

Prescripción médica de heroína: ¿existe evidencia científica de su eficacia en el tratamiento de la dependencia de la misma?

HARO, G.*; MARTÍNEZ-RAGA, J.*; CASTELLANO, M.**; BOLINCHES, E***; DE VICENTE, P.*** y VALDERRAMA, J. C.***

* Servicio de Psiquiatría. Hospital Clínico Universitario de Valencia. ** Dirección General de Drogodependencias. Conselleria de Bienestar Social. Generalitat Valenciana. *** Unidad de Conductas Adictivas. Área 03. Servicio Valenciano de Salud (SVS). **** Unidad de Alcohol. Área 18. SVS.

Heroin prescribing: Is there scientific evidence of its efficacy for the treatment of its dependence?

Resumen

En el Reino Unido es donde más se ha utilizado la prescripción médica de heroína en el tratamiento de la dependencia de opiáceos. Aunque esta práctica fue incrementándose hasta la década de los sesenta, varios factores provocaron la disminución de la misma, hasta la actualidad donde sólo supone el 1,6% de los programas de mantenimiento, siendo más importante la prescripción de metadona. En la última década se ha reactivado el debate alrededor de la idoneidad de esta práctica, principalmente por los estudios realizados en Suiza. En estos estudios parece que la prescripción de heroína favorece importantes mejorías en la evolución de los pacientes, tanto por obtenerse mejores retenciones, como por la disminución del consumo ilícito de sustancias, observándose mejoras tanto en la salud como en la esfera social de los pacientes. Pero la pobreza metodológica de estos estudios y la ambigüedad de otros realizados en diferentes países no permiten pronunciarse sobre la efectividad o eficacia de este tratamiento, siendo necesarios más estudios al respecto para que el uso de esta práctica esté justificada científicamente.

Palabras clave: Prescripción de heroína. Dependencia de opiáceos. Drogodependencias. Programas de Mantenimiento. Heroína. Agonistas.

Summary

It is in the United Kingdom where medical prescription of opiates has been more widely used. Although these practice had been increasing until the sixties, several factors caused a decreased since then, so that it is currently 1.6% of all maintenance programmes, becoming methadone prescription more important. Mainly through studies conducted in Switzerland, the debate over the appropriateness of this practice. In such studies, it appears that heroin prescription supports important improvements in the patients outcome, as it is associated with better retention rates, a reduction in abuse of illicit substances, and improvements in patients health and social aspects. However, methodological limitations of these studies and ambiguous results of studies carried out in other countries, make it difficult to determine the effectiveness or efficacy of this pharmacotherapy, so that more studies are needed to scientifically justify this practice.

Key words: Heroin prescribing. Heroin dependence. Substance-related disorders. Maintenance Programs. Heroin. Agonists.

El problema del abuso de heroína (diamorfina) es común a todos los países, afectando a ocho millones de personas (0,14% de la población mundial) (1). Esta droga se asocia con una importante morbi-mortalidad debido en parte a su consumo por vía endovenosa, y aunque dicha vía ha descendido progresivamente en la última década entre los dependientes, continúa siendo un importante problema para la salud pública (2).

La idoneidad de la utilización de la heroína en el tratamiento de la dependencia de la misma no sólo se ha planteado en los últimos años, sino que se remonta a más de un siglo, pues aunque la heroína fue sintetizada por primera vez en 1874 por Wright en el St. Mary's Hospital

de Londres (3), los primeros intentos de su comercialización para el fin que en este artículo nos ocupa aparecieron un cuarto de siglo después en Alemania (4), siendo entonces comercializada por la compañía farmacéutica Bayer (4). Sin embargo, son muchos los cambios contextuales que han surgido desde entonces, tanto en los aspectos bio-psico-sociales de los trastornos relacionados con la heroína, como en el arsenal terapéutico disponible para su tratamiento. Si bien ya a principios del siglo XX se llevaron a cabo diversas iniciativas para evaluar la efectividad terapéutica de la heroína (5-8), es en la última década cuando más estudios se han propuesto para valorar la idoneidad de su utilización (9), como es el caso pio-

nero de trabajos procedentes de Suiza (10) y más recientemente (11-13) de Alemania, Holanda, Bélgica, Australia y España.

En este artículo se pretende analizar, junto con una revisión histórica del uso médico de la heroína, cuáles han sido los resultados de los escasos estudios científicos sobre la utilidad de la heroína para el tratamiento de la dependencia de la misma.

EL SISTEMA BRITÁNICO DE PRESCRIPCIÓN DE HEROÍNA (PH): APROXIMACIÓN HISTÓRICA

A comienzos del siglo pasado la dependencia de opiáceos se debía al consumo de morfina. La idea de utilizar la heroína se basó en estudios iniciales que sugirieron su eficacia (5, 6) aunque rápidamente se descubrió su capacidad adictiva (7), comprobándose que más que una cura lo que se conseguía era «otro curso» de la enfermedad (8).

Es en el Reino Unido donde hay una mayor experiencia en la utilización de la heroína como tratamiento de la dependencia de opiáceos (14), desde 1926, cuando se autorizó inicialmente, hasta la actualidad (15), aunque cada vez son menos los pacientes con este tratamiento (16). La PH en el Reino Unido es por lo tanto un ejemplo importante, cuya descripción histórica debe ser utilizada como punto de partida para un mejor entendimiento de la situación actual. De la década de los veinte a la de los sesenta los dependientes de opiáceos utilizaban casi exclusivamente morfina (14), ya que el uso de heroína era principalmente terapéutico, estando limitado a aquellos pacientes a los que se les prescribía (4). Sin embargo, los primeros casos descritos de dependencia a la heroína fueron poco a poco apareciendo en la década de los treinta (4), produciéndose paulatinamente un incremento del porcentaje de usuarios de heroína respecto al de morfina (del 5% en 1934 al 19% en 1960) (4), así como del número de dependientes, de 300 a 700 (14).

En la década de los sesenta se produjeron una serie de cambios importantes: se modificaron las características socioculturales de los consumidores de opiáceos, así como las fuentes de obtención de la droga (2), apareciendo un aumento importante del número de consumidores (16). Las revisiones más recientes (4, 16) destacan que este cambio fue consecuencia de un giro en la política de PH, apareciendo médicos como Lady Frankan que prescribían hasta 2.000 mg/día por paciente (14), lo que provocó la derivación de parte de esta heroína al mercado negro, aumentando así su disponibilidad (2). El patrón del consumidor también se modificó (14), desplazándose del consumidor médico o farmacéutico, de mediana edad y mujer, al joven varón que no se dedicaba a trabajos sanitarios. El consumo de heroína superó al de morfina por primera vez en 1965 (4). Este cambio de tendencia provocó la promulgación de una serie de leyes que dieron lugar a la restricción de la PH en 1967 (2), con lo que su prescripción sólo podía realizarse en

centros específicos, por médicos con autorización para ello (4).

A lo largo de las décadas de los sesenta y setenta, la mayor parte de las publicaciones sobre el tema eran editoriales, revisiones y artículos de opinión (17-24). El concepto que se tenía del dependiente de opiáceos era el de un enfermo que debía recibir tratamiento médico, pues de lo contrario acabaría recurriendo al mercado negro (4). Por ello se pretendió ir disminuyendo la dosis prescrita de heroína (14), con la intención de que el paciente dejara el consumo y aceptara tratamiento del síndrome de abstinencia. Sólo se realizó un estudio clínico sobre la eficacia de la prescripción médica de heroína por Stimson GV et al (25). Aunque este estudio es descriptivo, de tipo observacional y transversal, sugirió que la PH no era útil en cuanto a disminuir el consumo ilícito de opiáceos y otras drogas, pues el 84% de los pacientes las consumían y el 80% de los pacientes se inyectaban la heroína usando técnicas no estériles. Además, el 82% de los entrevistados recibió la heroína conjuntamente con metadona oral, lo cual pudo influir en los resultados.

En los ochenta aparecieron estudios y nuevos factores que influyeron a un cambio en la política de tratamiento de los dependientes de opiáceos (16). Por una parte, un estudio comparativo de la PH y la prescripción de metadona (PM) publicado en 1980 (26) no mostró diferencias estadísticamente significativas en cuanto a la salud global, empleo, actividad criminal o al uso ilícito de drogas (2). Además se objetivó que la PH no era el tratamiento más adecuado para conseguir la abstinencia sino para conseguir una mejor retención de los pacientes (74% en PH, 29% en PM) (27). Aunque el diseño de este estudio es de los mejores hasta la fecha actual, sigue teniendo deficiencias que han sido criticadas, como que el proceso de aleatorización no estuviera bien explicado y que la dosis de heroína fuera insuficiente, pues se pretendió equiparar a las de metadona. Además, el 12% de los pacientes a los que se les ofreció metadona abandonaron el estudio inmediatamente tras la aleatorización, pudiendo deberse la menor retención de la PM a que los pacientes estuvieran menos de acuerdo en ser seleccionados para la PM, prefiriendo la PH (28). Pero el factor que más influyó en el cambio de política fue la aparición del VIH, lo que provocó el aumento de los tratamientos de mantenimiento con el objetivo de la reducción de daños. Sin embargo, la PM ha sido siempre muy superior a la PH en el Reino Unido (16), ya desde el consenso de la década de los setenta (2) y hasta ahora. Esto se debe a que se observó que no se reducían adecuadamente los riesgos de difusión del VIH, no desaparecía el mercado negro, se mantenía la adicción, era difícil de conseguir una dosis ideal, existía riesgo de infecciones y problemas asociados a la vía endovenosa, como lesiones vasculares (4, 29-31). Junto a estos resultados que desfavorecían la PH aparecieron otros más bien contradictorios (32).

En la década de los noventa ha continuado esta tendencia de disminución de pacientes en PH en el Reino Unido, así como de disminución del número de médicos prescriptores de heroína. La situación actual, según los

estudios más recientes, muestra una disminución de usuarios de PH de 30 pacientes por año (16), siendo los de PH (2, 4) el 1,6% del conjunto de los programas de mantenimiento, frente al 96% que suponen los de PM (14). La dosis equivalente utilizada en PH es tres veces mayor a la de metadona, con un rango de 10-1.000 mg (27), la dispensación más frecuente es la diaria, existiendo grandes diferencias en cuanto a la dosis y la forma según zonas, diferencias que dependen más de los prescriptores que de otras variables (14). Existe poco control de la dispensación, la cual se realiza principalmente en farmacias (16), lo que favorece el mercado negro (4).

LOS ESTUDIOS SUIZOS: EL DEBATE

En la última década ha surgido interés por esta intervención terapéutica en otros países (33-34), siendo pioneros los estudios suizos (35). En el trabajo inicial (36) participaron 1.035 pacientes, los cuales fueron asignados a tres grupos: PH, PM y prescripción de morfina (PMr) endovenosa. Este macro-estudio se dividió en varios sub-estudios, variando la asignación de los pacientes a los grupos anteriormente citados (PH, PM, PMr) en los diferentes sub-estudios, ya que dos de ellos se realizaron en condiciones a doble ciego, tres estudios fueron randomizados y el resto según la indicación individual. Los resultados se basaron en los cambios apreciados a los 6, 12 y 18 meses de seguimiento.

De los resultados de estos estudios destaca, con relación a la sustancia, que la PH fue mejor que la PM y la PMr en cuanto al reclutamiento de pacientes, su retención (la duración continuada de su participación), y su cumplimentación (adherencia a las instrucciones del tratamiento). También la PH fue superior en cuanto a la presentación de menos efectos secundarios y no se encontraron motivos para la contraindicación absoluta. Además se demostró que la heroína fumada es relativamente ineficaz, a pesar de la actual moda de consumo de esta forma, pues se pierde más del 90% antes de llegar a la sangre, algo que otros autores ya sugerían en 1990 (37).

Con relación a los pacientes, los autores refieren que sí se consiguió llegar a la población diana, es decir, aquellos pacientes con dependencia crónica de heroína, con múltiples fracasos terapéuticos previos, y con marcadas deficiencias en cuanto a la integración social y sanitaria. La salud de estos pacientes mejoró tanto en el área física como psicológica. En el área física mejoró principalmente el «estado nutricional», el «estado general» y las lesiones cutáneas derivadas de la inyección endovenosa. Psiquiátricamente, mejoraron los estados depresivos, ansiosos y delirantes asociados. Aunque aparecieron 11 casos de infecciones, tres infecciones por el VIH y nueve hepatitis víricas, los autores las atribuyeron al consumo de cocaína inyectada obtenida ilegalmente. Además no se observaron problemas en las pacientes embarazadas ni en sus neonatos. Respecto a la conducta adictiva, el consumo ilícito de heroína y cocaína disminuyó rápidamente, el de benzodiazepinas disminuyó más lentamente,

mientras que el de alcohol y cannabis desapareció por completo.

En la esfera social se observó que los pacientes «sin techo» obtenían una vivienda, mejoraron las condiciones de empleo, mientras que disminuían las ganancias obtenidas por medios ilegales, así como las causas penales. La retención obtenida a los seis meses fue del 89%, mientras que a los 18 meses fue del 69%, siendo muy superior a la de otros programas. Los resultados preliminares (35) de este estudio muestran que los pacientes que abandonaban la PH lo hacían para acudir a otros tratamientos (> 50%), algunos de ellos para pasar a programas libres de drogas, posibilidad que aumentaba a medida que transcurría el programa. El porcentaje de abandonos decrecía a medida que el estudio avanzaba. Además, uno de los factores que influía en este abandono era tener una enfermedad grave, principalmente el SIDA, siendo la mortalidad de aquellos que abandonaban el estudio muy superior al 1% que se obtuvo en los que no abandonaban (otros tratamientos de la dependencia de heroína han mostrado mortalidades semejantes, 0,7-2,6%) (36).

Con relación a otros resultados del proyecto, los autores refieren que no se produjeron problemas en el vecindario, que era factible la realización en centros de dispensación de metadona y que aunque era más caro que la PM, el ahorro en los recursos policiales y en prisiones, así como en salud, lo hacía más rentable.

Los resultados de uno de los sub-estudios han sido publicados por separado (38), puesto que la asignación de los participantes en los distintos grupos sí fue aleatoria. Sin embargo el método de aleatorización no es el convencional, por lo que este procedimiento puede haber influido de forma desconocida en los resultados. En éstos se observó que con la PH disminuía el consumo de heroína ilegal, desaparecía el de benzodiazepinas y decrecía la frecuencia de sobredosis. También se observaron mejoras en otros parámetros de la salud tales como disminución de la ansiedad, en el control de conductas violentas y tentativas de suicidios, así como un descenso en el intercambio de jeringuillas y una mejora en la higiene de la piel de la zona de inyección con relación a los pacientes del grupo control (en tratamiento con otros programas, principalmente de PM). Este estudio de Ginebra también mostró mejoras en cuanto a las causas penales pendientes, pero no tanto como el estudio anterior en otros aspectos sociales.

Los resultados de estos estudios deben ser interpretados con cautela, no sólo por las limitaciones planteadas por los propios autores, sino por muchas otras que científicamente han creado controversia. Así Rusche (39) apunta que el estudio pionero de Suiza se inició con 1.146 pacientes, de los cuales 350 abandonaron (30%), 36 de ellos por muerte (más de un 10% de las causas de abandono) y que no todos los sub-estudios del mismo fueron randomizados ni todos duraron 18 meses. Además no se especifican cuáles eran las dosis de heroína en los diferentes sub-estudios, ni las características fundamentales de los mismos. Más críticos todavía son Satel et al (40), quienes afirman, en primer lugar, que la consis-

tencia interna del estudio es muy pobre, pues falla desde la base ya que el objetivo para el que fue diseñado tuvo que modificarse sobre la marcha. Así pues, de pretender lograr la abstinencia de los pacientes, algo que la experiencia histórica del sistema británico ya descartaba, se pretendió mejorar la retención en el programa, así como la salud y el funcionamiento social (41). En segundo lugar, Satel et al (40) destacan que no se puede considerar que haya un grupo control, en consonancia con la opinión de la OMS (41), pues aunque inicialmente se quiso randomizar los pacientes en tres grupos: 250 en PH, 250 en PMr y 200 en PM, el resultado fue muy diferente, ya que la predilección de los pacientes por la PH (42) y los importantes efectos secundarios de los otros tratamientos obligó a cambiar los criterios de los pacientes incluidos en la PH, siendo los grupos definitivos de 800 pacientes en PH, y de 100 en cada uno de los otros dos grupos (PM y PMr) (36). En tercer lugar, la mayoría de los resultados han sido obtenidos a partir de una muestra mucho más pequeña que la inicial (n= 385) (40).

Además, también se ha criticado que se haya permitido el consumo de otras sustancias como cocaína en los pacientes en PH, pues los controles urinarios eran voluntarios (9). De igual modo, pueden haber influido los suplementos de heroína fumada, oral o endovenosa, la metadona endovenosa y la morfina oral que los pacientes en PH podían utilizar como «complemento» de la dosis de heroína. Otro factor que no se tuvo en cuenta fue la dosis de heroína, pues no se correlacionó con las dosis de metadona del grupo control (40).

Las escalas de medida también han sido criticadas por su ambigüedad, como es el caso del «estado somático», por la sobrevaloración de éstas como es el caso de la «retención» (40), o por su subjetividad, pues algunas de ellas fueron basadas en la honestidad de los pacientes, como es el caso del consumo ilegal de heroína, las causas legales pendientes, la infección por el VIH, etc. Así, los pacientes podían negarse a la objetivación de las mismas, por ejemplo rechazando la realización de los test serológicos para el VIH y la comprobación de sus causas pendientes mediante registros policiales (40).

En lo que sí existe consenso es en cuanto no atribuir las mejorías observadas en estos estudios exclusivamente a la PH, ya que éstas pueden haberse debido a los servicios intensivos de apoyo médico y psicosocial que los pacientes recibían (39, 40, 42-44), algo que los propios autores (38) y la OMS (41) reconocen. En esta línea Satel et al (40) argumentan que es normal que existan mejoras en cuanto a la vivienda, pues el programa les ofrecía las mismas, por lo que no se puede atribuir a la PH.

Un dato importante que Rusche (39) destaca, en consonancia con la OMS (41), es que el 62% de los pacientes del grupo control (PM) que finalizaron el estudio de Ginebra no quisieron entrar en el programa de PH a pesar de tener esa opción (38), siendo satisfactorio el tratamiento con metadona y prefiriendo la mayoría pasar a programas libres de drogas (39). Este hecho sugiere que tampoco se consiguió atraer a los pacientes más graves, aquellos que ya no podían beneficiarse de la PM (39),

algo que también apoyan otros autores (40), pues el 74% de los pacientes presentaban una «salud buena o muy buena», el 80% presentaban una «nutrición buena o muy buena» y el 76% sólo habían experimentado entre cero y cinco síndromes de abstinencia en su vida. Además, fueron los pacientes más graves quienes presentaron un mayor riesgo de abandonar el estudio, ya que factores como la severidad del consumo de cocaína, la duración de la dependencia a la heroína y la condición de VIH positivo fueron determinantes en el abandono de la PH (40). Por último, otro hecho que ha sido criticado es que no se hizo seguimiento alguno de los pacientes que abandonaron el estudio.

PROYECTOS DE INVESTIGACIÓN DE OTROS PAÍSES

El interés científico que este debate ha suscitado se ha visto plasmado en otros proyectos de investigación ya concluidos (28, 45, 46). Así mismo, también se ha creado un importante debate socio-político que ha paralizado, en espera de resultados más concluyentes de los estudios en curso, la realización de otros proyectos en países como Australia (9), Canadá (9) y España (47). Entre estos dos extremos, tenemos el caso de Holanda y Alemania (48) donde se están realizando varios estudios en la actualidad.

Todavía no se dispone de los resultados preliminares de estos últimos estudios, pero sí de otros como el de Ghodse AH et al (37), que aunque presenta una metodología adecuada (ensayo clínico, doble ciego, controlado y aleatorio) solo pretende comparar la PH y la PM para estabilizar a los adictos que inician terapia, mostrándose que la PH es peor en el control de la abstinencia. Posteriormente, Battersby M et al (45) realizaron un estudio observacional de pacientes en terapia de mantenimiento con opioides inyectados (PH y PM), donde parece que las ventajas de estos programas son muy escasas. En este estudio no queda claro la dosis de metadona ni de heroína y no se menciona el abuso de otras sustancias, además no sólo no es comparativo sino que sólo cinco pacientes estaban en PH de los 40 que participaron en el estudio. Los resultados del estudio comparativo entre PH y PM de McCusker (28), son más bien ambiguos. Por un lado, algunos resultados confirman los aspectos positivos de la PH de los estudios suizos como: a) las mejorías en la salud mental (mayor disminución de la «desesperanza», mejoría de la «salud interna» y disminución del intercambio de jeringuillas) y b) la mayor retención de los pacientes (96% si PH, 64% si PM). Pero estos resultados también comparten deficiencias como la inespecificidad de las escalas de medida, además no tienen en cuenta otras conductas de riesgo para la infección por el VIH que sí mejoran con la PM (49) y, tal y como el propio autor apunta (28), la mejoría en la retención puede deberse a la reticencia inicial de los pacientes a participar en el grupo de PM por preferir generalmente la PH. Por otro lado, otros resultados contradicen los obtenidos en los estudios suizos, pues no se de-

mostró mejoría en la salud física, ni en otros aspectos psicológicos estudiados con escalas validadas (GHQ). Así mismo los pacientes en PH consumieron más cocaína, no mejoraron en el consumo ilegal de heroína, ni tampoco en la función social, siendo mayor la disminución de los actos delictivos en los pacientes en PM. Este estudio mantiene deficiencias metodológicas como son que: a) no utiliza la asignación aleatoria de la muestra en los dos grupos (PM, PH), presentando ambos grupos características previas diferentes en cuanto al consumo ilegal de sustancias (22% con consumo ilegal de heroína, 69% en los pacientes en PM; 44% con consumo ilegal de cocaína, 8% en los pacientes en PM); y b) se utilizó a los pacientes como única fuente de información. Además, se plantean nuevos problemas como el aumento de la dosis de heroína requerida frente a la disminución de la de metadona, lo que dificulta la comparación, en igualdad de condiciones, entre los dos grupos de pacientes. Este hecho, junto con la disminución del porcentaje de pacientes en PH que desea la abstinencia, plantea al propio autor del estudio la posibilidad de que la PH pueda cronificar el problema (28). Uno de los estudios más recientes es el de Metrebian et al (46). En este estudio la asignación no es aleatoria, puesto que eran los propios pacientes quienes elegían el tipo de prescripción deseada (64% PH, 36% PM). Parece que la prescripción de opiáceos de forma endovenosa disminuye el consumo ilegal de drogas, las actividades criminales, las conductas de riesgo para la infección por el VIH, mejora la función social y el estado de salud. No obstante, como los resultados se presentan conjuntamente (PH y PM) no se pueden extraer diferencias entre ambos grupos, pudiendo deberse dicha mejoría de conjunto a la evolución de uno solo de los mismos.

CONCLUSIONES

Por un lado, basándose en las mejoras bio-psico-sociales obtenidas en los estudios suizos, algunos autores defienden que la PH es un arma terapéutica que puede ser utilizada en aquellos pacientes donde otras estrategias terapéuticas, principalmente los programas de mantenimiento con PM, han fracasado en reiteradas ocasiones.

Por otro lado, otros autores y la propia OMS critican abiertamente la validez interna de los estudios suizos; la validez externa se encuentra sesgada por la falta de estudios en otros países y bajo otros sistemas menos dotados que permitan generalizar estos resultados. Recientes estudios han obtenido conclusiones menos esperanzadoras que las obtenidas en los estudios suizos.

Por todo ello, con los resultados que en la actualidad se disponen, no se puede establecer la efectividad y eficacia de la PH en el tratamiento de los pacientes dependientes de heroína, siendo necesarios más estudios que, aprovechando la importante experiencia proporcionada por los trabajos ya realizados, intenten salvar las todavía importantes dificultades metodológicas y aclaren la cuestión que en este artículo se ha revisado.

BIBLIOGRAFÍA

1. United Nations International Drug Control Programme. World Drug Report. Oxford: Oxford University Press; 1997.
2. Bammer G, Dobler-Mikola A, Flemming PM, Strang J, Uchtenhagen A. The Heroin Prescribing Debate: Integrating Science and Politics. *Science* 1999;284:1277-8.
3. Wright CR. On the action of organic acids and their anhydrides on the natural alkaloids. *J Chem Soc* 1874;12:1031.
4. Strang J, Gossop M. Heroin prescribing in the British System: Historical Review. *Eur Addict Res* 1996;2:185-93.
5. Eulenburg A. Über subcutane Injektionen von Heroinum muriaticum. *Dtsch Med Wochenschr* 1899;25:187-8.
6. Lazarus B. A contribution to the therapeutic action of heroin. *BMSJ* 1900;143:600-2.
7. Manges M. A second Report on the Therapeutics of Heroin. *New York Medical Journal* 1900;71:51-5.
8. Petty G. The heroin habit - another curse. *Ala Med J* 1903;15:174-80.
9. Fisher B, Rehm J. The Case for a Heroin Substitution Treatment Trial in Canada. *Can J Public Health* 1997;88:367-70.
10. Uchtenhagen A, Gutzwiller F, Dobler-Mikola A. Versuche für eine ärztliche Verschreibung von Betäubungsmitteln. Institut für Suchtforschung in Verbindung mit der Universität Zürich; 1996.
11. Nadelmann E, Mc Neely J, Drucker E. Harm reduction drug control strategies: A global perspective. En: Lowinson J, Ruiz P, Millman R, eds. *Substance Abuse: A Comprehensive Textbook*. Baltimore: Williams and Wilkins; 1997.
12. Bammer G, Dance P, Stevens A, et al. Attitudes to a proposal for controlled availability of heroine in Australia: is it time for a trial? *Addiction Research* 1996;4:45-55.
13. Böllinger L. German drug laws in the context of international pressure and internal conflicts - A theoretical approach to the evolution of drug policy. Unpublished paper: University of Bremen; 1996.
14. Strang J, Sheridan J. Heroin prescribing in the «British System» of the mid 1990s: data from the 1995 national survey of community pharmacies in England and Wales. *Drug and Alcohol Review* 1997;16:7-16.
15. Rolleston Report of the Departmental Committee on Morphine and heroin Addiction. Ministry of Health, London; 1926.
16. Metrebian N, Shanahan W, Stimson G. Heroin Prescribing in the United Kingdom: An Overview. *Eur Addict Res* 1996;2:194-200.
17. Fink M. Heroin maintenance. *JAMA* 1972;221:602.
18. Dole VP. Comments on «heroin maintenance». *JAMA* 1972;220:1493.
19. Koran LM. Heroin maintenance for heroin addicts: issues and evidence. *The New England Journal of Medicine* 1973;288:654-60.

20. Peyser PA, Koran LM. Heroin maintenance clinics. *N Engl J Med* 1973;289:222.
21. Lewis EJ. A heroin maintenance program in the United States? *JAMA* 1973;223:539-46.
22. Kaiser TJ, Cruskey WR, Webber C, Blackman N, Geller JJ, Koran LM. The British system of heroin maintenance. *JAMA* 1973;224:397-9.
23. Pillard RC. Shall we allow heroin maintenance? *N Engl J Med* 1973;288:682-3.
24. Nightingale SL, Perry S. Marijuana and heroin by prescription? *JAMA* 1979;241:373-5.
25. Stimson GV, Ogborn AC. A survey of a representative sample of addicts prescribed heroin at London. *UN Bull Narcotics* 1970;22:13-22.
26. Hartnoll R, Mitcheson M, Battersby A, Brown G, Ellis M, Fleming P, Headley N. Evaluation of heroin maintenance in controlled trial. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:877-84.
27. Sell L, Farrel M, Robson P. Prescription of diamorphine, dipipanone and cocaine in England and Wales. *Drug Alcohol Rev* 1997;16:221-6.
28. McCusker C, Davies M. Prescribing Drug of Choice to Illicit Heroin Users: The Experience of a U.K. Community Drug Team. *J Subst Abuse Treat* 1996;13:521-31.
29. Ball JC, Ross A. The effectiveness of methadone Maintenance Treatment: Patients, programmes, Service, and Outcome. New York: Springer; 1991.
30. Ward J, Mattick R, Hall W. Key Issues in Methadone Maintenance Treatment. Sydney: University of New South Wales Press; 1992.
31. Farrel M, Ward J, Des Jarlais DC, et al. Methadone maintenance programmes: review of new data with special reference to impact on hiv transmission. *BMJ* 1994;309:997-1001.
32. Battersby M, Strang J, Farrell M, et al. «Horsetrading»: Prescribing Injectable opiates to opiate addicts – a descriptive study. *Drug Alcohol Rev* 1992;11:35-42.
33. Nadelmann EA. Heroin maintenance treatment. Research summary. The Lindesmith Centre; 1998.
34. Druker E, Vlahov D. Controlled clinical evaluation of diacetyl morphine for the treatment of intractable opiate dependence. *Lancet* 1999;353:1543-4.
35. Uchtenhagen A, Dobler-Mikola A, Gutzwiller F. Medical prescribing of narcotics. Background and intermediate results of a Swiss National Project. *Eur Addict Res* 1996;2:201-7.
36. Uchtenhagen A, Gutzwiller, Dobler-Mikola A, Steffen T. Programme for a Medical Prescription of Narcotics. *Eur Addict Res* 1997;3:160-3.
37. Ghodsse AH, Creighton FJ, Bhat AV. Comparison of oral preparations of heroin and methadone to stabilise opiate misusers as inpatients. *BMJ* 1990;300:719-20.
38. Perneger TV, Giner F, de Río M, Mino A. Randomised trial of heroin maintenance programme for addicts who fail in conventional drug treatments. *BMJ* 1998;317:13-8.
39. Rusche S. Prescribing heroin (carta). *Science* 1999;285:532-3.
40. Satel SL, Aeschbach E. The Swiss heroin Trials. Scientifically Sound? *J Subst Abuse Treat* 1999;17:331-5.
41. Report of the External Panel on the Evaluation of the Swiss Scientific Studies of Medically Prescribed Narcotics to Drug Addicts. Geneva World Health Organization; 1999.
42. Farrel M, Hall W. The Swiss heroin trials: testing alternative approaches. *BMJ* 1998;316:639.
43. Caltrider W. Prescribing heroin (carta). *Science* 1999;285:532-3.
44. Wodak A. The Swiss heroin trials. Further studies of heroin treatment are needed (carta). *BMJ* 1998;317:1011-2.
45. Battersby M, et al. Horse trading: prescribing injectable opiates to opiate addicts. A descriptive study. *Drug Alcohol Rev* 1992;2:35-42.
46. Metrebian N, et al. Feasibility of prescribing injectable heroine and methadone to opiate-dependent drug users: associated health gains and harm reductions. *Med J Aust* 1998;168:596-600.
47. Zunzunegui MV, Proyecto PEPSA (SP). ¿Es la prescripción médica de la heroína una opción de tratamiento para la adicción a la heroína? [editorial]. *Med Clin* 1999;113:219-21.
48. Van den Brink W, Hendriks VM, Blanken P, van Ree JM. Dutch research on the effectiveness of medical prescription of heroin: background, research design and preliminary results. *Ned Tijdschr Geneesk* 2000;144:108-12.
49. Haro G, Sánchez P, Bolinches F, et al. Trastornos de la personalidad: influencia en la evolución psicopatológica y de las conductas de riesgo para la infección por VIH en pacientes dependientes a opiáceos. Presentado en: I Congreso Virtual de Psiquiatría; 2000.

Correspondencia

Gonzalo Haro Cortés
 Servicio de Psiquiatría
 Hospital Clínico Universitario de Valencia
 Avda. Vicente Blasco Ibáñez, 17
 46010 Valencia
 E-mail: GHAROC@nexo.es