

Alternativas farmacológicas para el tratamiento de la dependencia a la heroína: un nuevo reto en Colombia

Gerardo González¹
Mauricio Romero-González²

Resumen

Introducción: En Colombia, la prevalencia de los problemas relacionados con la dependencia a la heroína ha ido en aumento desde los años noventa. *Método:* Luego de contextualizar este problema, el artículo se centra en los hallazgos científicos, las indicaciones y limitaciones farmacoterapéuticas de la gama de medicamentos existentes para el manejo agudo del síndrome de abstinencia, conocido comúnmente como la desintoxicación. *Resultados:* Las opciones farmacológicas disponibles incluyen agonistas opioides, agonistas opiáceos parciales, los antagonistas opioides y agonistas alfa-2 adrenérgicos. *Conclusión:* Aunque el tratamiento integral de la dependencia de heroína incluye intervenciones psicoterapéuticas, esta revisión señala que el enfoque, tal vez, más exitoso para controlar el síndrome agudo de abstinencia de la suspensión abrupta de la heroína es la sustitución con metadona o buprenorfina seguido por una reducción gradual de las dosis, al tiempo que se promueven cambios de estilos de vida duraderos y la prevención de recaídas.

Palabras clave: heroína, opio, farmacoterapia.

Title: Pharmacological Alternatives for the Treatment of Heroin Dependence: A New Challenge in Colombia

Abstract

Introduction: In Colombia, the prevalence of problems associated with heroin dependence has increased since the nineties. *Method:* After contextualize this issue, the article focuses on the scientific findings, indications, and pharmacotherapeutic limitations of the range of existing medications to treat acute withdrawal syndrome, commonly known as detoxification. *Results:* The pharmacological options available include opioid agonists, opioid partial agonists, antagonists and alpha-2 adrenergic agonists. *Conclusion:* Although the comprehensive treatment of heroin dependence include psychotherapeutic interventions, this review indicates that the approach, perhaps more successful in controlling acute withdrawal syndrome after abrupt discontinuation of heroin is methadone or buprenorphine followed by a gradual reduction

¹ MD. Unidad de Investigación en Psicofarmacología de la Adicción, Departamento de Psiquiatría, Facultad de Medicina, Universidad de Massachusetts, Worcester MA, 01605. MAYU of New England, New Haven CT 06515.

² MD MPH. MAYU of New England, New Haven CT 06515

in dose, while promoting lifestyle changes sustainable and relapse prevention.

Key words: Heroin, opiate, pharmacotherapy

Introducción

Después de revisar el problema y las consideraciones diagnósticas para estos tratamientos, esta revisión se centra en la evidencia científica, y en las indicaciones y limitaciones farmacoterapéuticas de la gama de medicamentos existentes para el manejo agudo del síndrome de abstinencia, conocido comúnmente como la desintoxicación; y continúa con los tratamientos de prevención de recaidas, que son conocidos también como tratamientos de mantenimiento o de sustitución. Finalmente, la revisión se cierra con una discusión sobre las futuras direcciones en el tratamiento de la dependencia de heroína. Aunque es reconocido —y altamente recomendado— que todos los tratamientos farmacológicos deben administrarse en el contexto de psicoterapia o en programas ambulatorios complementarios, esta revisión se centra exclusivamente en las opciones farmacológicas actualmente disponibles.

Epidemiología

Aproximadamente de 12 a 20 millones de personas en el mundo (0,3-0,5%) consumieron opiáceos

durante 2008 (1). El sudeste y suroeste de Asia ostentan la mayor prevalencia anual de consumo de opiáceos (1,2%) (1,2). La prevalencia anual del consumo de heroína en los Estados Unidos fue del 0,3% en 1999, con una incidencia anual también del 0,3% (114.000 consumidores nuevos de heroína) en 2008 (3). Esta incidencia ha permanecido relativamente estable desde 1994, con 110.000 consumidores nuevos de heroína, y 146.000 en 2000 (4). A pesar de que este número es relativamente pequeño en comparación con otras enfermedades, el acceso al tratamiento para este síndrome está disponible sólo para un reducido porcentaje de pacientes. Por ejemplo, la manutención con metadona está disponible para sólo un 15% de los pacientes con dependencia de la heroína, y la mayoría de los programas en los Estados Unidos tienen largas listas de espera para recibir dicho tipo de servicio. Debido a esta desproporción entre la perdurabilidad de la dependencia y el acceso al tratamiento, los avances en la farmacoterapia están dirigidos a mejorar la eficacia y ampliar el acceso al tratamiento.

El tratamiento de la dependencia a heroína con buprenorfina en el mismo consultorio médico permite que se prescriba el medicamento con la flexibilidad en los horarios de los consultorios médicos, permite ampliar el acceso a tratamiento, y

facilita la atención médica de estas personas (5).

En Colombia la heroína es una sustancia que aparece en el escenario nacional durante los años noventa, cuando comenzó el cultivo de amapola en el país. En el Estudio Nacional de Salud Mental y Consumo de Sustancias Psicoactivas de 1993 (6) se reportó una prevalencia anual de 6 personas por 10.000, cifra que aumentó dramáticamente en 1997 (7), al reportarse una prevalencia anual del 1,2%, aumento que tenía proporciones epidémicas. Sin embargo, Rodríguez (8) reportó una prevalencia de vida únicamente del 0,03%, mucho menor que la prevalencia anual reportada por Torres de Galvis.

El último reporte colombiano realizado en 2008 (9) muestra una prevalencia de vida del 0,19%, y una prevalencia del último año del 0,02% de uso de heroína, lo que indica un aumento en el uso de heroína en Colombia durante la última década. Este aumento de la prevalencia se agrava al evidenciarse el uso endovenoso de heroína, el cual es considerado un patrón de consumo reciente en Colombia, pero que tiene serias implicaciones epidemiológicas, como la transmisión del VIH y la hepatitis C (10). Un estudio con una muestra carcelaria de 851 encuestados en una ciudad colombiana en 1999 reportó una prevalencia del patrón de uso endovenoso del 0,2% (11).

Evaluación inicial

Los factores que más influyen en la decisión de seleccionar farmacoterapia para ayudar a inducir, alcanzar y mantener la completa abstinencia del uso indebido de opiáceos combina la evaluación de severidad de la dependencia, la historia de los tratamientos previos recibidos y la preferencia del tratamiento que tiene el paciente con base en una información apropiada de sus opciones de tratamiento.

Diagnóstico de la dependencia

El diagnóstico de dependencia de opiáceos está definido como un patrón disfuncional de uso de opiáceos con una duración mínima de un año (12). Los criterios para dicho diagnóstico están resumidos en tres categorías básicas: *adaptación neuronal, distorsión cognitiva y alteraciones comportamentales*. Los elementos diagnósticos de la adaptación neuronal incluyen el desarrollo de tolerancia, y un síndrome de abstinencia característico de los opiáceos cuando se suspende la heroína o se reduce abruptamente la dosis acostumbrada.

Los elementos del diagnóstico relacionados con la distorsión cognoscitiva incluyen la percepción de que se ejerce un control disminuido sobre la ingesta de la sustancia, y la creciente importancia en el uso del opiáceo, la cual tiene más relevancia

personal que todos los otros aspectos de la vida de la persona. Finalmente, los elementos diagnósticos de las alteraciones comportamentales se refieren a la acción repetida del uso de la sustancia opiácea, a pesar de conocerse los riesgos asociados al uso, así como el uso de cantidades mayores de las que se pretendían; además, la persona pasa la mayor parte de su tiempo asumiendo comportamientos que están destinados a conseguir la sustancia, a evitar que aparezca el síndrome de abstinencia y a recuperarse de la intoxicación de la sustancia.

Para el DSM-IV-TR (12) se necesitan tres criterios de los siete que están actualmente descritos. Si bien la presencia de ansias de consumo (*craving*) no se considera en la actualidad un elemento diagnóstico en el DSM-IV, recientemente sí está siendo propuesto para la quinta edición del DSM-V (13).

Criterios para el tratamiento de sustitución

El tiempo necesario para el diagnóstico de dependencia de opiáceos y como criterio para recomendar tratamiento de sustitución es, como mínimo, de un año. Además, los antecedentes de fracasos recurrentes en los tratamientos orientados a producir a un paciente abstinent, con o sin medicaciones como desintoxicaciones u hospitalizaciones repetidas, justifican también ini-

ciar la terapia de sustitución. Otro factor importante para considerar esta intervención se da cuando la persona tiene un patrón de uso por vía endovenosa de opiáceos, porque aumenta el riesgo asociado a VIH y hepatitis. Consideración especial amerita el caso de las mujeres embarazadas que sean dependientes de opiáceos, pues deberían ser consideradas candidatas para tratamiento de sustitución aun cuando no tengan un año de estar abusando de la heroína.

Los pacientes que sean tratados con metadona o buprenorfina deben recibir estos medicamentos junto con psicoterapia por el tiempo necesario para ser estabilizados, y con la ayuda de un programa de uso de toxicología en la orina, con el fin de motivar una reducción en el consumo del uso de opiáceos ilícitos. La duración de este tipo de tratamientos varía entre un mínimo de 6 meses a varios años, y depende de la permanencia de los niveles apropiados de funcionamiento psicosocial adquiridos.

La administración de la dosis adecuada para cada caso es fundamental en la búsqueda del éxito de los tratamientos de mantenimiento, por cuanto disminuyen el deseo de usar heroína, y, con el desarrollo de la tolerancia cruzada, reducen o bloquean los efectos reforzadores del consumo de heroína ilícita, concomitantemente con el tratamiento.

Poblaciones especiales

Los pacientes en la adolescencia o que sean adultos jóvenes deben ser motivados a someterse a la suspensión del uso mediante la desintoxicación, e ingresar inicialmente a programas que ayuden a lograr la abstinencia total como el objetivo del tratamiento. Se recomienda que al comienzo se usen medicamentos antagonistas del receptor de mu-opiáceo, como el tratamiento con naltrexona.

Recomendar la desintoxicación únicamente seguida con tratamiento intensivo psicoterapéutico ambulatorio, sin ayuda medicamentosa, no parece ser efectivo (14), y, con base en estos resultados, el tratamiento asistido con medicamentos se recomienda también para los jóvenes; al menos, hasta que se desarrolle otras intervenciones. El mayor problema con la naltrexona es la adherencia a tomar el medicamento.

Dicha intervención puede ser muy efectiva con un adecuado apoyo familiar y la toma supervisada del fármaco. Recientemente, con la disponibilidad de la naltrexona de depósito intramuscular (*depot*), se puede asegurar el efecto durante un mes continuo, y hay evidencia preliminar de que esta aproximación puede ser muy efectiva, pues reduce el deseo de consumir y facilita una completa abstinencia del uso de opiáceos.

Durante el embarazo el síndrome de dependencia es usualmente tratado con metadona, pero en tiempos recientes se ha documentando que el tratamiento con buprenorfina es bien tolerado, y reduce tanto el síndrome de abstinencia como el tiempo de hospitalización de los recién nacidos (15,16).

Opciones para el manejo agudo del síndrome de abstinencia (desintoxicación)

Agonistas del receptor Alfa 2A

La clonidina y la lofexidina son agonistas alfa-2-adrenérgicos. Estos medicamentos no opiáceos son comúnmente utilizados para la desintoxicación de los opiáceos en los Estados Unidos y el Reino Unido, respectivamente. La activación de los receptores presinápticos alfa-2 disminuye la actividad simpática, lo cual aminora algunos de los síntomas del síndrome de abstinencia de opiáceos. A diferencia de la clonidina, que puede inducir severos episodios de hipotensión, la lofexidina con una dosis hasta de 3,2 mg induce menos hipotensión y mantiene el efecto terapéutico deseado (17-20).

Con el uso de estos medicamentos hay una mejoría de los síntomas del síndrome de abstinencia de opiáceos (21). La clonidina es útil para reducir o eliminar el lagrimeo, la rinorrea, la inquietud, la

mialgia, la artralgia y los síntomas gastrointestinales, pero no el letargo ni el insomnio (22). La sedación y los mareos causados por la hipotensión ortostática son los efectos secundarios más importantes de la clonidina.

En los primeros protocolos utilizando clonidina para el tratamiento del síndrome de abstinencia opiáceo la dosis de clonidina fue de 0,1 a 0,2 mg cada 4-6 horas, hasta a un máximo de 1,2 mg, administrada para disminuir los síntomas de abstinencia usando como guía la tolerancia a los efectos secundarios o la presencia de hipotensión ortostática. La desintoxicación duró de 5 a 7 días, y la dosis de clonidina era retirada progresivamente, con el fin de evitar la hipertensión de rebote, los dolores de cabeza y la reaparición de los síntomas de abstinencia opiácea.

En un estudio inicial (22) el 80% de los pacientes mantenidos mediante metadona (con dosis entre 5-40 mg/día) fueron exitosamente desintoxicados con clonidina, pero sólo el 36% de los pacientes eran dependientes de la heroína. Charney y cols. (23) replicaron el estudio con un 80% de éxito utilizando clonidina para el manejo del síndrome de abstinencia durante la discontinuación de metadona, pero encontraron que los síntomas de abstinencia, tales como ansiedad, mialgias, inquietud e insomnio, fueron más resistentes al tratamiento con clonidina.

Un estudio con pacientes ambulatorios comparó una disminución progresiva de metadona (1 mg al día, a partir de una dosis de mantenimiento de 20 mg/día) con un esquema a base de clonidina por 10-13 días, y se encontró que un 40% completaron exitosamente los dos esquemas (24). Sin embargo, la ventaja del uso de medicamentos agonistas del receptor alfa-2 radica en que no pueden ser desviados para su comercialización en el mercado negro de sustancias, como sí puede suceder con la metadona, además de que son sustancias no controladas.

La lofexidina es un análogo de la clonidina que ha mostrado ser prometedor como un agente para la desintoxicación ambulatoria. En general, la lofexidina tiene la misma eficacia de la clonidina (17,25,26), pero con mucho menos efectos secundarios. Por ejemplo, en un estudio italiano (27) se comparó la lofexidina con la clonidina en un régimen de desintoxicación de 3 días, y se demostró que, la lofexidina redujo significativamente los niveles de síntomas del síndrome de abstinencia y alteró menos el estado de ánimo, y había menos reportes de sedación e hipotensión que con la clonidina.

Debido a que los alfa adrenérgicos como la clonidina usualmente controlan sólo de manera parcial los síntomas del síndrome de abs-

tinencia, se necesita agregar otros medicamentos para que ayuden a reducir otros de los síntomas.

Antagonismo del receptor μ opiáceo

DESINTOXICACIÓN ACELERADA CON ANTAGONISTAS

Aunque la clonidina por sí sola reduce algunos de los síntomas de abstinencia a opiáceos, este medicamento no modifica el curso del síndrome mismo (28). Al adicionar naltrexona en el manejo de la abstinencia con lofexidina o clonidina se puede acortar la duración del síndrome a aproximadamente 3 días, sin que esto aumente la intensidad de los síntomas reportada por los pacientes (29). En estas desintoxicaciones rápidas de opiáceos, la naltrexona se puede comenzar con una dosis de 12,5 mg en el primer día, que luego se aumenta a 25 mg en el segundo día y, finalmente, a 50 mg en el tercer día (30,31).

La dosis típica de clonidina es entre 0,1-0,2 mg cada 4 horas, pero la dosis debe determinarse de manera individual cada día, en función de la gravedad de los síntomas del síndrome de abstinencia. Algunos estudios controlados (30-33) han comparado la naltrexona con la clonidina, la clonidina sola, o con metadona, y han encontrado que la combinación de naltrexona con clonidina fue bien tolerada, pues redujo la duración del síndrome de

abstinencia, con una buena retención en el tratamiento.

Un estudio Italiano (27) evidenció la misma eficacia de clonidina o lofexidina cuando se combinan con naltrexona para una facilitar desintoxicación rápida en 3 días. Sin embargo, la lofexidina tenía menos efectos secundarios, lo cual indica que su uso es preferible en el manejo de pacientes ambulatorios. Un estudio posterior (34) demostró que en los pacientes estabilizados con buprenorfina, por al menos 3 días antes de comenzar, la desintoxicación con naltrexona y clonidina fue bien tolerada y medicamente segura, y que, además, acortó a un solo día el tiempo de la desintoxicación de opiáceos, en comparación con los tres días que se requieren con los pacientes que estaban estabilizados con metadona.

Vining *et al.* (35) encontraron que el 75% de los pacientes ambulatorios en quienes se implementó la modalidad de utilizar clonidina con naltrexona completaron el programa, comparados con el 40% de aquellos en quienes se utilizó la metadona o la clonidina sola. La adición del diazepam 10 mg 2 veces diarias durante los días 1 y 2 resultó ser muy eficaz en el manejo de la inquietud persistente y de los dolores musculares durante esta desintoxicación acelerada. Del mismo modo, en un ensayo clínico aleatorio doble ciego O'Connor *et al.* (31) demostraron

que el 81% de los integrantes del grupo tratado con la combinación de naltrexona con clonidina fueron desintoxicados con éxito, en comparación con el 65% de los participantes que recibieron clonidina sola. Estos resultados sugieren que la naltrexona es un complemento eficaz y seguro a la clonidina o a la lofexidina en el tratamiento del síndrome de abstinencia de opiáceos. El uso de antagonistas de los opiáceos durante la desintoxicación no sólo reduce el tiempo para la desintoxicación, sino que también puede propiciar un mayor éxito en el inicio de estos medicamentos antagonistas en el tratamiento prolongado para sostener la abstinencia.

Agonismo parcial del receptor μ opiáceo

La buprenorfina es un medicamento que actúa como un agonista parcial del receptor μ -opiáceo y que tiene una gran afinidad con una disociación lenta de este mismo receptor. En los Estados Unidos la buprenorfina que se utiliza en la terapia de sustitución es una mezcla de buprenorfina con naloxona para uso sublingual (36,37). Esta combinación medicamentosa se justifica con que se trata de desincentivar su uso ilícito por vía endovenosa, pues si el paciente en tratamiento disuelve la tableta y trata de utilizarla por vía endovenosa esto precipitaría un síndrome de abstinencia

en un individuo con dependencia de opiáceos.

No se han observado efectos adversos con estas presentaciones farmacológicas que contienen un máximo de 6 mg de naloxona sublingual, con una dosis de 24 mg de buprenorfina para uso sublingual (37-39). La buprenorfina y su metabolito desmetilado, la norbuprenorfina, pueden alcanzar su estado estable en aproximadamente 8-10 días (40).

Como agonista parcial, el aumento progresivo en la dosis de buprenorfina ofrece un riesgo mínimo de una sobredosis, pues cuando la dosis alcanza su límite superior de eficacia sobre el receptor opiáceo sólo activa el receptor en un 50%, y así protege contra la depresión respiratoria. Esta característica le confiere la propiedad de que dosis terapéuticas más altas de buprenorfina sólo aumentan la duración de sus efectos (41).

Debido a su acción prolongada, la buprenorfina puede ser administrada efectivamente en días alternos con dosis mayores y hasta tres veces por semana (39,42). La acción agonista parcial de la buprenorfina sobre los receptores opiáceos tiene dos características que le confieren seguridad, como el hecho de que limita su propio potencial de ser abusado (43,44), y una baja toxicidad en los casos de sobredosis, aun por vía endovenosa (45,46).

Gowing *et al.* (47) revisaron los reportes de ensayos clínicos aleatorios, prospectivos y controlados que compararon la buprenorfina con otros tratamientos para el manejo del síndrome de abstinencia de opiáceos. Se evidenció con ello una respuesta superior de la buprenorfina frente a otros esquemas farmacológicos para la desintoxicación de opiáceos (31,34,48-50). En dichos estudios los participantes fueron inducidos con la buprenorfina no antes de 6 horas desde la última dosis de heroína, y cuando estaban con síntomas objetivos del síndrome de abstinencia de opiáceos.

Se recomienda para la inducción con buprenorfina (38,39,51) que el paciente esté con un síndrome de abstinencia moderado para comenzar su uso, y así evitar que la inducción misma del agonista parcial termine precipitando un síndrome de abstinencia severo.

Para la inducción se recomienda iniciar con buprenorfina 4 mg/ naloxona 1 mg sublingual, y observar al paciente por 30 minutos. Si reporta mejoramiento parcial de los síntomas, se le puede administrar la otra dosis de buprenorfina 4 mg/ naloxona 1 mg sublingual, para completar la inducción de 8 mg. Cuando el plan del tratamiento es únicamente el manejo del síndrome de abstinencia, la buprenorfina se puede mantener en 8 mg, o aumentar a 12 mg en el segundo

día, y después de sostener durante unos días esta dosis se puede hacer luego una discontinuación gradual durante una semana.

Algunos estudios bien controlados han demostrado que la buprenorfina, comparada con clonidina sola, puede ser superior en el tratamiento para reducir los síntomas de abstinencia de opiáceos, lo cual, además, puede facilitar que la persona se abstenga del uso de opiáceos. Por ejemplo, utilizando un diseño de investigación doble ciego con asignación aleatoria O'Conner *et al.* (31) compararon tres protocolos de desintoxicación ambulatoria (clonidina, clonidina-naltrexona, y buprenorfina) en 162 pacientes dependientes de la heroína, y encontraron que el 81% de quienes fueron asignados a los grupos tratados con clonidina con naltrexona y buprenorfina lograron suspender el uso, comparados con el 65% del grupo que sólo recibió clonidina.

Un segundo estudio (50) evidenció que la buprenorfina fue más eficaz que la clonidina para reducir los síntomas del síndrome de abstinencia de opiáceos. Además, Janiri *et al.* (49) demostraron que la buprenorfina redujo significativamente los síntomas del síndrome de abstinencia, en comparación con la clonidina, entre 39 pacientes que estaban siendo desintoxicados de 10 mg de metadona ($p < 0,05$).

En un ensayo clínico con un diseño controlado de 4 semanas de duración, con 114 pacientes dependientes de la heroína, Lintzeris, *et al.* (52) compararon la buprenorfina con la clonidina. Los resultados mostraron que el grupo tratado con buprenorfina mostró una mejor retención del tratamiento al completar la fase activa del estudio (86% vs. 57%), así como también a las 4 semanas de seguimiento (62% vs. 39%). De igual forma, los pacientes tratados con buprenorfina usaron heroína menos días en ambos puntos de la evaluación y reportaron menos síntomas del síndrome de abstinencia en relación con el grupo tratado con clonidina. Sin embargo, otro estudio controlado de desintoxicación rápida en 25 pacientes no mostró una diferencia significativa entre la buprenorfina y la clonidina (48).

En un diseño aleatorio controlado con placebo, Umbrecht *et al.* (34) demostraron que la adición de la naltrexona durante el segundo día del tratamiento con buprenorfina redujo significativamente los síntomas de abstinencia de opiáceos durante los días 3 a 5 en relación con el buprenorfina sola. Esta resolución más rápida de síntomas sugiere que la naltrexona en combinación con buprenorfina puede ser útil para reducir síntomas del síndrome de abstinencia y reducir la duración de la desintoxicación. En conclusión, la buprenorfina parece

ser útil en el tratamiento del síndrome de abstinencia (53,54).

Agonismo del receptor μ -opiáceo

La metadona es un potente agonista sintético que actúa en los receptores μ -opiáceos. Un 80% de la metadona se liga a las proteínas sanguíneas y tiene un prolongado poder de eliminación, debido a su vida media (24-36 horas), que facilita usarla tanto para la retirada de los opiáceos y como para mantenimiento en calidad de agonista (55).

El manejo racional de la metadona para tratar el síndrome de abstinencia de opiáceos se realiza con una dosis de metadona que sea suficiente para aliviar los síntomas asociados a la discontinuación abrupta del opiáceo. Tras adquirir un control de los síntomas del síndrome de abstinencia se comienza a disminuir lentamente la dosis en varios días, o, incluso, meses de considerarse necesario.

Usualmente, la dosis inicial de metadona es de 20 mg, pero dosis mayores (40 mg durante las primeras 24 horas) pueden requerirse en el manejo de casos más severos de dependencia de opiáceos. Cuando se ha llegado a una dosis de estabilización la dosis de metadona se comienza a disminuir progresivamente. Esta disminución puede durar de 5 a 10 días, ya que la dosis se reduce en un 20% de la dosis inicial cada día.

En pacientes ambulatorios, la disminución de la dosis puede ser más lenta y requerir hasta 6 meses (56). Senay y cols. (57) compararon reducciones moderadas (reducción del 10% de la dosis inicial por semana) con disminuciones lentas (reducción del 3% de la dosis inicial por semana) de metadona en el manejo ambulatorio, y hallaron que un mayor porcentaje de personas no se adhieren al tratamiento cuando las reducciones son del 10%, y dichas reducciones están asociadas a un aumento del uso ilegal de opiáceos, así como a un aumento en los niveles de malestar subjetivo. Por consiguiente se recomienda que la metadona se suspenda con lentitud en los tratamientos ambulatorios. El protocolo de retirar la metadona lentamente (3% semanalmente) asegura un éxito en la descontinuación de la metadona en el 40% de los pacientes ambulatorios. El protocolo de retiro rápido en pacientes hospitalizados (por ejemplo, en 10 días) puede tener un 80% de éxito, lo cual puede aumentar el interés en los administradores y proveedores de servicios de salud por el potencial de que esta modalidad sea más efectiva y menos costosa (56).

Opciones para el manejo prolongado de la dependencia (mantenimiento/substitución)

Antagonismo del receptor μ -opiáceo

La naltrexona es un antagonista oral de acción prolongada que com-

pite en el receptor μ -opiáceos. Una dosis diaria de naltrexona (50 mg) bloquea los efectos farmacológicos de 25 mg de heroína IV hasta por 24 horas, y el aumento en la dosis extiende a 48 horas la duración en la acción con 100 mg, y hasta a 72 horas, con 150 mg.

La naltrexona se emplea como agente de mantenimiento durante la discontinuación de opiáceos en pacientes dependientes de opiáceos que quieren estar completamente libres de medicamentos agonistas. El principal problema con la terapia de mantenimiento con naltrexona es la baja adherencia al tratamiento, en comparación con la metadona. Con la naltrexona de depósito inyectable mensualmente se pretende superar esta barrera de mala adherencia, pero su alto costo puede limitar su utilización para la mayoría de los potenciales usuarios.

La dosis inicial de mantenimiento con naltrexona es de 25 a 50 mg, seguida por una de las tres pautas posibles de dosificación: a) 50 mg al día; b) 100 mg el lunes, 100 mg y 150 mg el miércoles y el viernes; y 3) 150 mg el lunes y 200 mg el jueves. Aunque la naltrexona ha sido asociada a hepatotoxicidad en dosis diarias <400 mg al dia, Marrazzi et al. (58) utilizaron dosis altas de naltrexona (200 mg 2 veces al día) para tratar trastornos de la alimentación, sin observar efectos secundarios graves o cambios de

laboratorio en la función hepática; sin embargo, se recomienda evaluar la función hepática antes de iniciar el uso de naltrexona. Aunque las propiedades farmacológicas de la naltrexona son prometedoras, su uso para mantener la abstinencia a largo plazo, así como su empleo en el tratamiento ambulatorio, ha sido limitados.

A raíz de un metaanálisis de estudios que evaluaban la eficacia de la naltrexona en estudios con diseño aleatorios, Kirchmayer *et al.* (59) encontraron evidencia considerada insuficiente para apoyar la eficacia de la naltrexona con el fin de tratar la dependencia de opiáceos. Sin embargo, en un estudio doble ciego controlado Shufman *et al.* (60) evaluaron la eficacia de la naltrexona utilizando la reducción de orinas positivas a opiáceos durante 12 semanas, y encontraron que el tratamiento con naltrexona fue superior al placebo.

Del mismo modo, utilizando un ensayo clínico controlado hecho en múltiples sitios con asignación al azar, Hollister (61) evaluó a 170 pacientes dependientes de opiáceos, y a los 9 meses encontró que los miembros del grupo tratado con naltrexona tenían un mayor porcentaje de orinas libres de opiáceos. En otros estudios no se pudo replicar este hallazgo, debido, principalmente, a los altos porcentajes de deserción del tratamiento (62-64).

Por último, Hulse *et al.* (65) evaluaron los resultados del tratamiento a los 6 meses de 100 pacientes dependientes de la heroína y en mantenimiento con naltrexona, y definieron como caso exitoso la reducción periódica del consumo de heroína y la abstinencia completa. Al momento de la evaluación, del 60% de los sujetos que aún estaban en tratamiento con naltrexona sólo la mitad mantenía la abstinencia total, y el resto consumía heroína de manera periódica, a pesar del bloqueo completo de la naltrexona al receptor de heroína. El consumo periódico de heroína durante el mantenimiento de la naltrexona no necesariamente excluye la obtención de logros exitosos del tratamiento en otras áreas de funcionamiento, que puede incluir la persistencia en el intento de recuperarse.

Con el fin de mejorar la adherencia a la naltrexona se han desarrollado diferentes presentaciones farmacológicas de depósito. Estas presentaciones, aún experimentales, pueden garantizar una dosis terapéutica para un periodo de hasta 4 semanas después de un solo uso (66,67). Sus acciones farmacológicas sobre los receptores opiáceos son idénticas a las de la naltrexona administrada por vía oral. Excepto para el implante australiano (68), una vez administrada la forma de depósito de naltrexona no hay manera de extraer la dosis o parar el efecto; por tanto, el efecto terapéutico de

la naltrexona en este caso no puede ser fácilmente revertido durante el mes posterior a la inyección (67).

Un estudio logró resultados prometedores, pues demostró más de un 65% de retención de tratamiento con mejoría clínica en un año de seguimiento, entre los pacientes dependientes de la heroína, en una muestra de 156 pacientes que fueron tratados con el implante subcutáneo (69). Aunque recientes revisiones (70,71) de la eficacia de la naltrexona con liberación lenta no son muy esperanzadores, los resultados de un estudio con asignación aleatoria y controlado parecen promisorio en cuanto a inducir la abstinencia y disminuir el ansia del consumo (72).

Se están desarrollando nuevos enfoques para mejorar aún más el éxito de la naltrexona, y así disminuir la recaída precipitada por el estrés. La aparición de estrés aumenta el ansia de consumo y, en consecuencia, aumenta el riesgo de recaída en el uso de drogas (73-76). La lofexidina, como un agonista alfa-2-adrenérgico, disminuye el estrés que induce el restablecimiento de la conducta de búsqueda de opiáceos en estudio preclínicos (77,78). Sinha y cols. (79) hicieron un estudio con dieciocho pacientes con dependencia de opiáceos, y donde todos fueron tratados por 4 semanas con naltrexona 50 mg/día y lofexidina

2,4 mg dos veces al día, y después fueron asignados aleatoriamente a continuar con naltrexona-lofexidina o a recibir naltrexona-placebo. Los sujetos que fueron asignados al grupo con naltrexona-lofexidina mostraron una mejoría significativa, medida en términos de orinas libres de opiáceos, tuvieron más días tomándose la naltrexona y manifestaron un menor deseo de usar opiáceos y menor estrés. Estos resultados sugieren que la combinación lofexidina-naltrexona es bien tolerada, y que el tratamiento combinado puede mejorar los resultados del tratamiento de opiáceos, por abordar el estrés relacionado con la recaída.

Durante el tratamiento con naltrexona los efectos secundarios o adversos típicos se parecen a los de la abstinencia de opiáceos: náuseas, vómitos, diarrea, ansiedad y el deseo de drogas. Estos efectos adversos a menudo se resuelven en pocos días, y la adición de lofexidina o clonidina al tratamiento puede ser útil.

Agonismo parcial del receptor μ opiáceo

Una vez inducidos los pacientes a buprenorfina, la dosis de mantenimiento es, en promedio, 16 mg sublingual por día. En un ensayo clínico multicéntrico aleatorio de 16 semanas, Ling *et al.* (80) evidencia-

ron que los pacientes mantenidos con dosis entre 8 y 16 mg de buprenorfina por día mostraron una mayor adhesión al tratamiento, un mayor porcentaje de orinas negativas para opiáceos y una significativa reducción del deseo de uso de opiáceos (*craving*), en comparación con los pacientes que fueron mantenidos con únicamente 1 mg/día.

Otros estudios que evaluaron la buprenorfina como agente de mantenimiento con dosis diarias de 16 mg (81-83) han demostrado que estas dosis son tan eficaces como una dosis promedio de metadona de 65 mg para el tratamiento, y que tienen buena supresión de los síntomas de abstinencia.

En un contexto de atención primaria, pacientes dependientes de la heroína sin comorbilidades psiquiátricas o consumo de otras sustancias fueron tratados exitosamente con buprenorfina de 24 mg/día los lunes y miércoles, y el viernes recibieron 36 mg/día (84).

En una comparación entre los distintos medicamentos de sustitución de opiáceos que incluyó la metadona y la buprenorfina, Johnson *et al.* (85) demostraron que la metadona de 60 a 100 mg y la buprenorfina de 16 a 32 mg fueron igualmente efectivos entre ellos, y todos fueron superiores a la dosis baja de metadona de 20 mg.

Desde 1996 los médicos en Francia pueden prescribir buprenorfina de 2 y 8 mg/día para ser utilizada por vía sublingual para el mantenimiento ambulatorio de pacientes dependientes de opiáceos. Esta política se correlacionó con una disminución del consumo de heroína del 74% al 25% durante 1995-1997 y la mejora de la condición social y médica de los pacientes dependientes de opiáceos (86-88). Sin embargo, se reportó un 12% de consumo de drogas por vía intravenosa en pacientes que estaban recibiendo buprenorfina como tratamiento de mantenimiento, en comparación con el 4% de quienes estaban en un régimen con metadona; además, el 57% había utilizado la buprenorfina por vía intravenosa al menos una vez durante los últimos 6 meses entre todos los usuarios de varias drogas por vía intravenosa ($n=198$), comparados con el 71% que había utilizado buprenorfina por vía intravenosa durante los últimos 6 meses en los pacientes que se hallaban en mantenimiento con buprenorfina ($n=112$) (37). Por último, el riesgo de muerte asociada a buprenorfina está relacionado con el uso por vía intravenosa de buprenorfina y el uso concomitante de benzodiacepinas (89-91). El desarrollo de la tableta que tiene la combinación de buprenorfina-naloxona en los Estados Unidos fue desarrollado para reducir estos potenciales riesgos del uso indebido y la muerte de pacientes (92).

Agonismo total del receptor μ opíáceo

Mantener el tratamiento con metadona sustituye a un opiáceo de acción corta, como la heroína, con un opiáceo de acción prolongada. Esta acción prolongada sobre el receptor opíáceo reduce las fluctuaciones en la estimulación de estos receptores opíáceos, así como también disminuye los síntomas de abstinencia y la probabilidad de recaída por medio de la tolerancia cruzada que se desarrolla. La tolerancia cruzada que se produce reduce la euforia y los efectos de reforzamiento del eventual consumo posterior de heroína.

Los programas de mantenimiento con metadona siguen siendo el tratamiento más eficaz para la dependencia de opiáceos, que disminuye también el consumo de drogas por vía endovenosa y, por consiguiente, la infección por el VIH (93). Estos programas de tratamiento también mejoran el funcionamiento social de las personas facilitando el aumento de empleos y la disminución de la actividad criminal (94).

Dos estudios realizados antes de la aparición del VIH (95,96), y otros dos después de este evento epidemiológico (97,98), demuestran una disminución de la mortalidad para los pacientes que participaron de forma prolongada en los programas

de mantenimiento con metadona. Barnett (97-99) mostró un incremento de 14 años más de vida para aquellas personas que participaron en un tratamiento prolongado durante la era del VIH, en comparación con aquellos que no recibieron tratamiento.

Los factores farmacológicos asociados a mejores resultados en el tratamiento incluyen una dosis óptima, que normalmente se establece entre 60-100 mg al día, y un régimen de reducción lenta de la dosis de metadona para aquellos pacientes que, hallándose bien estabilizados, quieren discontinuar el tratamiento de mantenimiento.

Algunos pacientes con VIH positivos pueden requerir dosis superiores a 100 mg/día durante el tratamiento (100,101). Los pacientes tratados para la infección por el VIH necesitan que se les ajuste la dosis de metadona; probablemente, debido a la interacción con el P450 CYP3A4. Por ejemplo, la nevirapina y el efavirenz reducen los niveles de metadona en plasma y los síntomas del síndrome de abstinencia pueden aparecer. Por otra parte, la delavirdina puede aumentar las concentraciones de metadona, aunque el efecto es, probablemente, de poca significancia clínica. La metadona, posiblemente, aumenta la concentración plasmática de zidovudina (102-104).

El tiempo necesario antes de decidir que un paciente puede hacer exitosamente la transición de un estado de mantenimiento con metadona de largo plazo a un estado de abstinencia continua sin la ayuda de metadona es todavía tema de controversia (98,105). Algunas de las desventajas de los programas de mantenimiento con metadona en los Estados Unidos son el limitado acceso a estos servicios, por la restricción en los horarios de atención de los prestadores de este tipo servicio, y la necesidad de ir a diario a las clínicas; sobre todo, al comienzo del tratamiento, hasta que se obtenga un estabilidad sostenida.

En casos de tratamiento avanzado con metadona, los pacientes que han logrado dicha estabilidad sostenida pueden recibir la concesión del médico director de tener dosis de metadona en sus casas para darles más flexibilidad a sus tratamientos. Sin embargo, las regulaciones federales sobre esta concesión de metadona domiciliaria continúan siendo rígidas, lo cual restringe la capacidad de aumentar el número de casos por tratar.

Tal limitación en el acceso a tratamiento puede abordarse de dos maneras. En los Estados Unidos se requerirían regulaciones menos restrictivas para los programas de metadona, que permitan una aproximación más liberal, capaz de permitir a un mayor número de

pacientes que lleven la metadona a su casa.

En primer lugar, se necesita crear un sistema regulatorio, basado en un modelo de acreditación de prestación de servicios, el cual puede permitir el dominio de un criterio clínico más flexible (106-108). En segundo lugar, el tratamiento y el mantenimiento con metadona en las oficinas del médico es un formato alternativo que tiene el potencial de ampliar los servicios de mantenimiento con metadona para los casos de pacientes con buena adhesión a su tratamiento (109-111). Conceder metadona domiciliaria conlleva el riesgo de facilitar la desviación de metadona al mercado negro, y así aumentar la morbi-mortalidad por sobredosis de opiáceos; especialmente, las muertes debido a la ingestión accidental por parte de menores de edad.

Recientemente algunos reportes indican que el uso de dosis elevadas de metadona (300 mg/día) se ha correlacionado con la prolongación del intervalo QT del electrocardiograma (112). La dosis usual de mantenimiento con metadona para la terapia de sustitución es entre 60 mg a 120 mg/día. Un estudio (113) mostró que, independientemente de la dosis de metadona, había un aumento promedio en el intervalo QT de 10,8 milisegundos después del inicio del tratamiento ($p<0,001$) en pacientes dependientes de la

heroína durante la inducción y la estabilización. Sin embargo, ninguno de estos pacientes tuvo un aumento clínicamente significativo del intervalo QT, que se considera un aumento <40 milisegundos, o por encima del umbral de 500 milisegundos.

Por esta presunta asociación del tratamiento con metadona a la posible prolongación del intervalo QT y los riesgos inherentes a esta arritmia, un grupo de expertos se reunió con el fin de sugerir una guía con cinco recomendaciones clínicas para reducir estos riesgos (114):

- 1) Los pacientes deben ser informados sobre el riesgo de la arritmia cardiaca antes de comenzar el tratamiento.
- 2) Durante la evaluación se debe preguntar sobre enfermedades cardíacas de tipo estructural, arritmias y la presencia de síncope.
- 3) Debe hacerse un electrocardiograma antes de comenzar el tratamiento con metadona para todos los pacientes, con el fin de medir el intervalo QT, y este ECG debe ser repetido 30 días después de comenzar el tratamiento, y luego, anualmente; se debe repetir el ECG cuando los pacientes necesiten dosis de metadona <100mg/día, o cuando se presente un episodio de síncope o convulsión.
- 4) Con un intervalo QT <450 ms, pero >500 ms hay necesidad de aumentar el monitoreo y evaluar el riesgo-beneficio de continuar el tratamiento con metadona.

Cuando el intervalo es <500 ms se necesita reducir o suspender la dosis de metadona. Además, se deben estudiar otros factores que estén contribuyendo a la prolongación, como la hipokalemia. 5) Durante la evaluación también deben tenerse en cuenta las interacciones medicamentosas de la metadona con otros fármacos que prolonguen el intervalo QT o que aumenten los niveles de metadona.

Los otros efectos adversos más habituales entre los agentes agonistas para el mantenimiento también son sustancialmente disímiles. El estreñimiento y la sedación son comunes en el tratamiento con metadona, mientras que el dolor de cabeza se produce ante el tratamiento con buprenorfina, aunque sólo en un bajo porcentaje de pacientes. Para cambiar el tratamiento de metadona al de buprenorfina se necesita que la dosis de metadona se reduzca a 30 mg, y luego suspenderla abruptamente durante 24-48 horas antes de iniciar la buprenorfina, buscando evitar que se precipite un síndrome de abstinencia.

Futuras direcciones en el tratamiento farmacológico

El futuro en el desarrollo de medicaciones para el tratamiento de la dependencia de la heroína es la búsqueda de medicaciones que coadministradas con metadona o buprenorfina mejoren los resultados

después de completar el tratamiento apropiado con los agonistas del μ -receptor, pues aunque los estudios han mostrado la eficacia de la metadona y de la buprenorfina durante los tratamientos en promover la abstinencia y mejorar el funcionamiento psicosocial; desafortunadamente, una vez se suspenda el tratamiento farmacológico, y a pesar de que haya habido un tratamiento exitoso de larga duración, existe la posibilidad de un 50% de recaída a patrones disfuncionales similares a los iniciales. Esta consideración es particularmente importante en pacientes adolescentes y adultos jóvenes que dependan de la heroína o de los opiáceos, para quienes es necesario diseñar tratamientos con múltiples efectos farmacológicos, que acorten la duración del tratamiento, pero que también revertan completamente la adicción y mejoren así los resultados del tratamiento integral.

Otro desarrollo potencial en el desarrollo de medicaciones opiáceas es lograr medicamentos que actúen sobre el receptor opiáceo, pero que tengan un limitado potencial adictivo. Este desarrollo va a ser útil para el manejo de dolor crónico, así como para el desarrollo de alternativas a la metadona, la cual puede ser objeto de desvío para el mercado negro y tiene potencial de ser abusada.

Finalmente, hay necesidad llevar a cabo la estrategia de atención pri-

maria para enfrentar el problema de la dependencia de la heroína. Por lo tanto, deben seguirse realizando estudios de servicios para evaluar la implementación de los tratamientos farmacológicos que han sido evaluados como eficaces en estudios controlados en los servicios de tratamiento de atención primaria. En Colombia esto puede ser relevante, dada la existencia de la política (115) que hace énfasis en desarrollar unidades de atención integral de la conducta adictiva a substancias psicoactivas (UAICAS), así como, también, extender la experiencia de los Estados Unidos, Europa y Australia en las oficinas de los médicos en los niveles primarios de atención.

Conclusiones

El manejo farmacológico del síndrome de abstinencia, cuyo fin es facilitar una vida libre del uso indebido de opiáceos, cuenta con medicamentos no-opiáceos, como la clonidina y la lofexidina. Para que esta aproximación sea más exitosa se necesita adicionar a la clonidina o a la lofexidina otros medicamentos, como las benzodiacepinas y analgésicos, con el fin de mejorar el control agudo del síndrome de abstinencia.

Los antagonistas opiáceos como la naltrexona también se han usado durante la desintoxicación para acortar la duración de los síntomas

de abstinencia. Después de una desintoxicación exitosa el uso prolongado de la naltrexona oral como medicamento de mantenimiento es recomendable.

Recientemente, las formulaciones de depósito (*depot*) de naltrexona se han desarrollado buscando aumentar el efecto hasta un mes después de la inyección, y los estudios iniciales para esta indicación son bastante prometedores. El enfoque que, probablemente, tiene un mayor éxito para controlar el síndrome agudo de abstinencia de la suspensión abrupta de la heroína es la sustitución con metadona o buprenorfina, seguida por una reducción gradual de las dosis.

Igualmente, si la persona después del control agudo del síndrome de abstinencia no se encuentra lo suficientemente estable para considerar en forma pronta una discontinuación del tratamiento con estos medicamentos, una fase de mantenimiento seguida por una reducción mucho más lenta, pero gradual, se recomienda como un más apropiado manejo prolongado de la dependencia. El mantenimiento de estos medicamentos agonistas, en general, no requiere una desintoxicación inicial.

La buprenorfina administrada en el consultorio médico es la novedad del momento, pues permite una flexibilidad en la administración del

tratamiento, con lo que se pretende ampliar el acceso y mejorar la adhesión al tratamiento.

Agradecimientos

Este trabajo fue apoyado en parte por el Instituto Nacional de Abuso de Drogas (NIDA) R01 1R01DA027138-01 (GG). Los autores quieren también agradecer a Mateo G. Leibniz, por su contribución con sus comentarios sobre el primer borrador de manuscrito.

Referencias

1. Mathers BM, Degenhardt L, Phillips B, et al. Global epidemiology of injecting drug use and HIV among people who inject drugs: a systematic review. *Lancet*. 2008;372(9651):1733-45.
2. National Institute on Drug Abuse. Community Epidemiology WorkGroup., editor. A review of the drug abuse situation in the world. Epidemiologic trends in drug abuse. Volume II: Proceeding of the International Epidemiology Work Group on Drug Abuse; Rockville, MD. USA: National Institute on Drug Abuse, U.S. Dept. of Health and Human Services; 1999.
3. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. National Survey on Drug Use and Health: National Findings; 2008.
4. Office of Applied Studies. Summary of findings from the. 2000 National Household Survey on Drug Abuse. Rockville, MD: 2001DHHS Publication No. SMA 00-3466, NHSDA Series H-12.
5. Kosten TR, Fiellin DA. Buprenorphine for office-based practice: consensus conference overview. *Am J Addict*. 2004;13(Suppl 1):S1-S7.
6. Torres de Galvis Y. Estudio Nacional de Salud Mental y Consumo de Sustancias Psicoactivas, Colombia. 1993. Bogotá: Ministerio de Salud; 1993.

7. Torres de Galvis Y, Montoya ID. II Estudio de Salud Mental y Consumo de Sustancias Psicoactivas, Colombia. Bogotá: Ministerio de Salud; 1997.
8. Rodríguez E. Consumo de sustancias psicoactivas en Colombia, 1996. Bogotá: Dirección Nacional de Estupefacientes; 1997.
9. Colombia, Ministerio de la Protección Social, Dirección Nacional de Estupefacientes. Estudio Nacional del Consumo de Sustancias Psicoactivas en Colombia. Bogotá: Ministerio de la Protección Social; 2008.
10. Castañeda A. Consumo de heroína en Colombia. Adicciones. 2002;14(1):87-90.
11. Fundación Universitaria Luis Amigó, Red Universitaria en Farmacodependencia, Secretaría de Salud de Medellín. Sistema de Vigilancia Epidemiológica sobre Consumo de Sustancias Psicoactivas en Población Universitaria. Medellín: Fundación Universitaria Luis Amigó; 2000.
12. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-IV-TR). Washington, DC: APA. 2000.
13. O'Brien C, Compton W.M., Hasin D. New Approaches to Diagnosis in the DSM-V (Workshop IX). CPDD 72nd Annual Scientific Meeting, Scottsdale, Arizona; 2010.
14. Woody GE, Poole SA, Subramaniam G , et al. Extended vs short-term buprenorphine-naloxone for treatment of opioid-addicted youth: a randomized trial. JAMA. 2008;300(17):2003-11.
15. Jones HE, Johnson RE, Jasinski DR, Milio L. Randomized controlled study transitioning opioid-dependent pregnant women from short-acting morphine to buprenorphine or methadone. Drug Alcohol Depend. 2005;78(1):33-8.
16. Jones HE, Johnson RE, Jasinski DR , et al. Buprenorphine versus methadone in the treatment of pregnant opioid-dependent patients: effects on the neonatal abstinence syndrome. Drug Alcohol Depend. 2005;79(1):1-10.
17. Bearn J, Gossop M, Strang J. Accelerated lofexidine treatment regimen compared with conventional lofexidine and methadone treatment for in-patient opiate detoxification. Drug Alcohol Depend. 1998;50(3):227-32.
18. Gold MS, Pottash AL. Endorphins, locus coeruleus, clonidine and lofexidine: a mechanism for opiate withdrawal and new nonopiate treatments. Adv Alcohol Subst Abuse. 1981;1(1), 33-52.
19. Kahn A, Mumford JP, Rogers GA, Beckford H. Double-blind study of lofexidine and clonidine in the detoxification of opiate addicts in hospital. Drug & Alcohol Dependence. 1997;44(1):57-61.
20. Washton AM, Resnick RB. Recent advances in opiate detoxification: clonidine and lofexidine. NIDA Research Monograph. 1983;43:44-50.
21. Gold MS, Redmond DE, Jr., Kleber HD. Clonidine blocks acute opiate-withdrawal symptoms. Lancet. 1978;2(8090):599-602.
22. Washton AM, Resnick RB. Clonidine for opiate detoxification: outpatient clinical trials. American Journal of Psychiatry. 1980;137(9):1121-2.
23. Charney DS, Sternberg DE, Kleber HD, et al. The clinical use of clonidine in abrupt withdrawal from methadone. Effects on blood pressure and specific signs and symptoms. Archives of General Psychiatry. 1981;38(11):1273-7.
24. Kleber HD, Riordan CE, Rounsvaille B, et al. Clonidine in outpatient detoxification from methadone maintenance. Archives of General Psychiatry. 1985;42(4):391-4.
25. Carnwath T, Hardman J. Randomised double-blind comparison of lofexidine and clonidine in the outpatient treatment of opiate withdrawal. Drug & Alcohol Dependence. 1998;50(3):251-4.
26. Lin SK, Strang J, Su LW, Tsai CJ, Hu WH. Double-blind randomised controlled trial of lofexidine versus clonidine in the treatment of heroin withdrawal. Drug & Alcohol Dependence. 1997;48(2):127-33.
27. Gerra G, Zaimovic A, Giusti F , et al. Lofexidine versus clonidine in rapid opiate detoxification. Journal of Substance Abuse Treatment. 2001;21(1):11-17.

28. Kleber HD, Topazian M, Gaspari J, Riordan CE, Kosten T. Clonidine and naltrexone in the outpatient treatment of heroin withdrawal. *American Journal of Drug & Alcohol Abuse*. 1987;13(1-2):1-17.
29. Gowing L, Ali R, White J. Opioid antagonists and adrenergic agonists for the management of opioid withdrawal. [Review] [4 refs]. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [computer file]. 2000;(2):CD002021.
30. O'Connor PG, Waugh ME, Carroll KM, et al. Primary care-based ambulatory opioid detoxification: the results of a clinical trial. *Journal of General Internal Medicine*. 1995;10(5):255-60.
31. O'Connor PG, Carroll KM, Shi JM, et al. Three methods of opioid detoxification in a primary care setting. A randomized trial. *Annals of Internal Medicine*. 1997;127(7):526-30.
32. Gerra G, Marcato A, Caccavari R, et al. Clonidine and opiate receptor antagonists in the treatment of heroin addiction. *J Subs Abuse Treat*. 1995;12(1):35-41.
33. Gerra G, Zaimovic A, Rustichelli P, et al. Rapid opiate detoxification in outpatient treatment: relationship with naltrexone compliance. *J Subs Abuse Treat*. 2000;18(2):185-91.
34. Umbricht A, Montoya ID, Hoover DR, et al. Naltrexone shortened opioid detoxification with buprenorphine. *Drug & Alcohol Dependence*. 1999;56(3):181-90.
35. Vining E, Kosten TR, Kleber HD. Clinical utility of rapid clonidine-naltrexone detoxification for opioid abusers. *B J Addiction*. 1988;83(5):567-75.
36. Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S, et al. A multisite efficacy evaluation of a buprenorphine/naloxone product for opiate dependence treatment. *NIDA Res Monogr* 179, 105. 1998. Rockville (MD): DHHS/NIH/NIDA.
37. Obadia Y, Perrin V, Feroni I, Vlahov D, Moatti JP. Injecting misuse of buprenorphine among French drug users. *Addiction*. 2001;96(2):267-72.
38. Amass L, Kamien JB, Mikulich SK. Efficacy of daily and alternate-day dosing regimens with the combination buprenorphine-naloxone tablet. *Drug & Alcohol Dependence*. 2000;58(1-2):143-152.
39. Amass L, Kamien JB, Mikulich SK. Three-weekly supervised dosing with the combination buprenorphine-naloxone tablet is preferred to daily supervised dosing by opioid-dependent humans. *Drug Alcohol Depend*. 2001;61(2):173-81.
40. Kuhlman JJ Jr., Levine B, Johnson RE, et al. Relationship of plasma buprenorphine and norbuprenorphine to withdrawal symptoms during dose induction, maintenance and withdrawal from sublingual buprenorphine. *Addiction*. 1998;93(4):549-59.
41. Rance MJ, Dickens JN. The influence of drug-receptor kinetics on the pharmacological and pharmaco-kinetic profiles of buprenorphine. In: Van Ree JM, Perenius L, editors. *Characteristics and function of opioids*. Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press; 1978:65-6.
42. Petry NM, Bickel WK, Badger GJ. Examining the limits of the buprenorphine interdosing interval: daily, every-third-day and every-fifth-day dosing regimens. *Addiction*. 2001;96(6):823-34.
43. Walsh SL, Preston KL, Stitzer ML, Cone EJ, Bigelow GE. Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses. *Clin Pharmacol Ther*. 1994;55(5):569-80.
44. Walsh SL, Preston KL, Bigelow GE, Stitzer ML. Acute administration of buprenorphine in humans: partial agonist and blockade effects. *J Pharmacol Exp Ther*. 1995;274(1):361-72.
45. Huestis MA, Umbricht A, Preston KL, et al. Safety of buprenorphine: no clinically relevant cardio-respiratory depression at high IV doses. In: Harris LS, editor. *Problems of Drug Dependence*. NIDA Res Monogr 179, 62. 1999. Washington (DC): U.S. Government Printing Office.
46. Lange WR, Fudala PJ, Dax EM, Johnson RE. Safety and side-effects of buprenorphine in the clinical management of heroin addiction. *Drug & Alcohol Dependence*. 1990;26(1):19-28.

47. Gowing L, Ali R, White J. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. [Review] [44 refs]. Cochrane Database of Systematic Reviews [computer file]. 2000;(3):CD002025.
48. Cheskin LJ, Fudala PJ, Johnson RE. A controlled comparison of buprenorphine and clonidine for acute detoxification from opioids. *Drug Alcohol Depend.* 1994;36(2):115-21.
49. Janiri L, Mannelli P, Persico AM, Serretti A, Tempesta E. Opiate detoxification of methadone maintenance patients using lefetamine, clonidine and buprenorphine. *Drug Alcohol Depend.* 1994;36(2):139-145.
50. Nigam A, Ray R, Tripathi BM. Buprenorphine in opiate withdrawal: a comparison with clonidine. *J Subst Abuse Treat.* 1993;10(2):391-4.
51. Bickel WK, Amass L. Buprenorphine treatment of opioid dependence: A review. *Exp Clin Psychopharmacol.* 1995;3(4):477-89.
52. Lintzeris N, Bell J, Bammer G, Joiley DJ, Rushworth L. A randomized controlled trial of buprenorphine in the management of short-term ambulatory heroin withdrawal. *Addiction.* 2002;97(11):1395-404.
53. Amass L, Bickel WK, Higgins ST, Hughes JR. A preliminary investigation of outcome following gradual or rapid buprenorphine detoxification. *J Addict Dis.* 1994;13(3):33-45.
54. Bickel WK, Amass L, Higgins ST, Badger GJ, Esch RA. Effects of adding behavioral treatment to opioid detoxification with buprenorphine. *J Consult Clin Psychol.* 1997;65(5):803-10.
55. Ward J, Bell J, Mattick RP, Wayne H. Methadone maintenance therapy for opioid dependence: a guide to appropriate use. *CNS Drugs.* 1996;6(6):440-9.
56. Margolin A, Kosten TR. Opioid detoxification and maintenance with blocking agents. In: Miller NS, editor. *Comprehensive handbook of drug and alcohol addiction.* New York: Marcel Dekker; 1991. p. 1127-47.
57. Senay EC, Dorus W, Goldberg F, Thornton W. Withdrawal from methadone maintenance. *Arch Gen Psychiatry.* 1977;34(3):361-7.
58. Marrazzi MA, Wroblewski JM, Kinzie J, Luby ED. High-dose naltrexone and liver function safety. *Am J Addict.* 1997;6(1):21-9.
59. Kirchmayer U, Davoli M, Verster A. Naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. [Review]. Cochrane Database of Systematic Reviews 2[CD001333]. 2001.
60. Shufman EN, Porat S, Witztum E, Gancacu D, Bar-Hamburger R, Ginath Y. The efficacy of naltrexone in preventing reabuse of heroin after detoxification. *Biol Psychiatry.* 1994;35(12):935-45.
61. Hollister LE. Clinical evaluation of naltrexone treatment of opiate-dependent individuals. Report of the national research council committee on clinical evaluation of narcotic antagonists. *Arch Gen Psychiatry.* 1978;35(3):335-40.
62. Curren S, Savage C. Patient response to naltrexone: issues of acceptance, treatment effects, and frequency of administration. *NIDA Research Monograph.* 1976;(9):67-9.
63. Lerner A, Sigal M, Bacalu A, Shiff R, Burganski I, Gelkopf M. A naltrexone double blind placebo controlled study in Israel. *Isr J Psychiatry Relat Sci.* 1992;29(1):36-43.
64. San L, Puig M, Bulbena A, Farre M. High risk of ultrashort noninvasive opiate detoxification. *Am J Psychiatry.* 1995;152(6):956.
65. Hulse G, Basso MR. Reassessing naltrexone maintenance as a treatment for illicit heroin users. *Drug Alcohol Rev* 18[3], 263-269. 1999.
66. Chiang CN, Hollister LE, Gillespie HK, Foltz RL. Clinical evaluation of a naltrexone sustained-release preparation. *Drug Alcohol Depend.* 1985;16(1):1-8.
67. Comer SD, Collins ED, Kleber HD, Nuwayser ES, Kerrigan JH, Fischman MW. Depot naltrexone: long-lasting antagonism of the effects of heroin in humans. *Psychopharmacol.* 2002;159(4):351-60.
68. Hamilton RJ, Olmedo RE, Shah S , et al. Complications of ultrarapid opioid

- detoxification with subcutaneous naltrexone pellets. *Acad Emerg Med*. 2002;9(1):63-8.
69. Carreno J, Álvarez C, Narciso GS, Bascaran M, Díaz M, Bobes J. Maintenance treatment with depot opioid antagonists in subcutaneous implants: an alternative in the treatment of opioid dependence. *Addict Biol*. 2003;8(4):429-38.
70. Krupitsky EM, Blokhina EA. Long-acting depot formulations of naltrexone for heroin dependence: a review. *Curr Opin Psychiatry*. 2010 [Epub ahead of print].
71. Lobmaier P, Kornor H, Kunoe N, Bjornadal A. Sustained-release naltrexone for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev*. 2008;(2):CD006140.
72. Volkow N. Opening Ceremony: NIDA Director Update. CPDD 72nd Annual Scientific Meeting, Scottsdale, Arizona; 2010.
73. Kosten TR, Rounsaville BJ, Kleber HD. Relationship of depression to psychosocial stressors in heroin addicts. *J Nerv Ment Dis*. 1983;171(2):97-104.
74. Kosten TR, Rounsaville BJ, Kleber HD. A 2.5-year follow-up of cocaine use among treated opioid addicts. Have our treatments helped? *Arch Gen Psychiatry*. 1987;44(3):281-4.
75. Sinha R, Catapano D, O'Malley S. Stress-induced craving and stress response in cocaine dependent individuals. *Psychopharmacol*. 1999;142(4):343-51.
76. Sinha R, Fuse T, Aubin LR, O'Malley SS. Psychological stress, drug-related cues and cocaine craving. *Psychopharmacol*. 2000;152(2):140-8.
77. Shaham Y, Stewart J. Stress reinstates heroin-seeking in drug-free animals: an effect mimicking heroin, not withdrawal. *Psychopharmacol*. 1995;119(3):334-41.
78. Shaham Y, Highfield D, Delfs J, Leung S, Stewart J. Clonidine blocks stress-induced reinstatement of heroin seeking in rats: an effect independent of locus coeruleus noradrenergic neurons. *Eur J Neurosci*. 2000;12(1):292-302.
79. Sinha R, Kimmerling A, Doebrick C, Kosten TR. Effects of lofexidine on stress-induced and cue-induced opioid craving and opioid abstinence rates: preliminary findings. *Psychopharmacol*. 2007;190(4):569-74.
80. Ling W, Charuvastra C, Collins JF, Battki S, Brown LS Jr, Kintaudi P, et al. Buprenorphine maintenance treatment of opiate dependence: a multicenter, randomized clinical trial. *Addiction*. 1998;93(4):475-86.
81. Kosten TR, Morgan C, Kleber HD. Treatment of heroin addicts using buprenorphine. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 1991;17(2):119-28.
82. Resnick RB, Resnick E, Galanter M. Buprenorphine responders: a diagnostic subgroup of heroin addicts? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1991;15(4):531-8.
83. Resnick RB, Galanter M, Pycha C, Cohen A, Grandison P, Flood N. Buprenorphine: an alternative to methadone for heroin dependence treatment. *Psychopharmacol Bull*. 1992;28(1):109-13.
84. Fiellin DA, Pantalon MV, Pakes JP, O'Connor PG, Chawarski M, Schottenfeld RS. Treatment of heroin dependence with buprenorphine in primary care. *Am J Drug Alcohol Abuse*. 2002;28(2):231-41.
85. Johnson RE, Chutuape MA, Strain EC, Walsh SL, Stitzer ML, Bigelow GE. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. *N Engl J Med*. 2000;343(18):1290-7.
86. Barrau K, Thirion X, Micallef J, Chunniaud-Louche C, Bellemin B, San Marco JL. *Addiction*. 2001;96(10):1433-41.
87. Thirion X, Micallef J, Barrau K, Djezzar S, Lambert H, Sanmarco JL, et al. Recent evolution in opiate dependence in France during generalisation of maintenance treatments. *Drug Alcohol Depend*. 2001;61(3):281-5.
88. Vignau J, Brunelle E. Differences between general practitioner- and addiction centre-prescribed buprenorphine substitution therapy in France. Preliminary results. *Psychopharmacol*. 2002;161(3):281-5.

- minary results. *European Addiction Research.* 1998;4 Suppl 1:24-28.
89. Kintz P. Deaths involving buprenorphine: a compendium of French cases. *Forensic Sci Int.* 2001;121(1-2):65-9.
90. Kintz P. A new series of 13 buprenorphine-related deaths. *Clin Biochem.* 2002;35(7):513-6.
91. Tracqui A, Kintz P, Ludes B. Buprenorphine-related deaths among drug addicts in France: A report on 20 fatalities. *J Anal Toxicol.* 1998;22(6):430-3.
92. Stoller KB, Bigelow GE, Walsh SL, Strain EC. Effects of buprenorphine/naloxone in opioid-dependent humans. *Psychopharmacologia.* 2001;154(3):230-42.
93. Mattick RP, Breen C, Kimber J, Davoli M. Methadone maintenance therapy versus no opioid replacement therapy for opioid dependence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2003;(2):CD002209.
94. Ball JC, Ross A. The effectiveness of methadone maintenance treatment. New York: Springer-Verlag; 1991.
95. Concool B, Smith H, Stimmel B. Mortality rates of persons entering methadone maintenance: a seven-year study. *Am J Drug Alcohol Abuse.* 1979;6(3):345-53.
96. Gearing FR, Schweitzer MD. An epidemiologic evaluation of long-term methadone maintenance treatment for heroin addiction. *Am J Epidemiol.* 1974;100(2):101-12.
97. Caplehorn JR, Dalton MS, Cluff MC, Petrenas AM. Retention in methadone maintenance and heroin addicts' risk of death. *Addiction.* 1994;89(2):203-9.
98. Gronbladh L, Ohlund LS, Gunne LM. Mortality in heroin addiction: impact of methadone treatment. *Acta Psychiatr Scand.* 1990;82(3):223-7.
99. Barnett PG. The cost-effectiveness of methadone maintenance as a health care intervention. *Addiction.* 1999;94(4):479-88.
100. Altice FL, Friedland GH, Cooney EL. Nevirapine induced opiate withdrawal among injection drug users with HIV infection receiving methadone. *AIDS.* 1999;13(8):957-62.
101. Iribarne C, Berthou F, Carlhant D, Dreano Y, Picart D, Lohezic F, et al. Inhibition of methadone and buprenorphine N-dealkylations by three HIV-1 protease inhibitors. *Drug Metabolism & Disposition.* 1998;26(3):257-60.
102. Bruce RD, Altice FL, Gourevitch MN, Friedland GH. Pharmacokinetic drug interactions between opioid agonist therapy and antiretroviral medications: implications and management for clinical practice. *J Acquir Immune Defic Syndr.* 2006;41(5):563-72.
103. McCance-Katz EF. Treatment of opioid dependence and coinfection with HIV and hepatitis C virus in opioid-dependent patients: the importance of drug interactions between opioids and antiretroviral agents. *Clin Infect Dis.* 2005;41 Suppl 1:S89-S95.
104. Bruce RD, McCance-Katz E, Kharasch ED, Moody DE, Morse GD. Pharmacokinetic interactions between buprenorphine and antiretroviral medications. *Clin Infect Dis.* 2006;43 Suppl 4:S216-S223.
105. González G, Oliveto A, Kosten TR. Combating opiate dependence: a comparison among the available pharmacological options. *Expert Opin Pharmacother.* 2004;5(4):713-25.
106. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, HHS. Opioid drugs in maintenance and detoxification treatment of opiate addiction, Final rule. *Fed Regist* 66[11], 4076-4102. 1-17-2001.
107. Wilkerson D, Migas N, Slaven T. Outcome-oriented standards and performance indicators for substance dependency rehabilitation programs. *Subst Use Misuse.* 2000;35(12-14): 1679-703.
108. Harris AH, Gospodarevskaia E, Ritter AJ. A randomised trial of the cost effectiveness of buprenorphine as an alternative to methadone maintenance treatment for heroin dependence in a primary care setting. *Pharmacoconomics.* 2005;23(1):77-91.
109. Cooper JR. Including narcotic addiction treatment in an office-based practice. *JAMA.* 1995;273(20):1619-20.
110. Novick DM, Pasarelli EF, Joseph H, Salsitz EA, Richman BL, Des Jarlais DC. Methadone maintenance pa-

- tients in general medical practice. a preliminary report. *J Am Med Assoc.* 1998;259(22):3299-302.
111. Novick DM, Joseph H, Salsitz EA, Kalin MF, Keefe JB, Miller EL, et al. Outcomes of treatment of socially rehabilitated methadone maintenance patients in physicians' offices (medical maintenance): follow-up at three and a half to nine and a fourth years. *J Gen Intern Med.* 1994;9(3):127-30.
112. Krantz MJ, Lewkowiez L, Hays H, Woodroffe MA, Robertson AD, Mehler PS. Torsade de pointes associated with very-high-dose methadone. *Ann Intern Med.* 2002;137(6):501-4.
113. Martell BA, Arnsten JH, Ray B, Gourevitch MN. The impact of methadone induction on cardiac conduction in opiate users. *Ann Intern Med.* 2003;139(2):154-55.
114. Krantz MJ, Martin J, Stimmel B, Mehta D, Haigney MC. QTc interval screening in methadone treatment. *Ann Intern Med.* 2009;150(6):387-95.
115. Colombia, Ministerio de Salud. Política Nacional de Salud Mental. 1Bogotá: Ministerio de Salud; 1998.

Conflictos de interés: Gerardo González reporta que durante los últimos tres años ha recibido financiación de Pfizer y de UCB, Inc. para desarrollar estudios clínicos. Mauricio Romero-González no tiene potenciales conflictos para declarar.

*Recibido para evaluación: 3 de mayo del 2010
Aceptado para publicación: 30 de julio del 2010*

Correspondencia

Gerardo González

Department of Psychiatry

University of Massachusetts Medical School

365 Plantation Street, Suite 100-119A

Worcester MA 01605

Estados Unidos

gerardo.gonzalez@umassmed.edu