas éticos en la negativa a impedir el avance del conocimiento sobre nuevas terapéuticas para un grupo de pacientes que se encuentran actualmente sin tratamiento<sup>10</sup>.

Además de este intento PEPSA, en otras Comunidades se está trabajando sobre diver-

Los estudios, todos ellos enmarcados en las distintas opciones terapéuticas que se pueden plantear en este tipo de pacientes; sin embargo, aún no tenemos constancia de que se haya presentado un nuevo proyecto a las autoridades centrales que tienen capacidad para decidir sobre esta materia.

### **Problemática de la persona drogodependiente.**

Un número difícil de determinar de personas dependientes de opioides está en situación muy precaria. Unos no tienen contacto con los sistemas de atención al drogodependiente y otros fracasaron con los tratamientos de deshabitación o mantenimiento anteriores. Sus condiciones médico-sociales les definen como enfermos con alto riesgo de enfermedades infecciosas, entre ellas la infección por VIH. Este grupo de pacientes, presenta un historial de amplias actividades delictivas, y desarraigo laboral, social y familiar.

En el ámbito del problema de la drogadicción a opioides existen otros objetivos intermedios a alcanzar antes de la deseada abstinencia. Uno de estos podría ser la supervivencia del paciente dependiente a estas drogas. Para ello los programas que contemplen la posibilidad del tratamiento de mantenimiento mediante la prescripción de opioides como la metadona oral, la morfina retard o la heroína intravenosa, conseguirán mejorar las condiciones de vida de este grupo de sujetos y deberían formar parte de la intervención terapéutica asociada a las prestaciones sanitarias y sociales. La persona drogodependiente que se halle apta para la desintoxicación debe encontrar las instituciones adecuadas para permitirle liberarse de su dependencia y el drogodependiente que no lo está, o aún no está apto para la desintoxicación, debe conseguir los recursos necesarios que permitan su supervivencia<sup>7</sup>. En este sentido los programas de mantenimiento pueden lograr: a) atraer al sistema sanitario a los toxicómanos gravemente afectados en aspectos médico-psico-sociales; b)

disminuir las conductas de riesgo de estos enfermos; c) incrementar su integración en el entorno laboral, social y familiar y d) mejorar su calidad y esperanza de vida. Así el enfermo, el toxicómano, pasa de una situación de delincuencia, de desarraigo de su entorno, a ser tratado como un paciente, a recibir su medicación en un régimen similar al de otros enfermos que acuden al hospital o centros sanitarios por su medicación, como los que padecen infección por VIH. Se siente atendido, comprendido y recibiendo cuidados médicos, lo cual puede repercutir muy favorablemente en su posibilidad de rehabilitación. Por tanto este tipo de intervención en el plano de la Salud Pública reduciría los riesgos asociados al consumo ilícito de drogas y permitiría una conducta positiva del toxicómano, favorable a integrarse de nuevo en la comunidad. Existe un consenso entre las autoridades sanitarias y gubernamentales internacionales, en el sentido de que los tratamientos de la dependencia a opiáceos exigiría en aquellos pacientes en los que no se pueda lograr la desintoxicación, una terapéutica a largo plazo con un sustitutivo opioide. En el momento actual, en nuestro entorno, la intervención aprobada mayoritariamente es la sustitución con un agonista puro como la Metadona en administración oral. Incluso en Estados Unidos se han publicado documentos apoyando estas terapias sustitutivas que han ido siempre objeto de restricciones en ese país<sup>11</sup>. Por desgracia, en esta reciente revisión de la efectividad de los tratamientos de opiáceos en USA no se consideraban los tratamientos de mantenimiento con heroína que han tenido lugar en Suiza desde 1994 y que han sido evaluadas por la OMS como favorables y sin efectos adversos<sup>12</sup>.

### **Perspectivas de utilización terapéutica de la heroína en programas de mantenimiento.**

Han sido publicados múltiples trabajos que indican buenos resultados de los Programas

de Mantenimiento con Metadona (PMM), en estos se detallan muchos de los aspectos deseables en de este tratamiento como sería la disminución de nuevas seropositividades, descenso de la delincuencia, mejoría del entorno socio-familiar, salud física más adecuada, etc. Pero evidentemente aunque esta terapéutica sea adecuada, no está exenta de riesgos, problemas y fracasos. El PMM puede mejorar estas circunstancias pero no todos los adictos pueden recibir este beneficio; muchos continúan usando el consumo callejero al no conseguir éxito con los programas de sustitución con metadona por vía oral. Quizás la causa esté en que su nivel de dependencia hace necesario el flash causado por la inyección intravenosa de heroína. Evidentemente ni la metadona, ni la morfina oral, ni la morfina retard, ni otros agonistas puros, por sus características farmacológicas, van a conseguir de modo rápido, inmediato, esa sensación de sensación de placer u orgasmo que busca el adicto a heroína parenteral y refractario a otras intervenciones. Algunos autores consideran que este tipo de enfermos posiblemente presente una afectación genética adquirida de su sistema endógeno opioide que les haga dependiente de este tipo de administración. En estas circunstancias, la situación controlada de la prescripción de heroína como mantenimiento, hace que la vida del paciente deje de girar alrededor del hecho de encontrar el producto. Adicionalmente en las condiciones de tratamiento descritas, la ansiedad ligada a la búsqueda de la heroína y a la próxima toma disminuye, contribuyendo a estabilizar emocionalmente al enfermo<sup>13</sup>.

En los pacientes donde podría estar indicada la prescripción médica de heroína ya ha fallado no sólo la vía de la desintoxicación y la abstinencia sino que además son refractarios, resistentes, a la terapéutica con metadona oral y es necesario buscar otras alternativas que abran el camino a una mejoría de los mismos y no condenarles al uso de la heroína callejera. Muchas de las consecuencias perniciosas

de la heroína aparecen cuando el uso de la misma se lleva a cabo a través de la utilización callejera. La mortalidad entre los consumidores de heroína callejera es muy alta. Ocurre muerte temprana por la participación en delitos para financiarse el hábito, o por la incertidumbre sobre la dosis, la pureza o incluso por la identidad de lo que compre en la calle. Además deben destacarse las infecciones graves que conlleva el consumo de sustancias no estériles y el uso compartido de jeringuillas y agujas. En este sentido cabe señalar la presencia de abscesos subcutáneos, infecciones pulmonares y endocarditis, infecciones virales como hepatitis y síndrome de inmunodeficiencia adquirida.

Se han descritos muchas reacciones adversas y complicaciones por el uso de la heroína, pero claramente estos efectos indeseables serán mucho menores si este consumo se lleva a cabo de una manera controlada y reglada por la prescripción médica. No olvidemos que la heroína en el organismo se transforma en morfina y presenta el mismo perfil toxicológico de ésta y del resto de los llamados agonistas opiáceos puros.

La heroína puede no ser una alternativa terapéutica de primera elección, pero al menos se la puede señalar como una terapia coadyuvante más en las intervenciones destinadas a la supervivencia y mejoría de la calidad de vida de este tipo de pacientes. Los datos de los trabajos y ensayos realizados son sólo preliminares pero lo que queda claro es que la viabilidad de esta opción de tratamiento está demostrada, que los pacientes toxicómanos mejoran su estado de salud considerablemente y, fundamentalmente que recuperan su derecho a existir en una sociedad de donde se habían excluido. El paciente adicto a heroína parenteral que además ha fracasado en otros intentos terapéuticos se encuentra en una situación de indeterminación clínica y en estas circunstancias debe recibir el tratamiento que maximice sus posibilidades de mantener la vida y de reintegrarse en la sociedad. La *Normativa* no

puede condenarle a la heroína callejera y adulterada que le llevará irremediamente a la muerte.

Las Autoridades Sanitarias tienen el deber de potenciar la investigación destinada a esclarecer el posible papel terapéutico de la heroína en las circunstancias y pacientes descritos con

el objeto de mejorar no sólo las condiciones de vida de estos enfermos sino además con la intención de detener el avance del SIDA, la hepatitis y otras enfermedades inherentes a la drogadicción.

\* Médico especialista en Farmacología Clínica. Profesor y Director del Departamento de Farmacología, Pediatría y Radiología. Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla.

\*\*Epidemióloga. Docente en la Escuela Andaluza de Salud Pública. Investigadora principal en el proyecto PEPSA. Docente en Epidemiología en la Universidad de Montreal.

#### BIBLIOGRAFÍA:

1. Florez J.; Armijo J.A. y Mediavilla A. *Farmacología Humana*. 3ª edic. Masson, 1998.
2. Hardman J.G.; Limbird L.E.; Molinoff, P.B.; Ruddon R.W. y Goodman Gilman, A. Goodman & Gilman. *Las bases farmacológicas de la terapéutica*. 9ª ed. McGraw-Hill Interamericana. México, 1998
3. Strang J.; Gossop M. Heroin prescribing in the British System: a historical review. *Eur. Addiction Res.* 2:185-193, 1996.
4. Hartnoll, R.L.; Mitcheson, M.C.; Battersby, A. y cols. Evaluation of heroin maintenance in a controlled trial. *Arch. Gen. Psychiatry* 37:877-884, 1980.
5. Uchtenhagen, A.; Gutzviller, F.; Dobler Mikola, A., Steffen, Th. Programme for a medical prescription of narcotics: A synthesis of results. *Eur Addiction Res.*, 3 (4): 160-163, 1997.
6. Pergener, T.; Giner, E.; del Rio, M.; Mino, A. Randomised trial of heroin maintenance programme for addicts who fail in conventional drug treatments. *Brit.Med.J.* 317:13-16, 1998.
7. Meana, J.J.; Ballesteros, J. y Pantoja, L. *Tratamiento sustitutivo en dependencia a opiáceos: Metadona, LAAM, Heroína*. Inst. Deusto Drogodepend. Universidad de Deusto, Bilbao, 1997.
8. Drucker, E.; Vlahov, D. Controlled clinical evaluation of diacetylmorphine for treatment of intractable opiate dependence. *The Lancet*, 353:1543-1544, 1999.
9. Bammer, G; Dobler-Mikola, M. The heroin prescribing debate: integrating science and politics. *Science* 284:1277-1278, 1999.
10. Zunzunegui, M.V. y equipo PEPSA. Es la prescripción médica de la heroína una opción de tratamiento para la adicción a la heroína? *Medicina Clínica* 113:219-221, 1999.
11. Group authorship. Effective medical treatment of opiate addiction. *JAMA* 280:1936-1943, 1998
12. Report of the external panel on the evaluation of the Swiss scientific studies of medically prescribed narcotics in drug addicts. Substance abuse department. Geneva, WHO, 1999.
13. *Methadon, Heroin und andere Opiode. Medizinisches Manual für die ambulante opioidgestützte Behandlung*. Seidenberg y Honegger. Verlag Hans Huber. Bern, 1998. (Versión española en prensa: Metadona, heroína y otros opioides. Manual para la práctica clínica diaria. Editorial Diaz de Santos.)