

Evaluación de los tratamientos con metadona en Andalucía (ETMA). Resultados del estudio piloto

MARCH CERDÀ J.C.⁽¹⁾; ACEIJAS HERNÁNDEZ C.⁽²⁾; CARRASCO LIMÓN F.⁽³⁾

(1) Médico. Escuela Andaluza de Salud Pública (EASP). Coordinador del Área de Investigación. (2) Psicóloga. Escuela Andaluza de Salud Pública (EASP). Técnico de Investigación. (3) Médico de Familia. Servicio Andaluz de Salud (SAS) Almería

Enviar correspondencia a:

Carmen Aceijas Hernández. ESCUELA ANDALUZA DE SALUD PUBLICA (EASP). Campus Universitario de Cartuja s/n. Apdo. de correos: 2070. GRANADA – 18080
Teléfono: 958 – 02.74.70 Fax: 958 – 02.75.03 e-mail: mamen@easp.es

RESUMEN

Objetivo: Se pretende evaluar el estado y funcionamiento de los tratamientos con metadona en Andalucía. En este artículo se presentan algunos de los resultados del estudio piloto.

Métodos: Revisión retrospectiva de una muestra de 60 pacientes admitidos a tratamiento desde 1/1/98 en tres Centros Provinciales de Drogodependencias.

Resultados: Para la estimación de la variable resultado principal - la tasa de retención - se utilizaron dos criterios de definición de censurados y eventos por lo que se consiguieron dos curvas de supervivencia que arrojaron, respectivamente, un 75% y un 53.3% de retención a 18 meses.

Conclusiones: Se valoran positivamente los resultados respecto a la patrones de consumo y estado serológico frente el VIH.

La diferencia entre las dos curvas de supervivencia (21.7%) muestran la importancia de los criterios de definición de censurados y eventos en la variable principal de determinación de éxito/fracaso de un Programa de Tratamiento con Metadona. Aún así, la retención observada apoya las percepción de una buena capacidad de estos tratamientos en Andalucía para retener a los pacientes. Sin embargo se deberá esperar a los resultados definitivos.

Los altos porcentajes de datos "desconocidos", sugiere deficiencias importantes en el grado de conocimiento que se puede obtener así como en la posibilidad de realizar evaluaciones continuadas con información retrospectiva.

Palabras clave: metadona, evaluación de programas, retención.

ABSTRACT

Objective: The aim of this project is to assess methadone treatments in Andalusia. This paper introduces some of the results of the pilot study.

Methods: Retrospective review of a sample of 60 patients admitted for treatment from 1/1/98 in three Provincial Drug Dependency Centres.

Results: To estimate the principal outcome variable – the retention rate – two criteria were used to define censored and events. Thus, two survival curves were achieved which showed retention at 18 months of 75% and 53.3% respectively.

Conclusions: The results of the use patterns and serological state in respect of HIV are positively evaluated.

The difference between the survival curves (21.7%) shows the importance of the criteria used to define censored and event cases in the main variable to determine the success/failure of a Methadone Treatment Programme. Even so, the retention observed supports the perception of a good ability of these treatments in Andalusia to retain their patients. However, we must wait for the final results.

The high percentages of "unknown" data suggest important deficiencies in the level of knowledge that can be obtained as well as the possibility of carrying out continuous assessments with retrospective information.

Key words: methadone, programme assessment, retention.

1. INTRODUCCIÓN

Los Programas de Tratamiento con Metadona (PTM) se han introducido y difundido rápidamente en Andalucía y en todo el Estado Español en los últimos años^{1 y 2}. La pandemia VIH/SIDA con sus importantes repercusiones tanto económicas como sociales, ha sido causa importante de la rápida acep-

tación de estos programas entre los ciudadanos y las autoridades sanitarias dentro de la filosofía de reducción de riesgos y daños en la cual se enmarcan³.

Entre las ventajas de esta rápida difusión de los PTM está su accesibilidad: al cierre del 1999, según la información proporcionada desde la oficina del Comisionado para Droga de Andalucía, 17.430 personas adictas a opiáceos estaban realizando tratamiento con

metadona en Andalucía. Entre las desventajas, la rápida puesta en marcha de estos programas no se ha visto acompañada de un modelo asistencial integral, que atienda no solo la drogodependencia sino la salud física y mental y la situación económica y social de las personas que participan en los PTM⁴.

Los beneficios potenciales de este tipo de programa han sido ampliamente estudiados. Entre ellos destacan: la reducción de la mortalidad por sobredosis⁵, menor incidencia de VIH⁶ y menor criminalidad⁷.

La tasa de retención se entiende como una importante meta de estos tratamientos⁸ habida cuenta de su capacidad predictora de resultados del tratamiento⁹.

Los determinantes del éxito o del fracaso identificados en la literatura revisada son variados pero en general se apunta a que el éxito de los PTM depende más de las características asistenciales que de las características de los pacientes⁸: Dosis¹⁰ y ¹¹, orientación de mantenimiento frente desintoxicación¹⁰ y ¹¹ y apoyo psicosocial¹² son factores que correlacionan positiva y consistentemente con el nivel de éxito alcanzado. Junto a éstas, los procesos intra-tratamiento también aportan información significativa sobre las posibilidades de continuación en el programa: nivel de motivación⁸, temprana adhesión al tratamiento, experiencia previa en otros tratamientos y la ausencia/presencia y solución dada ante los problemas del paciente durante la fase del tratamiento⁸ y ⁹.

Respecto a las características de los pacientes, a pesar de su falta de capacidad predictora de retención, existen algunas identificadas como predictores efectivos como la disponibilidad de una fuente de ingresos estable¹⁴ y edad^{8 y 11}, entre otras.

En el presente artículo se presentan los primeros resultados, en cuanto a retención en tratamiento, obtenidos a partir de la realización de un estudio piloto realizado en tres Centros Provinciales de Drogodependencias - centros especializados en la atención a los problemas derivados de las drogas, que constituyen el eje operativo del Plan Andaluz sobre Drogas en cada provincia andaluza y que, además de ofrecer atención ambulatoria a los drogodependientes que lo solicitan, también desarrollan funciones de información, prevención, programas de reinserción social y la coordinación técnica del Plan en su provincia de ubicación - .

2. MATERIAL Y MÉTODOS

Muestra y Setting

La muestra estuvo compuesta por 60 pacientes sobre los que se hizo una revisión retrospectiva de su

progreso en tratamiento mediante la revisión sistemática del contenido de sus historias clínicas, de las que se extrajo información de frecuencia de visitas, historia toxicológica y de tratamientos, estado de salud física en general (estado serológico ante el VIH, vacunación para hepatitis B y otras pruebas de laboratorio), dosis, modificaciones de dosis, pautas de dosificación, motivos de finalización de tratamiento si procedía, información sobre condiciones sociales de los pacientes (ámbito familiar y actividad laboral principalmente) así como de sus correspondientes *Fichas de Información Básica de Admisión a Tratamiento* (FIBAT) (para extraer el descriptivo de entrada a tratamiento) además de información complementaria disponible (Protocolo de Inclusión en Metadona - PIM, informe de los coordinadores de los centros y hojas de incidencias.) que se utilizó para cruzar con las demás fuentes de información.

El criterio de elección de la muestra fue el de seleccionar, para cada centro, las primeras 20 entradas consecutivas en tratamiento a partir del 1 de Enero de 1.998 en tres Centros Provinciales de Drogodependencias: el de Almería, el de Jaén y el de Granada. El periodo revisado fue de 18 meses. El perfil básico de la muestra utilizada se muestra en la tabla I.

Análisis estadístico

Se analizaron los porcentajes de saturación o las medias y desviaciones, según dato, para las variables descriptivas estudiadas

La variable resultado principal fue la retención a 18 meses definida como la diferencia, en días, desde la salida de tratamiento a su entrada en el mismo.

Se analizó la tasa de retención mediante el método de Kaplan-Meier^{15 y 16} considerando los **sucesos** como **fracasos** y los **censurados** los **éxitos** construyéndose dos curvas de retención en programa (genéricamente: curvas de supervivencia) según diferentes criterios de definición de *éxitos* y *fracasos*.

En el primer método, para la clasificación de las diferentes situaciones en las que podían estar los sujetos al final del periodo de observación - *éxitos* o *fracasos* - se utilizó el criterio de considerar como éxito a los pacientes que siguen en tratamiento al final del periodo de observación, altas terapéuticas, altas por desintoxicación, fallecimientos, encarcelamientos y derivaciones y como fracaso a aquellos que cursaron en altas voluntarias, abandonos y exclusiones.

Por el segundo método, se consideró *éxito* aquellos que seguían en tratamiento al final del periodo de seguimiento y *fracaso* a los que no llegaron al final de ese periodo.

3. RESULTADOS

3.1. Nivel descriptivo

El perfil básico de la muestra utilizada se muestra en la tabla I. La droga principal, "motivo de demanda" fue la heroína en el 53.3% de los casos frente a 46.7% que la identificaron como *revuelto*. En esta muestra la edad media de inicio de consumo de la droga principal fue 21.78 + 6.6.

Los datos respecto a patrones de consumo a la acogida están reflejados en la tabla II.

El 61.7% de la muestra dijo utilizar la vía inhalada (en "chinos") como vía de administración habitual frente a un 21.7% que utilizaba habitualmente la vía parenteral. Además, el 33.3% dijo no haberse inyectado nunca frente a un 26.7% que lo había hecho en la última semana.

Respecto al estado de salud físico de la muestra la tabla III refleja los dos parámetros más importantes en este estudio.

Los datos sobre el seroestado ante el VIH reflejan que la situación donde se encuentran más sujetos de la muestra es, con diferencia, aquellos que son VIH negativo con análisis realizados en los últimos 6 meses (60%).

TABLA I: DESCRIPTIVO BÁSICO DE LA MUESTRA

| | Centro 1 | Centro 2 | Centro 3 | Global |
|--|------------|------------|-------------|------------|
| Mujeres | 90% | 85% | 90% | 88.3% |
| Hombres | 10% | 15% | 10% | 11.7% |
| Edad media | 28.75 | 31.55 | 29.30 | 29.87 |
| Convivencia | | | | |
| Familia de origen | 80% | 75% | 50% | 68.3% |
| Familia propia | 15% | 10% | 30% | 18.3% |
| Pareja estable | | | 5% | 1.7% |
| Otras formas de convivencia | | 5% | | 1.7% |
| Amigos | | | | |
| Solo | 5% | | 15% | 6.7% |
| Desconocido | | 10% | | 3.3% |
| Nivel educativo | | | | |
| EP no aprobada | 10% | 10% | 20% | 13.3% |
| EP aprobada | 55% | 45% | 45% | 48.3% |
| EGB | 25% | 40% | 20% | 28.3% |
| BUP o similar | 10% | 5% | 10% | 8.3% |
| Desconocido | | | 5% | 1.7% |
| Situación laboral | | | | |
| Parado (habiendo trabajado antes) | 60% | 35% | 60% | 51.7% |
| Trabajo estable | 15% | 15% | 25% | 18.3% |
| Trabajo temporal | 25% | 35% | 10% | 10.0% |
| Incapacitado permanente/pensionista | 5% | 5% | | 3.3% |
| Estudiando u opositando | 5% | | | 1.7% |
| Trabajando para la familia sin sueldo | | 5% | | 1.7% |
| Ama de casa | | | 5% | 1.7% |
| Incidencias legales previas al consumo | | | | |
| Ninguna | 80% | 95% | 85% | 86.7% |
| Sanción administrativa | | | | |
| Arrestos y detenciones | 5% | | 5% | 3.3% |
| Procesos realizados o pendientes | | | | |
| Condenas | 10% | 5% | 10% | 8.3% |
| Desconocido | 5% | | | 1.7% |
| Incidencias legales posteriores al consumo | | | | |
| Ninguna | 30% | 50% | 45% | 41.7% |
| Sanción administrativa | | 15% | 10% | 8.3% |
| Arrestos y detenciones | 25% | 5% | 5% | 11.7% |
| Procesos realizados o pendientes | | 15% | 5% | 6.7% |
| Condenas | 35% | 35% | 20% | 30.0% |
| Desconocido | 10% | 5% | 15% | 10.0% |
| Edad media de inicio consumo | 22.7+ 7.11 | 22.7+ 7.11 | 19.95+ 5.84 | 21.78+ 6.6 |

TABLA II: Descriptivo básico del consumo en el momento de la acogida

| | Centro 1 | Centro 2 | Centro 3 | Global |
|--|----------|----------|----------|--------|
| Droga principal motivo de demanda | | | | |
| Heroína | | 100% | 60% | 53.3% |
| Revuelto (heroína más cocaína) | 100% | | 40% | 46.7% |
| Vía de administración habitual de la droga principal | | | | |
| Inyectada | 30% | 15% | 20% | 21.7% |
| Fumada (cigarrillos o pipa) | | | 45% | 15.0% |
| Inhalada ("chinos") | 65% | 85% | 35% | 61.7% |
| Esnifada en polvo | 5% | | | 1.7% |
| Tiempo desde que se inyectó por última vez | | | | |
| Nunca se ha inyectado | 65% | 15% | 20% | 33.3% |
| Menos de una semana | 10% | 55% | 15% | 26.7% |
| Otro | 25% | 20% | 25% | 23.3% |
| Desconocido | | 10% | 40% | 16.7% |

TABLA III: Descriptivo básico de salud

| | Centro 1 | Centro 2 | Centro 3 | Global |
|---|----------|----------|----------|--------|
| VIH | | | | |
| Negativo con análisis en los últimos seis meses | 50% | 70% | 60% | 60% |
| Negativo sin análisis en los últimos seis meses | 15% | 5% | 15% | 11.7% |
| Positivo | 25% | 10% | 15% | 16.7% |
| No se ha realizado análisis | 10% | | 5% | 5% |
| Desconocido | | 15% | 5% | 6.7% |
| Hepatitis C | | | | |
| Positivo | 45% | 30% | 45% | 33.3% |
| Negativo con análisis en los últimos 6 meses | 5% | 45% | 30% | 26.7% |
| Negativo sin análisis en los últimos 6 meses | 5% | 10% | 10% | 8.3% |
| Sin análisis | 40% | 15% | 15% | 23.3% |

3.2. NIVEL INFERENCIAL

3.2.1. Comparación de muestras y análisis de la retención

Las curvas de retención en programa obtenidas al final del periodo de seguimiento se muestran en la

figura I. La retención obtenida para un nivel de confianza del 95% fue del 75% a 18 meses de tratamiento (IC=390-486) mientras que para el segundo método (figura II), también al 95% de confianza, la retención fue del 53.3% (IC=333-436).

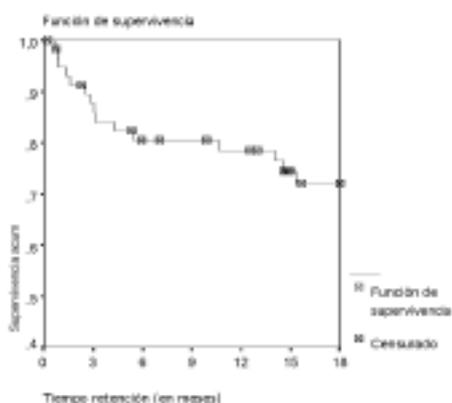


Figura I: Curva de retención en programa (Kaplan - Meier). Primer método

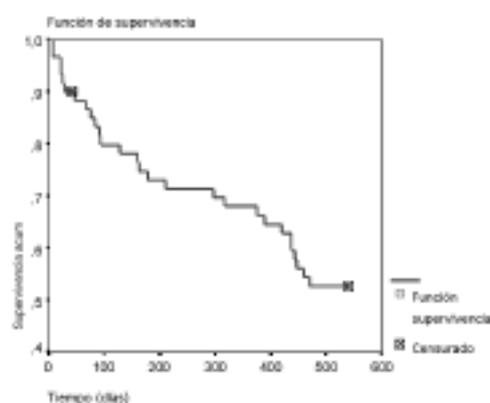


Figura II: Curva de retención en programa (Kaplan - Meier). Segundo método

4. DISCUSIÓN

Acerca de la metodología, el estudio realizado ha sido un estudio observacional retrospectivo. Como tal, está sujeto a las limitaciones señaladas por diferentes autores. Entre ellos Perea-Milla E.¹⁷ señala como tales la imposibilidad de extrapolación de resultados, la falta de control experimental de las variables y de posibles factores de confusión que pueden distorsionar la observación. Además, el escaso tamaño muestral obliga a tomar los resultados como orientativos.

El objetivo del estudio piloto no era, sin embargo, la obtención de resultados sino analizar la viabilidad del proyecto de investigación y, a este respecto, los datos obtenidos en cuanto, sobre todo, a valores desconocidos, han sido reveladores ya que avisan de la dificultad de realizar estudios sobre la información retrospectiva así como de la dudosa fiabilidad de los datos que se obtengan en estas condiciones.

Un caso paradigmático lo encontramos en la variable, "*droga principal motivo de demanda*" donde la heroína fue identificada como droga principal en el 53.3% de los casos frente al 46.7% que la identificaron como *revuelto*.

Además la distribución de las frecuencias de esta variable es también merecedora de atención (centro 1: 100% heroína, centro2: 100% revuelto y centro 3: 60% heroína y 40% revuelto): Cabe preguntarse si estas diferencias describen realmente la sustancia consumida o más bien están reflejando patrones de recogida de información diferentes.

Para el proyecto definitivo, los resultados del estudio piloto han servido para modificar la metodología y en el diseño actual se contempla un periodo de seguimiento retrospectivo y otro prospectivo en el cual se podrá controlar tanto el tipo de información como la cantidad de la misma mediante la provisión de instrumentos de recogida de información homogéneos para la muestra definitiva (n=1.187) y para los centros (n=50).

En cuanto a los resultados, el perfil general de la muestra estudiada posee unas características ya detectadas en otros estudios realizados en contextos similares. Por ejemplo, en el Informe N°1 del Observatorio Español sobre Drogas¹⁸ se recogen los datos de la Encuesta a Consumidores de Heroína en tratamiento (ECHT) de 1.996-97 donde ya se informaba de una alta prevalencia de hombres respecto a mujeres, con una edad media cercana a los 30 años reflejando un envejecimiento significativo de esta población, un nivel académico bajo y una situación laboral precaria con muy altas tasas de paro. Estos datos corresponden, casi exactamente, con los de la muestra de este estudio.

Los datos sobre vía de administración de la droga y la prevalencia de VIH/Sida, los resultados observados – una alta tasa de usuarios negativos frente al VIH con

análisis realizados en los 6 meses previos unida a una baja tasa de UDVP – también son coherentes con los datos aportados en el Informe n°3 del Observatorio Español sobre Drogas¹⁹ y apoyan la percepción de la eficacia de estos tratamientos en los centros pilotados.

En cuanto a retención en tratamiento a 18 meses, los resultados obtenidos apoyan la creencia de buena capacidad de los tratamientos con metadona en Andalucía para retener a sus clientes en ellos. De hecho se ha mostrado que los programas más exitosos son los que consiguen tasas de retención mayores del 65% a 2 años²⁰.

Sin embargo queremos señalar que en estos buenos resultados han influido, en parte, los criterios para la construcción de las curvas de permanencia (para la asignación de los diferentes estados del paciente a final de seguimiento a los casos *éxito* o *fracaso*).

Cuando sólo se dispone de información retrospectiva el conflicto aparece a la hora de definir y concretar, sobre todo, los casos de fallecimiento y encarcelamiento.

Siguiendo los trabajos de Del Río M. et al.¹⁴ se deberían distinguir entre encarcelamientos por delitos cometidos antes o después de la entrada en tratamiento.

La lógica subyacente, es que si el delito fue cometido durante el tratamiento es un "fracaso" del programa puesto que no ha logrado estabilizar al paciente en una vida al margen de la actividad criminal.

Así mismo, para el caso de las muertes, se debería distinguir entre aquellas acaecidas por patología contraída antes o después del ingreso en tratamiento. La lógica es muy similar, si el paciente muere por Sida habiéndose contraído éste durante el tratamiento, sería achacable a *fracaso* del programa en su objetivo de ser estrategia de "reducción de daños y riesgos".

Pero el caso de los estudios retrospectivos dificulta una definición de criterios como la propuesta. Cuando carecemos de esos datos. ¿Qué sería lo correcto?. Si definimos los encarcelamientos como fracasos del programa, podríamos ser injustos dado que el encarcelamiento puede darse por un delito cometido antes de la entrada en tratamiento y, por tanto, éste no tendría responsabilidad sobre esta circunstancia. Pero al definirlos como *éxitos* podemos incluir casos en los que el delito fue cometido durante el tratamiento produciéndose así una inflación de la curva de permanencia. El mismo tipo de razonamiento sería aplicable al caso de las muertes: ¿cuándo son *fracasos* del programa y cuando no lo son?

Los autores comprendemos que, en el caso de estudios retrospectivos se opte por, ante la falta de seguridad, otorgar un voto de confianza a los programas orientando esos casos hacia la categoría de *éxitos*. Aún así, deseamos señalar la facilidad con que esto puede convertirse en una cuestión de "inflación"

de las cifras de retención. Los resultados de este estudio son un ejemplo de ello. Según el primer método de definición de *éxitos* y *fracasos* se obtenía un 75% de retención a 18 meses. Según el segundo método, ésta se reducía a un 53.3%: Una diferencia del 21.7%.

Habida cuenta de que la retención es la primera variable de definición de *éxito* o *fracaso* del programa, diferencias tan importantes no deberían dejarse a los criterios que, en cada evaluación, se quisieran utilizar. Este *libre albedrío* no sólo hace peligrar la veracidad de los resultados de cada estudio de evaluación, sino que limita la comparación de la efectividad de diferentes programas aún más de lo que las diferencias estructurales y funcionales de los mismos producen.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecemos a la Consejería de Asuntos Sociales y en especial a la Oficina del Comisionado para las Drogodependencias y a los profesionales de los Centros Provinciales de Drogodependencias de Granada, Almería y Jaén, su colaboración en la realización de este estudio.

También nuestro más sincero agradecimiento a los asesores del proyecto M^a Victoria Zunzunegui, François Béland, Marta Torrens, Antonia Domingo, Dolores Rivas, Fernando Arenas y Pastora Tirado por su colaboración, asesoramiento y valiosas sugerencias.

BIBLIOGRAFÍA

1. Junta de Andalucía. Consejería de Trabajo y Asuntos Sociales. Consejería de Salud, Comisionado para la Droga **Programa de Mantenimiento con Metadona en Andalucía. Manual de Orientación**. Junta de Andalucía. 1996.
2. Observatorio Español sobre Drogas **Informe N°2**. pp 52-53. Ed: Ministerio del Interior. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Secretaría General Técnica. 1999.
3. Junta de Andalucía, Consejería de Asuntos Sociales, Comisionado para la Droga **Los Andaluces ante las Drogas. IV**. pp 115-119. Junta de Andalucía. Investigación y Estudios IV. 1994.
4. Asesoría EASP Evaluación del Plan Andaluz sobre Drogas Asesoría EASP para el Comisionado para las Drogodependencias. 1998.
5. Caplehorn JRM.; Dalton MSYN.; Haldar F.; Petrenas AM.; y Nisbet JG. Methadone maintenance and addicts' risk of fatal heroin overdose. **Substance Use & Misuse**, 1996, 31 (2) 177-196.
6. Baker A.; Kochan N.; Dixon J.; et al. HIV risk-taking behaviour among injecticg drug users currently, previously and never enrrolled in methadone treatment. **Addiction**, 1995, 90, 545-554.
7. French M.T.; Zarkin GA.; Hubbard EL.. y Rachal JV. The effects of time in drug abuse treatment and employment on post-treatment drug use and criminal activity. **American Journal of Drug and Alcohol Abuse**, 1993, 19, 19-33.
8. Magura S.; Nwakeze PC. y Demsky S. Pre- and in-treatment predictors of retention in methadone treatment using survival analysis. **Addiction**, 1998, 93 (1), 51-60.
9. Simpson DD.; Joe GW.; y Rowan-Szal G. Drug abuse treatment retention and process effects on follow-up outcomes. **Drug and Alcohol Dependence**, 1997, 47, 227-235.
10. D'Ippoliti D.; Davoli M.; Perucci A.; Pasqualini F. y Bargagli AM. Retention in treatment of heroin users in italy: the role of treatment type and of methadone maintenance dosage. **Drug and Alcohol Dependence**, 1998, 52, 167-171.
11. Torrens M.; Castillo C. y Pérez-Solà V. Retention in a low-threshold methadone maintenance program. **Drug and Alcohol Dependence**, 1996, 41, 55-59.
12. McLellan AT.; Arndt IO.; Metzger DS.; Woody GE. y O'Brien CH. The effects of psychosocial services in substance abuse treatment. **JAMA**, 1993, 269 (15) 1953-1959.
13. Ball JC.; y Ross A.. The effectiveness of Methadone Maintenance Treatment. **New York, Springer-Verlag**, 1991.
14. Del Rio M.; Mino A. y Perneger TV. Predictors of Patient Retention in a Newly Established Methadone Treatment Programme. **Addiction**, 1997, 92 (10), 1353-1360.
15. Lee ET. **Statistical Methods for Survival Data Analysis**. New York, Wiley. 1992.
16. Kaplan EL y Meier P. Nonparametric estimation from incomplete observations. **J. Am. Stat. Assoc.** 1958, 53, 457-481.
17. Perea-Milla E. Tipos de estudio. En: **Metodología de investigación y escritura científica en clínica**. Parte 1. A. Editor: Burgos Rodríguez R. Escuela Andaluza de Salud Pública. 1998.
18. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Observatorio Español sobre Drogas. Encuesta a Consumidores de Heroína en tratamiento (ECHT) 1996/7. En: **"Informe N°1"** DGPNSD, Ministerio del Interior; 1998.
19. Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Observatorio Español sobre Drogas **Informe n° 3 Marzo 2.000**. DGPNSD, Ministerio del Interior. 2000.
20. Kreek MJ. Using methadone effectively: achieving goals by application of laboratory, clinial, and evaluation research and by development of innovative programs. En: **Improving Drug Abuse Treatment** (Pickens R.W., Leukfeld, C.G. and Schuster, Ch. R., eds.) pp 2445-266. National Institute on Drug Abuse Research Monograph Series. Rockville. 1991.