
LOS PROGRAMAS EXPERIMENTALES CON HEROINA EN LA ATENCIÓN DE LA POBLACIÓN DROGODEPENDIENTE

HEROIN-ASSISTED TREATMENT FOR DRUG DEPENDENTS' ASSISTANCE

Alina Danet¹, Joan Carles March Cerdá² y
Manuel Romero Vallecillos²

¹*Ciber Epidemiología y Salud Pública*

²*Escuela Andaluza de Salud Pública*

(Received/Recibido: 17/02/2012)

Accepted/Aceptado: 04/05/2012)

RESUMEN

Objetivo. Los ensayos clínicos con heroína (diacilmorfina-DAM) han aportado al arsenal terapéutico disponible una alternativa en la atención a drogodependientes. El objetivo del presente artículo es conocer las experiencias y resultados clínicos de los estudios sobre el uso terapéutico de la heroína.

Metodo. Revisión bibliográfica de los diferentes estudios y ensayos clínicos realizados hasta el presente a nivel mundial, sobre la intervención con pacientes dependientes de opioides. Se han consultado las bases

Correspondencia

Alina Danet
Escuela Andaluza de Salud Pública
Cuesta del Observatorio 4
18011 Granada
alina.danet.easp@juntadeandalucia.es
Tel. 958027541

de datos: EMBASE, ScienceDirect, Wiley-Blackwell, PubMed, Bio-Med Central, Medline, Ovid, y los descriptores «heroin», «diacetylmorphine», «clinical trial», «survey».

Resultados. Se detectan 42 referencias, 16 presentan los resultados de ensayos clínicos de Suiza, Holanda, Alemania, Canadá, España y Reino Unido, comenzando con 1994. El resto de estudios se refieren a: captación y participación de los drogodependientes, mortalidad, calidad de vida, efectos secundarios y necesidad de nuevas investigaciones y ensayos clínicos.

Conclusiones. Los estudios clínicos llevados a cabo hasta la actualidad muestran heterogeneidad en los métodos y variables empleadas, pero los objetivos son comunes (parten de evaluar los efectos del uso terapéutico de la heroína) y los resultados constatan la seguridad y efectividad de la prescripción médica de la diacetilmorfina.

Palabras clave: Dependencia de heroína, trastornos relacionados con opiodes, drogas en investigación, ensayos clínicos.

ABSTRACT

Objective. Clinical trials with heroin (diacetylmorphine) bring an alternative to the available therapeutic possibilities for addict people. The purpose of this article is to describe the experiences and results of clinical studies centered on the therapeutic use of heroin.

Method. Literature review of studies and clinical trials, centered on the intervention with opiois- dependent patients. The databases consulted were : EMBASE, ScienceDirect, Wiley-Blackwell, PubMed, Bio-Med Central, Medline, Ovid. The descriptors : «heroin», «diacetylmorphine», «clinical trial», «survey».

Results. The literature review revealed the existence of 42 references, of which 16 presented the results of clinical trials in Switzerland, Holland, Germany, Canada, Spain and United Kingdom, starting with 1994. Other references are centered on uptake and involvement of the drug, mortality quality of life/ side effects and need for further research and clinical trials.

Conclusions. Clinical studies carried out until the present show heterogeneity in the methods and variables used, but the objectives are the

same (based on assessing the effects of the therapeutic use of heroin) and the results confirm the safety and effectiveness of medical prescription of diacetylmorphine.

Keywords: Heroin dependence, opioid-related disorders, drugs investigational, clinical Trials.

INTRODUCCIÓN

A lo largo del siglo XX, la diacetilmorfina ha sido planteada desde los foros científicos o políticos en innumerables ocasiones, especialmente en Inglaterra, Estados Unidos y Holanda en los años cincuenta, sesenta y setenta, con el objetivo de disminuir la marginación y la delincuencia y, en los años ochenta y noventa para reducir daños sanitarios y más específicamente, el SIDA. En 1961 la Convención Única de los estupefacientes clasificaba la heroína entre las drogas particularmente peligrosas pero le reservaba un status experimental en el contexto de estudios estrictamente controlados (Naciones Unidas, 1961).

Reino Unido ha sido el único país que ha continuado prescribiendo la diacetilmorfina en el contexto de una política definida desde 1926 como «British System» que se caracteriza por la flexibilidad y la diversidad en la prescripción. La diacetilmorfina ha sido sin embargo utilizada excepcionalmente para el tratamiento de drogodependientes y ha sido limitada a determinadas regiones (Mersyside), en cuanto a las plazas de tratamiento y dosis de administración (Eaton, 2002; Strang y Gossop, 1996).

Los tratamientos para las personas adictas a la heroína son diversos y van desde la psicoterapia a tratamientos sustitutivos y estrategias de reducción de daños y a la integración social. Las intervenciones terapéuticas se han realizado en gran parte desde el ámbito sanitario y/o social, en centros de día especializados. Los tratamientos propuestos más conocidos son la desintoxicación, con un índice de éxito muy bajo (McLellan, Lewis, O'Brien y Kleber, 2000) y el mantenimiento con metadona, insertada en España en la década de los noventa (Rodríguez-Martos, 1994), que neutraliza el síndrome de abstinencia, suprime la ansiedad, mejora la salud y la conducta social (Ward, Hall y Mattik, 1999).

Estas propuestas de reducción de riesgos y daños dirigidas a la población drogodependiente nos han aportado, en los últimos años, resultados

positivos y pruebas de su eficacia y viabilidad (Fernández, 2005). Las personas drogodependientes son retenidas en la red sanitaria (March, Aceijas y Carrasco, 2001), su salud física, psíquica, su integración social y su calidad de vida mejoran (Fernández, González, Saíz, Gutierrez y Bobes, 1999; Torrens, San, Martínez, Castillo, Domingo y Alonso, 1997) y la gravedad de las adicciones se reduce (Gimeno, Esteban, Pellín y Climent, 2002). Sin embargo, las intervenciones son susceptibles de mejora sobre todo en cuanto a la necesidad de tener una visión integral del paciente y de su familia y red de apoyo, así como de su reinserción laboral y social (March, Martín-Ruiz, Oviedo, Rivadeneira y Rodríguez, 2006). Estos aspectos son especialmente necesarios en la población drogodependiente gravemente afectada, que escapa de los programas asistenciales clásicos. Para esta población van destinados los programas de prescripción controlada de diacetilmorfina que parten de un estudio exhaustivo de los hábitos de consumo, de las necesidades de las personas drogodependientes y de la opinión pública al respecto. El contexto de estas intervenciones se plasma a partir de las políticas terapéuticas de la Organización Mundial de la Salud sobre la utilización de drogas por vía intravenosa, que se orientan a la reducción de los riesgos para la salud y la integración social de los usuarios de drogas (Trujols, Casas, Pérez, Batlle, Tejero, Bosch y Colom, 2002). En la bibliografía encontramos artículos de revisión sobre las intervenciones con heroína (Fischer, Oviedo, Blanken, Haasen, Rehm y Schechter, 2007; March, Oviedo y Romero, 2005), sin embargo éstas se centran especialmente en los resultados de ensayos clínicos. Además, el estado actual de la investigación sobre el uso terapéutico de la heroína requiere la actualización sistemática de la bibliografía, a través de técnicas de búsqueda bibliográfica exhaustiva y enfocando el análisis no sólo en los ensayos clínicos, sino también en otros estudios que puedan revelar resultados importantes.

La evidencia científica, basada en estudios de experimentación animal y observaciones en seres humanos, sugiere que la diacetilmorfina es la mejor sustancia para mantener la salud física, mental y la función social de las personas dependientes de la diacetilmorfina (OFSO, 2005). Esta sustancia posee menos efectos nocivos para la salud y menos efectos adversos que otros agonistas puros como morfina o metadona (Mino, 1994).

El objetivo de esta revisión bibliográfica es conocer las experiencias,

resultados y evolución legal de los estudios clínicos realizados en Europa y Norte América sobre la prescripción de la diacetilmorfina en el tratamiento de los pacientes dependientes de opiodes.

MÉTODO

La revisión bibliográfica se ha realizado durante el mes de enero de 2009, en las siguientes bases de datos sobre salud, medicina y drogodependencias: EMBASE, ScienceDirect, Wiley-Blackwell, PubMed, Bio-Med Central, Medline, Ovid, usando los descriptores en inglés : «heroin», «diacetylmorphine», «clinical trial», «survey», «prescription», «therapy», «treatment». Se han seleccionado los artículos publicados entre 1990 y 2008 que hicieran referencia a los estudios sobre el uso terapéutico de la heroína en poblaciones drogodependientes. Las publicaciones centradas en el tratamiento con otras sustancias (metadona, morfina, etc) se han excluido de la búsqueda, salvo cuando eran intervenciones comparativas, llevadas a cabo en paralelo a la terapia con heroína. También se han usado como criterios de exclusión los temas relacionados con la población heroinómana que no contemplasen la intervención terapéutica con heroína (estudios clínicos, psicológicos o socioculturales, de apoyo o exclusión social).

El análisis de los documentos seleccionados se ha realizado en dos fases: en la primera, a partir del título y resumen del artículo, se han identificado objetivos, metodología, resultados y conclusiones. En la segunda fase, tras el análisis del manuscrito completo, se han buscado las dificultades, limitaciones y discusión de los resultados, a partir de un análisis de contenido.

Respondiendo al objetivo de la revisión (conocer los resultados de los estudios realizados sobre la prescripción de heroína), el análisis de contenido ha buscado la variabilidad o heterogeneidad de los hallazgos de los estudios sobre heroína y la contextualización de los mismos. Los datos que se han recopilado a través del estudio de los documentos se refieren a: objetivo, tamaño muestral, metodología y diseño del estudio, resultados y conclusiones principales.

Dado que los resultados provienen de ámbitos distintos (Norteamérica y Europa), y que los estudios son escasos, las conclusiones generales de

la revisión se han ajustado a las características y condiciones metodológicas y de diseño de los estudios analizados.

RESULTADOS

Tras la búsqueda bibliográfica se han seleccionado 42 referencias. De ellas, 16 presentan los resultados de ensayos clínicos: dos en Suiza, uno en Holanda, uno en Alemania, dos en España (Andalucía y Cataluña, éste último no ha sido finalizado), uno en Canadá y uno en Reino Unido.

Los objetivos de los ensayos son similares: evaluar la prescripción de heroína en la salud física, mental y social de una muestra de la población dependiente de opiáceos que no ha respondido a otros tratamientos. La heroína utilizada se dispensa de manera inyectable, salvo en el caso del segundo ensayo suizo y el catalán que emplean heroína oral. Las muestras de drogodependientes en cada ensayo difieren, por tanto los resultados no siempre son comparables entre sí. El diseño de los estudios es multicéntrico, salvo en Suiza y Andalucía, donde se realizan en un centro único. La intervención dura 6 meses (Reino Unido), 9 meses (Andalucía), 12 meses (Canadá, Alemania, Holanda) y 2 años (Suiza).

Se conocen sólo los resultados de cinco ensayos: los dos de Suiza, Holanda, Alemania y España (Andalucía). De éstos, se observa variabilidad en la adherencia al programa con heroína: 72% en el caso suizo, 74% en Andalucía, 87% en Holanda y 67% en Alemania. Todos estos resultados son superiores a la adherencia del grupo control, aunque las diferencias no son estadísticamente significativas en las muestras reducidas (caso andaluz).

En 1994 se puso en marcha el primer programa de prescripción controlada de diacetilmorfina (PROVE), en Zurich, siendo un estudio de cohortes con 1000 drogodependientes. Sus resultados reflejaban que la dosis de heroína inyectable bajo prescripción, reducía el consumo de drogas, mejoraba el estado de salud física y mental y generaba mayor integración social (Uchtenhagen, Dobler, Steffen, Gutzwiller, Bläter y Pfeifer, 1999). En 2006 también se daban a conocer los resultados de la prescripción de heroína oral, como una intervención complementaria a la heroína inyectable (Frick, Rehm, Kovacic, Ammann y Uchtenhagen, 2006): la diacetilmorfina oral es fiable y eficaz. En los experimentos sui-

zos (Rehm, Gschwend, Steffen, Gutzwiller, Dobler y Uchtenhagen, 2001), se observó una disminución en el consumo de cocaína ilegal que va del 29% antes de iniciar el tratamiento con diacetylmorfina intravenosa, a 5% en la evaluación realizada 6 meses después de iniciar el tratamiento. Además el análisis de costes desveló que el gasto se reducía a mitad cuando se dispensaba heroína, en comparación con el mantenimiento con metadona (Frei, Steffen, Gasser, Kummerle, Stierli, Dobler, Gutzwiller y Uchtenhagen (1998).

El ensayo clínico holandés dirigido por el Prof. W. Van den Brink empezó en 1998. Su objetivo fue investigar la eficacia y la seguridad de la prescripción de diacetylmorfina inyectable e inhalada combinada con metadona (dos grupos de intervención) frente a la metadona sola (grupo control) en una muestra de 549 personas adictas a la heroína (Van den Brink, Hendriks, Blanken, Huijsman y Van Ree, 2002). Pese a que la adherencia al tratamiento fue superior en el grupo de metadona (un 87%, en comparación con el 68% en el grupo heroína inyectable- metadona y el 72% en el grupo heroína inhalada y metadona), los beneficios físicos, mentales y sociales fueron mayores en los grupos de intervención (Van den Brink et al., 2002; Van den Brink, Hendriks, Blanken, Koeter, Van Zwieten y Van Ree, 2003). El análisis de coste efectividad demostró las ventajas de la dispensación de heroína, ahorrando 12000 dólares por paciente al año frente al mantenimiento con metadona (Dijkgraaf, Van der Zanden, Biorgie, Blanken, Van Ree y Van den Brink, (2005).

El ensayo alemán se realizó entre 2003-2005 con una muestra de 1032 pacientes. El grupo control recibió sólo metadona, mientras que las personas del grupo de intervención recibieron heroína inyectable y metadona oral. Los resultados reflejaron las ventajas de la dispensación de heroína: beneficios para la salud (OR=1,41), consumo ilícito de drogas (OR=1,85) y adherencia del 67% (en el grupo control fue de 40%) (Haasen, 2006). El análisis de costes reveló el ahorro de 5966 dólares por paciente y año a través de la intervención con heroína (Schulenburg y Claes, 2006).

El ensayo andaluz PEPSA se llevó a cabo entre 2003 y 2004 en una muestra de 62 pacientes. No se registraron diferencias en la adherencia entre los grupos de metadona y heroína inyectable o sólo metadona. Sin embargo, se observó la mejora en el estado de salud físico y psíquico entre los pacientes del grupo de intervención con heroína inyectable. El grupo experimental (diacetylmorfina) mejoró más que el grupo con-

trol (metadona) en su estado de salud general (la mejoría fue 2.5 veces mayor; $p = .034$), y en las conductas de riesgo del VIH (la mejoría fue 1.6 veces mayor; $p = .012$). El consumo de la heroína ilícita se redujo de 25 días/mes a 8 días/mes, según el Índice de Severidad de la Adicción- ASI ($p = 0.020$). Así mismo, aumentó el número de días libres de problemas relacionados con el consumo de drogas (la mejoría fue de 2.1 veces más; $p = 0.004$) y descendió la implicación en actividades delictivas (March, Oviedo, Perea y Carrasco, 2006).

En el contexto español, se registró una segunda experiencia en Barcelona, que comparó los efectos de la heroína oral combinada con morfina oral, frente a un grupo control de metadona (Colom, 2005). Sin embargo, sus resultados no están disponibles en la bibliografía.

En Canadá se desarrolló un ensayo clínico puesto en marcha a partir de 2006, con el objetivo de comparar la dispensación de heroína inyectable y metadona oral, frente a un grupo control de metadona oral (Schechter, 2002; Schechter et al., 2006). La muestra fue de 246 personas y sus resultados no estaban disponibles en el momento de realización de la búsqueda bibliográfica.

Por último, en Reino Unido, el ensayo RIOTT empezó en 2005 y tuvo la peculiaridad de que la heroína se había usado en este país antes de la realización del estudio (Metrebian, Carnwath, Mott, Carnwath, Stimson y Sell, 2006; Metrebian, Shanahan, Wells y Stimson, 1998). Todavía no se conocen sus resultados, aunque sí conocemos el diseño de la investigación, que tuvo como grupo control a pacientes en mantenimiento con metadona oral y dos grupos experimentales: el primero con heroína inyectable y el segundo con metadona inyectable. La muestra fue de 150 pacientes.

Las limitaciones de los ensayos clínicos brotan del tipo de diseño y sobre todos de los tamaños muestrales. La significación estadística en la comparación de resultados de los grupos experimentales y los de control aparece como un problema en el caso de las muestras menores de 150 pacientes.

A la bibliografía sobre ensayos clínicos, se le suman referencias que analizan, comentan o critican estos estudios, así como revisiones bibliográficas o artículos sobre investigaciones relacionadas con el uso terapéutico de la heroína (sin ser ensayos clínicos ni estudios controlados y aleatorizados).

En el contexto suizo, encontramos estudios de cohorte que estudian la mortalidad de los pacientes incluidos en el programa de mantenimiento con heroína, la calidad de vida de y los efectos secundarios producidos por la sustancia (Halbsguth, 2008; Rehm, Frick, Hartwing, Gutzwiller, Gschwend y Uchtenhagen, 2005). Como experiencia pionera se realiza el seguimiento del proceso embarazo, parto, puerperio de una mujer que da a luz un niño sano (Hartwig, Haasen, Reimer, Garbe, Lichtermann, Wuellenweber y Dilg, 2008).

En Holanda, las líneas de investigación se centran en la asociación de la heroína con la cafeína (Klous, Nuijen, Vander Brink, Van Ree y Beijen, 2004) y en las alergias de contacto que sufren pacientes y profesionales de la salud a raíz de la dispensación de diacetilmorfina (Coenraads, Esch y Prevoo, 2001; Esch, Van den Brink, Bruynzeel y Coenraads, 2003).

En Canadá, el ensayo clínico fue precedido de una serie de estudios que exploraban los factores determinantes del acuerdo y grado de participación en ensayos clínicos por parte de drogodependientes (Miller, Strathdee, Kerr, Small, Li y Wood, 2006).

Reino Unido, contando con la tradición de prescribir diacetilmorfina en casos específicos, disponía de la base empírica para concluir sobre los buenos resultados del uso terapéutico de la heroína, de manera previa a la realización del ensayo clínico (Metrebian, 2004).

En España, los estudios parten del seguimiento de los pacientes en mantenimiento con heroína (17 personas) del centro PEPSA de Granada. La captación de participantes (March, Oviedo y Romero, 2004; Romero, March, Oviedo y Prieto, 2006), los factores relacionados al consumo (March, Oviedo, Romero y Sánchez, 2005), la calidad de vida (March, Romero, Prieto, Oviedo y Rodríguez, 2005), los aspectos psicológicos y la reinserción socio-laboral de éstos (Aguilar, Verdejo, López, Montañez, Gomez y Arraez, 2008) son los temas principales que preocupan a los investigadores.

La necesidad de nuevas investigaciones y ensayos se manifiesta en varios artículos procedentes de Estados Unidos, Reino Unido, Australia, así como Francia e Italia (Bammer, 1999; Cancrini, 2001; Kuo, Fischer y Vlahov, 2000; Lapeyre-Mestre, 2004; Lawrence, Bammer y Chapman, 2000; Wodak, 2005; Wodal, Ritter y Watson, 2002). Los autores insisten en la adecuación de los estudios a los contextos sociales y políticos concretos de cada país o zona y en la inminencia de la separación político- legal y

médica en la investigación con heroína.

Varias cartas al editor, especialmente en la revista *British Medical Journal*, ponen de manifiesto el eco que la prescripción médica de heroína tiene dentro de la sociedad científica (Ashworth, 2008; O'Loughlin, 2008; Weeks, 2008).

DISCUSIÓN

La revisión bibliográfica ha permitido conocer los objetivos y resultados de los estudios sobre el uso terapéutico de la diacetilmorfina en Europa y Norteamérica, revelando la existencia de ensayos clínicos en Suiza, Holanda, Canadá, Reino Unido y España. Así mismo, refleja las dificultades jurídicas y políticas de la puesta en marcha de este tipo de ensayos y el debate social que se genera alrededor de sus resultados y difusión.

Si bien los tratamientos de las adicciones en general y de la dependencia de opiáceos en especial, han generado controversias entre los investigadores de las ciencias biomédicas y sociales (Mold, 2008), la dimensión político-legal del problema ha dificultado aún más el problema. Tal y como refleja el título del libro de Melissa Bull "Governing the heroin trade. From treaties to treatment" (Bull, 2008), la dependencia de la heroína, antes de poder ser enfocada a través de un tratamiento, ha tenido que pasar por varios tratados. La dimensión política de la investigación sobre el uso terapéutico de la diacetilmorfina ha afectado y afecta seriamente la implantación de la heroína en el arsenal farmacológico actual. En España, el uso farmacológico de heroína no es aceptado legalmente. Sin embargo, el ensayo clínico andaluz ha permitido que los participantes en el estudio se encuentren actualmente en uso compasivo con diacetilmorfina en Granada, a través de la unidad de dispensación de heroína del Programa Experimental de Prescripción de Estupefacientes en Andalucía.

Los resultados positivos de los ensayos clínicos realizados en Suiza y Holanda sí han recibido el apoyo social (manifestado a través de varios referendums) y legal necesario. Los gobiernos suizos y holandeses (el primero en 1999 y el segundo en 2004) decretaron la heroína como una opción terapéutica legal para el tratamiento de la adicción a opiáceos (Fischer et

al., 2007).

Lo que los programas controlados de heroína aportan al tratamiento de los drogodependientes no es sólo el uso de la sustancia, sino un cambio radical en la percepción y trato de la persona enferma y de su adicción. Las alternativas terapéuticas actuales tienen la ventaja de ser programas de intervención o mantenimiento que implican a varios profesionales de la salud y de las ciencias sociales, por lo que la atención psicológica y los tratamientos farmacológicos se combinan para conseguir la reducción de daños, abandonando así el empeño de desintoxicación (no hay que olvidar que no hace tanto, en la segunda mitad del siglo XX, los tratamientos eran actuaciones agresivas que partían de considerar al enfermo una “mala bestia” y proponían el reclutamiento en centros “granja”). Sin embargo, los tratamientos de mantenimiento (con metadona, buprenorfina u otros fármacos) no responden a las necesidades de toda la población drogodependiente, dejando fuera de su esfera asistencial a aquellas personas que no inician, abandonan o no realizan un seguimiento correcto del mantenimiento con metadona (Trujols et al., 2002). Las alternativas terapéuticas llamadas “programas de heroína” tienen el objetivo de atraer y retener a la población de drogodependientes que no responde a otros tratamientos, al sistema público de salud, con el fin de reducir los daños derivados del consumo de drogas: abandonar el consumo de heroína ilegal, prevenir las enfermedades transmisibles por vía intravenosa y/o sexual, mejorar la salud física, psíquica y aumentar la integración social. En definitiva, los programas de heroína tienen como principal objetivo mejorar su calidad de vida e integrarles progresivamente, en un proceso de cambio no dirigido necesariamente hacia la abstinencia, sino hacia la modificación de hábitos y comportamientos ligados al consumo.

La captación y mantenimiento de estos pacientes en estudios controlados o en el seguimiento del mismo, es de difícil aplicabilidad al mundo clínico asistencial fuera del marco experimental. La inestabilidad clínica, propia de una población con un perfil de dependencia grave, que se somete a tratamiento en situación de crisis y habiendo fracasado en todas las tentativas anteriores, dificulta la protocolización de la intervención y la metodología del ensayo, hasta el punto de comprometer su viabilidad. Esta población, por sus características y situación de exclusión social, queda con frecuencia fuera de los ensayos clínicos controlados (Haasen,

2006).

Por último, la evaluación de los resultados de la intervención con diacetilmorfina debe adecuarse a las condiciones sociales propias de la población drogodependiente. Los problemas de funcionamiento social deberían ser evaluados por un profesional especializado en las características y necesidades de la persona adicta a la heroína. Los aspectos sociales que se deberían evaluar son: actividad laboral/empleo regulado, condiciones de la vivienda, vínculos familiares y sociales, formación profesional, cuidados personales, alimentación y actividades sociales.

REFERENCIAS

- Aguilar, F., Verdejo, A., López, A., Montañez, M., Gómez, E., Arráez, F. y Pérez, M. (2008). Respuesta emocional ante estímulos afectivos en sujetos adictos a opiáceos bajo consumo controlado en el PEPSA. *Adicciones*, 20(1), 27-35.
- Ashworth, A.J. (2008). Heroin prescription to misusers: treat patients, not communities. *BMJ*, 12, 336.
- Bammer, G. (1999). Provision of Diamorphine (Heroin) by prescription for drug dependency: Issues and Recomendations. *CNS Drugs* 11, 253-62.
- Bull, M. (2008). *Governing the heroin trade. From treaties to treatment*. Hampshire: Ashgate Publishing Company.
- Cancrini, L. (2001) La prescrizione terapeutica di eroina ai tossicodipendenti. *Recenti Progressi in Medicina*, 92, 1-5.
- Coenraads, P.J., Esch, A.J. y Prevo, R. L. (2001). Occupational contact dermatitis from diacetylmorphine (heroin). *Contact Dermatitis*, 45, 114.
- Colom, J. (2005). *Programa Catalán de Prescripción de Heroína Oral*. Comunicación oral. II Jornadas Internacionales de heroína. Granada.
- Dijkgraaf, M.G., van der zanden, B.P., de Biorgie, C.A., Blanken, P., van Ree, J.M. y Van den Brink, W. (2005). Cost utility analysis of co-prescribed heroin compared with methadone maintenance treatment in heroin addicts in two randomised trials. *BMJ*, 330, 1297.
- Eaton, L. (2002). UK government approves heroin use on prescription. *BMJ*, 325, 1321.
- Esch, A.J., Coenraads, P.J. y Bruynzeel, D.P. (2008). Allergic contact dermatitis from diacetylmorphine (heroin). *Contact Dermatitis*, 46, 37-38.

- Fernández, J.J. (2005). Efectividad de los programas de mantenimiento con metadona. *Adicciones*, 17(2), 167-180.
- Fernández, J.J., González, M.P., Saíz, P.A., Gutiérrez, E. y Bobes, J. (1999). Calidad de vida y severidad de la adicción en heroínómanos en mantenimiento prolongado con metadona. *Adicciones*, 11, 43-52.
- Fischer, B., Oviedo-Joekes, E., Blanken, P., Haasen, C., Rehm, J., Schechter, M.T., Strang, J. y van der Brink, W. (2007). Heroin- assisted Treatment (HAT) a Decade Later: a brief update on science and politics. *Journal of Urban Health*, 84, 552-62.
- Frei, A., Steffen, T., Gasser, M., Kummerle, U., Stierli, M., Dobler-Mikola, A., Gutzwiller, F. y Uchtenhagen, A. (1998). Economic evaluation in a trial of medically controlled prescription of narcotics to dependent users (PROVE). *Soz Präventivmed*, 43, 185-94.
- Frick, U., Rehm, J., Kovacic, S., Ammann, J. y Uchtenhagen, A. (2006). A prospective cohort study on orally administrated heroin substitution for severely addicted opioid users. *Addiction*, 101, 1631-9.
- Gimeno, C., Esteban, J., Pellin, M.C. y Climent, J.M. (2002). Grupo Investigación en Adicciones de Alicante. Mejoría de la gravedad de la adicción en los tratamientos con metadona. *Adicciones*, 14, 151-60.
- Haasen, C. (2006). *Concept and results of the German randomised controlled trial*. International Symposium of Heroin Assisted Treatment and Innovative Element of the Drug Support System, Cologne.
- Halbsguth, U. (2008). Oral diacetylmorphine (heroin) yields greater morphine bioavailability than oral morphine: bioavailability related to dosage and prior opioid exposure. *BJCP*, 66, 781-91.
- Hartwig, C., Haasen, C., Reimer, J., Garbe, W., Lichtermann, D., Wuellenweber, L. y Dilg, C. (2008) Pregnancy and birth under maintenance treatment with diamorphine (heroin): a case report. *Eur Addict Res*, 14, 113-4.
- Klous, M.G., Nuijen, B., van der Brink, W., van Ree, J.M. y Beijen, J.H. (2004) Process characterisation, optimisation and validation of production of diacetylmorphine/caffeine sachets: a design of experiments approach. *Intern J Pharm*, 285, 65-74.
- Kuo, I., Fischer, B. y Vlahov, D. (2000). Consideration of a North American heroin-assisted clinical trial for the treatment of opiate- dependent individuals. *International Journal on Drug Policy*, 11, 357-70.
- Lapeyre-Mestre, M. (2004). Supervised prescription of methadone plus heroin is more effective than methadone alone. *Evidence-Based Healthcare*, 8, 110-1.

- Lawrence, G., Bammer, G. y Chapman, S. (2000) «Sending the wrong signal». Analysis of print media reportage of the ACT heroin prescription trial proposal, August 1997. *Australian and New Zealand Journal of Public Health*, 24, 255-64.
- March, J.C., Aceijas, C. y Carrasco, F. (2001). Evaluación de los tratamientos con metadona en Andalucía (ETMA). Resultados del estudio piloto. *Adicciones*, 13, 153-8.
- March, J.C., Martín-Ruiz, E., Oviedo-Joekes, E., Rivadeneira, A. y Rodríguez, C. (2006). Percepción de usuarios de los Programas de Tratamiento con Metadona sobre la accesibilidad y atención recibida de los equipos terapéuticos. *Adicciones*, 18, 359-370.
- March, J.C., Oviedo-Joekes, E., Perea-Milla, E., Carrasco, F. y PEPSA Team. (2006). Controlled trial of prescribed heroin in the treatment of opioid addiction. *JSAT*, 31, 203-211.
- March, J.C., Oviedo-Joekes y E., Romero, M. (2004). Captación de participantes en el programa experimental de prescripción de estupefacientes en Andalucía (PEPSA). *Gac Sanit*, 18, 245-7.
- March, J.C., Oviedo-Joekes, E. y Romero, M. (2005). Injection and noninjection drug use related to social exclusion indicators in two Andalusian cities. *Drugs: Educ Prev Policy*, 12, 437-47.
- March, J.C., Oviedo-Joekes, E., Romero, M. y Sánchez-Cantalejo, E. (2005). Factores asociados al consumo de heroína inhalada e intravenosa. *Rev Esp Salud Pública*, 79, 391-401.
- March, J.C., Romero, M., Prieto, M.A., Oviedo-Joekes, E., Rodríguez, C. y Equipo PEPSA. (2005). Calidad y heroína: dos palabras unidas por un proyecto. *Rev Calidad Asistencial*, 20, 396-9.
- McLellan, A.T., Lewis, D.C., O'Brien, C.P. y Kleber, H.D. (2000). Drug dependence, a chronic medical illness: implications for treatment, insurance, and outcomes evaluation. *JAMA*, 284, 1689-95.
- Metrebian, N. (2004). Supervised coprescription of heroin to treatment-resistant heroin addicts is more effective than treatment with methadone alone. *Evid Based Ment Health*, 7, 23.
- Metrebian, N., Carnwath, T., Stimson, G.V. y Storz, T. (2002). Survey of doctors prescribing diamorphine (heroin) to opiate dependent drug users in the United Kingdom. *Addiction*, 97, 1155-61.
- Metrebian, N., Carnwath, Z., Mott, J., Carnwath, T., Stimson, G.V. y Sell, L. (2006). Patients receiving a prescription for diamorphine (heroin) in the United Kingdom. *Drug Alcohol Rev*, 25, 115-21.

- associated health gains and harm reductions. *Med J Aust*, 168, 596-600.
- Miller, C.L., Strathdee, S.A., Kerr, T., Small, W., Li, K. y Wood, E. (2005). Factors associated with willingness to participate in a heroin prescription program among injection drug users. *Journal of Opioid Management*, 1, 201-3.
- Mino, A. (1994). *Análisis científico de la literatura sobre la prescripción controlada de heroína o de morfina*. Informe solicitado por l'Office Fédéral de la Santé Publique Suisse. Ginebra: Ed. Citran.
- Mold, A. (2008). Heroin. *The treatment of addiction in 21th Britain*. Northern Illinois: University Press.
- Naciones Unidas. *Convención Única de 1961 sobre estupefacientes*. Enmendada por el Protocolo de 1972 de Modificación de la Convención Única de 1961 sobre estupefacientes.
- O'Loughlin, P. (2008). Heroin prescription to misusers : treat addicts, not the addiction. *BMJ*, 12, 173.
- OFSP. *Traitement avec prescription d'héroïne (HeGeBe) en 2004*. Swiss: Office Fédéral de la Santé Publique, 2005.
- Rehm, J., Frick, U., Hartwig, C., Gutzwiller, F., Gschwend, P. y Uchtenhagen, A. (2005). Mortality in heroin-assisted treatment in Switzerland 1994-2000. *Drug Alcohol Depend*, 79, 137-43.
- Rehm, J., Gschwend, P., Steffen, T., Gutzwiller, F., Dobler-Mikola, A. y Uchtenhagen, A. (2001). Feasibility, safety, and efficacy of injectable heroin prescription for refractory opioid addicts: a followup study. *Lancet*, 358, 1417-23.
- Rodríguez- Martos, A. (1994). Reflexiones sobre los programas de mantenimiento con metadona. *Adicciones*, 6, 353-72.
- Romero, M., March, J.C., Oviedo-Joekes, E. y Prieto, M.A. (2006). La captación de pacientes para el proyecto experimental de prescripción de estupefacientes de Andalucía (PEPSA) : el papel del mediador. *Rev Calidad Asistencial*, 21, 326.
- Schechter, M et al. (2006). *North American Opiate Medication Initiative (NAOMI): multi-centre, randomized controlled trial oh heroin-assisted therapy for treatment-refractory injection opiate users*. Canada: Canadian Institute oh Health Research.
- Schechter, M.T. (2002). NAOMI-her time has come. *North American Opiate Medication Initiative. J Urban Health*, 79, 164-5.
- Schulenburg, J. y Claes C. (2006). Gesundheitsökonomische Begleitforschung und Spezialstudie im Rahmen des bundesdeutschen Modellprojekts zur kontrollierten Heroinvergabe an Schwerstabhängige. Disponible en: http://www.heroinstudie.de/Gesundheitsoekonomie_Kurz_f_abg.pdf

- Strang, J. y Gossop, M. (1996). Heroin prescribing in the British System: a historical review. *Eur Addiction Res*, 2, 185-93 .
- Torrens, M., San, L., Martínez, A., Castillo, C., Domingo A. y Alonso, J. (1997). Use of the Nottingham Health Profile for measuring health status of patients in methadone maintenance treatment. *Addiction*, 92, 707-16.
- Trujols, J., Casas, M., Pérez, J., Batlle, F., Tejero, A., Bosch, R. y Colom, J. (2002) Programas de mantenimiento con heroína: experiencias, dificultades y justificación. *Enf Emerg*, 2, 80-7.
- Uchtenhagen, A., Dobler-Mikola, A., Steffen, T., Gutzwiller, F., Bläter, R. y Pfeifer, S. (1999). *Prescription of narcotics for heroin addicts: Main results of the Swiss National Cohort Study*. New York: Karger.
- Van den Brink, W., Hendriks, V.M., Blanken, P., Huijsman, I.A. y Van Ree, J.M. (2002). *Medical coprescription of heroin: Two randomized controlled trials*. Netherlands: Central Committee on the Treatment of Heroin Addicts (CCBH).
- Van den Brink, W., Hendriks, V.M., Blanken, P., Koeter, M.W., Van Zwieten, B.J. y Van Ree, J.M. (2003). Medical prescription of heroin to treatment resistant heroin addicts: two randomised controlled trials. *BMJ*, 327, 310.
- Ward, J., Hall, W. y Mattick, R.P. (1999). Role of maintenance treatment in opioid dependence. *Lancet*, 353, 221-226.
- Weeks, R. (2008). Heroin prescription to misusers: prejudice based medicine? *BMJ*, 12, 173.
- Wodak, A. (2005). The current status of heroin perscription treatment for heroin dependence. *Expert Opinion on Drug Safety*, 4, 815-9.
- Wodak, A., Ritter, A. y Watson, C. (2002). Separating politics and scientific research on heroin. *The Medical Journal of Australia*, 176, 449-50.