
Programas de prescripción de heroína

MIGUEL MARSET

Jefe Clínico en el Servicio de Abuso de Sustancias. Director del Programa de Prescripción de Heroína. PEPS.
Departamento de Psiquiatría. Hospitales Universitarios de Ginebra.

Enviar correspondencia a: Dr. Miguel Marset. Programme PEPS. Service d'abus de substances. 22, rue du Nant, 1207 Genève Suisse.
Teléfono: +41228499690. Fax: +41228499699. e-mail: miguel.marset@hcuge.ch

RESUMEN

Los programas de prescripción de heroína se sitúan en el marco de un abordaje terapéutico y de reducción de daños. Estos tienen su propia especificidad clínica en relación a otros programas con agonistas: 1) la prescripción diversificada e individualizada de agonistas opioides apoyados en la diacetilmorfina (heroína), 2) El abordaje de la vía intravenosa como vía de administración de tratamientos que permite la integración del trastorno físico a la dinámica psicológica del sujeto y una aproximación al placer inherente a todo consumo de heroína y, 3) la intensidad en el seguimiento que permite el establecimiento de un programa terapéutico global e interdisciplinar, muy estructurado, que responde al abordaje del policonsumo y de los trastornos psiquiátricos y al seguimiento del proceso de ruptura del drogodependiente con la marginalidad y con la ilegalidad.

Aunque la heroína se prescribe para el tratamiento de dependientes a opioides en el Reino Unido desde 1926 es, sin embargo, desde la experiencia suiza que estos programas se inspiran y se extienden en Europa. Desde esta perspectiva se aborda el presente trabajo, aportando un modelo terapéutico contrastado a un enfoque que admite las particularidades propias de cada contexto socio-cultural, sanitario y político.

La prescripción de heroína es técnicamente posible, puede llevarse a cabo de un modo seguro, es clínicamente eficaz en la gran mayoría de los casos y constituye un recurso más, complementario en una red de atención al drogodependiente.

Palabras clave: heroína, diacetilmorfina, agonistas opioides, comorbilidad psiquiátrica, reducción de daños.

ABSTRACT

The programs of heroine prescription are situated within a structure of therapeutic approach to treatment and reduction of harm to the subject. These have their own clinical specificity in relation to other programs with agonists: 1) the diversified and individualized prescription of agonists opiates supported in the diacetylmorphine (heroin) 2) The intravenous method administration of treatments allows the integration of physical dysfunction with the patient's psychological dynamics and an approximation of the inherent pleasure of heroine consumption and, 3) the intensity in the treatment that allows the establishment of a very structured global therapeutic and interdisciplinary program so that the subject responds to the treatment of the policonsumption of the psychiatric dysfunctions and to marginalization in society the process of breaking the drug dependency including the illegality of drug use.

Heroin is prescribed for the treatment of subjects addicts to opiates in the United Kingdom since 1926, however, the Swiss experience that with these programs inspire and extend to Europe. With this perspective in mind we approach the present chapter, contributing a therapeutic model contrasted to a focus that it admits the particular characteristics of each socio-cultural sanitarian and political context.

Heroin's prescription is technically possible; it can be carried out in a safe way, it is clinically effective in a great majority of the cases and it constitutes an additional complementary resource in a network which focuses on drug dependency.

Key words: heroin, diacetylmorphine, agonist's opiates, comorbidity psychiatric, harm reduction.

*“Cambiar es una operación
extremadamente dolorosa en el
campo de las drogodependencias”*

Annie Mino

INTRODUCCION

Los programas de tratamiento a base de agonistas opioides se han presentado clásicamente como antagonicos a un proyecto de abstinencia y su introducción en España y en otros países de nuestro entorno no ha estado exenta de una gran polémica, social, política y científica. Estos eran planteados desde ópticas de reducción de daños, limitando la accesibilidad y desarrollándose en ocasiones como tratamientos paliativos o compasivos. La epidemia del SIDA con los drogodependientes como una de las poblaciones más castigadas y según Annie Mino, también la toma de conciencia de nuestras propias limitaciones terapéuticas, han sido factores determinantes para promover el replanteamiento y caminar hacia la diversificación y aún más hacia la integración de nuestras opciones terapéuticas. Las propuestas de reducción de daños dirigidas a la población drogodependiente nos han aportado resultados positivos y pruebas de su eficacia y viabilidad. Los drogodependientes son retenidos en la red sanitaria. Su salud física, psíquica, su integración social y su calidad de vida mejoran. Existe, sin embargo, una población de usuarios gravemente afectada, que escapa de los programas asistenciales clásicos, que siguen pidiendo ayuda social y tratamiento médico y para los que van destinados los programas de prescripción de heroína (PPH).

Aunque la heroína se ha prescrito, desde 1926, para el tratamiento de dependientes a opioides en el Reino Unido es, sin embargo, desde la experiencia suiza que estos programas se inspiran y se extienden en Europa, aportando los elementos terapéuticos necesarios para alcanzar su validez y eficacia en el tratamiento de la población a la que van

destinados. Se puede por tanto afirmar, después de una década de tratamiento a aproximadamente 1700 usuarios con dependencia severa, que la diacetilmorfina (DAM) se puede prescribir en condiciones de seguridad y con eficacia terapéutica. Desde esta perspectiva se aporta en este artículo un modelo terapéutico contrastado a un enfoque que admite las particularidades propias de cada contexto socio-cultural y político.

Los PPH se sitúan en el marco de un abordaje terapéutico y de reducción de daños integrado en la red asistencial pública para drogodependientes. Estos no reemplazan a los programas de acercamiento y acogida ni son salas de consumo higiénico. Estas últimas son iniciativas más próximas a los usuarios que no plantean el abordaje terapéutico de la adicción, sino el reconocimiento de la misma y su práctica en las mejores condiciones de higiene, así como intervenciones de emergencia social desde el abordaje de la marginación y del deterioro socio-sanitario que estas personas padecen.

ANTECEDENTES DE LOS PROGRAMAS DE PRESCRIPCIÓN DE HEROINA

La heroína es un derivado semisintético del opio sintetizado a finales del siglo XIX por H. Dreser por acetilación de la morfina base y fue en su origen ensayada para el tratamiento de la tos y de la disnea en pacientes asmáticos y tuberculosos. En el año 1900 se habla de sus ventajas sobre la morfina y se propone como remedio contra la morfomanía y la opiomanía pretendiendo carecer de propiedades adictógenas. Como ventaja se le atribuía, además, un efecto estimulante del estado de ánimo. Pasando por la adopción de diferentes medidas de control, su venta ha sido libre durante muchos años. En 1951 la OMS la proscribió de la farmacopea. En 1961 la Convención Única de los Estupefacientes la clasifica entre las drogas particularmente peligrosas pero le reserva un status experimental en el contexto de es-

tudios estrictamente controlados. Desde su exclusión la cuestión de la legalización de la heroína aparece regularmente en la literatura científica en el marco del tratamiento del dolor (Mino, 1999).

Reino Unido

La heroína se prescribe en el Reino Unido desde principios del siglo XX. En 1926 se diseñó una política definida como «*Britsch System*» caracterizándose por la flexibilidad y la diversidad. Para los clínicos británicos la política prescriptiva comportaba todos los opioides de la farmacopea. La dependencia opiácea alcanzaba a una población en general bien insertada en la sociedad, cuyo origen era habitualmente iatrogénico. Hacia el final de la década de los 50, aumentó el número de drogodependientes y se modificaron sus características, siendo más una población joven que consumía de manera recreativa. Se observó un cierto laxismo del sistema y el llamado «*Brain Committee*», en 1964, reafirmó el «*Britsch System*» pero redefinió el marco legal de la prescripción de opioides con la notificación obligatoria de los drogodependientes, la instalación de clínicas para la dependencia de drogas y la restricción de la libertad de prescripción de opioides inyectables a los médicos con una licencia especial. De 1968 a 1986, se desarrolló una vasta red de atención al drogodependiente focalizada sobre la desintoxicación y la reinserción fuera del campo médico, pasando de la heroína intravenosa a la metadona intravenosa y de ésta a la metadona oral. Las Unidades de Drogodependencias (UDDs) se orientaban hacia la abstinencia y a la sustitución con metadona. La prescripción de heroína aparecía, sin embargo, como una de las recomendaciones del Consejo de Vigilancia del consumo de drogas en relación a los problemas del SIDA de 1988 a 1989 y se hablaba de que la política de reducción de daños, de la cual la política prescriptiva era sólo una parte constituyente, no era antagónica de un objetivo de abstinencia en el futuro, siendo ésta una etapa más en un largo proceso de cambio.

En 1980 las UDDs se establecieron en la región de Merseyside, la ciudad de Liverpool y sus alrededores, con las experiencias de John Marks cuyo objetivo fundamental era la mejora de la accesibilidad de los usuarios. Se implantó un programa amplio de reducción de daños que incluía el intercambio de jeringas. Sobre el terreno se desarrolló la participación de usuarios y ex-usuarios que realizaban un trabajo de acercamiento, dirigido por Allan Parry de 1986 a 1991 implicando a los pequeños traficantes en la distribución de material de inyección. La política de prescripción de opioides comprendiendo las formas inyectable fue muy importante desde 1985 en esta región, en la que se podía prescribir metadona, heroína, cocaína, anfetaminas por vía oral, fumada e inyectada. Los resultados pueden considerarse como muy aceptables en cuanto a la reducción de daños. Esta es la región que menos tasas de seropositividad VIH tiene en todo el Reino Unido con datos basados en los usuarios de los programas de intercambio de jeringas (0,1% en relación al 7% del RU), así como una disminución importante de las conductas de riesgo (el 10% dice compartir jeringas y el 90% las intercambia, contra el 30% y el 60% en el resto del RU). En 1990 la prevalencia por el VIH es la más baja del país (1% contra el 13,5% de la media nacional). A pesar de ello, la heroína prescrita descendió en un 40% entre 1971 y 1978. Las prescripciones se limitaban aún en el tiempo y en las dosis. Progresivamente se instaló una visión claramente prohibicionista que aisló la experiencia de Jhon Marks hasta su marginalización y cese en 1994. En abril de 1995 se vio obligado a abandonar la clínica de Widnes donde la experiencia de Liverpool había comenzado 10 años antes. Sus cifras muestran, sin embargo, que la prescripción de heroína y cocaína lejos de generalizarse formaban parte del conjunto de prestaciones sanitarias propuestas y concernían a una minoría de drogodependientes, respondiendo al principio de diversificación de la oferta asistencial. En sus dos primeros años la Hop Street Clinic trató 1019 pacientes, y sólo cinco fueron tratados con heroína. En 1991 en sus tres clínicas de la región de Liverpool

se habían tratado 3459 adictos de los cuales sólo 200 recibieron heroína o cocaína. El resto participaba en programas de metadona (Henman, 1985).

A pesar de esta experiencia las evaluaciones científicas son escasas. El único ensayo clínico con asignación aleatoria que se realizó fue a mediados de los años 70 (Hartnoll, Mitcheson, Battersby, Brown, Ellis, Fleming, et al., 1980). Sus resultados demostraron la factibilidad y la seguridad de la prescripción de heroína inyectada pero no demostraron de forma concluyente la superioridad de la heroína inyectada sobre la metadona oral. La mejoría fue en términos de tasas de retención y de la disminución de las actividades ilegales. Caben destacar algunos problemas metodológicos, entre ellos que la prescripción de heroína no representa el grupo experimental sino el grupo control. Por otro lado las dosis administradas fueron muy bajas (60 mg/día) ya que en ese momento no se habían establecido las bioequivalencias entre la heroína inyectada y la metadona oral. Estudios más recientes de tipo observacional, (McCusker y Davies, 1996; Metrebian, Shanahan, Wells, y Stimson, 1998) utilizaron dosis más elevadas aunque todavía insuficientes, entre 160 y 200 mg/día, confirmando los resultados anteriores. Desde hace algunos años se observa un regreso hacia la situación anterior de prescripción de heroína inyectable (Strang y Gossop, 1996). Actualmente está en estudio un protocolo, siguiendo el modelo suizo.

Holanda

En Holanda, se discutió la administración de opioides inyectables a los drogodependientes desde principios de los años 70. De 1962 a 1972, Amsterdam se convirtió en un punto de atracción de los movimientos de protesta con la llegada masiva de heroína barata y el aumento vertiginoso del número de usuarios. La situación era muy conflictiva con un aumento importante de la delincuencia y del mercado ilegal y, la estigmatización y criminalización de los consumidores de

drogas. El deterioro constante del estado sanitario y social de los mismos promovió el desarrollo de los programas de reducción de daños junto a la represión del tráfico. La aplicación de la ley ofreció, sin embargo, multitud de posibilidades a los drogodependientes desde el punto de vista terapéutico. En Holanda se prescribía ampliamente la metadona oral ya sea en programas de bajo umbral o en programas orientados hacia la abstinencia, coexistiendo con los llamados « libres de drogas ». Con objeto de mejorar la accesibilidad de los adictos a la red sanitaria se propusieron en varias ocasiones la puesta en marcha de PPH, especialmente en 1977, en 1979, en 1982, en 1985 y en 1988. Estas 3 últimas en relación con el problema del SIDA y la de 1988 con objetivos humanitarios. Un ensayo clínico a principios de los años 80 merece ser reseñado. Un médico privado prescribía morfina y anfetaminas. La experiencia carecía del apoyo institucional necesario para hacer frente a todas las demandas y ofrecer una calidad asistencial mínima y acabó fracasando. A finales de 1981 se autorizó una distribución de morfina a título experimental para un máximo de 60 pacientes pero sólo participan 37. El programa comenzó en 1983 y los últimos pacientes lo terminaron en mayo de 1987. Esta inconsistente experiencia permitió, sin embargo, sacar algunas conclusiones interesantes. La primera fue que la cantidad de morfina podía mantenerse con dosis relativamente estables por lo que el miedo a un aumento constante de las dosis por efecto de la tolerancia parecía injustificado. Un efecto negativo fue el consumo de anfetaminas con el probable fin de aumentar el efecto euforizante y obtener una sensación subjetiva próxima a la de la heroína. No aparecieron problemas importantes de consumo de cocaína ni de alcohol, y el consumo de benzodiazepinas y de otros hipnóticos fue insignificante.

Estados Unidos

Los Estados Unidos constituyen la cuna de la política prohibicionista desde principios

del siglo XX. A pesar de ello existen intensos debates entre partidarios de la prohibición, de una política sanitaria que permita la sustitución con opioides y de una política abiertamente liberal. En EE.UU se pueden distinguir 4 periodos (Mino, 1999):

Hasta 1914: la drogodependencia era considerada como un problema médico definido como una enfermedad crónica para la que no hay curación sino tratamientos sintomáticos gracias a la sustitución.

Desde 1914 hasta 1923: aparecen los movimientos de templanza, originados ya a finales del XIX, y se instala la política prohibicionista. En principio nada impide a los médicos la prescripción pero con fines legítimamente terapéuticos. Sin embargo los tratamientos para morfinómanos y heroínómanos no se conciben como portadores de « fines terapéuticos » moralmente aceptables. Para hacer frente a esta nueva situación aparecen las « narcotics clinics ». Unas realizaban desintoxicaciones rápidas y otras mantenimiento. La más característica fue la de la ciudad de Shreveport que abrió un servicio de desintoxicación y de tratamiento de las enfermedades venéreas. Se prescribía esencialmente morfina (98%). El resto heroína o codeína. Las inyecciones se realizaban por vía subcutánea o intravenosa. El 80% de las dependencias eran de origen iatrogénico (enfermedades venéreas, reumatismos, trastornos respiratorios y secuelas de cirugías). La estabilidad de la dosis se alcanzaba fácilmente y los pacientes no presentaban ni sedación ni euforia. No se observaron sobredosis ni complicaciones somáticas en relación a la prescripción.

Entre 1923 y 1965 la política sobre drogas se orientó absolutamente hacia la abstinencia. En 1955 la Academia de Medicina de Nueva York protestó contra la reglamentación federal que impedía a los médicos la prescripción de opioides a los adictos con el fin de favorecer una vida normal hasta que considerasen su desintoxicación. En 1959 esta misma academia junto a la Asociación de Juristas Americanos pidió la flexibilidad de las penas aplicadas a los adictos y el esta-

blecimiento de un programa experimental de sustitución. Estas recomendaciones fueron reiteradas por la Academia y por la Comisión consultiva del Presidente Kennedy sobre drogas. En 1963, Dole y Nyswander emprenden las primeras experiencias de sustitución y publicaron en 1965 sus resultados con metadona. Su objetivo era controlar las manifestaciones de abstinencia y bloquear los efectos euforizantes de la heroína, permitiendo la puesta en marcha de programas psico-sociales. El objetivo no era la abstinencia sino la reinserción psico-social.

A partir de los años 70, reaparecen los debates sobre los mantenimientos con metadona o con heroína y se proponen tres experiencias: una en Michigan con heroína, otra, también con heroína en Nueva York y otra la propone Goldstein en California, el programa STEPS. Se trataba de un programa de tratamiento secuencial con un encuadre psico-social importante con objetivos de rehabilitación y que utilizaba en diferentes etapas morfina, primero por vía intravenosa y después por vía subcutánea, metadona, LAAM, naltrexona tras el paciente desintoxicado y posteriormente sin ningún producto se trabajaría en su reinserción. Ninguna de ellas se puso en marcha. En este periodo, en el contexto norteamericano, el mantenimiento es considerado como el fracaso de la desintoxicación y por lo tanto de la capacidad de vivir sin dependencia. En la actualidad, los esfuerzos se dirigen hacia la optimización de los programas de metadona, mejorando de la accesibilidad y la calidad de los mismos.

Australia

En Australia se presentó un proyecto muy ambicioso de prescripción inyectable de DAM en cuatro fases: establecimiento de los principios conceptuales de base, viabilidad logística, estudio piloto y ensayo clínico. La propuesta para el diseño del ensayo sería la asignación aleatoria a un grupo experimental que utilizaría la DAM y/o la metadona en inyección, fumada y/o por vía oral y a un

grupo control de metadona oral. A pesar de que esta iniciativa fue aprobada en 1997 por el Consejo Ministerial de Estrategias sobre Drogas, la fase de ensayo se bloqueó políticamente (Bammer, Douglas, Moore y Chap-pell, 1992).

Otros Países: Canadá, Suecia, Italia, Bélgica y Francia

Otros países han propuesto también, en algún momento, iniciativas que incluían prescripciones inyectables de opioides. En Canadá, en 1984, se propone la reintroducción de la heroína como antiálgico y en 1997 para tratamiento de drogodependientes. En Suecia, su deficiente estructuración llevó al fracaso a un proyecto de prescripción de morfina y de anfetaminas en los años 60. En Italia, entre 1980 y 1982 se prescribió metadona oral y morfina inyectable. Hay muy poca documentación al respecto y no se practicó ninguna evaluación. Algunos países, como Bélgica y Francia, han mostrado también su interés a través de proyectos de investigación que no han tenido aún la autorizaciones político-administrativas necesarias.

Suiza

Los PPH en Suiza se enmarcaron a la necesidad de dar una respuesta a la grave situación que ciertos drogodependientes por vía intravenosa presentaban y que por diferentes razones no habían respondido a los programas clásicos de tratamiento. Hasta 1986, la política oficial suiza estaba esencialmente enfocada hacia la abstinencia, incluyendo, según los diferentes cantones, la prescripción de tratamientos con metadona. Desde 1986 a 1991, el fracaso de las escenas abiertas de Berna y Zurich y la situación desencadenada por la epidemia del SIDA, abrió un proceso de reflexión que desembocó en la realización de un informe federal con el fin de actualizar los diferentes estudios científicos en materia de prescripción bajo control médico de heroína y morfina a nivel internacional. Este infor-

me concluyó que las políticas de reducción de daños, de las que la prescripción inyectable de heroína o de morfina era un aspecto difícilmente dissociable de los demás, aportaban pruebas que validaban sus hipótesis. Los adictos estaban mejor retenidos en la red sanitaria, su salud física y psico-social mejoraban, los mensajes preventivos eran asimilados de manera sensiblemente superior y la delincuencia en relación a la búsqueda del producto disminuía. El informe aconsejó el desarrollo de estrategias terapéuticas en un contexto experimental y evaluable (Mino, 1994 a y b).

Las escenas abiertas, que en principio pretendían ejercer un control sobre el consumo y el tráfico de drogas, generaron innumerables problemas en términos de daños asociados al consumo. Sin embargo permitió hacer visible el fenómeno, sensibilizando a la opinión pública y a la clase política. El Instituto de Medicina Social y Preventiva de la Universidad de Lausanne a demanda del Departamento Federal de Salud Pública (OFSP) realizó una encuesta entre enero y febrero de 1994 sobre las actitudes y opiniones de la opinión pública frente a los problemas relacionados con las drogas. Los resultados más significativos fueron los siguientes: más de la mitad de la población (60%) se consideraba afectada por estos problemas. La droga era ante todo percibida como un problema social (76%) y el adicto como un enfermo (67%). La drogodependencia era una enfermedad curable (75%). A pesar de todo, al usuario se le vía como a un marginal y se le tenía miedo. El 83% declaró no tener inconveniente en que se instalase un centro de tratamiento en su barrio. El 75% era partidario de la prescripción bajo control médico y un porcentaje similar era partidario de los locales de inyección. Por el contrario, el consumo o la venta libre de las llamadas "drogas duras" era rechazado por más del 80%.

En 1992, el gobierno suizo decidió apoyar la prescripción de morfina y de metadona inyectables bajo control médico y secundaria-mente, de heroína, con el objetivo de tratar a

los usuarios que hubieran fracasado en otros tratamientos. En 1995 se cerraban los últimos lugares de encuentro visibles de usuarios. En enero de 1994 se abrió el primer PPH en Zurich. En 1996, vistos los primeros resultados positivos de los ensayos clínicos, se revisó la ley federal sobre estupefacientes para mantenerlos, pero además se despenalizó el consumo así como la posesión para uso personal. En mayo de 1998 se mantuvo la reforma y se ampliaron las plazas de tratamiento. En octubre del mismo año se acabó la fase experimental y los programas de heroína se convirtieron en un recurso más en la red de atención a drogodependientes. Desde Julio de 2002 estos tratamientos están integrados y financiados por el sistema de salud.

La política general sobre drogodependencias se estructuró, en Suiza y en Ginebra, sobre cuatro pilares de intervención: la prevención, la represión según el principio de oportunidad para someterse a tratamiento, la terapia y la reducción de daños. Entre 12.000 y 13.000 usuarios siguen en programas de metadona. Existen 1.300 plazas de tratamiento en comunidades terapéuticas y, entre 3.000 y 4.000, tienen un seguimiento ambulatorio sin sustitución. Esta política, en Ginebra, ha dado resultados muy positivos en cuanto al seguimiento y a la reducción de daños. Alrededor del 60% de los usuarios están en tratamiento y el 90% han estado de una u otra manera en contacto con la red sanitaria. El 52% de los que empezaban una tratamiento, en 1985, con metadona eran seropositivos al VIH. En 1995, el 8%. La prevalencia al VIH en los tratamientos de mantenimiento con metadona, en 1985, era del 37%. En 1995 del 10%. La seroconversión en los programas de MTD es inferior al 1% y en las desintoxicaciones ambulatorias, que es con frecuencia el primer tratamiento que realiza un usuario Ginebra, la tasa de seroprevalencia es inferior al 4%.

Evaluación de los PPH suizos

Los PPH suizos se han evaluado en dos estudios. El primero, un estudio prospectivo

simple multicéntrico (Uchtenhagen, 1997), llegó a las siguientes conclusiones: a) En relación a los aspectos farmacológicos y toxicológicos, la heroína presentó menos aspectos negativos que la morfina y la metadona i.v; y no se describieron contraindicaciones mayores para la prescripción de heroína aunque se aconsejó mucha precaución en caso de epilepsia; el riesgo de sobredosis continuo siendo real en caso de utilización concomitante de sustancias no prescritas aunque no se observó ninguna sobredosis mortal; b) la atracción y la retención en tratamiento era significativamente mejor con heroína (retención a los 6 meses fue del 89% y a los 18 meses del 69%); c) en relación a los usuarios más gravemente afectados; se observó una mejoría significativa de la salud mental y física con elevado cumplimiento de los tratamientos médicos y psiquiátricos prescritos; todos los participantes tuvieron un alojamiento a los 6 meses; el número de desempleados aumentó ligeramente aunque el trabajo estable también aumentó; el consumo de heroína ilegal y de cocaína disminuyó rápida y significativamente, el de benzodiazepinas descendió más lentamente, los consumos de cannabis y de alcohol continuaron estables; d) disminución significativa de las actividades delictivas y además la prescripción de heroína fue también factible en un centro penitenciario.

El segundo estudio específico de Ginebra (Perneger, Giner, Del Rio, y Mino, 1998) era un ensayo clínico con atribución aleatoria, en el que se comparó la prescripción diversificada de agonistas opioides apoyada en la DAM (con metadona o morfina) con un grupo control en lista de espera (la mayoría en programas de metadona). Los resultados para el grupo tratado con DAM fueron significativamente diferentes en relación al grupo control con una mejoría generalizada en todos los parámetros estudiados: mejoría significativa de la salud mental, disminución de las tentativas de suicidio, aumento de los tratamientos emprendidos por problemas de tipo psicológico; mejoría del funcionamiento social, disminución del consumo de heroína

ilegal y del consumo no médico de benzodiazepinas; disminución de los procesos penales, de las ganancias derivadas del tráfico de drogas y de los actos delictivos (tenencia y consumo de drogas, robos). Desde la perspectiva médica, los pacientes fueron seguidos regularmente por sus enfermedades, no se observaron seroconversiones al VIH con una mejoría significativa de los problemas dermatológicos, del estado nutricional y del sistema venoso.

La evaluación se complementó con otros estudios sobre la calidad de vida (Dadorz, Broers, Giner y Mino, 1998) y en el que observó una mejoría en casi todas las áreas estudiadas, siendo significativas especialmente en las que se refieren al tiempo libre, los recursos económicos, las preocupaciones y las relaciones de pareja y otro estudio sobre el impacto sobre la delincuencia y la criminalidad en el que se observó una disminución global de la delincuencia del 80% en los pacientes seguidos en los PPH (Killias, Aebi, Ribeaud y Rabasa, 2002).

En definitiva se llegó a la conclusión de que los PPH, en el contexto socio-cultural y político en el que se desarrollaban y para la población de adictos a la que iban destinados, eran eficaces y perfectamente factibles. Este aspecto fue reconocido por el comité de expertos encargados de evaluar estos programas por la Organización Mundial de la Salud (OMS) (Ali, Auriacombe, Casas, Cottler, Farrel, Kleiber, et al., 2000), destacando la calidad asistencial y la mejoría clínica y social de los drogodependientes tratados. Esta evaluación, concluye además en señalar ciertos errores metodológicos y aconsejar la realización de nuevos ensayos clínicos controlados que confirme las hipótesis iniciales y determine cuál sería el opioide de elección y la vía de administración de elección en el tratamiento de pacientes adictos a la heroína. Estos deberían incluir tratamientos con agonistas de larga vida media por vía oral y apoyo psicosocial permitiendo la evaluación de la contribución de estos a los beneficios de los tratamientos farmacológicos.

Es importante señalar que los ensayos clínicos con este tipo de población son de difícil aplicabilidad al mundo clínico asistencial fuera del marco experimental. La inestabilidad clínica, propia de una población con un perfil de gravedad de la dependencia importante, 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 queda con frecuencia fuera de los ensayos clínicos controlados (Marset, Hevia, Carrasco, Perea, Aceijas, Ballesta, et al., 2002).

La OMS, impulsora de una red internacional de tratamientos para adictos a opioides manifiesta su interés en la definición de estándares de tratamiento, en su duración óptima, en clarificar el lugar de la DAM en el contexto de los demás programas con agonistas y el establecimiento de un marco común del análisis de la eficacia y de la relación coste-beneficio de los tratamientos de la dependencia a la heroína (Monteiro, 2001). Un estudio sobre la evaluación de los costes y beneficios de los programas suizos concluye en la rentabilidad de estos programas (Frei, 2000). Los costes en 1997, fueron evaluados en aproximadamente 34€ al día. Sin embargo esta población sin tratamiento (urgencias psiquiátricas y somáticas, hospitalizaciones psiquiátricas, traumatológicas, infecciosas, estancias en prisión, costes de la delincuencia, estancias en prisión, ayuda social, etc.) genera unos costos que se elevan a 64€ al día. La ganancia resultante ha sido pues estimada en 30€. Un nuevo cálculo realizado en 2001 estima la ganancia en 40€ por persona y por día (OFSP, 2001).

Finalmente, la integración social del programa ha sido satisfactoria viéndose reflejada en el respaldo popular que ha recibido en varias ocasiones, especialmente en Septiembre de 1997 con un 82% de rechazo a una iniciativa que los pretendía eliminar y en Junio de 1999 con un 60% de apoyo frente a otra iniciativa que los pretendía regular.

SITUACIÓN ACTUAL DE LOS PROGRAMAS DE PRESCRIPCIÓN DE HEROÍNA

En la actualidad, los PPH están integrados en la red asistencial para drogodependientes en Suiza y en Holanda. Al margen de estos dos países, tres proyectos se encuentran en fase experimental en Alemania y en España.

Alemania

En Alemania, un ensayo multicéntrico se puso en marcha en Julio de 2002 comparando, con asignación aleatoria, el tratamiento de DAM inyectable con un grupo control de metadona oral. Además evalúa el impacto del tratamiento psico-social (Lindlahr, 2001).

España

En España, la comunidad de Andalucía, en 2003, y la de Cataluña en 2004 han puesto en marcha respectivamente dos ensayos clínicos que se encuentran en fase de experimentación. Cataluña lo hace con DAM por vía oral comparándola con asignación aleatoria en doble ciego a la morfina y a la metadona así mismo por vía oral en un ensayo multicéntrico en la ciudad de Barcelona. El proyecto andaluz, inspirado del ginebrino y diseñado metodológicamente en la Escuela Andaluza de Salud Pública realiza, en Granada, un ensayo clínico aleatorizado en fase III que trata de demostrar que la prescripción diversificada, individualizada y protocolizada de agonistas opioides apoyada en la DAM por vía intravenosa es más eficaz que la metadona oral, ambas con apoyo médico-psico-social, en la mejoría de la salud física y mental y en la integración social de sujetos dependientes a opioides por vía intravenosa que hayan fracasado anteriormente en, al menos, dos tratamientos convencionales disponibles. El grupo experimental es tratado con heroína intravenosa y con metadona oral y el grupo control con metadona oral (Marset et al., 2001; Marset, François, Broers y Croquette-Krokar, 2003; Zunzunegui, Perea-Milla, Romero, March, Carrasco, Giner, et al., 1999).

Holanda

Tras los primeros resultados de los programas suizos, en Holanda se aceptó en 1998, el inicio de un ensayo clínico de prescripción de heroína a los usuarios severamente dependientes que hubieran fracasado en varios tratamientos (Van den Brink, Hendriks, Blanken, Huijsman y Van Ree, 2003). Se diseñó un ensayo clínico aleatorio multicéntrico en el que participaron 652 sujetos y que diversificó la prescripción de opioides adaptándola al perfil de consumo de sus usuarios. Este consistía en la co-prescripción de metadona por vía oral con DAM por vía intravenosa y por vía inhalada frente a metadona por vía oral, en diferentes tiempos de evaluación. La población del estudio estaba constituida por adictos a la heroína resistentes a tratamiento, en una situación de cronicidad y sometidos en el momento del reclutamiento a programas de tratamiento con metadona. Se analizaron separadamente los resultados de los grupos tratados por vía intravenosa y por vía inhalada. Tras la fase experimental de 12 meses se realizó una fase de seguimiento de 6 meses en el que se ofrecían diferentes alternativas terapéuticas. El objetivo principal era la mejora del estado físico y mental, la integración social y los cambios en el consumo de drogas ilegales. Los objetivos secundarios incluían la comparación de los efectos de la heroína co-prescrita a 6 y a 12 meses, la evaluación de los efectos de la discontinuación de la co-prescripción tras 6 y 12 meses, la evaluación en relación a la satisfacción de los pacientes y la investigación de los factores pronósticos del éxito del tratamiento. Los resultados mostraron que el tratamiento experimental de DAM junto con la co-prescripción de metadona era más efectivo que el grupo control de metadona oral, y ello independientemente de la vía de administración utilizada. El tamaño del efecto alcanzado de la heroína inyectada tuvo una diferencia del 25% en relación a su control y del 23% en lo que se refiere al efecto de la heroína inhalada. En relación a los efectos adversos los investigadores señalaron que el tratamiento era factible y se podía adminis-

trar en condiciones de seguridad. Ninguna de las complicaciones encontradas fue consecuencia directa de la heroína prescrita. Tras los resultados de esta experiencia, el gobierno holandés ha autorizado el aumento de plazas hasta 1000, para un total de 15 centros de tratamiento.

Suiza

En Suiza, hay 23 centros autorizados, de los cuales dos están situados en centros penitenciarios, y existen en la actualidad 1.272 usuarios tratados sobre 1.379 plazas autorizadas con una tasa de ocupación del 92%. Desde 1994 hasta 2002, alrededor de 1.700 personas fueron tratadas y 456 (26,5%) dejaron el tratamiento. De éstos, 134 (30,2%) pasaron a un tratamiento basado en la abstinencia y 162 (36,6%) a un tratamiento de metadona. Sólo 27 (6,1%) fueron excluidos y 11 (2,5%) encarcelados, 66 casos (14,9%) abandonaron sin dar explicaciones. La duración media del tratamiento se ha establecido en 3,3 años. De todos modos ésta no se puede estandarizar ya que depende de los objetivos parciales y globales individuales alcanzados (OFSP, 2004). Un estudio realizado sobre el devenir de los pacientes después de haber dejado el tratamiento (n = 22) en el PPH de Ginebra muestra que alrededor de dos tercios se reorientaron hacia tratamientos de metadona y un tercio siguieron programas de desintoxicación aunque en un caso fue en prisión. Según este estudio, seis casos (30%) han seguido una buena evolución, en seis casos (30%) su evolución es fluctuante y ocho casos (40%) evolucionaron negativamente (François, Marset, Mino, y Broers, 2003). Se sugiere que la dependencia primaria de cocaína con consumo compulsivo asociada a una comorbilidad psiquiátrica grave, especialmente trastorno múltiple o psicopático de la personalidad son factores que pueden precipitar el fracaso terapéutico o la interrupción tratamiento como consecuencia de los trastornos somáticos y/o psiquiátricos concomitantes (Marset, Chevalley, Broers, Davidson, Krok, y Mino, 1999a).

LA ESPECIFICIDAD CLÍNICA DE LOS PROGRAMAS DE PRESCRIPCIÓN DE HEROÍNA.

Los objetivos de los PPH son atraer y retener a los drogodependientes más gravemente afectados 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 la integración social. En definitiva, mejorar su calidad de vida e integrarles progresivamente en un proceso terapéutico de cambio que se define y se programa en el transcurso de la terapia. Con la prescripción de heroína nos situamos en el centro de la demanda del individuo: vivir la drogodependencia de una manera controlada, no problemática, abandonando la marginalidad y la ilegalidad. En un PPH, el usuario no es sujeto pasivo de su dependencia, pudiéndose iniciar en un proceso de motivación al cambio. Esta dinámica de cambios plantea, según el modelo teórico de Prochaska y Di Clemente (1984), que el camino hacia la abstinencia constituye un proceso, lejos de la dicotomía consumo / abstinencia en la que hasta hace pocos años estábamos inmersos. Los drogodependientes en los PPH, se encuentran en una fase de acción, no hacia la abstinencia, sino hacia la modificación de hábitos y comportamientos ligados a su consumo y en una fase de ambivalencia o de contemplación en la resolución de su drogodependencia. La abstinencia, que no se plantea como objetivo al inicio del tratamiento, puede aparecer como final de un largo proceso terapéutico.

El perfil del usuario tratado en un programa como el ginebrino presenta las siguientes características: la mayoría son varones, el 75%, con una edad media de 38 años de edad. El más joven participante tenía 21 años y el más mayor 54 años. La duración media de la drogodependencia intravenosa es de 18 años, habiendo fracasado en una media de 3 tratamientos de desintoxicación y 4 de mantenimiento con metadona. La mayoría tienen

graves problemas sociales al principio del tratamiento de tipo conductas de riesgo, prostitución, delincuencia. La comorbilidad psiquiátrica es del 79%. Los problemas somáticos son igualmente graves: la prevalencia VIH es la más elevada en el colectivo de drogodependientes de Ginebra (10%), esta alcanza en el PEPS el 25%, la Hepatitis C el 84%. A la entrada el policonsumo es igualmente importante. La mayoría consumen cocaína, heroína, cannabis, tranquilizantes y/o alcohol.

Los PPH tienen su propia especificidad en relación a otras alternativas terapéuticas:

1. Las características farmacológicas de los agonistas opioides utilizados que permite prescribirlos de manera diversificada e individualizada.

2. El abordaje de la vía intravenosa como vía de administración de tratamientos permite la integración del trastorno físico a la dinámica psicológica del sujeto y una aproximación al placer inherente a todo consumo de heroína. (Marsset,1999).

3. La intensidad en el seguimiento permite el establecimiento de un programa médico-psico-social sólido con un cuadro terapéutico muy estructurado que responde al abordaje de los trastornos psiquiátricos de esta población y al seguimiento del proceso de ruptura del drogodependiente con la marginalidad y con la ilegalidad.

ASPECTOS FARMACOLÓGICOS DE LA PRESCRIPCIÓN DE AGONISTAS OPIOIDES.

La diversificación está planteada desde la prescripción de DAM, agonista principal, combinada con metadona oral o con pentasulfato de morfina en su forma retardada (MST®) que son utilizados como productos de sustitución aprovechando sus propiedades farmacodinámicas comunes y sus diferencias farmacocinéticas: vida media, metabolización, liposolubilidad y sensaciones subjetivas percibidas. La DAM es la sustan-

cia que va a permitir la obtención del efecto deseado y la metadona, el efecto opioide sostenido. Esto repercutirá en una mayor estabilidad física, emocional en el abordaje de las enfermedades subyacentes o en el establecimiento de las relaciones sociales. La diversificación permite adaptar la prescripción a las características bio-psico-sociales de los usuarios y ayuda al manejo de una población clínicamente muy inestable y con un fuerte componente de exclusión social. Así mismo, ofrece una alternativa a partir de la cual favorecer la adopción de una vía terapéutica normalizada.

La heroína o 3,6-diacetilmorfina (DAM)

La heroína o 3,6-diacetilmorfina se metaboliza rápidamente a través de un proceso de desacetilación mediado por esterasas plasmáticas y hepáticas en 6-monoacetilmorfina (6-MAM) en el cerebro y en la periferia de este. Esta a su vez se transforma completamente hasta convertirse en morfina a través de la escisión del segundo grupo acetilo, en el hígado. La morfina se conjuga principalmente con el ácido glucurónico y en menor medida con el ácido sulfúrico produciéndose los metabolitos activos morfina-6-glucurónico y morfina-6-sulfato que tienen un efecto análogo a la morfina así como el morfina-3-glucurónico que es inactivo. La DAM y la MAM se caracterizan por su alta liposolubilidad penetrando en el cerebro más rápidamente que la morfina y proporcionando una analgesia más potente y mayor euforia.

La administración intravenosa de DAM provoca a los pocos segundos un efecto subida o "flash", que define el tiempo de invasión del lugar anatómico cerebral. Esta sensación que disminuye entre 10 y 30 segundos tiene una duración aproximada de 2 minutos. Este consiste en una percepción subjetiva muy agradable de calor y de penetración con posterior euforia. Seguidamente aparece el llamado *flooding* o sensación de bienestar, que puede durar unos 20 minutos, coincidiendo con su pico plasmático. Su vida

media se encuentra entre 5 y 8 horas por lo que debe administrarse 3 veces al día, evitando la aparición del síndrome de abstinencia. De todos modos la utilización de la metadona o la morfina retard hace que los síntomas de abstinencia en un PPH sean inexistentes o de baja intensidad.

La administración intramuscular de DAM tiene efectos similares pero menos intensos y retardados en aproximadamente, media hora. La biodisponibilidad es alta, 90%. La vía intramuscular es utilizada excepcionalmente cuando la intravenosa no es posible utilizarla a causa del mal estado del sistema venoso, aparición de flebitis o cuando el paciente no consigue inyectarse adecuadamente. Además, en función de su hiperosmolaridad, (DAM HCl a 10%) puede provocar necrosis tisular con induraciones y fibrosis. Estos problemas se pueden mejorar cambiando frecuentemente de lugar de inyección y utilizando crema heparinada después de la inyección. Algunos usuarios eligen esta vía en el proceso de descondicionamiento de la inyección o de la sustancia en un eventual un proyecto de abstinencia. Desde una perspectiva farmacocinética la administración oral e intramuscular de DAM es segura incluso con el rango alto de dosis que estos adictos a opioides requieren (Girardin, Rentsch, Schwab, Maggiorini, Pauli-Magnus, Kullak-Ubick, et al., 2003).

La administración oral de DAM se encuentra en proceso de experimentación con un ensayo clínico que determina su seguridad y tolerabilidad. Los comprimidos de DAM no provocan euforia pero los usuarios refieren un cierto *flooding* con sensación de plenitud y de tranquilidad subjetiva que empieza a los 30 minutos después de la toma del comprimido. Aunque la administración oral de DAM conlleva a insignificantes concentraciones plasmáticas de DAM y de MAM, a pesar de ser administradas a altas dosis, los sujetos refieren mayor estabilidad que con la morfina retard especialmente en lo que se refiere a la ansiólisis y al sueño. Este efecto es debido a que con la administración de DAM oral la biodisponibilidad de la morfina (67-72%) es

mayor que la de la morfina MST® (20-40%) lo que conlleva a concentraciones de morfina estables y sostenidas. Es decir la DAM oral proporciona concentraciones plasmáticas más elevadas de morfina que la morfina oral (Girardin et al., 2003). Además la cinética de la DAM oral tiene un pico de absorción rápida que explicaría la sensación subjetiva de ligera subida y *flooding* que los pacientes experimentan. La biodisponibilidad de la DAM oral se sitúa en el 30% aproximadamente. Las indicaciones son el consumo por inhalación y el deterioro grave del sistema venoso. Existen 2 formas: comprimidos de liberación inmediata con una vida media de 3 a 4 horas y un pico plasmático de 1 hora y los de liberación retardada con una vida media de 8-10 horas y un pico plasmático de 3 horas. La administración combinada proporciona un efecto inicial de mayor intensidad asociado con un efecto sostenido retardado.

Metadona

La metadona oral puede administrarse en combinación con la DAM intravenosa de manera segura como lo prueban las diferentes experiencias realizadas en Suiza, Holanda y Andalucía. Con una adaptación adecuada de las dosis, el efecto opioide prolongado aportado por la metadona, no impide a los pacientes experimentar "el efecto subida" consecutivo a cada dosis de DAM. Este efecto de base aporta, según nuestra experiencia, una estabilidad clínica mayor a los consumidores compulsivos de cocaína que con la administración de DAM intravenosa en monoterapia. Las bioequivalencias utilizadas quedan reflejadas en la tabla 1.

Morfina

El pentasulfato de morfina en su forma retardada (MST®) se absorbe con facilidad en el tracto gastrointestinal pero debido al efecto de primer paso hepático su biodisponibilidad es de 20-25%. La absorción por vía subcutánea o intramuscular es buena. Su

efecto comienza a los 30 minutos y su efecto máximo se alcanza al cabo de 1 hora, persistiendo durante 4 -5 horas. Su menor liposolubilidad complica su administración por esta

vía ya que los efectos secundarios, sobretudo de tipo histamínico, aparecen antes que los efectos placenteros.

Tabla 1. Dosis equivalentes entre la heroína y la metadona oral. Dosis válidas para la DAM prescrita en los programas de prescripción de heroína. No válidas para la heroína ilegal. Fuente: «Traitement avec prescription d'héroïne, directives, recommandations, informations». OFSP, 2001.

DAM i.v./día	Metadona/día	DAM i.v./día	Metadona/día
20-60	20	221-340	95
61-80	25	341-360	100
81-100	30	361-400	105
101-120	35	401-460	110
121-140	40	461-500	115
141-160	50	501-560	120
161-180	60	561-600	125
181-200	65	601-660	130
201-220	70	661-700	135
221-240	75	701-760	140
241-280	80	761-800	145
281-300	85	801>1000	150
301-320	90		

Debido al efecto acumulativo y al mayor tiempo de latencia de la metadona, el paso de la DAM a la metadona y viceversa necesita ciertos ajustes para evitar sobredosisificaciones o la aparición prematura de síntomas de abstinencia con el consiguiente riesgo de consumo ilegal. Esta situación se puede presentar al inicio del tratamiento y cuando los pacientes se van o vuelven de vacaciones. Este paso no conlleva problemas desde el punto de vista cinético. En el paso de la DAM i.v. a la metadona el efecto en los primeros días es insuficiente debido a una menor acumulación. Este puede establecerse en unos días de transición en el que se combinan las dos sustancias antes de pasar a la dosis completa de metadona. Seidenberg propone que, o bien la acumulación restante de metadona se compensa con un aumento del 50% de las dosis durante los dos primeros días de vacaciones o bien que la metadona se consumía

de forma adicional unos días antes de las vacaciones calculada sobre la dosis total equivalente de opioides. Las bioequivalencias entre la DAM y la morfina MST® utilizadas en los programas suizos son las siguientes: 10mg de morfina equivale a 5mg de heroína. Esto es válido para dosis moderadas (<50mg). En la práctica, para drogodependientes en las dosis utilizadas en los programas de mantenimiento 500 mg de heroína i.v. corresponden a 600 mg de morfina MST® (Seidenberg y Honegger, 1997). Las equivalencias entre la DAM i.v. y la DAM oral son de, aproximadamente, 1/3.

Existen ciertos parámetros límite para la prescripción de heroína intravenosa:

- Una dosis de 15 mg es soportable en individuos no tolerantes a los opioides. Sin embargo una dosis inicial de 20 mg de heroína puede llevar a una parada respiratoria. La dosis inicial de seguridad es pues

de 15 mg. Bajo una supervisión directa de las dosis se pueden administrar 15 mg suplementarios después de 30 minutos. Este es el tiempo de espera mínimo hasta la próxima inyección. Esto es válido para el periodo de inducción.

- Un aumento de dosis diario de 50% hasta la dosis individual de estabilidad se considera seguro. Las dosis deben, sin embargo, estar siempre calculadas en función de la tolerancia y la reacción clínica del paciente.
- Se puede considerar que tras 5 días de abstinencia el sujeto pierde su tolerancia a opioides. Después del consumo de metadona, la tolerancia a los opioides persiste durante más tiempo que con otros opioides que tienen una vida media más breve. Cuando los pacientes no acuden a la clínica durante varios días, no es posible basarse en sus indicaciones sobre el consumo ilegal de opioides en esos días para realizar una prescripción segura. En estos casos, se debe comenzar con una dosis inicial de 15 mg y una dosis diaria total del 20% de la dosis habitual aumentando el 20% diariamente hasta llegar en 5 días a la dosis habitual (Seidenberg y Honegger, 1997). En general, según la experiencia del PPH de Ginebra, cada día que el paciente este sin tratamiento ni sustitución de opioides, se debe disminuir la dosis del 20% e ir recuperando así mismo a razón de un aumento del 20% al día hasta alcanzar la dosis habitual.

La dosis de tolerancia a la DAM se corresponde con el efecto máximo alcanzable. Esta dosis se sitúa entre 600 y 700 mgr al día. Por consiguiente el consumo de heroína no aumenta exponencialmente en función de la tolerancia a partir de una dosis techo. Esta marcaría una hipotética dosis de saturación de receptores opioides. Dosis superiores conllevan a un aumento de los efectos secundarios y a una atenuación creciente del efecto « flash ». A partir de esta dosis, la mayoría de los drogodependientes en un PPH tienden a bajar sus dosis y, paradójicamente,

la sensación subjetiva de euforia y de placer es mayor. Por consiguiente, la euforia o el “efecto subida” se obtiene con dosis progresivamente decrecientes.

El uso, abuso o intoxicación repetida que desemboca en una dependencia de opioides va a provocar un fenómeno de neuroadaptación que media la disminución su sensibilidad a las acciones agonistas o desensibilización receptorial, lo que hace que los pacientes desarrollen muy poca euforia, entrando en una dinámica de fases de no abstinencia con otras de abstinencia cuando desaparece el opioide. Con la prescripción controlada de DAM, al disminuir lentamente las dosis, se produce un fenómeno de hipersensibilización receptorial con aumento de la respuesta de los receptores opioides a la acción de los agonistas. En función de los objetivos fijados en el programa terapéutico, el sujeto irá disminuyendo y estabilizando muy lentamente la dosis global a dosis cada vez menores. Por ejemplo algunos de los pacientes mejor estabilizados pasaron de dosis de 900 mg/día a situarse entre 150 y 200 mg/día tras 5 años de tratamiento y entre 60 y 80 mg/día tras 9 años de tratamiento. Esta disminución de dosis puede generar síntomas ligeros de abstinencia, que son en general, bien tolerados. Este fenómeno representa un estímulo extraordinario para progresar en el marco de la terapia. Este « límite » de dosis, nunca antes experimentado, permite al usuario alcanzar también « un límite » en su problema que tenderá a generalizarse a otros aspectos de su vida relacional. Los consumidores de heroína ilegal rara vez toman las dosis necesarias para alcanzar el efecto máximo de la heroína. El usuario que consume heroína ilegal lo hace paralelamente con estas sustancias para reforzar el efecto euforizante de aquella (alcohol, cocaína, metacualona, flunitrazepan....) En el PPH la mayor parte de los sujetos al inicio del programa abusan de estas sustancias. El hecho de poder alcanzar el efecto deseado con la heroína prescrita permite, a la mayoría de estos sujetos, renunciar al consumo paralelo y abordarlo desde el plano terapéutico.

El programa PEPS

El programa PEPS está constituido por un programa de heroína inyectada y otro de heroína oral. Una minoría consume por vía intramuscular. Existen también tratamientos combinados. Según la población tratada en este programa, el 54% toman únicamente DAM. El resto, 46% toman un tratamiento combinado de opioides; 15% lo hacen con metadona, 26% con morfina retard y 4% con DAM oral. La dosis media de opioides equivale a 420 mg de heroína (720 mg/día, la dosis máxima y 60 mg/día, la dosis mínima). Estos han reducido sus dosis considerablemente. Los pacientes que comenzaron en 1995 (18, 39%) han reducido sus dosis de la mitad (48%) y Los que empezaron en 1998 (18,43%) lo hicieron en un 39%. Es necesario resaltar, en relación a las críticas expresadas a estos programas, que los pacientes tratados, antes de su admisión, estaban suficientemente dosificados en los programas de metadona. Los que entraron en 1995 tenían prescritas dosis medias de metadona de 165 mg/día (mediana=150 mg/día). La más alta era de 380 mg/día y la más baja de 60 mg.

La heroína y la morfina carecen de interacciones medicamentosas clínicamente significativas ya que no utilizan la vía de los citocromos P450 en su metabolismo, como es el caso de la metadona. Es por ello que los pacientes no están sujetos a problemas de metabolización, ni por inducción, provocando metabolizaciones rápidas y por consiguiente una disminución de la vida media del opioide de sustitución ni por inhibición enzimática, provocando sobredosificaciones. En general se obtiene una mayor estabilidad en las dosis y una mejor respuesta en cuanto a las eventuales interacciones medicamentosas en el tratamiento de sus enfermedades de base: depresiones, terapias antituberculosas o SIDA. Además de las interacciones derivadas de una mala función hepática o de la suma de efectos sedativos al mezclar con otras sustancias como el alcohol o las

benzodiazepinas, solo se han descrito con el ritonavir aunque no ha podido establecerse su repercusión clínica. Este inhibe los isoenzimas 3A4 y 2D6, entre otros, que son dos de los que intervienen en el metabolismo de la metadona con lo que es necesario ajustar sus dosis. El ritonavir es un potente inhibidor de la glicoproteína P, pudiendo actuar sobre el transporte transmembrana de la morfina. El ritonavir disminuiría las concentraciones plasmáticas de morfina (Antoniou y Tseng, 2002). En la práctica no se observan problemas de dosificación en los pacientes tratados de forma concomitante con DAM.

ASPECTOS CLÍNICOS DE LA PRESCRIPCIÓN DE DAM

El tratamiento de la drogodependencia comporta la farmacoterapia de mantenimiento con agonistas opioides (DAM y/o metadona o morfina), el abordaje de la comorbilidad psiquiátrica y de los trastornos del comportamiento derivados del consumo concomitante de otras drogas: cocaína, alcohol, benzodiazepinas; el tratamiento incluye igualmente el tratamiento médico de los problemas asociados o no a la drogodependencia por vía intravenosa, la prevención de daños, la coordinación con la red sanitaria externa y la evaluación, los consejos y el abordaje de los problemas sociales existentes. Existen otros programas específicos que intentan responder a la realidad clínica y a las dificultades con las que estos pacientes se encuentran en la vida cotidiana y entre los que destacan el "programa cocaína", el "programa alcohol" y los "grupos de salud" donde se realiza, entre otras actividades, un abordaje de las técnicas de inyección en las mejores condiciones de asepsia, prevención de enfermedades infecto-contagiosas, consejos de higiene corporal y dietéticos, promoción de hábitos saludables, primeros auxilios en caso de sobredosis y técnicas de reanimación cardio-pulmonar.

Fase de inducción.

1. Si el paciente viene trasferido de un programa de MTD se supone que tiene un grado suficiente de tolerancia a los opioides. Se puede pasar directamente de la metadona a la DAM según el cuadro de equivalencias (tabla 1). La dosis diaria equivalente se administra en 3 dosis. Se le pide al paciente o a su centro de referencia que la última dosis de metadona se tome por lo menos 24 horas antes y no se tiene en cuenta para el establecimiento de la dosis inicial la heroína consumida en la calle. La primera dosis se realiza en 3 administraciones con el fin de testar la tolerabilidad a la DAM. La primera es de 15 mg. La segunda, tras 30 minutos, es la que falta hasta completar la mitad de la dosis correspondiente. El resto de la dosis se realiza media hora más tarde. El paciente recibe la misma dosis a mediodía y por la tarde. Por ejemplo; siendo la dosis de metadona en el centro de referencia de 105 mg. Esta se corresponde con una dosis equivalente de DAM de 360 mg (120 – 120 – 120). La 1ª dosis es de 120 mg en 3 administraciones con un intervalo de 30 minutos entre cada inyección (15 mg + 45 mg + 60 mg). La 2ª y 3ª dosis sería de 120 mg. Estas dos últimas dosis se pueden realizar en administración única. El aumento de las dosis en los días sucesivos es en general del 10-20%. En esta fase rara vez se producen síntomas de abstinencia significativos ya que el sujeto está protegido los dos o tres primeros días por el efecto acumulativo del tratamiento de metadona que estaba tomando.

2. Si el usuario no tiene prescrita la metadona antes de llegar al programa, se debe empezar con una dosis inicial de 15 mg y 30 mg 30 minutos más tarde. Las 2 dosis restantes serían de 45 mg a mediodía y por la tarde. Es decir se empezaría el tratamiento con una dosis de 135 mg al día. Los días sucesivos se va aumentando la dosis en función del estado clínico del paciente sin sobrepasar el 50% de la dosis anterior.

Esta fase es de duración variable pero en general dura entre 1 semana y 10 días.

En todo momento la observación clínica es necesaria pudiéndose ajustar las dosis en función de lo observado o de la percepción subjetiva del paciente.

Fase de mantenimiento

Al cabo de un mes del inicio del tratamiento se puede obtener una estabilización física que consiste en evitar los síntomas de abstinencia y otra psicológica que está relacionada con el confort y con la obtención del efecto flash. En esta fase se pone el acento sobre el desarrollo del programa médico-psico-social.

La mayoría de usuarios generalmente no ven la necesidad de dejar de consumir y pretenden vivir su drogodependencia sin riesgos. En estos casos el objetivo es alcanzar una dosis de mantenimiento que les asegure el confort y la obtención del "efecto flash y flooding" y la reducción al mínimo de los efectos secundarios. El seguimiento es siempre necesario y la prudencia se impone si existe un consumo concomitante de otras sustancias. Otros usuarios quieren llegar a la abstinencia y disminuyen las dosis progresivamente de manera individual. Estas disminuciones deben tener un seguimiento médico ya que pueden acarrear aumento de la ansiedad y de irritabilidad con trastornos del comportamiento.

La administración de tratamientos

La administración de tratamientos constituye el acto terapéutico clave en un PPH. En ella tres enfermeros están continuamente presentes:

–En **la sala de acogida**. Los pacientes esperan 10 minutos antes de que el tratamiento sea administrado. Este tiempo permite evaluar una posible intoxicación previa y estar disponibles para abordar otro tipo de situaciones o de problemas de orden relacional. Si el paciente está intoxicado deberá esperar 30 minutos. Si

esta intoxicación persiste, el tratamiento es aplazado hasta la siguiente administración.

–En la **sala de preparación de tratamientos** para inyectar (DAM) o para llevar (metadona o morfina).

–En la **sala de tratamientos**, donde el enfermero aconseja sobre la inyección, cuida que la asepsia y la limpieza se mantenga en la sala en todo momento y, proporciona los cuidados de enfermería necesarios. Evalúa e interviene igualmente sobre las intoxicaciones que pudiesen aparecer después de la inyección. En estos casos se puede aconsejar también que el paciente se quede media hora en el centro antes de marcharse en caso de intoxicación post-inyección ya que en ese caso, la sobredosis en los 20 minutos siguientes no puede excluirse.

El momento de la administración de DAM es también, para los pacientes menos autónomos, el de otros medicamentos: tratamientos somáticos y psiquiátricos. Este hecho contribuye a la buena observancia del tratamiento y por consiguiente, a la buena evolución de las enfermedades de base. En cuanto a las prácticas de reducción de daños, los pacientes tienen que lavarse las manos y desinfectarse antes y después de cada inyección así como utilizar su propio compresor.

Abordaje de los trastornos somáticos

Los pacientes se encuentran seguidos regularmente por sus enfermedades, la salud física en general mejora con el cumplimiento de los tratamientos prescritos y la mejoría de las enfermedades de base, sobretudo de los problemas dermatológicos, del estado nutricional y del sistema venoso superficial. Esto se debe al aprendizaje de la anatomía del cuerpo y de las técnicas de inyección: la asepsia y la utilización de material estéril, de heroína pura sin adulterantes, de la compresión venosa y la utilización de crema heparinada después de cada inyección con la

presencia de una enfermera en la sala que aconseja y ayuda a los pacientes, si lo necesitan. No se han observado seroconversiones al VIH y las 2 seroconversiones al HCV se han producido en el marco de consumos concomitantes de cocaína.

La heroína es un medicamento bien tolerado y que administrado de forma controlada, es seguro. En todo el desarrollo del programa no ha habido sobredosis mortales y las intoxicaciones graves, que no han necesitado traslado al hospital, han estado relacionados con el abuso concomitante de otras drogas sedativas. Existen, de todas formas, una serie de protocolos de urgencias, de los que todo PPH debe estar provisto, para el tratamiento de crisis epilépticas, reacciones anafilácticas, urgencias psiquiátricas y sobredosis de opioides o de benzodiazepinas.

Abordaje de la patología dual

El perfil psiquiátrico de la población de usuarios en los programas de prescripción de heroína hace que uno de sus pilares fundamentales en el tratamiento de las dependencias sea el abordaje de la patología dual: síndromes clínicos, trastornos mentales y conductuales derivados del abuso concomitante de otras sustancias psicoactivas y trastornos de la personalidad. Los usuarios de los PPH presentan una comorbilidad psiquiátrica muy importante, comparable a la de otros programas de las mismas características sobretudo en lo que se refiere a los trastornos de personalidad. Dos estudios, uno realizado en Basilea (Stohler y Ladewig, 1997) y otro en Ginebra (Marsset, 1999c), utilizando como instrumento diagnóstico el CIM 10 SCL, muestran una prevalencia del 87% y del 71% respectivamente.

En la práctica clínica se puede observar con cierta frecuencia a pacientes afectados de trastornos graves de la personalidad que son dependientes a varias sustancias. Este consumo provoca aún una nueva comorbilidad psiquiátrica que desestabiliza la primera

y perpetúa de alguna manera el consumo de tóxicos cuya utilización crónica daría lugar a otro tipo de trastornos. Por ello, para el tratamiento de la patología dual, se ha adoptado un « modelo integrado » que permite el abordaje conjunto del consumo de sustancias con la presencia de una comorbilidad psiquiátrica, previa o concomitante, sin disociarlo del aspecto somático y social y de los trastornos mentales y conductuales derivados del consumo paralelo de otras sustancias. Se utiliza la farmacoterapia psiquiátrica y el tratamiento de mantenimiento con los agonistas opioides que repercute muy favorablemente en la estabilidad psicológica de los pacientes, así como el abordaje

Efectos secundarios

Los efectos secundarios clásicos de los opioides se siguen observando en los PPH pero la regularización de los hábitos de vida que aporta el tratamiento hace que algunos no sean tan evidentes. Aquellos sobre los que se debe prestar atención son:

El carácter epileptógeno. a pesar de que las crisis epilépticas observadas son excepcionales esta es una posibilidad que siempre hay que contemplar.

Las propiedades histamínicas: las reacciones alérgicas son muy frecuentes, aunque las reacciones anafilácticas severas son muy raras. Se observan sobretudo reacciones urticariales eritematosas locales y a veces más generalizadas: rubor, prurito y sudoración. Con frecuencia es necesaria la administración de antihistamínicos.

Efectos cardio-respiratorios: la bradicardia, hipotensión, bradipnea et hipoxia. Necesitan vigilancia según casos individuales. Estos efectos adversos son dosis dependiente, pero también dependen del consumo paralelo de otras sustancias sedativas o de otros factores como la fatiga y la malnutrición pudiendo conducir a estados de sobredosis, malnutrición, así como la función pulmonar alterada.

Efectos gastrointestinales: las náuseas y vómitos al inicio del tratamiento.

Otros: los problemas urinarios y el estreñimiento aunque son relativamente frecuentes mejoran por la regularización de los ritmos vitales y de la mejora de la alimentación. Los trastornos de la libido y la oligomenorrea también tienden a mejorar y la mayoría de las pacientes recuperan sus ciclos menstruales. El impacto sobre el sistema inmunológico de la heroína ha sido investigado en el marco de los PPH. En la experimentación animal se ha observado una disminución de la función fagocitaria de los macrófagos así como una disminución del tiempo de supervivencia de los animales a las infecciones bacterianas o víricas. En el hombre, parece ser que el consumo irregular con fases de intoxicación y de abstinencia, la adulteración y el stress inherente a su búsqueda del producto y a la vida en la marginalidad y en la ilegalidad, así como las condiciones no estériles de la inyección son los responsables de la mayoría de las alteraciones de los parámetros inmunológicos y de la producción de enfermedades infecto-contagiosas. El estudio realizado por el Departamento de Inmunología y Alergología del Hospital Universitario de Ginebra no ha encontrado ninguna anomalía significativa en los parámetros inmunológicos estudiados en pacientes seguidos en los PPH (Broers et al., 2000).

Neurotoxicidad: la repercusión del tratamiento crónico de opioides sobre la neurotoxicidad ha sido igualmente estudiada en animales de experimentación y en el hombre, poniendo en evidencia, entre otras, diferentes alteraciones morfológicas como la reducción del número de neurofilamentos de las neuronas del área tegmental ventral, la alteración en el transporte axónico de estas neuronas y un aumento de las concentraciones de la proteína glial GFAP (Beitner-Jhonson, Guitart y Nestler, 1992; Beitner-Jhonson y Nestler, 1993), la alteración de las proteínas del citoesqueleto neuronal, la reducción del tamaño y del calibre de las dendritas y del cuerpo celular de las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral de las ratas tratadas

crónicamente con morfina (Sklair-Tavron, Shi, Lane, Harris, Bunney, y Nestler, 1996) o una disminución en la cantidad y en el estado de fosforilación de las distintas subunidades de neurofilamentos del cortex prefrontal de drogodependientes fallecidos por sobredosis que se puede asociar a alteraciones neuronales (Ferrer-Alcón, Garcia-Sevilla, Jaquet, La Harpe, Riederer, Walzer, et al., 2000; Garcia-Sevilla, Ventayol, Busquets, La Harpe, Walzer, y Guimón, 1997). Sin embargo estos cambios morfológicos podrían corresponder a lesiones neuronales o a cambios adaptativos asociados a modificaciones del estado funcional de las neuronas dopaminérgicas (Roques, 1999). Además, ningún estudio epidemiológico ha confirmado todavía estos resultados. Por otro lado, una incidencia mayor de enfermedades neurodegenerativas ligada de manera específica al consumo de heroína o al tratamiento con metadona no ha podido ser establecida (Novick, Richman, Friedman, Friedman, Fried, Wilson, et al., 1993).

Consumos paralelos

El consumo paralelo de otras drogas en un programa de prescripción de heroína, tras el periodo de estabilidad, obedece a una dosificación deficiente de DAM, a la dificultad de abandonar el medio marginal, a la búsqueda de automedicación en la resolución de trastornos de tipo ansiedad, insomnio o depresión y a la existencia de otra dependencia primaria: cocaína, cannabis, alcohol o benzodiazepinas. La detección de estos es esencial con el fin de garantizar la máxima seguridad en la administración de DAM. Los métodos que se utilizan son los siguientes : análisis de orina mensual; análisis semicuantitativo de saliva para dependientes de cocaína; alcohol-test antes de cada inyección para los dependientes al alcohol, estableciéndose que la alcoholemia de seguridad no debe sobrepasar de 0'5 gr%^{oo} por la mañana y 0,8 gr%^{oo} al mediodía y por la tarde; determinación de acetilcodeína (ACOD) en orina como marcador del consumo de heroína ilegal. La ACOD es una impureza de fabricación que aparece

en todas las heroínas ilegales (Staub, Marset, Mino y Mangin, 2001); trastornos del comportamiento o signos y síntomas característicos del abuso de sustancias psicoactivas.

Incluso si los consumos paralelos disminuyen significativamente en los primeros meses de tratamiento es importante desarrollar programas específicos para las dependencias primarias o secundarias, especialmente a las benzodiazepinas, evitando la prescripción de aquellos que tienen una absorción rápida que provocan un efecto euforizante con desinhibición y agresividad. En los PPH la sustitución de estas por otras de vida media larga como el clonacepan, el cloracepato o el alprazolam retard es muy frecuente así como el tratamiento de la dependencia alcohólica y del abuso y dependencia de cocaína que representa en la actualidad un gran desafío clínico para los próximos años en los programas de tratamiento a base de agonistas opioides.

CONCLUSIONES

Los Programas de Prescripción de Heroína constituyen una alternativa a la difícil situación que muchos drogodependientes atraviesan desde el plano médico, psicológico y social. Estos son un ejemplo de la prescripción y administración individualizada y diversificada de agonistas opioides apoyada en la DAM, indisociable de un abordaje médico-psico-social, global y pluridisciplinar. Esta es técnicamente posible, puede llevarse a cabo de un modo seguro, es clínicamente eficaz en la gran mayoría de los casos y constituye un recurso más, complementario, en una red de atención al drogodependiente.

AGRADECIMIENTOS

En reconocimiento al conjunto de clínicos, investigadores y responsables del Programa Experimental de Prescripción de Heroína de Andalucía (PEPSA) por haber dado, contraco-

riente, respuesta digna a una realidad escondida, la del usuario adicto a la heroína en su universo íntimo de marginación y miseria.

REFERENCIAS

- Ali, R., Auriacombe, M., Casas, M., Cottler, L., Farrel, M., Kleiber, D., et al., (1999). External Evaluation Panel. Report of The External Panel on the Evaluation of the Swiss Scientific Studies of Medically Prescribed Narcotics to Drug Addicts. Ginebra: Organización Mundial de la Salud (Substance Abuse Department).
- Antonou, T. y Tseng, A.L. (2002). Interactions between recreational drugs and antiretroviral agents. *Ann Pharmacother*, 1598, 613.
- Bammer, G., Douglas, D., Moore, M. y Chappell, D. (1992, marzo). ¿Un ensayo experimental con heroína en el territorio australiano?. Perspectivas de investigación. Libro de ponencias presentadas en la 3ª Conferencia Internacional de Reducción de Daños asociados al consumo de drogas. Melbourne, Australia. Traducción de Mariluz Martínez de Pablo para el Grup Igia.
- Beitner-Jhonson, D., Guitart, X. y Nestler, E. J. (1992). Neurofilament proteins and the mesolimbic dopamine system: common regulation by chronic morphine and chronic cocaine in the rat ventral tegmental area. *J. Neurosci*, 12, 2165-2176
- Beitner-Jhonson, D. y Nestler, E.J. (1993) Chronic morphine impairs axoplasmic transport in the rat mesolimbic dopamine system. *NeuroReport*, 5, 57-69.
- Broers, B., Roux-Lombard, P., Becciolini-Lebas, E., Curchod-Fernandez, C. y Mino, A. (2000, en prensa). Heroin Maintenance treatment and immunity: a 12 months follow-up study. *Drug and Alcohol Dep*.
- Dazord, A., Broers, B., Giner, F. y Mino, A. (1998). Qualité de vie de patients toxicomanes traités dans un programme de prescription médicalisée d'héroïne. *Ann Médico-psychologiques*, 156, 681-693.
- Ferrer-Alcón, M., Garcia-Sevilla, J.A., Jaquet, P.E., La Harpe, R., Riederer, B.M., Walzer, C., et al. (2000). Regulation nonphosphorylated and phosphorylated forms of neurofilament proteins in the pre-frontal cortex of human opioid addicts. *J. Neurosci. Res*, 61, 338-349.
- François, A., Marset, M., Mino, A. y Broers, B. (2003). Follow-up of substance abusers having left the heroin prescription program in Geneva. *Basic and Clinical Science of Opioid Addiction. Bibliotheca Psychiatrica*, 170.
- Frei, A. (2000). Socioeconomic evaluation of heroin maintenance treatment. En: Gutzwiller, F. y Steffen, .T (Eds.): *Cost-benefit Analysis of Heroin Maintenance Treatment. Medical prescription of narcotics*. Vol 2. Ed. Karger. Basel.
- García-Sevilla, J., Ventayol, P., Busquets, X., La Harpe, R., Walzer, C. y Guimón, J. (1997). Marked decrease of immunolabelle 68Kda neurofilament (NF-L) proteins in brains of opiate addicts. *Neuroreport* 8, 1561-1570.
- Girardin, F., Rentsch, K.M., Schwab, M.A., Maggiorini, M., Pauli-Magnus, C., Kullak-Ubick, G.A., et al. (2003). Pharmacokinetics of high doses of intramuscular and oral heroin in narcotic addicts. *Clinical Pharmacology & therapeutics*, 74, 341-352.
- Hartnoll, R.L., Mitcheson, M.C., Battersby, A., Brown, G., Ellis, M., Fleming, P., et al. (1980). Evaluation of heroin maintenance in a controlled trial. *Arch Gen Psychiatry*, 37, 877-884.
- Henman, A. (1995). *Drogues légales: L'expérience de Liverpool*. Editions du Lezard.
- Killias, M., Aebi, M., Ribeaud, D. y Rabasa, J. (2002, setiembre). Rapport final sur les effets de la prescription de stupéfiants sur la délinquance des toxicomanes. Institut de police scientifique et de criminologie. Université de Lausanne.
- Lindlahr, P. (2001, febrero). Realización de un estudio sobre el tratamiento con heroína: opciones y problemas en Alemania. Reunión Internacional de los programas de heroína. Berna.
- Marset M. La prescripción controlada de heroína: un enfoque médico-psico-social de reducción del daño para toxicodependientes. Publicaciones de la Universidad de Rosario (Argentina). Diciembre de 1998.
- Marset, M., Chevalley AF, Broers B, Davidson C, Krokhar M, Mino A. Evaluación y tratamiento de la patología dual en un programa de prescripción de heroína. *Actas del IV Encuentro Nacional sobre drogodependencias y su*

- enfoque comunitario. Chiclana de la frontera. 3 al 5 de Noviembre de 1999.
- Marset, M., Becciolini-Lebas, E., Broers, B. y Mino, A. (1999b, marzo). A specific intervention for cocaine-abusers in a heroin maintenance programme. Comunicación presentada en la 10ª Conferencia Internacional de Reducción de Daños relacionados con las drogas, Ginebra.
- Marset, M. (1999c). De l'héroïne à la diacetylmorphine. Revista La Cène.
- Marset, M., Hevia, A., Carrasco, F., Perea, E., Aceijas, C., Ballesta, R., et al. (2002, mayo). Estudio comparativo, aleatorizado y abierto entre la prescripción diversificada de agonistas opioides apoyada en la diacetilmorfina administrada por vía intravenosa y la prescripción de metadona por vía oral - ambas en procedimientos individualizados, y protocolizados, con apoyo medico-psico-social - durante nueve meses en el tratamiento de pacientes dependientes de opioides que hayan fracasado en tratamientos anteriores: programa experimental de prescripción de estupefacientes en Andalucía (PEPSA). Escuela Andaluza de Salud Pública. Aprobado por la Agencia Nacional del Medicamento de España.
- Marset, M., François, A., Broers, B. y Croquette-Krokar, M. (2003). Enfoque clínico y científico de los programas de prescripción de heroína. Revista de la Sociedad Española Interdisciplinar sobre el SIDA, 14, 5.
- McCusker, C. y Davies, M. (1996). Prescribing drug of choice to illicit heroin users: the experience of a U.K. Community drug team. J Subst Abuse Treat, 13, 521-531.
- Metrebian, N., Shanahan, W., Wells, B. y Stimson, G.V. (1998). Feasibility of prescribing injectable heroin and methadone to opiate-dependent drug users: associated health gains and harm reductions. Med J Australia, 168, 596-600.
- Mino, A. (1994a). Les nouvelles politiques de la drogue exemple genevois. Psychiatrie de l'enfant, 2, 577-600.
- Mino, A. (1994b). Análisis científico de la literatura sobre la prescripción controlada de heroína o morfina. Informe solicitado por l'Office Fédéral de la Santé Publique Suisse. Ed. Citran.
- Mino, A. (1999). Les prescriptions d'opiacés injectables : histoire-situation actuelle. Exemple genevois. Tesis Doctoral no publicada. Genève : Faculté de Médecine, Université de Genève.
- Monteiro, M. (2001, febrero). Normas de tratamiento para los adictos a opioides: los desafíos de la red internacional. Reunión Internacional de los programas de heroína. Berna.
- Novick, D.M., Richman, B.L., Friedman, J.M., Friedman, J.E., Fried, C., Wilson, J.P., et al. (1993). The medical status of methadone maintenance patients in treatment for 11-18 years. Drug Alcohol Depend, 38, 235-245.
- Office fédéral de la santé publique (2001, noviembre). Traitement avec prescription d'héroïne, directives, recommandations et informations. Berne.
- Office fédéral de la santé publique. (2004, setiembre). HeGeBe - info.
- Perneger, T., Giner, F., Del Rio, M. y Mino, A. (1998). Randomised trial of heroin maintenance programme for addicts who fail in conventional drug treatments. BMJ, 317(7150),:13-8.
- Prochaska, J.O. y Di Clemente, C.C. (1984). The transtheoretical approach: crossing traditional boundaries of therapy. New York. Daw-Jones Irwin.
- Roques, B. (1999). La dangerosité des drogues. Rapport au secrétariat d'État de la Santé. Editions Odile Jacob.
- Seidenberg, A. y Honegger, U. (2000). Metadona, heroína y otros opioides. Manual para el tratamiento ambulatorio de mantenimiento con opioides. Madrid: Diaz de Santos.
- Sklair-Tavron, L., Shi, W.X., Lane, S.B., Harris, H.W., Bunney, B.S. y Nestler E. J. (1996). Chronic morphine induces visible changes in the morphology of mesolimbic dopamine neurons. Proc. Natl. Acad. Sci. USA 93, 11202-11207.
- Staub, C., Marset, M., Mino, M. y Mangin, P. (2001). Detection of acetylcodeine in urine as an indicator of illicit heroin use: method validation and results of a pilot study. Clinical Chemistry, 47, 301-307.
- Stohler, R. y Ladewig, D. (1997). Sind doppel-diagnose-abteilungen geeignete Einrichtungen zur Behandlung von Patient (inn) en mit Störungen durch psychotrope Substanzen und zusätzlichen psychiatrischen Störungen? in "doppeldiagnosen bei abhängig keitserkrankungen. Theorie und neue Behandlungsmodelle" Abhängigkeiten : Lausanne, 1997.
- Strang, J. y Gossop, M. (1996). Heroin prescribing in the British System: a historical review. Eur Addiction Res, 2, 185-193.

Uchtenhagen, A. (1997) Essais de prescription médicale de stupéfiants. En : Uchtenhagen, A., Gutzwiller, F. y Dobler-Mikola, A. (eds). Rapport de synthèse. Rapport final de mandataires de la recherche. Zurich.

Van den Brink, W., Hendriks, V.M., Blanken, P., Huijsman, I.A. y Van Ree, J.M. (2003). Medical prescription of heroin to treatment resistant

heroin addicts: two randomised controlled trials. *BMJ*, 327(7410), 310.

Zunzunegui, M.V., Perea-Milla, E., Romero, M., March, J.C., Carrasco, F., Giner, F., et al. (1999). Es la prescripción médica de heroína una opción de tratamiento para la adicción a la heroína? *Rev Med Clin (Barcelona)*, 113, 219-221.