
EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON METADONA, LA INFECCIÓN POR EL VIRUS DE LA INMUNODEFICIENCIA HUMANA Y LA SUPERVIVENCIA DE LOS ADICTOS A OPIOIDES

Javier Esteban¹, Carmen Gimeno², José Barril¹,
María de la Cruz Pellín¹

*¹División de Toxicología, Instituto de Bioingeniería, Universidad Miguel
Hernández, Elche*

²Unidad de Conductas Adictivas, Villajoyosa

RESUMEN

Los tratamientos de mantenimiento con metadona no solo se encargan de tratar farmacológicamente la adicción a opiáceos, sino que están basados en la reducción de daños, en parte importante, debido a la alta prevalencia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. La adicción a opiáceos junto con la administración por vía endovenosa constituyen un riesgo de adquirir dicha enfermedad. De hecho en la provincia de Alicante en el periodo comprendido entre 1990 y 1997, los adictos que utilizaron la vía de administración parenteral presentaron un riesgo relativo de contraer la infección por el VIH igual a 4,0 respecto a los que utilizaron la vía no endovenosa. De forma que la causa de muerte por SIDA es una de las más frecuentes en adictos a opiáceos (27/1.000 persona – años en Barcelona en el periodo comprendido entre 1987 y 1990). Sin embargo, en general se puede decir que la mortalidad de los adictos a opioides viene determinada por tres factores: enfermedades infecciosas; muerte por sobredosis o reacciones agudas tras el consumo, incluyendo metadona y heroína; y muertes violentas, siendo una de las más frecuentes el suicidio mediante sobredosis. Sin embargo, se ha demostra-

do que los tratamientos de mantenimiento con metadona aumentan la supervivencia de los pacientes. El riesgo relativo de morir en pacientes que no tomaban metadona fue 3,2 (Provincia de Alicante, 1990 - 1997) respecto a los que si la tomaban. En Ámsterdam en el periodo comprendido entre 1985 y 1996, obtuvieron un riesgo relativo de 2,38 teniendo en cuenta las muertes por causa natural y 4,55 si esos sujetos consumieron heroína por vía parenteral. No obstante, este efecto protector de los tratamientos de mantenimiento con metadona se asocia a que están basados en la reducción de daños más que en el efecto farmacológico de la metadona.

ABSTRACT

The methadone maintenance treatments pharmacologically treat the addiction to opiate, but they are also based on the harm reduction, partly due to the high prevalence of the infection of the human immunodeficiency virus. The opiate addiction together with the parenteral route of administration constitute a risk to acquire this illness. In fact in the province of Alicante between June 1990 and December 1997, the addicts that used the parenteral route of administration presented a relative risk of acquiring the infection for the HIV equal to 4.0 when compared with those that used the non-parenteral route of administration. In fact, the AIDS-related death is one of the most frequent cause of death in opiate addicts (27/1,000 person – years, Barcelona 1987 - 1990). However, the mortality of the opioids addicts is determined by three factors: infectious diseases; overdose-related death or acute reactions after the consumption, including methadone and heroine; and violent deaths, being one of the most frequent the suicide by means of overdose. However, it has been demonstrated that the methadone maintenance treatments increase the survival of the patients. The relative risk of dying in patients not receiving methadone was 3.2 (Province of Alicante, 1990 - 1997) when compared with those that received treatment. It was found in Amsterdam in the period encompassed between 1985 and 1996 a relative risk equal to 2.38 in natural-cause deaths and 4.55 and $IC_{95\%} = 1.89 - 10.0$ in drug injectors. Nevertheless, the protective effect of the methadone maintenance treatments is associated to the fact that they are based on harm reduction, rather than in the pharmacological effect of the methadone.

ANTECEDENTES

Los resultados del primer tratamiento con metadona (Dole y Nyswander, 1965), sugerían que el uso de heroína durante largos periodos de tiempo inducían importantes cambios comportamentales y neurológicos: tolerancia, dependencia y adicción. Se informó que dichos cambios hacían difícil a los adictos a opiáceos el conseguir una abstinencia completa. Por lo tanto, los primeros tratamientos con metadona se plantearon como una terapia sustitutiva del uso de opiáceos. De hecho se defendió la utilidad de la metadona en bloquear el efecto de los opiáceos autoadministrados, con la ventaja añadida que supuso la administración de la metadona por vía oral una vez al día. La metadona es un opioide sintético con un carbono quiral. En clínica se administran los dos enantiómeros: R-metadona y S-metadona, sin embargo el efecto terapéutico está mediado casi exclusivamente por el enantiómero R, puesto que su afinidad por los receptores opioides μ y su efecto analgésico es hasta 8 y 50 veces mayor que los del enantiómero S, respectivamente.

EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON METADONA Y LAS ENFERMEDADES INFECCIOSAS

El objetivo fundamental de cualquier intervención terapéutica es la de curar o aliviar la enfermedad y evitar la mortalidad. En este sentido tratar la dependencia a opiáceos parece la razón de ser del tratamiento de mantenimiento con metadona (TMM). Sin embargo no es el único objetivo de los TMMs. De hecho, la causa de muerte en usuarios de drogas por vía parenteral (UDVP) se debe, en una extensión importante, a enfermedades infecciosas como el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) lo que justifica un apartado cuando se trata el tema del TMM. La morbilidad se ha asociado al uso de la vía parenteral con alta incidencia de infecciones víricas y bacterianas. El uso de la vía parenteral, el aprendizaje sobre el uso y la técnica de la inyección a través de otros usuarios y los rituales de compartir jeringuillas y material de inyección facilitan que las infecciones sobre todo el VIH y el virus de la hepatitis C (VHC) aparezcan en estadios iniciales del proceso de dependencia. Respecto a esto, los adictos que utilizaron la vía de administración parenteral presentaron un riesgo relativo de contraer la infección por el VIH igual a 4,0; intervalo de confianza del 95% (IC95%) = 3,0 – 5,6 (Esteban y col., 2003a) ó 4,8;

IC95% = 1,9 – 11,8 (Portilla y col., 2001) respecto a los que utilizaron la vía no endovenosa.

Los programas de reducción de daños aparecieron en la década de 1980 en Inglaterra con el objetivo de disminuir la alta incidencia de hepatitis B en adictos a la heroína. En nuestro medio, los programas de reducción de daños y, entre ellos, los TMMs se desarrollaron y diversificaron en la década de los 90 debido a la alta prevalencia de infección por el VIH en este colectivo.

Al principio de la década de los 90, la prevalencia de infección por el VIH fue el 66% de los usuarios del TMM en la provincia de Alicante (Esteban y col., 2003a), cifra muy superior a la encontrada en el resto de los países de nuestro entorno europeo, como en Gran Bretaña 1% de pacientes infectados, en Suiza del 5%, e incluso a los resultados obtenidos por Hartel y Schoenbaum, 1998 del 43% de pacientes adictos infectados en el Bronx de New York. En Texas la prevalencia fue del 9% (Rhoades y col., 1998), en Australia del 2% (UNAIDS, 2000).

A pesar de que la prevalencia de infección por VIH disminuyó a lo largo del periodo estudiado en la provincia de Alicante hasta un 52% en 1999 (Portilla y col., 2001) esta tendencia descendente fue mucho menor que la encontrada en Holanda donde descendió desde un 37% en 1990 hasta un 5% en 1996 (UNAIDS, 2000), donde se desarrollaron y difundieron las políticas de reducción de daños de forma mas temprana.

Respecto a la infección por el VHC, Broers y col., 1998 encontraron una tendencia a la baja en la prevalencia de infección en pacientes que iniciaban tratamiento de mantenimiento con metadona (91,6% en 1988 y 29,8% en 1993).

Estos resultados fueron contrarios a los informados por Carter y col., 2001 donde la prevalencia por infección por hepatitis C se situó en un 84,1%; un 76% (Portilla et al., 2001) o un 82% (Steffen y col., 2001). Los TMMs han demostrado ser una herramienta útil en reducir el consumo de drogas y la transmisión de enfermedades infecciosas, tales como, infección por el VIH o VHC (Rhoades y col., 1998; Sees y col., 2000; Bell y Zador, 2000).

Así mismo facilitan a pacientes con infecciones ya diagnosticadas el acceso a tratamientos especializados, proporcionando asistencia psicológica además de mejorar su situación social (Des Jarlais y col., 1998; Ward y col., 1999; Rounsaville y Kosten, 2000). Sin embargo, se han propuesto algunas medidas para aumentar su efectividad entre ellas se encuentran la accesibilidad del mayor número de pacientes posibles, ampliando los

criterios de inclusión, restringiendo los criterios de exclusión y eliminando al máximo los tramites administrativos innecesarios; utilizando las dosis adecuadas y sin limitaciones en la duración del tratamiento (de la Fuente H, 1996a; D'Ippoliti, 1998; Fernandez, 2001) así como ofreciendo una oferta asistencial amplia que de respuesta a las necesidades del usuario (Fernandez, 2001).

Adicionalmente, se informó que la prevalencia de infección por el VIH y VHC aumentó con el tiempo de consumo de drogas (Steffen y col., 2001; Portilla y col., 2001). Por el contrario, la edad temprana de inicio en TMM fue un factor de protección frente a la infección por VIH, mostrando junto al tiempo total en TMM un efecto protector (Esteban y col., 2003a). Es decir, largos periodos de tiempo en TMM permiten separar al paciente de su anterior vida de adicto: disminuir sus prácticas de riesgo; e incorporarse al trabajo o a la educación y a la crianza de sus hijos (Bell y Zador, 2000).

EL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON METADONA Y LA SUPERVIVENCIA DE LOS ADICTOS A OPIÁCEOS.

El uso de drogas incrementa las tasas de morbilidad y mortalidad entre adictos a opiáceos. El incremento en la mortalidad de esta población se debe fundamentalmente a tres factores: en primer lugar debido a enfermedades infecciosas; en segundo lugar, debido a reacciones agudas tras el consumo o sobredosis (Neelman y Farrell, 1997; Comisión Técnica del Observatorio Español sobre Drogas, 1998; Comisión Técnica del Observatorio Español sobre Drogas, 1999) y por último por muertes violentas o suicidio frecuentemente mediante sobredosis (Oyefeso y col., 1999a; Oyefeso y col., 1999b).

LA INFECCIÓN POR EL VIH Y LA SUPERVIVENCIA DE LOS ADICTOS A OPIÁCEOS

La causa de muerte por SIDA en España contó 27905 casos en 1998, de los cuales 18168 (61,1%) fueron adictos a drogas por vía endovenosa. La mayor tasa de mortalidad se encontró entre hombres (82%) en edades comprendidas entre 25 y 39 años. Como se ha comentado en la sección anterior, la alta prevalencia de infección por el VIH en adictos a opiáceos

explica el porque de las altas tasas de mortalidad, fundamentalmente a causa de SIDA. En la provincia de Alicante cuando la prevalencia de infección por el VIH se encontraba en sus cotas más altas (66%), las tasas de mortalidad de adictos a opioides se situaron en 87/1000 en 1991. Descendiendo hasta 17/1000 en 1997 cuando dicha prevalencia se situó en un 50% en 1997 (Esteban y col., 2003b). Otros estudios realizados en España (Muga y col., 1999), arrojaron resultados semejantes donde la causa de muerte por SIDA fue 27/1,000 persona – años.

El análisis de mortalidad en una muestra de 1487 pacientes de la provincia de Alicante, mostró que el riesgo relativo de pacientes seropositivos era igual a 7; IC95% 4 – 12 comparado con pacientes seronegativos (Esteban y col., 2003b) Langendam y col., 2001 informaron de resultados similares, el riesgo relativo fue 22 para pacientes seropositivos con recuento de linfocitos CD4 < 500 y de 5 para pacientes seropositivos con recuento de linfocitos CD4 ≥ 500 cuando se los comparó con pacientes seronegativos. Por lo que la infección por VIH es un factor de riesgo en población adicta a opiáceos con infección por VIH (Appel et al., 2000; Langendam y col., 2001).

SOBREDOSIS Y LA SUPERVIVENCIA DE LOS ADICTOS A OPIOIDES

Los periodos de inducción presentan un alto riesgo de muerte para los pacientes que inician TMM cuando no se sigue una buena práctica clínica. Este hecho podría estar relacionado con la rapidez con que se aumenta la dosificación, la tolerancia no estabilizada del sujeto y el uso simultaneo de diversas sustancias como drogas ilícitas y fármacos (Bell y Zador., 2000). En este sentido, se produjeron sobredosis accidentales tras una mala práctica clínica al dispensar dosis iniciales de metadona de alrededor de 90 mg / día (Heinemann y col., 2000) o diagnosticar dependencia a opioides a un adicto a anfetaminas (Caplehorn y col., 1999).

Heinemann y col., 2000 registraron las 1396 muertes relacionadas con drogas ocurridas en Hamburgo en el periodo comprendido entre 1990 y 30 de junio de 1999. Observaron una tendencia a la baja de muertes por sobredosis relacionada a heroína y un aumento de aquellas que se relacionaron con metadona. Las dosis de metadona que no fueron consumidas bajo supervisión sanitaria representaron la única fuente de metadona en el mercado negro. Esas dosis fuera del circuito sanitario produjeron un tercio de las muertes relacionadas con sobredosis por metadona,

ya que tuvieron lugar en sujetos que nunca habían estado en tratamiento. En otro estudio, (Seymour y col., 2001) realizado en la región escocesa de Strathclyde desde 1995 a 1998 identificaron 443 muertes relacionadas con drogas. Se identificó metadona en el 31% de los fallecidos. Se observó una tendencia a la baja en la presencia de metadona en fallecidos, probablemente por una política que fomentó la disminución del uso ilícito de metadona, lo que hace al tratamiento con metadona una terapia de sustitución adecuada para tratar la dependencia a opioides (Seymour y col., 2003). El 55% de los sujetos obtuvieron metadona de forma ilegal. Las muertes relacionadas con metadona se asociaron en una gran extensión a su abuso ilegal (Heinemann y col., 2000; Seymour y col., 2001).

Probablemente una proporción importante de estas muertes se debe a que los sujetos que no recibieron habitualmente metadona presentaron menor tolerancia a los opioides que aquellos en TMM. Se ha puesto de manifiesto que la tolerancia a la depresión de la respiración en humanos es relativamente lenta e incompleta cuando se la compara con otros efectos de los opioides, como por ejemplo, los euforizantes (White y Irvine, 1999). Respecto a esto último, el TMM probablemente protege de la muerte por sobredosis ya que los pacientes en tratamiento de mantenimiento con metadona que reciben una dosis fija de metadona diariamente, especialmente dosis altas, alcanzan una tolerancia considerablemente mayor a los efectos de los opioides que la que alcanzan los adictos a heroína, puesto que no siempre está disponible y cuya pureza es muy variable (de la Fuente y col., 1996b). Los niveles de metadona de pacientes en TMM que murieron de sobredosis fueron estadísticamente mayores que aquellos de los que murieron sin haber estado en TMM (Heinemann y col., 2000). Por otro lado los niveles post-mortem de tanto metadona como heroína encontrados en sujetos fuera de tratamiento fueron considerados dentro del rango terapéutico (Seymour y col., 2001), mientras que Wolf y col., 2004, concluyeron que no se pudo establecer un rango terapéutico para metadona porque se encontraron niveles de metadona inferiores a rangos terapéuticos previamente establecidos en sujetos fallecidos por sobredosis de metadona. Todo lo anterior, apoya el hecho de que los pacientes en TMM alcanzan una tolerancia mayor que los adictos a opioides que no reciben tratamiento con metadona. Además, los adictos a opioides que no reciben tratamiento con metadona habitualmente utilizan diferentes sustancias, como por ejemplo, benzodiazepinas y alcohol con consecuencias

irreversibles (Ghodse y col., 1998; Heinemann y col., 2000; Seymour y col., 2001) debido a interacciones entre sedantes y opioides (White y Irvine, 1999).

Por lo tanto, las muertes relacionadas con sobredosis ocurren con más probabilidad entre adictos a opioides que no están recibiendo metadona que entre aquellos que si la reciben (Caplehorn y col., 1999; Hall y col., 2000; Langendam y col., 2001).

EL EFECTO PROTECTOR DEL TMM EN ADICTOS A OPIOIDES.

Langendam et al., 2001 informaron que el simple hecho de permanecer en TMM favoreció la supervivencia. Recodificaron la variable dosificación de metadona en una variable con dos valores: pacientes tomando actualmente metadona y pacientes sin tomar metadona actualmente. Dicha variable fue un predictor independiente de mortalidad de causas naturales. Observaron que el riesgo relativo de morir por causa natural de pacientes que no tomaban metadona fue 2,38; $IC_{95\%} = 1,28 - 4,55$ respecto a los que si la tomaban. En el mismo estudio se realizó un análisis de la mortalidad por sobredosis en los usuarios de la muestra que consumían heroína por vía parenteral donde se encontró un riesgo relativo de 4,55; $IC_{95\%} = 1,89 - 10,0$ para sujetos que no tomaban metadona en el momento de la muerte respecto a los que si la tomaban. Argumentaron que el efecto protector del TMM no estaba relacionado con la dosificación de metadona sino por ser un tratamiento basado en la reducción de daños y con un bajo grado de exigencia.

Hall et al., 2000 concluyeron que las tasas de mortalidad fueron mayores en Australia que en el Reino Unido por dos motivos: 1) el 80% de la población adicta permanecía en TMM en el Reino Unido frente a un 30% en Australia; 2) En Australia el uso de la vía endovenosa es generalizado mientras que en el Reino Unido los pacientes en TMM utilizan la vía no endovenosa en un 40%.

Adicionalmente sin tener en cuenta la causa de la muerte, el efecto protector de diferentes TMMs se pudo demostrar clasificando a los individuos con la anteriormente descrita variable categórica “recibiendo tratamiento con metadona” (Esteban y col., 2003b; Digiusto y col., 2004), ya que los pacientes que abandonaron la farmacoterapia para tratar la adicción de opioides presentaron una mortalidad mayor que los que permanecieron. En concreto, Esteban y col., 2003b encontraron que, el riesgo

relativo de morir cuando el sujeto no recibía metadona (todos los individuos habían estado al menos una vez en TMM) fue 3,2 IC95% = 1,5 – 7,1 respecto a los pacientes que si la recibían.

MUERTES VIOLENTAS POR SOBREDOSIS

Oyefeso y col., 1999a, estudiaron los suicidios cometidos por adictos en UK durante un periodo de 25 años. La población más vulnerable fue la comprendida en la franja de edad de 25 – 34 años. Por otro lado, Darke y col., 2004 encontraron que una edad joven era un factor asociado a una tentativa de suicidio reciente. El método más común de suicidio fue la sobredosis (n = 285, 45%), seguida por ahorcamiento (31%) (Oyefeso y col., 1999a). Se aconsejó limitar la cantidad prescrita de principio activo, así como establecer vías de comunicación entre salud mental y atención primaria para diagnosticar (Darke y col., 2004) y tratar trastornos psiquiátricos que prevengan el suicidio (Oyefeso y col., 1999a). De hecho se asoció que los pacientes jóvenes presentaron en mayor proporción trastornos de conducta (Darke y col., 2003) y que la presencia de depresión mayor, ideas suicidas y trastorno límite de la personalidad se relacionaron con tentativas de suicidio (Darke y col., 2004). En el caso de pacientes en TMM con alto riesgo de suicidio, se recomienda la toma supervisada de metadona (Oyefeso y col., 1999a).

AGRADECIMIENTOS

El estudio fue financiado por el Instituto de Investigación de Drogodependencias, Universidad Miguel Hernández (Ref. BSC/15/09-00) y Pfizer, S.A. España.

REFERENCIAS

- Appel, P. W., Joseph, H., y Richman, B. L., (2000). Causes and rates of death among methadone maintenance patients before and after the onset of the HIV / AIDS epidemic. *Mt Sinai J Med* 67(5-6): 444-451.
- Bell, J. y Zador, D., (2000). A risk-benefit analysis of methadone maintenance treatment. *Drug Saf* 22(3): 179-190.

- Broers, B., Junet, C., Bourquin, M., Deglon, J. J., Perrin, L., y Hirschel, B., (1998). Prevalence and incidence rate of HIV, hepatitis B and C among drug users on methadone maintenance treatment in Geneva between 1988 and 1995. *AIDS* 12(15): 2059-2066.
- Caplehorn, J. R. y Drummer, O. H., (1999). Mortality associated with New South Wales methadone programs in 1994: lives lost and saved. *Med J Aust* 170(3): 104-109.
- Carter, H., Robinson, G., Hanlon, C., Hailwood, C., y Massarotto, A., (2001). Prevalence of hepatitis B and C infection in a methadone clinic population: implications for hepatitis B vaccination. *N Z Med J* 114(1136): 324-326.
- Comisión Técnica del Observatorio Español sobre Drogas. (1998). Informe n° 1. Observatorio Español sobre Drogas. [First Report. Spanish Observatory of Abused Drugs]. Madrid, Ministerio del Interior.
- Comisión Técnica del Observatorio Español sobre Drogas. (1999). Informe n° 2. Observatorio Español sobre Drogas. [Second Report. Spanish Observatory of Abused Drugs]. Madrid, Ministerio del Interior.
- D'Ippoliti, D., Davoli, M., Perucci, C. A., Pasqualini, F., y Bargagli, A. M., (1998). Retention in treatment of heroin users in Italy: the role of treatment type and of methadone maintenance dosage. *Drug Alcohol Depend* 52(2): 167-171.
- Darke, S., Ross, J., y Lynskey, M., (2003). The relationship of conduct disorder to attempted suicide and drug use history among methadone maintenance patients. *Drug Alcohol Rev* 22(1): 21-25.
- Darke, S., Ross, J., Lynskey, M., y Teesson, M., (2004). Attempted suicide among entrants to three treatment modalities for heroin dependence in the Australian Treatment Outcome Study (ATOS): prevalence and risk factors. *Drug Alcohol Depend* 73(1): 1-10.
- de la Fuente, Hoz y Barrio, Anta G., (1996a). Control de los problemas de salud asociados al consumo de drogas en España: Hacia un abordaje científico y priorizado. [The control of the health problems associated with drug consumption in Spain: towards a scientific and prioritized approach]. *Gac Sanit* 10(57): 255-260.
- De la Fuente, L., Saavedra, P., Barrio, G., Royuela, L., y Vicente, J., (1996b). Temporal and geographic variations in the characteristics of heroin seized in Spain and their relation with the route of administration. Spanish Group for the Study of the Purity of Seized Drugs. *Drug Alcohol Depend* 40(3): 185-194.
- Des, Jarlais DC, Perlis, T., Friedman, S. R., Deren, S., Chapman, T., Sotheman, J. L., Tortu, S., Beardsley, M., Paone, D., Torian, L. V., Beatrice, S. T., DeBernardo, E., Monterroso, E., y Marmor, M., (1998). Declining seroprevalence in a very large HIV epidemic: injecting drug users in New York City, 1991 to 1996. *Am J Public Health* 88(12): 1801-1806.

- Digiusto, E., Shakeshaft, A., Ritter, A., O'Brien, S., y Mattick, R. P., (2004). Serious adverse events in the Australian National Evaluation of Pharmacotherapies for Opioid Dependence (NEPOD). *Addiction* 99(4): 450-460.
- Dole, V. P., Nyswander, M., (1965). A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction. a clinical trial with methadone hydrochloride. *JAMA* 193:646-650.
- Esteban, J., Gimeno, C., Aragones, A., Barril, J., y Pellin, Mde L., (2003a). [Prevalence of infection by HIV and hepatitis C virus in a cohort of patients on methadone treatment]. *Med Clin (Barc)* 120(20): 765-767.
- Esteban, J., Gimeno, C., Barril, J., Aragones, A., Climent, J. M., y de la Cruz, Pellin, (2003b). Survival study of opioid addicts in relation to its adherence to methadone maintenance treatment. *Drug Alcohol Depend* 70(2): 193-200.
- Fernandez, Miranda JJ, (2001). [Methadone maintenance programs effectiveness. An outcome evaluation studies review]. *Med Clin (Barc)* 116(4): 150-154.
- Ghodse, H., Oyefeso, A., y Kilpatrick, B., (1998). Mortality of drug addicts in the United Kingdom 1967-1993. *Int J Epidemiol* 27(3): 473-478.
- Hall, W., Lynskey, M., y Degenhardt, L., (2000). Trends in opiate-related deaths in the United Kingdom and Australia, 1985-1995. *Drug Alcohol Depend* 57(3): 247-254.
- Hartel, D. M. y Schoenbaum, E. E., (1998). Methadone treatment protects against HIV infection: two decades of experience in the Bronx, New York City. *Public Health Rep* 113 (Suppl 1): 107-115.
- Heinemann, A., Iwersen-Bergmann, S., Stein, S., Schmoldt, A., y Puschel, K., (2000). Methadone-related fatalities in Hamburg 1990-1999: implications for quality standards in maintenance treatment? *Forensic Sci Int* 113(1-3): 449-455.
- Langendam, M. W., van Brussel, G. H., Coutinho, R. A., y van Ameijden, E. J., (2001). The impact of harm-reduction-based methadone treatment on mortality among heroin users. *Am J Public Health* 91(5): 774-780.
- Muga, R., Egea, J. M., Navio, M., Sirera, G., Vall, M., y Tor, J., (1999). Mortalidad en una cohorte de usuarios de drogas por via intravenosa antes de la introduccion de la terapia VIH potente. [Mortality in a cohort of intravenous drug users before the introduction of potent HIV therapy]. *Med Clin (Barc)* 112(19): 721-725.
- Neeleman, J. y Farrell, M., (1997). Fatal methadone and heroin overdoses: time trends in England and Wales. *J Epidemiol Community Health* 51(4): 435-437.
- Oyefeso, A., Ghodse, H., Clancy, C., y Corkery, J. M., (1999a). Suicide among drug addicts in the UK. *Br J Psychiatry* 175(277-282).
- Oyefeso, A., Ghodse, H., Clancy, C., Corkery, J., y Goldfinch, R., (1999b). Drug abuse-related mortality: a study of teenage addicts over a 20-year period. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 34(8): 437-441.

- Portilla, J., Esteban, J., Llinares, R., Belda, J., Sanchez-Paya, J., Isabel, Manso M., y de Estudio, Protocolo, (10-3-2001). [Prevalence of chronic hidden infections in a cohort of patients in substitutive treatment with methadone]. *Med Clin (Barc)* 116(9): 330-332.
- Rhoades, H. M., Creson, D., Elk, R., Schmitz, J., y Grabowski, J., (1998). Retention, HIV risk, and illicit drug use during treatment: methadone dose and visit frequency. *Am J Public Health* 88(1): 34-39.
- Rounsaville, B. J. y Kosten, T. R., (2000). Treatment for opioid dependence: quality and access. *JAMA* 283(10): 1337-1339.
- Sees, K. L., Delucchi, K. L., Masson, C., Rosen, A., Clark, H. W., Robillard, H., Banys, P., y Hall, S. M., (2000). Methadone maintenance vs 180-day psychosocially enriched detoxification for treatment of opioid dependence: a randomized controlled trial. *JAMA* 283(10): 1303-1310.
- Seymour, A., Black, M., y Oliver, J. S., (2001). Drug related deaths in the Strathclyde region of Scotland, 1995-1998. *Forensic Sci Int* 122(1): 52-59.
- Seymour, A., Black, M., Jay, J., Cooper, G., Weir, C., y Oliver, J., (2003). The role of methadone in drug-related deaths in the west of Scotland. *Addiction* 98(7): 995-1002.
- Steffen, T., Blattler, R., Gutzwiller, F., y Zwahlen, M., (2001). HIV and hepatitis virus infections among injecting drug users in a medically controlled heroin prescription programme. *Eur J Public Health* 11(4): 425-430.
- UNAIDS (Updated on 2000). Epidemiological Fact Sheets by Country. [on line]. www.unaids.org/hivaidinfo/statistics/june00/fact_sheets/index.html.
- Ward, J., Hall, W., y Mattick, R. P., (1999). Role of maintenance treatment in opioid dependence. *Lancet* 353(9148): 221-226.
- White, J. M. y Irvine, R. J., (1999). Mechanisms of fatal opioid overdose. *Addiction* 94(7): 961-972.
- Wolf, B. C., Lavezzi, W. A., Sullivan, L. M., y Flannagan, L. M., (2004). Methadone-related deaths in Palm Beach County. *J Forensic Sci* 49(2): 375-378.