

Miscelánea

Fármacos opiáceos. II. Tratamiento de la farmacodependencia. Aplicación terapéutica de los fármacos antagonistas

Alvarez-Fuentes J*, Holgado MA** y Fernández-Arévalo M***

Resumen

El tratamiento terapéutico de personas adictas a opiáceos exige, como primer paso, la desintoxicación total del individuo. Los programas de desintoxicación que actualmente se utilizan deben considerar, para garantizar el éxito terapéutico, la aparición de una dependencia psicológica del adicto hacia la droga tras la fase de desintoxicación. Esta situación es responsable, en gran parte, de las frecuentes recaídas que suponen el fracaso del programa instaurado. Por ello, el planteamiento terapéutico final debe buscar el evitar estas recaídas impulsivas que hacen que los toxicómanos, previamente desintoxicados, reincidan en el hábito de la adicción. Es en este último punto donde desarrollan su función los antagonistas opiáceos como la naltrexona.

Palabras clave: Desintoxicación. Antagonistas opiáceos. Dependencia psicológica. Metadona. Naloxona. Naltrexona.

Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica.
Facultad de Farmacia. Universidad de Sevilla

* Becaria de Formación de Personal Investigador.

** Profesora Ayudante de Universidad.

*** Profesora Titular de Universidad.

Recibido: 17 de marzo de 1997

Aceptado: 25 de marzo de 1997

Summary

The therapeutic program of opioid dependence implies not only the detoxification of the patients addicted to opioids, but also the treatment of the psychological dependence appearing after the detoxification phase.

So, a successful detoxification must imply the use of an opioid antagonist as an adjunct to the maintenance of the opioid-free state detoxified individuals.

Key words: Opioid detoxification. Opioid antagonists. Psychological dependence. Methadone. Naloxone. Naltrexone.

Introducción

Cuando existe una situación de drogodependencia a opiáceos, se admite que tras la fase de desintoxicación física persiste la dependencia psicológica del adicto hacia la droga. En general, se reconoce que a partir de este momento la tarea más ardua es aquélla que tiene como fin el ayudar al paciente a evitar la recaída tras un período de supresión (1). Se sabe que las recaídas impulsivas de los toxicómanos previamente desintoxicados y en condiciones de abstinencia desencadenan el que se restablezcan los antiguos patrones de conducta, por lo que el individuo se precipita hacia un uso cada vez más compulsivo de la droga (2).

En la comunidad sanitaria existe un acuerdo sobre la necesidad de establecer un tratamiento para paliar las consecuencias adversas del consumo de drogas y para aquellos toxicómanos que buscan ayuda voluntariamente (1). Durante muchos años los esfuerzos terapéuticos se encaminaron hacia la búsqueda de un tratamiento que evitara las frecuentes recaídas en adictos a opiáceos que, tras una fase de desintoxicación, desean sinceramente mantenerse "limpios de droga" (2).

En 1949 A. Wikler sugirió la posibilidad de acabar con el deseo por los opiáceos si la euforia que éstos inducen fuese en los adictos bloqueada de algún modo (2). En este sentido, se hace necesario considerar, las características de los antagonistas opiáceos como fármacos con afinidad hacia los receptores, pero sin desencadenar actividad intrínseca tras su interacción (3).

La historia de los antagonistas opiáceos comienza en 1915 con la síntesis de N-alilnorcoína. El primero de estos antagonistas en aplicarse en clínica fue la ciclazocina, antagonista opiáceo puro de larga duración que dejó pronto de utilizarse debido a que provocaba fenómenos disfóricos con marcada depresión (2). En la actualidad, los antagonistas opiáceos puros más empleados en clínica son naloxona (síntetizada por Lowenstein y Fishman en 1960) y naltrexona (síntetizada por Blumberg y Dayton en 1965) (2). Cada uno de ellos tiene una indicación terapéutica concreta que viene definida, en gran medida, por su comportamiento físicoquímico y farmacocinético (3). En función de estas propiedades, y por sus propios mecanismos de acción, son útiles para el diagnóstico de la dependencia física a opiáceos y para los tratamientos de sobredosis y de apoyo en la deshabituación de adictos a opiáceos (1, 4, 5).

Aplicación terapéutica de los antagonistas opiáceos

Diagnóstico de dependencia física a opiáceos

La administración de un antagonista a individuos dependientes de opiáceos desencadena un síndrome de abstinencia agudo (3) al desplazar al agonista opiáceo de su unión con el receptor, actuando de forma análoga a la supresión total del opiáceo. La máxima intensidad en los signos y síntomas de supresión se alcanza a los 30 ó 45 minutos tras la administración del antagonista opiáceo (1). La gravedad y du-

ración del síndrome de abstinencia se relaciona con la dosis de antagonista, la duración de su acción y el grado y tipo de dependencia (5).

Aunque se trate de un antagonismo competitivo (2), no siempre es posible anular el síndrome de abstinencia mediante nuevas dosis del agonista opiáceo utilizado con anterioridad; es necesario, además, que se elimine parte del antagonista o que la dosis de agonista sea lo suficientemente grande como para desplazar al antagonista del receptor. En este caso, el paciente sufrirá una importante sobredosis que se reflejará en una gravísima depresión respiratoria (1, 2).

Se ha observado que los síntomas de abstinencia son más leves en aquellos individuos dependientes de opiáceos de acción prolongada. Si la administración del antagonista opiáceo se lleva a cabo en un adicto a otro tipo de sustancias, el síndrome de abstinencia no llega a desarrollarse. En este hecho se basa el diagnóstico diferencial de dependencia a opiáceos con naloxona (4).

La administración de naloxona, tanto de forma aguda como crónica y en un intervalo muy amplio de dosis, no produce efectos fisiológicos mayores (5, 6). Se trata de un fármaco mucho más eficaz por vía parenteral que oral (3, 5) ya que, aunque es absorbida fácilmente en el tracto gastrointestinal, se metaboliza casi totalmente por el hígado antes de alcanzar la circulación sistémica. Presenta un tiempo de latencia, tras administración intravenosa, tan sólo de pocos minutos (6). La duración de su acción es breve, sea cual sea la vía de administración empleada (3) y variable entre 1 y 4 horas (5). Su semivida biológica de eliminación es, aproximadamente, de 1 hora (5).

Este fármaco es capaz de revertir inmediatamente los efectos de los agonistas opiáceos, ya que atraviesa con mucha facilidad la barrera hematoencefálica (3, 5). Estas características hacen que la naloxona sea el fármaco de elección para combatir una intoxicación aguda de opiáceos por sobredosis al revertir rápidamente la depresión respiratoria (5, 6). La naloxona se ha empleado con buenos resultados para contrarrestar la depresión respiratoria neonatal secundaria a la administración de opiáceos a la madre (5). También bloquea los efectos psicomiméticos y disfóricos de los agonistas-antagonistas opiáceos, como la pentazocina (5).

Una dosis subcutánea de 0.5 mg de naloxona en individuos dependientes precipita, a los pocos minutos, un síndrome muy similar al que se observa tras la supresión brusca del agonista opiáceo, pero con una duración de tan sólo 2 a 3 horas (5).

La pauta a seguir en el desarrollo de esta rá-

prueba diagnóstica consiste en la administración intravenosa de 0.16 mg de naloxona; si los signos y síntomas se mantienen después de 20 ó 30 minutos, se administra una nueva dosis de 0.24 mg. Si en el plazo de 15 minutos aparecen piloerección en el tórax, midriasis y sudoración profusa, se diagnostica dependencia a opioides. Si aún después de la segunda dosis estos signos no aparecen, se considera que el individuo no sufre un grado importante de dependencia física o no es dependiente de opioides (4).

Tratamiento de intoxicación aguda por sobredosis

La intoxicación aguda con opioides puede deberse a una sobredosis accidental en adictos e, incluso, a intentos suicidas (5). Ocasionalmente se puede producir una intoxicación de tipo retardado debido a la inyección de un opioide en áreas enfrías de la piel o en pacientes con presión arterial baja y estado de shock. Cuando esto ocurre, el fármaco no es absorbido rápidamente, por lo que, con frecuencia, se recurre a una nueva dosis; si la circulación normal se restablece puede absorberse una cantidad excesiva de opioide de forma súbita, provocando el cuadro de intoxicación (5).

En cualesquiera de los casos posibles de intoxicación aguda de opioides, el síntoma más grave, en ocasiones mortal, es la depresión respiratoria. Para revertir este problema, actualmente, se emplea naloxona vía intravenosa a dosis reducidas (0.4-2 mg) que se repetirán si después de 2 ó 3 minutos no se observa ningún efecto. El uso de una dosis excesiva de naloxona para tratar una intoxicación aguda de opioide puede precipitar el desarrollo de un síndrome de abstinencia difícil de suprimir durante el período de acción del antagonista.

Tratamiento de adictos a opioides: desintoxicación y deshabitación

Fase de desintoxicación

Cualquier pauta terapéutica dirigida a un toxicómano implica la previa supresión paulatina del fármaco objeto de abuso; en ocasiones, incluso, éste se reemplaza por un opioide de acción más prolongada que desarrolla un síndrome de abstinencia más leve, seguro y cuya dosis también se va reduciendo a lo largo del tratamiento. El ejemplo típico es la metadona (1, 4, 5, 7).

En el caso de que se opte por esta alternativa terapéutica, la dosis inicial de metadona, siempre administrada por vía oral, debe ser

aquella que sea capaz de suprimir la mayor parte de los síntomas de abstinencia (1, 4). Con esta dosis se estabiliza al adicto durante un tiempo y, posteriormente, con una pauta de dosificación determinada, se va reduciendo la administración de metadona hasta que se suprime totalmente (7). Al ser éste un opiáceo de mayor semivida biológica de eliminación, los niveles plasmáticos del mismo descienden más lentamente, por lo que los signos de abstinencia no aparecen tan bruscamente y son mejor tolerados (1, 5, 8). Aún así, se han descrito casos en los que el paciente experimenta importantes síntomas de supresión (1).

El éxito de esta terapia es, no obstante, muy reducido, por lo que existen otras modalidades. Una de ellas consiste en el tratamiento de apoyo con metadona (1, 4). Los programas de mantenimiento con metadona se basan en la existencia de un trastorno metabólico en los adictos a opiáceos que puede equilibrar la administración continua de opioides (1, 9).

En estos programas se parte también de la dosis oral de metadona que consiga estabilizar al paciente para, más tarde, proceder al incremento gradual de la misma hasta alcanzar la denominada dosis de mantenimiento (50-100 mg). La instauración de esta última dosis permite que no aparezcan signos de abstinencia y, además, gracias al fenómeno de tolerancia cruzada, se consiguen bloquear los efectos de una posible nueva inyección intravenosa de heroína, en caso que el paciente recaiga (1, 4).

Con esta alternativa, la búsqueda ansiosa de la droga queda aliviada y se evitan las consecuencias de la conducta compulsiva del toxicómano. Así, el paciente accede a los programas de rehabilitación e inicia el camino que le permitirá regresar a su trabajo (4).

No obstante, el tratamiento de mantenimiento con metadona no está exento de inconvenientes, al ser una terapia molesta para el adicto por requerir la visita diaria a la clínica. Por este motivo, en un principio, cuando el paciente llevaba un tiempo en el programa se le permitía llevar a casa cantidades mayores de metadona, sobre todo para el fin de semana y, así, podía reducir el número de visitas. Sin embargo, este sistema no resultó ser una buena solución ya que se observó un aumento alarmante de las intoxicaciones por metadona en adictos y también en familiares (intoxicaciones accidentales), así como el desarrollo de un mercado paralelo de venta ilícita y distribución de metadona (1, 4).

Otra alternativa terapéutica para la desintoxicación de opiáceos-dependientes es la administración de dosis decrecientes de clonidina, fármaco agonista adrenérgico de acción central

capaz de suprimir algunos componentes del síndrome de abstinencia a opiáceos (1, 10).

En cualquier caso, sea cual fuere la terapia que se use, metadona y/o clonidina, existe un grave riesgo de recaídas, intoxicaciones agudas e, incluso, la posibilidad de desarrollar una adicción a la propia metadona (4, 7), llegando en algunos casos a sustituirse una dependencia por otra (1, 8).

Tratamiento de apoyo a la deshabitación de adictos a opioides

La recuperación total del heroinómano es un problema social de primera magnitud que requiere una acción multiprofesional. Se trata, en general, de un camino lleno de dificultades y, desgraciadamente, de fracasos (8). Resulta, pues, interesante, considerar la elevada frecuencia de recaídas de los pacientes dependientes de opioides y los factores que las propician. Cuando el ex-adicto, después de una desintoxicación, regresa a su medio habitual, experimenta *signos condicionados de abstinencia* iniciando, una vez más, la conducta adecuada para buscar la droga (4). Un segundo factor condicionante para las recaídas es el fenómeno de *abstinencia secundaria o prolongada*; con frecuencia, uno o dos meses después de la fase de desintoxicación aparecen sutiles anomalías fisiológicas que persisten durante un período de 4 ó 6 meses (4).

Debido al peligro de las recaídas y, según todo lo expuesto anteriormente, una vez que un individuo diagnosticado de dependencia a opioides supera satisfactoriamente la fase de desintoxicación, se debe proceder a la etapa denominada de deshabitación. Llegado este punto, como medida farmacológica de apoyo para conseguir la rehabilitación total, se viene practicando la administración crónica de antagonistas opioides puros, eso sí, siempre después de haber suprimido completamente el fármaco que provocó la adicción (4). En los últimos años se han probado distintas pautas terapéuticas para acortar el período de desintoxicación y, por lo tanto, la transición al programa de mantenimiento con el antagonista opiáceo (11, 12). Se ha demostrado que la combinación de clonidina y naltrexona permite reducir la fase de desintoxicación a 3 ó 5 días en régimen ambulatorio, facilitando además la transición a un programa de deshabitación con naltrexona (2, 11).

Un buen antagonista, para ser utilizado como apoyo al tratamiento de deshabitación de individuos dependientes a opioides que hayan superado la fase de desintoxicación, debería reunir, al menos, las características reflejadas en el cuadro I (2).

CUADRO I

Características de un antagonista para el tratamiento de apoyo a la deshabitación

- Ser un antagonista puro, sin efectos agonistas, capaz de antagonizar los efectos euforizantes y placenteros de las dosis habituales de heroína.
- Presentar una larga duración de acción para garantizar una amplia protección antagonista.
- Ser activo vía oral para evitar la administración parenteral.
- Mostrar las mínimas reacciones adversas desagradables que pudieran hacer abandonar el tratamiento.
- Poseer una acción reversible.
- Tener bajo potencial de abuso.

La naltrexona, activa por vía oral, es el antagonista opioide de elección para los tratamientos prolongados de adictos que tienen como fin el neutralizar los efectos euforizantes de una dosis de *recaída* de morfina o heroína (4, 8). En España se viene utilizando naltrexona en la práctica clínica desde 1986 (2).

Desprovista también de actividad agonista, se considera a la naltrexona como un antagonista más potente que la naloxona. Su eficacia, cuando se administra vía oral, es mucho mayor, ya que a este nivel su absorción es rápida y completa. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan al cabo de 1 ó 2 horas y luego descienden con una semivida biológica de eliminación de unas 3 horas (5). En relación a su metabolismo, este fármaco es metabolizado en el hígado a 6 β -naltrexol, metabolito activo que presenta una semivida biológica de eliminación de 12 horas (2). La naltrexona experimenta eliminación renal con un aclaramiento de 66.7 ml/min, mientras que para su metabolito activo es de 318 ml/min (2). La duración de la acción antagonista puede ser de hasta 24 horas tras dosis orales moderadas (5, 6): 15 mg de naltrexona antagonizan los efectos de una dosis de morfina durante 24 horas (3). En este sentido, es de vital importancia la contribución del metabolito activo de la naltrexona, el 6 β -naltrexol, al presentar también actividad antagonista, algo más débil pero de acción más prolongada (2, 5). Los estudios de biodisponibilidad llevados a cabo por Meyer y cols. demostraron que tras la administración oral de diferentes dosis bajo la forma de comprimidos (50, 100 y 200 mg) y de jarabe (100 mg), existía una buena correlación entre las dosis administradas y los perfiles de concentraciones plasmáticas obtenidos (2).

Cuando, superado el período de desintoxicación, un sujeto se encuentra bajo tratamiento con naltrexona, sus receptores opioides se encuentran ocupados por el agente antagonista; de este modo, en caso de recaída, si el paciente toma una nueva dosis de opioide, el antagonista frena los efectos euforizantes suprimiendo importantes factores reforzadores de la conducta de búsqueda propia del dependiente a opioides (1-3). Aún así, para garantizar la total rehabilitación del dependiente, es aconsejable que éste se someta a tratamiento psicoterápico y ocupacional (7).

Inconvenientes del uso clínico de naltrexona

Se ha comprobado que la naltrexona posee acciones sobre el sistema endocrino, estimulando la secreción de las hormonas foliculo estimulante (FSH), luteinizante (LH) y adrenocorticotrópica (ACTH), así como de cortisol y probablemente también de las catecolaminas (5). Entre sus efectos secundarios destaca también la reducción del apetito en períodos breves de administración del fármaco y, por consiguiente, en ocasiones, la aparición de adelgazamiento (2, 5).

No es de extrañar que la administración de naltrexona pudiera ejercer estos efectos secundarios a través de la modificación de los niveles de los opioides endógenos, al estar estos péptidos involucrados en una amplia gama de funciones biológicas: analgesia, regulación de la temperatura, presión arterial, sensaciones de hambre y sed, función sexual y respiratoria y secreción de algunas hormonas (2, 5). No obstante, esta hipótesis no está aún demostrada. Recientemente, se ha propuesto otro probable mecanismo responsable de estos efectos secundarios: la posibilidad de que la propia naltrexona, o bien alguno de sus metabolitos, presente actividad sobre otros sistemas de neurotransmisión (2).

Otros trabajos intentaron dilucidar los efectos indeseables que podían ocasionar administraciones únicas o crónicas de naltrexona. En ellos se puso de manifiesto la existencia de trastornos consistentes, principalmente, en: astenia, molestias gastrointestinales y alteraciones del estado de ánimo. En 1981, L.E. Hollister, llevó a cabo una investigación sobre diez sujetos no adictos; al final de la misma, tres de ellos la habían abandonado por sus efectos indeseables (2). Este resultado hace pensar que entre los toxicómanos tratados con naltrexona puede existir un porcentaje de abandonos del tratamiento debido a los efectos secundarios (1).

CUADRO II

Indicaciones de naltrexona

- a) Heroínómanos motivados tras una desintoxicación previa.
- b) Adictos abstinentes tras estancias en hospitales, comunidades terapéuticas o prisión, para prevención de recaídas.
- c) Profesionales sanitarios adictos a opioides.
- d) Pacientes que desean interrumpir el programa de mantenimiento con metadona, aunque éstos tienen un porcentaje bajo de éxito, entre otras razones, porque requieren 10 días de descanso en la ingestión de metadona antes de iniciar el tratamiento con naltrexona y, durante este tiempo, se producen numerosas recaídas y abandonos.

Indicaciones de naltrexona

Según H.D. Kleber (2), se distinguen, *a priori*, cuatro grupos de enfermos en los que la naltrexona estaría especialmente indicada (Cuadro II).

En cualquier caso se considera de suma importancia el apoyo familiar y el grado de adaptación social del individuo antes de que se desarrollara la dependencia. En el caso de los reclusos, el seguir el tratamiento en régimen de tercer grado o bajo libertad condicional supone una motivación extra permitirles iniciar algún tipo de actividad laboral.

No obstante, y sin olvidar lo anteriormente expuesto, la elección de naltrexona parece ser prometedora en grupos determinados de adictos, con condiciones y características muy concretas (2):

- a) Sujetos con breve historia de consumo de opioides, sobre todo si aún no presentan dependencia, para evitar su cronificación.
- b) Sujetos con importantes períodos de abstinencia, después de recaídas recientes.
- c) Adictos incluidos en listas de espera para otras modalidades terapéuticas.

La experiencia clínica parece indicar que la selección de los pacientes para ser incluidos en un programa de deshabitación con naltrexona debe hacerse durante el tiempo inmediatamente posterior a la fase de supresión del opioide (5).

Protocolo de instauración del tratamiento con naltrexona

El tratamiento de apoyo con naltrexona para la deshabitación de toxicómanos consta de tres fases: inducción, estabilización y mantenimiento (2, 10).

a) Fase de inducción

Esta fase comprende desde el fin de la cura de desintoxicación hasta que, mediante el incremento diario de la dosis, se alcanza la dosis de mantenimiento en una o dos semanas, que suele situarse en torno a los 350 mg por semana (2). Por supuesto, la fase de inducción no debe iniciarse si no se tiene la completa certeza de que el individuo no presenta dependencia física. Normalmente, para iniciar la administración de naltrexona es necesario que transcurran algunos días después de la última dosis de heroína. Si el toxicómano ha estado sometido a un tratamiento de desintoxicación con metadona, son necesarios 10 días para iniciar el tratamiento con el antagonista. Dado que, como se ha expuesto con anterioridad, esta circunstancia es la responsable de numerosas recaídas y abandonos, en los últimos años se recomienda la desintoxicación a base de clonidina, en lugar de usar un agonista opioide como la metadona, para favorecer la supresión ambulatoria, e incluso, superponer la fase de desintoxicación con clonidina y la de inducción con naltrexona (1).

Mediante la realización de la prueba de diagnóstico diferencial de dependencia a opioides con naloxona existe la posibilidad de comprobar si se ha concluido la desintoxicación o si, por el contrario, aún persisten los signos de abstinencia. No obstante, puede suceder que no aparezcan síntomas de abstinencia tras la prueba de naloxona pero, sin embargo, sí se provoquen con la administración de naltrexona; esto puede ser debido a la mayor biodisponibilidad oral de esta última.

Existen una serie de recomendaciones básicas y fundamentales para comenzar la fase de inducción:

- La desintoxicación resulta más efectiva si se efectúa con agonistas α -adrenérgicos o mediante tratamiento sintomático. Se desaconseja en la medida de lo posible el uso de agonistas opioides.

- Para comenzar la inducción debe existir una abstinencia de opioides de, al menos, 5 días, en el caso de adictos a la heroína, o de 10 días, en el caso de adictos a metadona o propoxifeno.

- Debe realizarse una prueba con un antagonista de acción corta, naloxona, repitiendo la prueba 24 ó 48 horas después si persisten los síntomas de abstinencia a opioides. La administración de naltrexona no se considerará viable hasta que la prueba con naloxona sea negativa.

- La primera dosis de naltrexona no debe ser nunca superior a 50 mg.

b) Fase de estabilización

La dosis habitual de naltrexona es de 350 mg semanales, pudiendo seguir distintas pautas de administración: 50 mg diarios; 100-100-150 mg lunes, miércoles y viernes, o también 150-200 mg lunes y jueves. Cualesquiera de estas posibilidades proporciona un bloqueo efectivo, por lo que la elección de una u otra pauta depende de factores como la experiencia de los profesionales y las necesidades del paciente.

En esta fase, se pretende estabilizar al paciente en un período de 2 a 6 semanas durante el que se hace especial énfasis en el llamado apoyo psicosocial. En esta etapa, y en la anterior, es cuando se produce el mayor número de abandonos. Durante este período, la mayoría de los pacientes refieren una significativa reducción del *anhelo de heroína*. Esta disminución parece estar relacionada con el bloqueo de los receptores opioides que, como sabe el drogodependiente, es responsable de la no disponibilidad farmacológica de la droga.

Durante los primeros meses de esta fase los controles de orina deben ser frecuentes, ya que existe la posibilidad de que el paciente abandone el consumo de opioides pero inicie el de otras sustancias. De igual forma, deben realizarse exploraciones físicas regulares del paciente, al menos una vez al mes, solicitando exámenes periódicos de la función hepática. En el caso que la administración regular de naltrexona eleve las cifras de transaminasas hasta tres veces su valor basal, deberá suspenderse el tratamiento con el antagonista.

c) Fase de mantenimiento

Debe quedar claro que la naltrexona sólo supone una ayuda al paciente evitándole, por bloqueo de los receptores opioides, las recaídas compulsivas motivadas por la sintomatología de abstinencia prolongada o por la influencia de determinados estímulos condicionantes: amistades, música, lugares o ambientes. De esta forma, la permanente ausencia de los efectos reforzadores que origina normalmente el consumo de heroína produce una extinción progresiva de la dependencia y, por tanto, de la toxicomanía. De hecho, se ha comprobado que un elevado número de pacientes intentan comprobar si el citado bloqueo es efectivo (2).

El mantenimiento con naltrexona constituye una valiosa ayuda para los profesionales sanitarios; la naltrexona es responsable de la estabilización farmacológica que contribuye a la modificación del estilo de vida del paciente. No obstante, no se puede olvidar que un tratamiento de mantenimiento sólo con naltrexona, sin que exista alguna modalidad de apoyo psi-

cosocial, estará sujeto a una alta frecuencia de abandonos, así como a numerosas recaídas después de abandonar el programa. Debe tenerse en cuenta que para estos casos de reincidencias se ha observado un nivel de tolerancia mucho más bajo (1). Se trata de formas de tolerancia residual; los sujetos con dependencia previa a opioides manifiestan una dependencia física más rápida frente a la reexposición. Parece ser, incluso, que la administración prolongada de antagonistas aumenta la densidad de los receptores opioides en el cerebro produciéndose, en caso de recaída, una exageración temporal a la respuesta de una dosis ulterior de agonistas opioides (1, 5).

Correspondencia:

J. Alvarez Fuentes
Departamento de Farmacia y
Tecnología Farmacéutica
Facultad de Farmacia
C/Prof. García González, s/n
41012 Sevilla

Bibliografía

- 1 Jaffe JH: *Drogadicción y abuso de drogas en Las bases farmacológicas de la terapéutica* (Editores: A. Goodman, A.S. Nies, P. Taylor, T.W. Rall), 8ª edic. Ed. Médica Panamericana, Buenos Aires, 1991; 513-558.
- 2 Bedate-Villar J, Roig-Traver A: Utilidad de la naltrexona en el tratamiento de los adictos a opiáceos. *Rev Esp Drogodep*, 1987; 12 (1):83-97.
- 3 Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A: *Fármacos analgésicos opiáceos en Farmacología humana* Tomo I, 1ª edic. Ed. EUNSA. Pamplona, 1989; 287-299.
- 4 Colasanti BK: *Abuso contemporáneo de drogas en Farmacología Médica* (Editores: C.R. Craig, R. Stitzel). Nueva Editorial Interamericana. México, 1984; 607-613.
- 5 Jaffe JH, Martin WR: *Analgésicos y antagonistas opioides en Las bases farmacológicas de la terapéutica*, Op. Cit. en (1):479-508.
- 6 Colasanti BK: *Analgésicos narcóticos y antagonistas en Farmacología Médica* (Editores: C.R. Craig, R. Stitzel). Nueva Editorial Interamericana. México, 1984; 589-601.
- 7 Litter M: *Hipnoanalgésicos naturales y sintéticos. Antagonistas de los opiáceos en Farmacología Experimental y Clínica*. 7ª edic. Ed. "El Ateneo". Buenos Aires, 1988; 359-372.
- 8 Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A: *La dependencia y el abuso de fármacos en op. cit. en (3):423-429.*
- 9 Martínez C: Programas de mantenimiento con agonistas opiáceos: actualización. *Farmacéuticos Rev Consejo General*, 1995; 194:58-61.
- 10 Muñoz R: Situación actual de los tratamientos con antagonistas opiáceos. *Farmacéuticos Rev Consejo General*, 1995; 175:16-21.
- 11 Stine SM, Kosten TR: Use of drug combinations in treatment of opioid withdrawal. *J Clin Psychopharmacol*, 1992; 12 (3):203-209.
- 12 Loimer R, Lenz K, Schimid R y cols: Technique for greatly shortening the transition from metadone to naltrexone maintenance of patients addicted to opiates. *Am J Psychiatry*, 1991; 148 (7):933-935.