

# Terapéutica sustitutiva con buprenorfina para abusadores / adictos a opiáceos

Souza y Machorro Mario,<sup>1</sup> Díaz Barriga Salgado Lino,<sup>2</sup> Guisa Cruz Víctor Manuel<sup>3</sup>

## RESUMEN

Este comunicado presenta una revisión temática del tratamiento sustitutivo con buprenorfina, BPNA, para abusadores/adictos a opiáceos, que muestra la situación clínica actual del abuso y dependencia de los opiáceos (naturales y sintéticos), sus principales efectos y demás antecedentes farmacológicos, como base para la comprensión del manejo de esta particularmente grave condición adictiva. La descripción sucinta del deseo-necesidad imperiosa de consumo, D-NIC (craving) y su conducta de búsqueda de la sustancia, fundamenta el contexto clínico y el necesario manejo profesional que debe recibir esta entidad. Más adelante se describe la BPNA como sustancia de primera elección, la farmacología y farmacocinética, uso clínico, reducción gradual opiácea como meta de manejo de usuarios elegidos; uso de antagonistas opiáceos y manejo médico de la abstinencia; modalidades psicoterapéuticas disponibles en torno al Programa de Prevención de Recaídas, y en su caso, el manejo confinado de los pacientes a través de una modalidad de abordaje especial (Comunidad Terapéutica). Se discute la conveniencia documentada de su uso, contrastándola con el clorhidrato de metadona, (CM), utilizado actualmente en muchos programas de manejo de abusadores/adictos a opiáceos en el mundo y se concluye con la revisión de las ventajas/desventajas del uso de BPNA e incluso de sus efectos colaterales.

**Palabras clave:** adicciones, opiáceos, buprenorfina, tratamiento sustitutivo, programas de tratamiento, reducción de daños/riesgos, prevención de recaídas.

Rev Mex Neuroci 2007; 8(4): 386-405

## Substitution treatment with buprenorphine for opiate abusers/addicts

## ABSTRACT

This paper presents a thematic revision of the substitution treatment with buprenorphine, BPNA, for opiate abusers/addicts, which shows the current clinical situation of abuse and addiction to opiates (natural and synthetic), their main effects and other pharmacologic antecedents. The succinct description of the urgent wish-necessity of consumption, D-NIC (craving) and its searching conduct for the substance, bases the clinical context and the necessary professional management for this issue. BPNA is described as the substance of first election in substitute management of certain patients, its pertinent characteristics and recommendations for ambulatory administration pharmacology and pharmacokinetic, clinical use, opiate gradual reduction as goal for management of chosen users, the use of opiate antagonists and medical management of abstinence; psychotherapeutic modalities available around the Relapse Prevention Program, and if it is the case, the confined management of patients through a special treatment (Therapeutic Community). The documented convenience of its use is discussed, comparing it with methadone hydrochloride, MH, used at the moment in many programs for the treatment of opiates abusers/addicts around the world; the paper concludes with the revision of advantages/disadvantages of the use of BPNA.

**Key words:** Addictions, drug abuse, buprenorphine, substitution treatment, treatment programs, harm/risk reduction, relapse prevention.

Rev Mex Neuroci 2007; 8(4): 386-405

## INTRODUCCIÓN

La adicción opiácea ha sido a lo largo de los años y sigue siendo, un serio reto para las instituciones responsables de atender la demanda de tratamiento

de abusadores/adictos al opio o de sus derivados.<sup>1-4</sup> Los opiáceos morfina y codeína, comúnmente usados como analgésicos, tienen intensos efectos eufóricos seguidos de "sentimiento de bienestar", que pueden inducir la dependencia.<sup>5-7</sup> La investigación básica en animales sugiere desde hace años, que como los estimulantes, los opiáceos parecen mediar en forma directa sus efectos de refuerzo modulando la actividad de la vía mesolímbica.<sup>8</sup> Reportes internacionales señalan que la utilidad experimental en animales encontrada a la buprenorfina, BPNA, reduce la autoadministración de cocaína; hallazgo que, en su momento, abrió la puerta de la investigación de la sustancia contra la dependencia a ambos

1. Subdirección de Hospitalización y Proyectos Clínicos.
2. Director General Adjunto Normativo.
3. Director General. Centros de Integración Juvenil, A.C.

Correspondencia:

Dr. Mario Souza y Machorro

Subdirección de Hospitalización y Proyectos Clínicos. Centros de Integración Juvenil, A.C.

Correo electrónico: souzaym@prodigy.net.mx

psicotrópicos: cocaína y opiáceos.<sup>9</sup> La activación de los receptores opioides *mu*, *kappa* y *delta* de las neuronas GABA del tegmento ventral anterior, TVA, desempeña un papel decisivo en la regulación de la actividad de las neuronas dopaminérgicas.<sup>10</sup> Pero los opiáceos también tienen efectos dopaminoindependientes, que les confieren un papel importante en la “recompensa” opiácea.<sup>11,12</sup> Debido a ello, sustancias como clonidina<sup>13-18</sup> y naltrexona son eficaces contra el consumo de heroína.<sup>19-21</sup> Muchos estudios contemporáneos vinculan los opiáceos con las propiedades de recompensa etílicas<sup>22</sup> y con los efectos de la dopamina, GABA y otros neurotransmisores, afectados por el etanol.<sup>23</sup> El sistema opiáceo endógeno, mediado en alguna forma por el efecto reforzador etílico, puede encontrarse alterado en algunos individuos, lo cual induce a pensar que se trate de un riesgo particular a la producción de la alcoholodependencia.<sup>24-26</sup> La hipótesis de la “deficiencia opiácea” de Volpicelli,<sup>20</sup> sugiere un alto riesgo a la enfermedad en presencia de historia familiar de patología adictiva. Tales personas muestran una deficiencia en la actividad basal del sistema opiáceo endógeno. Además, se ha observado que la ingestión etílica produce distinta respuesta de las B-endorfinas plasmáticas en los adictos, que la producida en los individuos con bajo riesgo familiar, por lo que se asume que en los primeros existe una mayor sensibilidad del sistema endorfinico al etanol,<sup>20</sup> la cual no aparece en los segundos. Los pacientes con sensibilidad incrementada provienen, en su mayoría, de familias con pobre respuesta y evolución terapéutica tórpida, como si tal disregulación opiácea fuera responsable en alguna forma, del mayor riesgo de recaída.<sup>27,28</sup> En estos pacientes la terapéutica con antagonistas opiáceos como naltrexona, es efectiva,<sup>19,21</sup> especialmente a largo plazo, por sobre otras medidas farmacológicas.<sup>29-38</sup>

Considérese en tal contexto, que la trascendencia social de la adicción opiácea está dada por su asociación con múltiples complicaciones de salud (física y mental), así como a diversos problemas de seguridad pública (actos antisociales en todas sus modalidades), amén de todo tipo de alteraciones individuales (psicofísicas y vinculares) y de la dinámica familiar (disfunción, maltrato psicofísico, violencia, entre otras).<sup>39</sup> Los opiáceos conforman un grupo de sustancias que incluye a los de origen natural (morfina), los sintéticos con acción similar a la morfínica (codeína, hidromorfona, clorhidrato de metadona [CM], oxicodona, meperidina, fentanilo) y los semisintéticos (heroína).<sup>40-42</sup> Entre las “drogas de diseño” se incluye a los psicotrópicos tanto opiáceos como anfetamínicos, producidos en laboratorios clandestinos que buscan provocar cambios en las sustancias de origen para obtener en su acción una variedad de forma y efectos más efica-

ces, siendo por tanto a la vez, más potentes y económicos, lo cual les confiere ser sustancias más nocivas y peligrosas.<sup>5,40</sup> Así, los opiáceos de diseño son de dos tipos: Los derivados del fentanilo y la MFTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina) que proviene de la síntesis del MFPP (1-metil-4-fenil-4-propionxi-piperidina), análogo callejero de la meperidina (Demerol®). Este último se caracteriza por su efecto destructivo de las células de la sustancia nigra, que ocasiona parkinsonismo medicamentoso caracterizado por: dislalia, movimiento y postura de flexión, psialorrea, hipertonia muscular, signo de rueda dentada, temblor postural de los músculos proximales de las extremidades y –en ocasiones– seborrea facial).<sup>5</sup> Sin embargo, a pesar del parecido, este cuadro no es idéntico al idiopático, pues el MFPP no afecta la estructura-función del *locus coeruleus*, área que participa en la producción de las catecolaminas cerebrales. Además, los pacientes con parkinsonismo idiopático muestran niveles bajos de metabolitos noradrenérgicos (3-metoxi-4-hidroxi-feniletiletilen-glicol, MHFG) en el LCR, a diferencia de los pacientes intoxicados con estas sustancias de diseño, en quienes el MHFG se aprecia elevado.<sup>5</sup> El uso de la MFTP y MFPP en forma combinada por vía endovenosa, produce sensación de quemadura, asociado a disforia. Su empleo durante una sola semana produce sacudidas bruscas y súbitas de las extremidades seguidas de bradiquinesia e inmovilidad casi total, de ahí la denominación de “adicto congelado”.<sup>2</sup> Por otra parte, los medicamentos como la pentazocina y la BPNA de efecto opiáceo agonista-antagonista, también se incluyen en este grupo –especialmente a dosis bajas–, cuyas propiedades agonistas producen similares efectos fisiológicos.<sup>5</sup> Además de su acción analgésica, los opiáceos se prescriben, anestésicos, antidiarreicos o antitusígenos.<sup>5</sup> Una droga muy usada de este grupo y de la que más se abusa, es la heroína; a menudo administrada por vía intravenosa, aunque también puede fumarse o aspirarse cuando es muy pura. El fentanilo se inyecta y los antidiarreicos y antitusígenos se ingieren.<sup>42</sup>

## ANTECEDENTES

La introducción de programas de mantenimiento con agonistas opioides en la década de los sesenta cambió el panorama de atención prevaleciente.<sup>43-45</sup> El control clínico del deseo–necesidad imperiosa de consumo de la droga, D-NIC (*craving*),<sup>46-49</sup> y el adecuado manejo de los síndromes de intoxicación y abstinencia, permiten la pronta remisión de la sintomatología y la estabilización de abusadores/adictos,<sup>50,51</sup> lo cual favorece su rehabilitación, reinserción social y la disminución de conductas antisociales<sup>39,40,45,52,53</sup> (Tablas 1

y 2). El D-NIC, tras la eliminación o disminución del opiáceo, evidencia pérdida del control de su consumo inducido por la provocación psíquica (basta un solo recuerdo), semejante en su mecanismo, a la abstinencia etílica,<sup>54-57</sup> en la que se involucran distintos neurotransmisores.<sup>8,10,11,25,40,42</sup> Si bien la presencia del D-NIC tipifica la condición fisiológica de la adicción, que junto con el fenómeno de *tolerancia*, son el sustrato fisiológico del síndrome de abstinencia,<sup>55-57</sup> conviene enfatizar que éste se encuentra inseparablemente unido a otros elementos psicosociales –a menudo no reconocidos o bien, desdeñados incluso por el personal de salud–, como las expectativas acerca del consumo y su motivación, antecedentes de experiencias tóxicas previas y de alta significación individual, dosis utilizada de cada episodio, tipo de efecto alcanzado, etc., siendo el D-NIC responsable de los cuadros clínicos, dosis utilizada de cada episodio y tipo de efecto alcanzado.<sup>40,46,47</sup> Por tanto, su adecuado manejo es determinante de la adhesión procesal requerida en el manejo del abuso/adicción de psicotrópicos: desde el consumidor episódico o experimental, hasta el poliadicto consuetudinario, por considerarse factor central del abandono terapéutico.<sup>58-62</sup> En adición, los pensamientos, sentimientos y conductas que se presentan durante un periodo de abstinencia típico, pueden causar por su naturaleza e intensidad, la desmotivación del paciente ante la frustración que le representa el manejo –necesariamente confrontante–,<sup>57-60</sup> y lo que espera de él. En consecuencia, es factible que el paciente reincida, dado el poder que éste ejerce sobre su persona, incluso después de varios años de haber domeñado –aparentemente– la abstinencia.<sup>57,61,62</sup> El D-NIC significa, en términos clínicos, un problema difícil para las personas que intentan controlar su consumo –especialmente opiáceos–,

y restituir o iniciar por vez primera, su proyecto de vida.<sup>58-60</sup> De ahí su enorme importancia pronóstica<sup>60,63</sup> (Tablas 3 y 4).

En la actualidad, las opciones de tratamiento farmacológico<sup>63-65</sup> acorde con la normatividad vigente,<sup>66-68</sup> convergen en programas de deshabituación/mantenimiento con clorhidrato de metadona<sup>69-71</sup> reconocidos internacionalmente como métodos efectivos para tratar a largo plazo esta adicción.<sup>1,72-75</sup> Aprovechando esa experiencia, la BPNA, probada clínicamente en varios países, principalmente Francia, Australia, Canadá y recientemente EU, debido a su eficacia,<sup>76</sup> es considerada como una importante alternativa de manejo para estos pacientes frente al CM.<sup>77-80</sup> Además, se ha corroborado su beneficio, ya que la sustitución de la vía endovenosa por la oral, en los pacientes que abusan de la heroína, permite prevenir distintos problemas de salud, como las infecciones por VIH/SIDA, hepatitis B o C.<sup>81-83</sup> Su acceso es limitado, sin embargo, debido a que ambas sustancias, BPRN y CM, están sujetas a estrictas regulaciones nacionales e internacionales, se deben requisitar varios trámites previos a su administración (licencia sanitaria, permisos de importación, análisis del estándar, construcción de una bóveda tipo banco para su resguardo como medicamento, permisos de la DEA y libro de control de administración de estupefacientes, etc.), que dificultan su diseminación terapéutica en pacientes cuyas características clínicas y sociodemográficas los hace ser especiales en más de un sentido.<sup>1</sup>

La amplia literatura acerca de la BPNA<sup>9,65,76-80,84</sup> documenta aspectos farmacológicos, farmacodinámicos, clínicos, posológicos y lineamientos generales, tanto para su empleo como analgésico como para el manejo específico de la dependencia opiácea.<sup>85-92</sup> La gran

**Tabla 1**  
**Criterios diagnósticos FII.00 intoxicación por opiáceos 292.89. DSM-IV-TR\***

- Cambios psicológicos o de comportamiento desadaptativos y clínicamente significativos (euforia inicial seguida de apatía, disforia, agitación o inhibición psicomotoras, alteración de la capacidad de juicio o deterioro de la actividad social y laboral) que aparecen durante o poco tiempo después del consumo de opiáceos.
- Constricción pupilar (a no ser que se produzca una sobredosis grave, con la consecuente anoxia y midriasis) y uno o más de los siguientes signos: somnolencia o incluso coma, lenguaje farfullante, disartria y disminución de la memoria y de la atención.
- Falta de atención al entorno, hasta el punto de ignorar acontecimientos potencialmente peligrosos.
- La sintomatología no se debe a enfermedad médica ni se explican mejor por la presencia de otro trastorno mental.
- La importancia de las alteraciones de comportamiento y psicológicas resultantes del consumo de opiáceos depende de las dosis y características del individuo (tolerancia, grado de absorción, cronicidad del consumo).
- La intoxicación opiácea se prolonga habitualmente durante unas horas, de acuerdo con el tiempo de vida media de la mayoría de los opiáceos.
- La intoxicación grave por sobredosis opiácea puede conducir al coma, depresión respiratoria, midriasis e incluso a la muerte.

\* Modificado de American Psychiatric Association, APA. *Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV-TR. Washington, 2000.*

**Tabla 2**  
**Tratamiento del síndrome de intoxicación por opiáceos\***

- El tratamiento puede efectuarse en la consulta externa lo mismo que en un hospital. Pero la decisión debe hacerse sobre la base del estado físico del paciente y la gravedad del cuadro, lo cual se determina esencialmente por la valoración de la intensidad de su intoxicación y los riesgos existentes para su manejo. *De ahí la importancia de contar con un interrogatorio completo y una exploración clínica cuidadosa.*
- La evaluación integral de la situación física, psiquiátrica y social, debe ser hecha poniendo énfasis en la determinación de la severidad de la adicción y la presencia de las complicaciones físicas intercurrentes más frecuentes.
- Otras variables a considerar para el manejo son la disponibilidad de la familia para apoyar el tratamiento y su capacidad para reconocer participar tanto en la reducción de posibles complicaciones tempranas como a largo plazo.
- Desde una perspectiva integral el tratamiento en las unidades de consulta externa comprende en primera instancia: el manejo farmacológico y simultáneamente, cuando esto es posible, la inclusión del paciente en alguno o varios de los proyectos de psicoterapia individual, familiar o grupal, que conforman la terapéutica integral de los casos, según sea la necesidad específica de cada paciente y su grupo familiar.

Consecuentemente, dicho manejo considera por lo menos los siguientes aspectos esenciales:

- La valoración del sujeto para saber si se encuentra intoxicado con una sobredosis que puede poner en peligro su vida y que por tanto, requiere la reversión específica del episodio tóxico.
- Cuando se ha determinado que existe intoxicación, pero ésta no pone en peligro la vida, el manejo del episodio representa el primer paso para llevar a cabo un tratamiento de la adicción a psicotrópicos.
- En casos de sobredosis moderadas o graves, el manejo de la intoxicación debe llevarse a cabo en un medio hospitalario dotado de los recursos humanos y tecnológicos necesarios para enfrentar exitosamente cualquier eventualidad.
- En el caso de la intoxicación por sobredosificación que es una de las más frecuentes, es necesario instaurar medidas rápidas a fin de evitar complicaciones físicas graves como la broncoaspiración y el paro respiratorio.
- Los procedimientos a seguir en el caso de un síndrome de intoxicación por sobredosificación, incluyen las indicaciones generales aplicables a cualquier estado tóxico por sustancias psicotrópicas o no.
- En los casos en que el paciente se encuentra inconsciente y no existe seguridad de la etiología responsable de la intoxicación, puede intentarse la prueba de desensibilización con clorhidrato de naloxona, un antagonista opiáceo.
- La administración de esta sustancia sólo está indicada cuando se sospecha importante uso de opiáceos; cuando se desconoce la dosis del fármaco utilizado, o cuando el estado de conciencia de la persona se deteriora paulatinamente hacia el estado de coma o estado de choque.
- El clorhidrato de naloxona se usa para realizar la prueba de desensibilización a opiáceos por la administración i.m. de dosis única de 0.16 mg. Si no aparecen signos de abstinencia, se debe administrar una segunda dosis i. v. de 0.24 mg, *evaluando al paciente en monitoreo completo cada 15 min.*
- Si es el caso, la naloxona revertirá dramáticamente la depresión respiratoria que resulta de la sobredosificación de opiáceos. Si después de varios minutos o de repetidas dosis de este fármaco, el individuo no muestra una respuesta terapéutica, es posible que la causa de la intoxicación involucre la acción de varias sustancias con o sin opiáceos.
- Siendo la naloxona un antídoto eficaz contra la depresión respiratoria causada por la intoxicación por opiáceos es *muy importante que su administración sea lenta y a dosis bajas porque de lo contrario puede precipitarse un síndrome de abstinencia.* Además, el uso de esta sustancia facilita el riesgo de precipitar un síndrome de abstinencia.
- La nalbufina (Nubain®) es un agente farmacológico capaz de producir una intoxicación opiácea. La observación del paciente debe continuar por varias horas, debido a que después de la administración de naloxona, el paciente abusador puede retornar al estado de inconsciencia y aun llegar a fallecer.
- *En los casos en que el paciente no presenta un síndrome de intoxicación que requiera un manejo de urgencia, el tratamiento para dicho episodio tóxico puede planearse y representa el primer paso del tratamiento general.*
- El uso de los fármacos de abuso debe interrumpirse administrando un esquema de tratamiento que atenúe las manifestaciones del síndrome de abstinencia de que se trate.
- El manejo de la intoxicación por opiáceos también puede llevarse a cabo mediante el método de la supresión brusca denominado “Cold Turkey”; basado en la interrupción súbita del fármaco, lo cual induce un síndrome de abstinencia, pero en este caso no es modificado por medio de la farmacoterapia, sino por la sola privación. No existe un acuerdo entre los autores acerca del uso de esta técnica; sin embargo *en algunas instituciones no profesionales se usa a pesar del efecto aversivo que induce y del alto riesgo que se corre.*
- Debido al peligro que representa esta técnica, no debe ser intentada en aquellos pacientes que presenten complicaciones cardiovasculares o respiratorias o bien ciertos aspectos de personalidad que compliquen este estado.
- Es preferible un manejo farmacológico sintomático y/o sustitutivo, y los cuidados médicos generales tradicionales basados en la experiencia de manejo, a efecto de atender adecuadamente el caso y simultáneamente eliminar la iatrogenia.
- En todos los casos de intoxicación y abstinencia se debe considerar la posible participación de más de una sustancia simultánea.

\* SOUZA Y MM. *Diagnóstico y Tratamiento de los Síndromes Adictivos.* México: Editorial Ciencia y Cultura Latinoamérica; 2000.

afinidad de la BPNA por los receptores *mu* y la fuerte unión que realiza como agonista parcial, le confieren una lenta desocupación de los receptores opioides,<sup>54,86</sup> lo cual explica por qué el síndrome de abstinencia es más leve cuando cesa la administración de BPNA, que cuando cesa la de heroína, morfina o CM.<sup>87,93,94</sup> Las dosis de BPNA utilizadas en programas de deshabitación y mantenimiento oscilan entre 2 y 32 mg/día administrados por vía sublingual.<sup>95</sup> Estos esquemas, con dosis mayores de 2 mg requieren tabletas de mayor dosificación que las que comúnmente se emplean para su uso como analgésico (0.2 mg).<sup>95</sup> Sin embargo, las tabletas de 0.4, 2, 4 y 8 mg están sujetas a las regulaciones de control, al igual que el clorhidrato de metadona de 40 mg, empleado en el programa oficial de México.<sup>1</sup> De manera típica, el síndrome de abstinencia, después del tratamiento a largo plazo con BPNA, empieza entre tres y cinco días después de la última dosis; los síntomas son leves y pueden persistir varias semanas.<sup>90,92,96</sup> Además, el tratamiento de la adicción a la heroína con antagonistas opioides como la naltrexona, puede empezar pocos días después de suspendida la BPNA, sin causar un síndrome de abstinencia severo.<sup>92</sup> Esto permite a los pacientes, iniciarse rápidamente en programas *ad hoc*, para mantener la abstinencia con antagonistas y evitar recaídas o el abandono del tratamiento<sup>1,97-99</sup> (Tabla 5).

## DESCRIPCIÓN

La BPNA (C<sub>29</sub>H<sub>41</sub>NO<sub>4</sub>), sustancia con peso molecular de 467.64, tiene una biodisponibilidad de 31% si se administra en forma sublingual. Se metaboliza en el hígado, vía la isoenzima CYP3A4 del sistema citocromo p 450 por N-desalquilación, en norbuprenorfina y otros metabolitos. Posteriormente, los metabolitos se conjugan con ácido glucourónico para ser eliminados principalmente por las vías biliar y renal.<sup>100</sup> Su vida media es de 34.6 h (oscila de 20.4-72.9 h) y puede administrarse vía sublingual, I.M. e IV.<sup>92</sup> Fue introducida al mercado en forma de clorhidrato, al inicio de los años ochenta por la firma británica Reckitt & Colman (hoy Reckitt & Benckiser), como analgésico; debido a su baja dosificación, no se usa como fármaco de primera elección para el manejo de la dependencia opiácea.<sup>92</sup> Dicha firma patentó sendas preparaciones de BPNA (Temgesic®) para su administración sublingual y parenteral, y para su administración parenteral, (Buprenex®). Más recientemente dos preparados comerciales de la firma se aprobaron en EU por la Food and Drug Administration, FDA<sup>101</sup> para el tratamiento de la dependencia en comprimidos de 2, 4 y 8 mg (Subutex®) y una mezcla de una parte de naloxona por cuatro partes de BPNA, en ta-

bletas hexagonales para administración sublingual, en dosis de 2, 4 y 8 mg (Suboxona®).<sup>92</sup>

## Farmacología y farmacocinética

Se trata de un opiáceo semisintético, derivado de la tebaína, es un alcaloide de la morfina clasificado como agonista parcial, que al actuar sobre los receptores opioides suprime el síndrome de abstinencia de morfina o heroína.<sup>92,97</sup> Tiene la propiedad de ser bien absorbido por vía sublingual, y contar con una vida media suficientemente prolongada, que en ocasiones se extiende a 72 h, manteniendo sus niveles séricos estables y efectos más prolongados.<sup>95,102</sup> Al igual que el LAAM (1-alfa-acetilmetadol),<sup>103,104</sup> representa una alternativa terapéutica para pacientes que fracasan en su intento de deshabitación opiácea o que presentan dificultades para cumplir con el programa de administración diaria de CM.<sup>1,93,94,104</sup> La BPNA es un agonista parcial con efecto opiáceo inferior al de la morfina. Se liga fuertemente a los receptores opioides y puede bloquear la acción de otros opiáceos. Posee un amplio margen de seguridad con riesgo reducido de sobredosis, debido a que el efecto antagonista alcanza una meseta cuando se incrementan las dosis.<sup>92,102,104</sup> Tras su administración:

1. El efecto inicia rápidamente; su larga duración permite un esquema de dosificación diaria o incluso con menor frecuencia, en días alternos.<sup>95,105</sup>
2. La sintomatología por abstinencia, a causa de su reducción gradual, causa muy pocos síntomas.<sup>106-108</sup>
3. Es efectiva en el tratamiento de la adicción a heroína al sustituirla, prevenir la emergencia de síndrome de abstinencia y reducir el D-NIC.<sup>108</sup>
4. Disminuye el efecto de otros opiáceos (heroína), por su alta afinidad por los receptores *mu*.<sup>54,87-89</sup>
5. La duración de su acción se relaciona con la dosis administrada; dosis bajas (2 mg) duran hasta 12 horas; las altas (16-32 mg) varían de 48 a 72 h.<sup>102,106,107</sup>
6. El pico de efectividad se alcanza entre 1-4 h. El síndrome de abstinencia es menor que con otros opiáceos (heroína, morfina); y el provocado en programas de deshabitación, aparece tras de 2-5 días de la última dosis, aunque algunas de sus características clínicas persistan por varias semanas.<sup>106,107</sup>

Destacan entre sus efectos colaterales el que, de manera similar a lo que ocurre con otros opiáceos, se presenten de modo común: constipación, insomnio, somnolencia, sudación, cefalea y náusea, los cuales se presentan con más frecuencia en el periodo inicial de tratamiento.<sup>108</sup> No obstante, las dosis altas se toleran bien y rara vez inducen depresión respiratoria clínicamente significativa, aun en individuos con baja tolerancia opioide.<sup>5,105,106</sup> Una de las

**Tabla 3**  
**Criterios diagnósticos FII.3 síndrome de abstinencia de opiáceos 292.0. DSM-IV-TR\***

Alguna de las siguientes posibilidades: interrupción (o disminución) de un consumo abundante y prolongado (varias semanas o más) de opiáceos; administración de un antagonista opiáceo después de un período de consumo de opiáceos.

Tres (o más) de los siguientes signos y síntomas, que aparecen de pocos minutos a varios días después del primer criterio: humor disfórico; náusea o vómito; mialgias; lagrimeo o rinorrea; midriasis, piloerección o diaforesis; diarrea; bostezos; fiebre; insomnio.

Los síntomas del segundo criterio provocan malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

Los síntomas no son debidos a enfermedad médica ni se explican mejor por mental.

- Por lo general las modalidades graves en los síndromes de abstinencia son la regla y puede decirse en general, que el síndrome leve no produce mayores complicaciones físicas ni pone en peligro la vida, pero es más bien poco frecuente.
- No obstante ello puede llegar a ser riesgoso en personas que presentan enfermedades cardiacas, tuberculosis, otras enfermedades crónicas debilitantes y trastornos concomitantes, factor conocido como *comorbilidad*, cuya expresión ha sido delineada en los capítulos precedentes, puede ocurrir a nivel físico y/o psiquiátrico.
- La historia clínica debe ser suficientemente minuciosa como para determinar o no, la gravedad de *consumo de psicotrópicos*.

\* Modificado de American Psychiatric Association, APA. *Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV-TR. Washington, 2000.*

interacciones medicamentosas más importantes ocurre cuando al combinarse con otros sedantes –alcohol o benzodiazepinas– cuyo peligro estriba en producir depresión respiratoria, estado de coma y muerte.<sup>5,107,108</sup> Además, con los antagonistas opioides, la naltrexona puede precipitar síndrome de supresión en pacientes bajo BPNA.<sup>109</sup> Dosis muy altas de naloxona (10-35 mg.) son necesarias para revertir los efectos de la intoxicación con BPNA.<sup>110</sup> Debido a que esta intoxicación no responde adecuadamente al manejo con naloxona, los casos de depresión respiratoria donde participa la BPNA, con frecuencia se requieren de ventilación mecánica y/o asistidos.<sup>5,108</sup>

Con los agonistas opioides la BPNA ejerce cierto grado de bloqueo de los efectos de los opiáceos agonistas totales, lo cual puede complicar el empleo de otros opioides, para la analgesia.<sup>111</sup> Cabe señalar que la dosis inicial de BPNA puede precipitar síndrome de abstinencia en pacientes que consumen altas dosis de opiáceos (consumo reciente de altas dosis de heroína; pacientes transferidos de clorhidrato de metadona, CM).<sup>111-113</sup>

A efecto de delinear el perfil de la sustancia, cabe destacar que a mediados de los años cincuenta los opiáceos fueron usados para el tratamiento de la depresión mayor y al arribo de los opiáceos agonistas-antagonistas parciales y su actividad parcialmente agonista con reducida posibilidad de dependencia y abuso, los opiáceos se han ido reevaluando para esta indicación.<sup>113-116</sup> Las personas que no respondían o eran refractarias a la depresión unipolar no psicótica, se trataron con relativo éxito con BPNA, debido a su condición de opiáceo agonista parcial, razón por la

cual se le considera como una droga potencialmente útil en esta patología.<sup>85</sup>

#### Uso clínico

El principal uso de la BPNA es el tratamiento del dolor moderado y severo, en analgesia pre y posquirúrgica y en la dependencia a opiáceos.<sup>117-119</sup> Dada la larga duración que tiene sobre la morfina y su fácil administración sublingual, que le permite absorberse rápida y eficazmente, su efecto analgésico se mantiene por espacios de 6-8 h.<sup>116,117</sup> El comité australiano para el manejo de esta sustancia, recomienda ampliamente su uso como analgésico, en forma cuidadosa, porque su efecto no es revertido por la naloxona y puede precipitar un síndrome de abstinencia en quienes son adictos a otros opiáceos, pudiendo causar por mal uso, dependencia.<sup>90,115,116</sup> Ahora bien, cuando se usa la BPNA para el manejo de la adicción opiácea, permanece activa en el organismo por lapsos prolongados que modelan los síntomas de la privación, al neutralizar los efectos de otros opiáceos que pudieran haberse administrado al paciente en forma legal o ilegal.<sup>120-126</sup> Al respecto, algunos autores informan el empleo de BPNA combinada con ketorolaco, para lograr que el tratamiento sea libre de síntomas molestos o dolorosos, mediante la combinación de dos analgésicos, uno opioide y el otro no. El esquema con el que se han reportado muy buenos resultados<sup>127,128</sup> es el proveniente de un estudio comparativo que valoró la respuesta por la combinación buprenorfina-ketorolaco y clonidina-naproxeno, ampliamente utilizado en distintos países.<sup>92,128</sup> Los resultados son similares en cuanto a efectividad terapéutica, pero persisten no obstante

**Tabla 4**  
**Tratamiento del síndrome de abstinencia de opiáceos\***

- La farmacoterapia se ha destinado al manejo de los casos de abstinencia, que de otra manera se complicarían o tardarían más tiempo en recuperarse y lo cursarían de forma más dificultosa para el paciente. Así ocurre en la dependencia al alcohol (naltrexona, disulfiram y acamprosat) a los sedantes, hipnóticos y ansiolíticos, opiáceos (clorhidrato de metadona, LAAM) y a la cocaína y la nicotina (bupropión o anfebutamona) donde los recursos disponibles son varios e incluso pueden darse en forma combinada, a un lado de otras medidas psicosociales rehabilitatorias.
- Debido a que la dependencia opiácea se estima grave, tanto por el número de personas adictas como del número de ilícitos que implica la obtención de la sustancia ilegal (heroína) y las complicaciones médicas derivadas de la venopuntura, la abstinencia y el mantenimiento a largo plazo del manejo médico de esta adicción es prioritaria en los sistemas de salud.
- Fisiológicamente los efectos opiáceos actúan en los receptores cerebrales:  $\mu$ ,  $\kappa$ , y  $\delta$ .
- El receptor  $\mu$  media los efectos eufóricos y de recompensa, estrechamente vinculados con el síndrome de abstinencia, además de producir analgesia, depresión respiratoria, sedación, náusea y vómito y miosis.
- El manejo de la abstinencia es decisivo para interrumpir el uso parenteral de los opiáceos que tiene como objetivos primordiales prevenir y reducir los síntomas de abstinencia y la recaída, además de restaurar a los pacientes abusadores/adictos a un nivel de funcionamiento normal.
- *La desintoxicación es un proceso individual, si se trata de opiáceos como la heroína, el fármaco más adecuado para la sobredosis y desintoxicación, en caso de estar disponible es la naloxona y para mantenimiento a largo plazo es la clorhidrato de metadona, LAAM y naltrexona.*
- Otro fármaco útil para el manejo de los síntomas del síndrome de abstinencia de heroína es la clonidina (Catapresan®) un bloqueador adrenérgico alfa 2, que actúa sobre la sintomatología abstinente simpática, por lo que no se considera su manejo sustitutivo.
- Éste se usa en forma restringida en ambientes hospitalarios, debido a las complicaciones que tiene sobre el aparato cardiovascular y la tensión arterial.
- Se ha reportado utilidad con el uso de otros medicamentos sintéticos como dextropropoxifeno (Darvon®) codeína (Coderit®) Oxiconona (Oxicontin®), entre otros.
- Para el manejo a largo plazo que ocurre en ambientes clínicos ambulatorios el clorhidrato de metadona se usa adecuando las dosis a la severidad de la abstinencia, con dosis adicionales administrables si la sintomatología abstinente se presenta.
- El uso de clorhidrato de metadona por vía oral en dosis promedio de 30 mg/día suele suprimir los signos más graves de la abstinencia. Pudiendo haber un espectro entre 60 y 100 mg/día hasta a dosis de 20 mg/día.
- Controlado el cuadro agudo, se reduce progresivamente la dosis previendo que no se presenten los síntomas de abstinencia, por lo que éstas no deben disminuirse en más de 20% cada día. Las manifestaciones agudas de la abstinencia suelen remitir en un lapso de siete a 10 días.
- Para el insomnio que generalmente acompaña a estos cuadros y cuya presencia se considera un importante indicador de recaída, se recomienda el uso de una benzodiazepina como triazolam 0.250 mg (Halción®) o zolpidem 10 mg (Stilnox®) ambas en dosis única.
- *El uso de la buprenorfina (Tengesic®) un agonista parcial y antagonista parcial opiáceo, se estima que es de 25 a 50 veces mas potente que la morfina, se usa sublingualmente debido a que la biodisponibilidad de la sustancia es baja si se administra por vía oral.*
- Su vida media es de aproximadamente 3 h y se liga a las proteínas hasta en 96%.
- Dosis mayores producen depresión respiratoria, sedación y disforia.
- Si se descontinúa súbitamente produce síndromes leves a moderados de abstinencia pudiendo cambiarse a otra sustancia con la naltrexona.
- Para fines del tratamiento farmacológico de la adicción es importante saber que existen alteraciones en el recambio de los neurotransmisores. el antagonista del receptor opiáceo naltrexona sin efecto intrínseco agonista, bloquea la liberación de dopamina y con ello disminuye el deseo de consumo.
- Los efectos colaterales habituales son fatiga, náusea y pérdida de energía.
- La naltrexona produce hepatotoxicidad, la cual se ha reportado a partir de dosis de 300 mg/d.
- Debido a que puede precipitar síntomas de abstinencia, la naltrexona no es administrada entre 1 y 2 semanas tras la discontinuación de la clorhidrato de metadona y por lo menos una semana tras de la discontinuación de la heroína.
- Clínicamente es mejor para los pacientes que desean mantenerse a largo plazo, después de haberse controlado del síndrome de abstinencia opiáceo.
- Su dosis es de 50 mg/día o 100 mg los lunes y miércoles y 150 mg los viernes. Sin embargo, no ha producido una buena adhesión a largo plazo con los pacientes opio-dependientes, la cual mejora con la administración inyectable.
- Sirve asimismo para la desintoxicación ultrarrápida, realizable entre uno o dos días involucrando la administración de midazolam o de metohexital previos a la naltrexona. Y como los pacientes no refieren abstinencia le han llamado a este método desintoxicación indolora.
- La clonidina (Catapresan 100®) es un receptor agonista adrenérgico alfa 2 que estimula la activación parasimpática por la vía de la estimulación de los receptores presinápticos alfa 2, los cuales suprimen la liberación de norepinefrina de las terminales nerviosas bloqueando los síntomas asociados a la abstinencia opiácea.
- Es una sustancia hipotensora de fácil absorción tras la administración oral, sus concentraciones plasmáticas tardan entre una y tres horas y su eliminación de la vida media es de aproximadamente 12 h. Sus efectos colaterales son sedación, hipotensión y bradicardia.

- La clonidina disminuye los síntomas de la actividad simpática durante la abstinencia, pero no alcanza a suprimir otros síntomas de la abstinencia como el deseo-necesidad imperiosa de consumo y su conducta de búsqueda, letargo, insomnio, inquietud y mialgias, por lo que se requiere de otras medicaciones complementarias como los derivados de las benzodiacepinas.
- Dado el efecto hipotensor del fármaco, la tensión arterial debe monitorizarse antes de la administración y una hora después de la toma del medicamento, durante los primeros dos días de tratamiento; a efecto de tener idea aproximada y registro de la respuesta al fármaco.
- Por sus efectos hipotensores peligrosos el manejo de este medicamento requiere de hospitalización y un control estricto de las constantes vitales. Pero si el paciente no se encuentra hospitalizado, dicho monitoreo debe ser realizado en un servicio ambulatorio por lo menos durante el primer día de la administración llevando un registro escrito continuo.
- Si la tensión arterial sistólica se encuentra por abajo de 80 mm Hg y la diastólica por abajo de 60 mm Hg o se han desarrollado síntomas ortostáticos, la siguiente dosis de clonidina deberá disminuirse o suspenderse buscando la readaptación del organismo. En tal sentido es de mucha utilidad la experiencia del clínico en el manejo de estos casos, pues con base en ello se pueden determinar mejor las siguientes conductas y su respectiva supervisión.
- El esquema de tratamiento con clonidina debe mantenerse por espacio de dos semanas, reduciendo la dosis en forma paulatina durante los siguientes tres días, para posteriormente discontinuar el medicamento, considerando siempre la respuesta obtenida.
- Los efectos hipotensores de la clonidina pueden ser tratados de manera adecuada en el hospital mediante el uso de tolazina –antagonista específico de la clonidina– 10 mg i.v. o 50 mg orales, son capaces de antagonizar la acción farmacológica de 0.6 mg de clonidina.
- En la hipotensión causada por la clonidina, la administración de líquidos endovenosos para incrementar el volumen plasmático circulante puede estar indicada y requerirse con cierta premura.
- En algunos pacientes es difícil lograr un balance entre el alivio de los síntomas de la abstinencia y los efectos indeseables derivados de la clonidina; estas personas pueden requerir la discontinuación gradual o súbita del fármaco por los efectos hipotensores y la utilización de alguna otra medicación alternativa.
- Por las razones antes expuestas, el uso de la clonidina se contraindica en presencia de hipotensión arterial y otras circunstancias que pueden verse agravadas por la administración del fármaco.
- En esos pacientes es preferible utilizar medicamentos sustitutivos aunque no sean específicos, como los tranquilizantes, hipnóticos y analgésicos no narcóticos, con los cuales también es posible manejar adecuadamente el cuadro.
- De hecho no todos los especialistas en adicciones o personas que laboran en el campo terapéutico de éstas, usan la clonidina ni han desarrollado experiencia con ella, independientemente de las modas que influyen las acciones correctivas de los cuadros de intoxicación y abstinencia y sugieren el uso de distintos recursos, lo cual promueve preferencias en los cartabones terapéuticos, más allá de la propia eficacia y eficiencia de las sustancias.
- Consecuentemente, el Síndrome de Abstinencia de Opiáceos puede también ser tratado de manera inespecífica, mediante el uso de diferentes medicamentos; entre ellos, los más ampliamente utilizados han sido los neurolépticos fenotiacínicos del tipo de la clorpromacina, o los de cadena ramificada como la levopromacina (Sinogan®).
- Esta última, según experiencia clínica, puede usarse con cierta precaución, en pacientes con este síndrome a pesar de la hipotensión referida por la clonidina. En ausencia de estos fármacos o por predilección y debido a la utilidad de la sustancia, se puede usar perfenazina (Trilafon®) sola o bien unida a una benzodiacepina ansiolítica como el alprazolam (Tafil®), o una de tipo hipnótico como triazolam (Halción®). Ambos medicamentos controlan la hiperactividad y la agitación e inducen el sueño, aunque no pueden considerarse farmacológicamente específicos para el control de los síntomas de abstinencia.
- Los benzodiacepínicos del grupo del diacepam al igual que otros relajantes-hipnóticos, tienden a disminuir la agitación y la ansiedad y además mejoran el sueño.
- El problema con el uso de los benzodiacepínicos y en particular con el diacepam (Valium®) de uso endovenoso, es el riesgo de producir un paro respiratorio cuando la sustancia se aplica rápidamente.
- A ello se suman las dificultades relativas a la obtención del fármaco, por cuanto a su suministro comercial, ya que actualmente se requiere de receta para medicamentos controlados y su disponibilidad en algunas zonas y regiones del país se dificulta.
- La codeína (Coderit®) y el dextropropoxifeno (Darvón®) al igual que el difenoxilato (Lomoti®) mejoran el síndrome de abstinencia cuando éste es leve, pero no son efectivos para el tratamiento de los síntomas severos; en estos casos, se han usado el cloracepato dipotásico (Tranxene®) y la mezcla de dextropropoxifeno, paracetamol y diacepam (Quaal®) y los antidepresivos tricíclicos sedantes como la amitriptilina (Anapsique®) o tetracíclicos como la maprotilina (Ludiomil®) solos o adicionados de una benzodiacepina.
- Cabe mencionar que más que recurrir al uso rutinario o esquemático de estos medicamentos, es necesario abordar sintomáticamente la abstinencia, prescribiendo los fármacos que actúen sobre los diversos componentes del síndrome que presentan los pacientes, es decir *dar tratamiento sintomático y personalizado al cuadro clínico*, lo cual es válido no sólo para todos los pacientes adictos sino para una amplia gama de padecimientos del campo de la medicina.
- El clobazam (Frisium®) puede ser efectivo para tratar los estados de ansiedad sin producir sedación excesiva; la dosis oral del medicamento va de los 10-20 mg tres veces/día, según sea necesario y por periodos no mayores de una semana, salvo excepciones que deberán valorarse aparte.
- El diacepam (Valium®) también puede controlar efectivamente los síntomas ansiosos y la agitación. Las dosis orales de esta popular sustancia son de 10-20 mg tres veces/día.



- La dosis nocturna puede ser la mayor especialmente cuando es utilizada con la intención de inducir el sueño. El triazolam (Halción®), midazolam (Dormicum®) o el estazolam (Tasedan®) pueden ser también una alternativa adecuada en el manejo de la ansiedad y especialmente del insomnio derivado de la condición adictiva.
- La medicación debe prescribirse en dosis orales personalizadas divididas en tres tomas durante el mismo periodo que las benzodiazepinas. Y cabe señalar que las prescripciones de hipnóticos que rebasan los 15 días, salvo casos de excepción, deberían en principio reformularse para establecer su indicación y vigencia antes de continuar su uso.
- Para el control del insomnio, una sola dosis v.o. de levopromacina (Sinogan®) de 25 mg al acostarse suele ser efectiva en la mayor parte de los pacientes, pero según sea la intensidad del caso podría repetirse o ajustarse la dosis de acuerdo con la condición que se busca remediar.
- Sin embargo, este medicamento no debe ser usado en personas que se encuentren recibiendo clonidina (Catapresan 100®), dado que los efectos hipotensores de este fármaco pueden potencializarse en forma drástica y comprometer gravemente la homeostasis interna.
- En ese caso, se recomienda el uso de un benzodiazepínico de acción corta del tipo del triazolam (Halción®) 0.250 dosis única al acostarse, por un tiempo no mayor de una semana o bien otro benzodiazepínico equivalente o cualquiera de las otras opciones ya comentadas: midazolam (Dormicum®), estazolam (Tasedan®) y otros, indicados y supervisados bajo criterio de experiencia.
- Las mialgias intensas pueden controlarse eficazmente con el uso de pequeñas cantidades de dextropropoxifeno (Darvón®) en dosis oral de 130 mg cada 4-6 h.
- En general la medicación debe discontinuarse después de 7-10 días, tiempo en el cual se espera que el mencionado síndrome desaparezca.
- En todos los casos de intoxicación y abstinencia es posible la participación de más de una sustancia simultánea.
- La desintoxicación con clonidina pueda tardar entre cinco y siete días administrada a dosis de 0.1 a 0.2 mg cada cuatro a seis horas para cuadros moderados con un refuerzo de 0.2 mg/d administrado el tercer día.
- La desintoxicación opiácea puede ser más efectiva aun cuando se combina la clonidina con la naltrexona, agregándose al cuadro de manejo dosis de oxacepam (para los espasmos musculares e incluso dosis de anticomiciales u otros fármacos) por razón necesaria (PRN).
- La combinación clonidina-naltrexona es efectiva sin embargo se debe considerar que el mantenimiento a largo plazo requiera de naltrexona a largo plazo y por tanto se deberá evaluar su costo-beneficio.
- Otras sustancias agonistas adrenérgicos alfa 2 como la lofexidina y el guanabenz, parecen también moderar y controlar la abstinencia opiácea, pero no existe documentada tanta experiencia con ellos como con las sustancias arriba mencionadas.
- El clorhidrato de metadona es la medicación más prescrita contra los opiáceos, tanto para desintoxicación como para el control a largo plazo.
- La buprenorfina ha producido resultados favorables y posiblemente resultara benéfica como la clorhidrato de metadona para la desintoxicación y abstinencia a largo plazo.
- La naltrexona parece ser la sustancia más útil en los pacientes altamente motivados en su recuperación.
- Otras consideraciones farmacológicas son el uso de los inhibidores de la sintetasa del óxido nítrico y los antagonistas de la glicina para el tratamiento de pacientes adictos al opio o sus derivados, requieren la evaluación de su seguridad y la eficacia antes de ser puestos a disposición para el uso clínico.

---

*\* Organización Mundial de la Salud. Décima Revisión Internacional de la Clasificación de Enfermedades. Capítulo V. Desórdenes mentales, conductuales y del desarrollo. OMS, Ginebra, 1993. Souza y MM. Diagnóstico y Tratamiento de los Síndromes Adictivos. Editorial Ciencia y Cultura Latinoamérica México 2000.*

ciertos problemas logísticos con el uso de clonidina por tratarse de un severo y peligroso hipotensor.<sup>18,129-</sup>

<sup>133</sup> Esta situación hace necesario que el tratamiento se lleve a cabo con el paciente hospitalizado, lo cual no se requiere con el uso aislado de BPNA.<sup>134,135</sup> En tales casos, la dosis promedio recomendable de 1.8 mg/día, repartida en varias tomas, es un esquema favorable de manejo que permite a los pacientes incorporarse desde el primer día de tratamiento a sus actividades laborales, lo que es parte capital de la terapéutica antiadictiva.<sup>136</sup>

### **Reducción gradual de opiáceos**

Como la meta de todo tratamiento antiadictivo es la deshabitación y la abstinencia (productiva) total y permanente, salvo en casos en los que, por diversas circunstancias particulares esto no se puede lograr, siempre se planea la reducción sistemática de la sustancia

adictiva hasta la modulación de la neuroadaptación, ahora en sentido contrario a la fisiopatología que causó el trastorno.<sup>39,137</sup> Al efecto, las desintoxicaciones rápidas se inician con la introducción de los fármacos antagonistas opiáceos, en el marco del tratamiento del síndrome de abstinencia, reduciendo la duración del mismo.<sup>138-142</sup> La primera observación documentada de administración endovenosa de naloxona, precipitando un síndrome abstinente con acortamiento de su duración, fue de Blanchy en 1976.<sup>143,144</sup> Pero Charney, en 1982, propuso por vez primera el uso combinado de clonidina y naltrexona en medio hospitalario como un método seguro, eficaz y rápido de desintoxicación de pacientes incluidos en un programa de mantenimiento y deshabitación.<sup>145,146</sup>

Las desintoxicaciones rápidas pueden ampliar el espectro de posibilidades y opciones de la oferta terapéutica para facilitar la remisión del síndrome

abstinente.<sup>15,16</sup> De hecho, al revisar las bases neurofisiológicas de la dependencia a la heroína se observa que, añadido al tradicional efecto de neuroadaptación generadora de tolerancia y de abstinencia, existe un efecto sobre el sistema de recompensa cerebral –mediado por el sistema de neurotransmisión dopaminérgica– que origina las conductas adictivas.<sup>147-149</sup> Una vez que se ha desarrollado la tolerancia, este efecto que actúa sobre el circuito de recompensa, es responsable de los episodios de D-NIC, ya por la falta de consumo de la sustancia o por la disminución de su dosis, e incluso ante la sola exposición a ciertos estímulos que el paciente relaciona con el consumo, como el pensar en los efectos placenteros que le produjo la sustancia en alguna ocasión. Tales situaciones producen el consecuente deseo de búsqueda de la sustancia, conducta que implica un alto riesgo de recaída.<sup>46,49,56</sup> Es sabido que el síndrome de abstinencia es una manifestación de la hiperexcitabilidad neuronal generada por la supresión del efecto opioide, que deja al descubierto una circunstancia fisiológica celular, de mayor capacidad de respuesta que en condiciones normales,<sup>86,87</sup> producida por la neuroadaptación (adicción).<sup>88,89</sup> Este paradójico efecto de adaptación (tolerancia) al psicotrópico, es precisamente el que se pretende combatir terapéuticamente, vía desintoxicación, a través de la total desocupación de receptores cerebrales. La desintoxicación se completa al suspenderse la hiperexcitabilidad neuronal por quedar libres del opiáceo.<sup>97,150</sup> En 1989-90, respectivamente, Loimer publicó sendos trabajos pioneros en los que describió la técnica rápida de desintoxicación con naloxona;<sup>143,151</sup> más tarde aparecieron los trabajos que combinaron buprenorfina y naloxona.<sup>152,153</sup> En Australia la BPNA antaño utilizada como analgésico, se utiliza desde hace algún tiempo como método de desintoxicación o bien, como un sustituto de la metadona.<sup>89</sup> En Francia, el país de más experiencia a la fecha en su manejo,<sup>153-157</sup> se utiliza igualmente desde hace varios años como procedimiento antiadictivo, con excelentes resultados.<sup>126</sup> Cabe considerar que, a menudo, las modalidades graves en los síndromes de abstinencia son la regla y el síndrome leve, al ser poco frecuente, no produce mayores complicaciones físicas ni pone en peligro la vida. No obstante, puede llegar a ser riesgoso en personas con patología cardíaca, tuberculosis u otras enfermedades crónicas debilitantes y/o trastornos concomitantes, cuya comorbilidad puede ocurrir tanto a nivel físico como psiquiátrico.<sup>92,158-162</sup> En tal sentido, cabe reiterar en la importancia de que la historia clínica deba ser suficientemente minuciosa para determinar la gravedad de consumo de drogas.<sup>47,163</sup>

## Uso de antagonistas opiáceos

La heroína produce efectos “narcóticos” al introducirse en los receptores específicos de las células del SNC. Los fármacos antagonistas opiáceos, que se introducen en dichos receptores sin estimularlos, bloquean la entrada a la heroína sin producir efecto narcótico.<sup>162</sup> Por lo que el paciente que consume heroína tras la administración de antagonistas opiáceos, no obtendrá el efecto euforizante esperado. Así, una persona o familiar responsable puede vigilar la toma diaria de este medicamento en pacientes en fase de rehabilitación y apoyar así el proceso de la recuperación.<sup>162</sup> Empero, al emplear esta técnica, no debe iniciarse la administración de antagonistas hasta que el paciente esté totalmente desintoxicado, dado que se requiere que los receptores estén libres y realizarlo siempre bajo la prescripción y control profesional.<sup>58,164</sup> Se ha documentado que la normalización de la dinámica neurofisiológica, tras la supresión opiácea tarda entre 5-7 días, si son fármacos de vida media corta (heroína) y de 14-21 días si son de vida media larga (CM), tiempo que, tradicionalmente, se consideró necesario para desintoxicar “correctamente” a los adictos.<sup>165-172</sup> Los heroínómanos tienen un especial temor al síndrome de abstinencia opiáceo por el sufrimiento físico que conlleva: esencialmente, dolores en las piernas, brazos y espalda, la tensión muscular e inquietud. La marcada ansiedad que desata la necesidad de moverse, el insomnio, dolor abdominal, la náusea y vómito.<sup>43,47,65,86,87,90</sup> El funcionamiento cerebral está facilitado por los neurotransmisores, que activan o frenan el ritmo de las neuronas. Entre los frenos químicos del cerebro destacan las endorfinas, las cuales ejercen su función depresora del ritmo neuronal, estimulando el receptor durante fracciones de segundo en la sinapsis neuronal. La heroína se diferencia de ellas en el tiempo de interacción, que suele ser superior a las 6 h, motivo por el cual la neurona afectada por la heroína tiende a reaccionar vía excitación, para mantener el ritmo fisiológico del organismo.<sup>4-6,11,64,91,114</sup> Una vez creada la dependencia, que el organismo compensa con excitación neuronal, al suprimirse bruscamente la droga se desencadena la hiperexcitación, manifiesta en el síndrome de abstinencia.<sup>114,121,134,153</sup> El manejo de esta condición es el primer paso del programa terapéutico, con miras a la deshabitación permanente, a la cual aún le siguen, entre otras actividades, un manejo amplio plan terapéutico posterior vía prevención de recaídas, ataque a la comorbilidad, reinserción sociolaboral.<sup>1,45,58</sup>

## Psicoterapia del abusador/adicto a opiáceos

En todos los casos se acuerda con el paciente un manejo individualizado, que forma parte del plan general de tratamiento.<sup>58,136,137</sup> Entre las opciones

disponibles está la psicoterapia individual. En ella se trabajan los aspectos individuales de la personalidad.<sup>173</sup> Entre estos aspectos cabe destacar el manejo de la ansiedad, irritabilidad, inestabilidad emocional, autoestima, sentimiento de culpa, relaciones interpersonales, problemas de la comunicación, insomnio, depresión y conciencia de enfermedad mental y responsabilidad respecto de su trastorno y prevención de recaídas, que en cada caso exigen de la aplicación de programas específicos.<sup>58,136,174-178</sup> La psicoterapia de grupo considera como fundamento que el grupo es más que la suma de los individuos que lo componen. Esta modalidad terapéutica se compone de un conjunto de personas cuya interacción recíproca, metas comunes, percepción de pertenencia al mismo y una especial interacción entre sus miembros deviene clarificadora y reestructurante. Entre sus objetivos, destacan: la autoestima y las relaciones familiares, el enfrentamiento al estrés, las habilidades sociales para relacionarse, el enfrentamiento a la desconfianza y la depresión, y los factores de riesgo para evitar recaídas.<sup>1,58-60,175</sup> La psicoterapia de grupo para familiares de abusadores/adictos a opiáceos implica un proceso de rehabilitación de los pacientes vía sus familiares, como condición *sine qua non*. Para enfrentar el comportamiento del abusador/adicto, se realiza a través de la psicoterapia grupal con los familiares. Su objetivo es facilitar la integración sociofamiliar que refuerce la posterior reinserción del individuo, así como proporcionar técnicas y habilidades necesarias para participar activamente en el proceso terapéutico, y fomentar la participación y ayuda entre las familias, potenciando nuevos intereses y papeles adecuados para la vida,<sup>178</sup> ahora libre de drogas.<sup>1,45,58,136,164</sup>

### **Programa de prevención de recaídas**

En este programa se combina el adiestramiento en habilidades conductuales con intervenciones cognitivas y procedimientos generales de modificación del estilo de vida del abusador/adicto,<sup>27,56,58,62,179</sup> el cual, una vez abstinentes y estables, puede salir a casa, bajo la premisa de no volver a consumir morfínicos ni otra sustancia sin prescripción. En algunos casos se usan dosis de antagonistas para evitar que, de consumir droga, ésta no le sea gratificante. No obstante, cabe señalar que la decisión respecto del momento adecuado para que el paciente inicie relaciones sociales, corresponde al equipo terapéutico que lo trata, fundando la pertinencia de ello, a partir de la evaluación de las circunstancias clínicas recogidas del paciente.<sup>63-65,180</sup>

### **Comunidad terapéutica**

Este recurso de confinamiento suele utilizarse favorablemente cuando debido a las características

individuales del paciente, se recomienda un período de separación de su medio habitual, a causa de fracaso en anteriores tratamientos, porque no haya una familia de apoyo o porque, habiéndola, existe una situación de mucho riesgo (v.gr. en el caso de una pareja consumidora, otro hermano consumidor, un padre alcohólico o porque exista algún problema que así lo recomiende). Si la orientación hecha por el profesional<sup>180</sup> es que el paciente debe afrontar un programa que incluya una fase de manejo en la modalidad de comunidad terapéutica, no debe por ello pensarse en absoluto que se ha encontrado el "remedio al problema".<sup>1,58</sup> Además, el aislamiento del paciente durante un cierto periodo no tiene que ser motivo para que la familia olvide o delegue el problema en los profesionales, sino más bien ha de colaborar de modo activo y participar bajo la orientación y la intervención profesional, en la preparación del regreso a casa, toda vez que la familia juega un papel fundamental en la reinserción social del paciente.<sup>164,166</sup> Esta modalidad es un recurso aplicable cuando por diversas circunstancias la rehabilitación no se puede realizar el manejo en el propio medio del sujeto. Pero es imprescindible, tras el periodo de confinamiento, realizar un seguimiento psicoterapéutico especializado.<sup>1,58</sup>

### **DISCUSIÓN**

La abstinencia controlada vía desintoxicación es el paso necesario previo al tratamiento libre de drogas.<sup>180,181</sup> Representa el punto final del tratamiento de reemplazo de opiáceos a largo plazo, como en el caso del mantenimiento con CM.<sup>1,72,114,123</sup> La disponibilidad de la abstinencia controlada es fundamental para un abordaje terapéutico efectivo.<sup>1,7,47,58,92,131</sup> La importancia del tratamiento de la adicción opiácea se debe en esencia a los trastornos conductuales severos que provoca en quienes la padecen y que impiden una vida productiva. De los 185 millones de personas, equivalentes al 4.7% de la población mundial entre 15 y 54 años que usan drogas, consumen opiáceos 15 millones, incluyendo heroína (nueve millones) y morfina, opio y opiáceos sintéticos.<sup>181</sup> Por ello, se insiste en abordar el problema de las drogas bajo un enfoque integral mediante el cual se enfrente de una manera más amplia y sostenida, cuya visión cualitativa abarque la relación entre drogas y crimen bajo el concepto de la "seguridad humana" y que permita conocer con mayor profundidad toda aquella información que determina la lógica y dinámica del mercado de la droga como requisito para responder en forma unitaria y adecuada.<sup>181</sup> En México, la frecuencia epidemiológica de la adicción opiácea es baja comparada con otras adicciones, si bien por ello no menos preocupante.<sup>182</sup> La ENA 2002 señala que

**Tabla 5**  
**Buprenorfina. Propiedades clínico / farmacológicas**

Propiedades	Implicación clínica
Efectos opioides	Reduce el D-NIC por heroína y aumenta adhesión al tratamiento. Menos sedante que los agonistas totales (heroína, morfina, clorhidrato de metadona).
Prevención de síndromes de abstinencia por heroína	Puede utilizarse como terapia de mantenimiento o tratamiento del síndrome de abstinencia.
Disminuye los efectos por abuso de opiáceos adicionales (heroína)	Disminuye el reforzamiento psicológico por consumo de heroína. Puede complicar el tratamiento analgésico con otros opioides (morfina).
Larga duración de acción	Permite esquemas de administración de una vez al día hasta tres veces a la semana.
Efecto de "techo" en dosis-respuesta	Dosis elevadas (> 16 mg), no incrementa los efectos agonistas, pero sí incrementa su duración de acción. Seguridad en las sobredosis; la administración aislada, rara vez resulta en depresión respiratoria fatal.
Presentación sublingual	Seguridad en sobredosis accidental (niños), ya que se absorbe poco por vía oral. Requiere supervisión cuando se administra.
No produce abstinencia severa si se administran antagonistas opioides	Tratamiento con naltrexona puede empezar pocos días después de la BPNA. Puede complicar el manejo de sobredosis por heroína que requieran de naloxona.
Efectos secundarios similares a los de otros opiáceos	Generalmente bien tolerada, la mayoría de los efectos son transitorios.

*Tomado de: Ellenhorn M. Medical toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning. William and Wilkins, 1997; White JM. Mechanisms of Fatal Opioid Overdose. Addiction 1999; July; 94(7): 961-72.*

5.57% de la población urbana ha usado drogas y 3.34% en la población rural. La droga de mayor consumo –sin considerar al tabaco o al alcohol– es la marihuana, que ha sido probada alguna vez, tiene una proporción de 7.7 hombres por cada mujer. La cocaína ocupa el segundo lugar en las preferencias de la población, con 1.44% de la población urbana en proporción de consumo de cuatro hombres por cada mujer. La mayor proporción de usuarios se ubica entre 18 y 34 años. Tras la marihuana y la cocaína, siguen en orden de preferencia los disolventes volátiles y los estimulantes de tipo anfetamínico y en último lugar la heroína y los alucinógenos.<sup>182</sup>

En la actualidad, de acuerdo con los criterios empleados para el diagnóstico y clasificación de la adicción opiácea, los pacientes a incluir deben tener un grado severo de adicción,<sup>5,94,172,183</sup> esto es, que están presentes varios de los síntomas requeridos para su diagnóstico y que estos síntomas interfieren severamente con sus actividades laborales, sociales y/o de interrelación con otras personas.<sup>184</sup> La primera etapa de manejo de la adicción opiácea es la desintoxicación, que habitualmente consiste en la

sustitución de la droga por BPRN con miras a la deshabituación y abstinencia permanente como en el caso de CM.<sup>74,185</sup> En 1994, cuando iniciaron algunas investigaciones al respecto, se consideró a la BPRN como una alternativa frente a la CM, aceptable en el manejo de desintoxicación opiácea por su poco potencial de sobredosificación, duración de acción prolongada y escasa frecuencia de síntomas abstinentes.<sup>186</sup> La clonidina, otro fármaco mencionado desde hace años como útil en este tipo de tratamiento,<sup>13-17</sup> se encuentra en revisión. Hoy día se plantea la necesidad de discutir sobre el empleo de métodos equivalentes para la deshabituación realizada en otros países; régimen que continúa siendo un tema de controversia.<sup>1,186</sup> Sus críticos, por ejemplo, citan la dependencia sostenida que propicia el consumo de CM y el uso sostenido de otras sustancias ilícitas, como cocaína. A favor de su uso, existen diversos estudios que demuestran que el tratamiento de mantenimiento con CM reduce el consumo opiáceo y la actividad delictiva vinculada, y propicia además, la posibilidad de un contacto amplio con el adicto que favorece la disminución de conductas de riesgo a la salud.<sup>1,44,45,53,69,70,72,105</sup>

Por su parte, las propiedades farmacológicas de la buprenorfina, con su alta aceptación por parte de los pacientes, su favorable perfil de seguridad y de administración, hacen de ella una herramienta útil en el manejo de la desintoxicación de abusadores/adictos a opiáceos. El mantenimiento prolongado con BPRN no debe ser considerado como una solución ideal para todos los pacientes adictos a opioides, sino como una medida que ayuda a mantener la abstinencia por períodos más largos y permitir otras intervenciones correctivas. El mantenimiento con BPRN, a pesar de sus limitaciones, persiste como el manejo farmacológico mejor establecido para la adicción opiácea. No obstante, el prolongar el mantenimiento con CM o BPRN por periodos largos (más allá de dos años) se transforma en un dilema ético, por tratarse de métodos socialmente controvertidos. Sin menoscabo de que tal prolongación debe ser interpretada como una intervención orientada a disminuir los riesgos derivados de las conductas adictivas.<sup>65,76,80,90,92,95,97,114,123,159,163,187</sup>

Por otra parte, el tratamiento de la patología adictiva es multifactorial y requiere en la mayoría de los casos de varios años.<sup>3,10,58</sup> Los patrones de conducta codificados durante miles de ingestiones o aplicaciones previas de la(s) sustancia(s), así como su significado real y simbólico, no desaparecen con la sola desintoxicación,<sup>47,59,173</sup> por tanto deben ser pertinentemente analizados y comprendidos por sus portadores. En tal sentido, la prevención de recaídas y la reducción del D-NIC son los aspectos más difíciles del manejo, por lo que la finalidad de los esfuerzos de la terapéutica y la investigación es por ahora prevenir la recaída.<sup>58,62,188</sup> Como en todo paciente –la mayor parte son poliadictos–, el manejo de la desintoxicación debe continuarse con otras medidas: psicoterapia ambulatoria, participación en Grupos de Ayuda Mutua y en su caso, derivación oportuna a modalidades de manejo residencial. Las recomendaciones al personal de salud, respecto del manejo de este tipo de pacientes y sustancias son plausibles y muy deseables de implantarse en México, a efecto de profesionalizar el tratamiento de la adicción opiácea,<sup>58,166</sup> sobre la base de una preparación adecuada y una supervisión constante del encargado de asignar el manejo.<sup>58,87,88</sup> No obstante, la oferta de servicios asistenciales destinados a reducir los efectos nocivos derivados del consumo de drogas, no había previsto hasta los años ochenta, la llamada “no eliminación del consumo” como posibilidad terapéutica, en particular para los abusadores/adictos a opiáceos,<sup>45</sup> la cual refiere un cambio radical en la visión conceptual y filosófica de los programas usados hasta el momento.<sup>189,190</sup> Óptica que favorece, no obstante lo heterodoxo de sus métodos:

1. Reducción de la criminalidad asociada al consumo.
2. Reducción del consumo de psicotrópicos y su mortalidad asociada.
3. Aumento de la reinserción laboral.
4. Aumento de la retención participativa de los pacientes en los centros asistenciales (adhesión terapéutica),<sup>191-193</sup> la cual es hoy día constatable en más de 35 países, donde estiman diversos autores la participación de al menos medio millón de pacientes.<sup>191</sup>

Las estrategias de reducción de daños y riesgos se definen como un conjunto de medidas sanitarias asistenciales, individuales o colectivas, que buscan disminuir los efectos negativos causados por el consumo abusivo y adicción a psicotrópicos, y que permiten a la vez, no estigmatizar al usuario y “desactivar” los mitos prevalecientes,<sup>192</sup> por lo cual tienden a intensificar y diversificar la oferta asistencial, dando la oportunidad de desarrollar nuevas propuestas terapéuticas o dispositivos psicosociales, así como brindar al paciente la facultad de ser responsable consigo, al tomar decisiones sobre su salud en el marco “no de las decisiones ideales, sino de las mejores decisiones posibles”.<sup>181</sup> En tal dirección, los programas que utilizan como manejo básico CM, heroína o BPNA; los programas de contacto y centros de acogida a pacientes; los destinados al intercambio de jeringuillas; los de tipo sociosanitario en comunidades; los de Ayuda Mutua o los de Sexo Seguro, son sólo algunas de las modalidades de intervención de las estrategias de reducción de daños y riesgos.<sup>57</sup> Hace pocos años, muchos de los profesionales que laboraban en la atención clínica de adictos, rechazaron los abordajes sustitutivos de heroína de la calle por fármacos agonistas opiáceos, porque consideraron que tal sustitución significaba tan sólo cambiar una expectativa por otra. Expectativa en la que además, se implicaron necesariamente algunos planteamientos éticos respecto del personal, el cual se ve siempre afectado por esta participación, en una suerte de “complicidad” con la cual siempre hay quien no está de acuerdo... No obstante las resistencias descritas, en muchos elementos del equipo de la salud e instituciones, se debilitaron con el peso de la experiencia, por lo que continúan los programas extendiéndose debido a su eficacia,<sup>192</sup> especialmente cuando se observan bajo la perspectiva del costo-beneficio, visión de salud pública que prevalece en esta especialidad, desde hace un par de decenios.<sup>194</sup> Los tratamientos con CM y BPNA por su exitoso manejo sustitutivo, ya no son tomados en muchos países como una amenaza, y el miedo a sus implicaciones por “facilitar droga a los pacientes y

cambiar una adicción por otra” ha disminuido. Ello se debe en esencia, a que la noción de *reducción del daño* –frente a la imposibilidad de ofrecer mejores condiciones rehabilitatorias a los pacientes– tenía y aún tiene como meta terapéutica para abusadores/adictos, la abstinencia, sin importar la gravedad de su condición.<sup>195,196</sup> Meta que hoy claramente difiere de aquellos otros pacientes cuyas condiciones clínicas dadas por su motivación, participación y evolución clínica son muy distintas de las que viven los adictos graves, comórbidos e inveterados. Tal circunstancia, que sigue dando pie a la reformulación de las políticas y metas para la salud a nivel institucional, y permite a la vez, conceptualizar a los pacientes más graves, como el centro de los recursos terapéuticos, en este caso no etiopatogénicos como en la mayor parte de las especialidades de la medicina, sino paliativos. En otras palabras, deviene trascendental clarificar este punto: se trata de una estrategia diseñada *ex profeso* sólo para quien cumple ciertos requisitos especiales, no para todo abusador/adicto.

## CONCLUSIÓN

Una de las sustancias más utilizadas en abusadores/adictos a opiáceos es la BPNA, por su propiedad de neutralizar el síndrome de abstinencia; suprimir el D-NIC, inhibir la euforia y promover la adhesión terapéutica.<sup>97,113,122,123</sup> Los pacientes que participan en estos programas muestran tasas de seroconversión a VIH menores que quienes no están bajo tratamiento,<sup>81,82</sup> o bien, permanecen en otros programas de manejo; disminuyen los episodios de sobredosis y conductas de riesgo, expresadas en una menor frecuencia de venopuntura y menor compartición de materiales de inyección, con tasas de mortalidad muy inferiores que quienes no están en tratamiento.<sup>195-197</sup> Por otro lado, ocurren menores consumos de heroína en quienes participan de programas de deshabituación y mantenimiento que entre quienes están bajo otras modalidades de manejo, en especial aquellos que se dirigen sólo a la abstinencia<sup>197,198</sup> (omitiendo las recomendaciones internacionales en la materia), y mejores condiciones de consumo, con cambios en la vía de administración de los usuarios, lo que se vincula a la reducción del riesgo de contagio o transmisión del VIH/SIDA,<sup>81,82</sup> la cual es una de las metas obligadas de este tipo de programas. En tal sentido, se enfatiza que la dosis diaria –o en ocasiones terciada–, se identifica como un potente predictor de la adhesión terapéutica, pues dosis menores permiten más y más prontamente el abandono del manejo, que las dosis terapéuticas altas y mantenidas, lo cual tiende a correlacionarse con otros factores que participan del éxito de los tratamientos,<sup>23</sup> tales como:

1. El apoyo psicosocial recibido.
2. El conocimiento de las dosis suministradas.
3. La posibilidad de llevarse la dosis al domicilio.
4. La orientación a mediano y largo plazos del programa.<sup>158,159,169,196,199</sup>

Ahora, si se consideran otros aspectos del manejo, cabe señalar que los centros y programas de manejo de abusadores/adictos nacieron apoyados de filosofías y servicios comunitarios centrados en el desarrollo de un modelo personalizado, que dificulta el éxito de los programas, tanto por la permanente falta de recursos como por la incapacidad de llegar a los afectados, hasta el sitio mismo donde consumen. Los cambios de conducta saludable exigen enfoques orientados a favorecer el cambio sociocultural y comunitario de los lugares de consumo (picaderos), con actuaciones más decididas sobre grupos más amplios y no sólo sobre individuos aislados. Incluso hay autores que consideran que si las drogas callejeras fueran más accesibles, más baratas y de mejor calidad, la probabilidad de inyectarse sería menor y tendería a cambiarse por la vía fumada o la oral, con la consecuente ventaja de un menor riesgo de infección de VIH, siendo un objetivo primordial el contener su propagación. De llegar a identificarse los programas de mantenimiento con opiáceos como programas terapéuticos de reconocida eficacia y seguridad, y diseminándose los centros para el manejo de casos, se podría consolidar en un futuro cercano la accesibilidad necesaria para incorporar nuevas alternativas farmacológicas como la BPNA. A un lado de que la mayor disponibilidad de opiáceos legales tiende a reducir el interés por su comercio clandestino en estos pacientes, los Programas Reducción de Daños/Riesgos pueden verse complementados con programas “libres de drogas”, que no han de entenderse *a fortiori* como antagonicos, sino como parte de una misma estrategia de intervención de la salud comunitaria, que puede coexistir con otras opciones terapéuticas brindadas a esta particular población.<sup>195</sup> Como uno de los factores de mayor riesgo es la compartición de agujas y jeringuillas, se hace descollante disponer de material de inyección estéril, educando *ad hoc* a los usuarios y facilitando de igual forma, para que puedan deshacerse de modo responsable del material usado. En adición, no obstante la obviedad del asunto, resulta difícil la atención a la población de pacientes adictos por sustancias ilegales precisamente por su ilegalidad, la cual empuja a la marginación y exclusión social dificultando el contacto asistencial deseable. Éste debe ser visto como un aspecto fundamental y por ello dirigirse en favor de las políticas humanitarias,

pragmáticas y efectivas, en el necesario debate mundial sobre las drogas. Y puesto que en ocasiones los pacientes participan de Programas de Disminución de Daños/Riesgos se desplazan de una región, provincia o país a otro, es necesario que los recursos asistenciales permanezcan coordinados y dispongan de documentos unificados (manuales, instructivos, etc.) que faciliten el acceso a quienes ya reciben algún tratamiento en su lugar de origen. El incremento de tales programas y sus apreciables resultados favorables en la literatura, exige en su oportunidad, de la evaluación de estrategias, programas, medidas empleadas, así como de sus resultados.<sup>45</sup> Aunque es reconocida su dificultad operacional interinstitucional, es importante la organización de los usuarios apoyando y potenciando la existencia de Grupos de Ayuda Mutua, manteniendo la autonomía y complementariedad de los grupos de iguales, con el apoyo solidario de los profesionales y el soporte administrativo y el aval técnico y moral de las instituciones.<sup>58</sup> De modo que los profesionales que intervengan en la atención a las adicciones junto con las instituciones públicas, especialmente todas las de carácter asistencial social, así como las organizaciones no gubernamentales y las de los usuarios, coordinen sus esfuerzos para favorecer la transmisión a la opinión pública y a los medios de comunicación, mensajes respecto de que el abuso/adicción a opiáceos requieren de la normatización de tratamientos de mantenimiento con agonistas opiáceos u otras pertinentes medidas, integrándolos a los esquemas de manejo institucionales como una opción terapéutica útil y eficaz.<sup>97</sup> Una vez conocida la situación acerca de que estos programas son efectivos, será oportuna su generalización, lo cual no implica empero, que se anulen necesariamente los anteriores programas y recursos, aunque sí han de adaptarse a las necesidades reales de las poblaciones afectadas, partiendo de la consideración clara de sus demandas. Como puede apreciarse, no se plantea una argumentación competitiva de reemplazo de programas, sino que dada su complementariedad compartan su función en beneficio del usuario y su entorno, como se contempla en el perfil terapéutico de una psiquiatría de las adicciones.<sup>168,169,200</sup> Por último, las políticas a nivel internacional y local, las orientaciones de los profesionales, los gestores, los políticos y los intereses sociales, incluidos los usuarios, son elementos que aún requieren del debate respetuoso y consensuado; de una cooperación y esfuerzos conjuntos para consolidar la meta de un mayor bienestar colectivo. Los Programas de Reducción de Daños/Riesgos, propician a su vez la normatización de otros psicotrópicos. La adecuación de las metas terapéuticas antiadictivas,

debida al mayor conocimiento documental de las características y comportamiento de abusadores/adictos en distintos programas comunitarios, y a la información derivada de los estudios de seguimiento y de costo-efectividad, promueven filosofías y metas distintas. La actitud permisivo-reflexiva de los programas al efecto, refuerza la motivación al cambio y favorece el análisis de otras dimensiones involucradas (familiar, social, legal, emocional y de salud psicofísica). Esta nueva visión reduce la morbimortalidad y favorece el acceso de programas a las instancias de salud, con miras a manejar al usuario y su familia, al paciente con postulados humanitarios, tolerantes y liberales. Presenciamos una oportunidad de manejo que respeta las indicaciones individuales de cada programa, en el marco de "las mejores decisiones posibles" para cada caso, contextualizadas a su vez, en la instrumentación de la muy deseable terapéutica nacional contra el problema.<sup>58,201-204</sup>

## REFERENCIAS

1. *Centros de Integración Juvenil, AC. Programa de Deshabitación y Mantenimiento con Buprenorfina. Subdirección de Hospitalización y Proyectos Clínicos. México, 2005.*
2. *SAMHSA. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Office of Applied Studies, Summary of findings from 1998 National Household Survey on Drug Abuse; 1998.*
3. *Sloboda Z. Drug abuse patterns in the US National Institute on Drug Abuse. Community Epidemiology Work Group. Epidemiologic trends in drug abuse. Volume II. Proceeding of the International Epidemiology Work Group on Drug Abuse. Rockville (MD): National Institute on Drug Abuse; 1999, p. 135-8.*
4. *Zweben JE, Payte JT. Methadone maintenance in the treatment of opioid dependence: A current perspective. West J Med 1990; 152: 588-99.*
5. *Ellenhorn M. Medical toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning. William and Wilkins; 1997.*
6. *Jasinski DR, Martin WR. Assessment of the dependence-producing properties of dihydrocodeinone and codeine. Clin Pharmacol Ther 1967; 8: 266-70.*
7. *Martin WR, Jasinski D. Psychological parameters of morphine in man: tolerance, early abstinence, protracted abstinence. J Psychiatry Res 1969; 7: 9-17.*
8. *Shippenberg TS, Elmer GI. The neurobiology of opiate reinforcement. Crit Rev Neurobiol 1998; 12: 267-303.*
9. *Mello NK, Mendelson JH, Lukas SE, Gastfriend DR, Teoh SK, Holman BL. Buprenorphine treatment of opiate and cocaine abuse: Clinical and preclinical studies. Harv Rev Psychiatry 1993; 1(3): 168-83.*
10. *Souza y MM, Díaz Barriga SL, Guisa CVM. Adicciones: neuroquímica y terapéutica. Rev Mex Neuroci 2004; 5(6): 619-34.*
11. *Koob GF, Bloom FE. Cellular and molecular mechanisms of drug dependence. Science 1988; 242: 715-23.*
12. *National Consensus Development Panel on Effective medical treatment of opiate addiction. JAMA 1998; 280: 1936-43.*
13. *Gold MS, Redmond DE, Kleber HD. Clonidine blocks acute opiate-withdrawal symptoms. Lancet 1978; 2: 599-602.*

14. Washton AM, Resnick RB. Clonidine for opiate detoxification: outpatient clinical trials. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 1121-2.
15. Charney DS, Sternberg DE, Kleber HD. The clinical use of clonidine in abrupt withdrawal from methadone. Effects on blood pressure and specific signs and symptoms. *Arch Gen Psychiatry* 1981; 38: 1273-7.
16. Kleber HD, Riordan CE, Rounsaville B. Clonidine in outpatient detoxification from methadone maintenance. *Arch Gen Psychiatry* 1985; 42: 391-4.
17. Asin KE, Wirtshafter D. Clonidine produces a conditioned place preference in rats. *Psychopharmacology* 1985; 85: 383-5.
18. Gerra G, Marcato A, Caccavari R, Fontanesi B, Delsignore R, Fertonani. Clonidine and opiate receptor antagonists in the treatment of heroin addiction. *J Subst Abuse Treat* 1995; 12: 35-41.
19. Report of the National Research Council Committee on Clinical Evaluation of Narcotic Antagonists. Clinical evaluation of naltrexone treatment of opiate-dependent individuals. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 335-40.
20. Volpicelli JR, O'Brien CP, Alterman AI, Hayashida M. Naltrexone and the treatment of alcohol dependence: initial observations. In: REID LD, editor. *Opioids, bulimia and alcohol abuse and alcoholism*. New York: Springer Verlag; 1990, p. 195-214.
21. Monterosso JR, Flannery BA, Pettinati HM, Oslin DW, Rukstalis M. Predicting treatment response in naltrexone: the influence of craving and family history. *Am J Addict* 2001; 10: 258-68.
22. Preuss UW, Koller G, Soyka M, Bondy B. Association between suicide attempts and 5-HTTLPR-S-allele in alcohol-dependent and control subjects: further evidence from a German alcohol-dependent in patient sample. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 636-9.
23. Guisa CVM, Díaz Barriga SL, Souza y MM. *Terapéutica antiadictiva, utilidad de sus factores de predicción*. *Rev Mex Neuroci* 2004; 5(6): 581-98.
24. Krantzler H, Lappalainen J, Nellissery M, Gelernter J. Association study of alcoholism subtypes with a functional promoter polymorphism in the serotonin transporter protein gene. *Alcohol Clin Exp Res* 2002; 26: 1330-5.
25. Veenstra-Vanderweele J, Anderson GM, Cook EH. Pharmacogenetics and serotonin system: initial studies and future directions. *Eur J Pharmacol* 2000; 410: 165-81.
26. Herz A. Endogenous opioid systems and alcohol addiction. *Psychopharmacology (Berl)* 1997; 129: 99-111.
27. Kosten TR. The pharmacotherapy of relapse prevention using anticonvulsants. *Am J Addict (Summer)* 1998; 7(3): 205-9.
28. Gianoulakis C, Krishnan B, Thavundayil J. Enhanced sensitivity of pituitary beta-endorphin to ethanol in subjects at high risk of alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 250-7.
29. Curren S, Savage C. Patient response to naltrexone: issues of acceptance, treatment effects, and frequency of administration. *NIDA Res Monogr* 1976; 9: 67-9.
30. 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.
31. San L, Pomarol G, Peri JM. Follow-up after a six-month maintenance period on naltrexone versus placebo in heroin addicts. *Br J Addict* 1991; 86: 983-90.
32. Lerner A, Sigal M, Bacalu A. A naltrexone double blind placebo controlled study in Israel. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 1992; 29: 36-43.
33. Shufman EN, Porat S, Witztum E. The efficacy of naltrexone in preventing reabuse of heroin after detoxification. *Biol Psychiatry* 1994; 35: 935-45.
34. Rabinowitz J, Cohen H, Tarrasch R. Compliance to naltrexone treatment after ultra-rapid opiate detoxification: an open label naturalistic study. *Drug Alcohol Depend* 1997; 47: 77-86.
35. Gerra G, Zaimovic A, Rustichelli P. Rapid opiate detoxification in outpatient treatment: relationship with naltrexone compliance. *J Subst Abuse Treat* 2000; 18: 185-91.
36. Marrazzi MA, Wroblewski JM, Kinzie J. High-dose naltrexone and liver function safety. *Am J Addict* 1997; 6: 21-9.
37. Hulse GK, Basso MR. Reassessing naltrexone maintenance as a treatment for illicit heroin users. *Drug Alcohol Rev* 1999; 18(3): 263-9.
38. Kirchmayer U, Davoli M, Verster A. Naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews 2 (CD001333)*, 2001.
39. Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito, PNUFID. *Tratamiento contemporáneo del abuso de drogas: análisis de las pruebas científicas*. N.Y.: ONU; 2003.
40. Hales RE, Yudofsky SC, Talbott JA. *Tratado de Psiquiatría*. 3th. Ed. American Psychiatric Press-Masson, Multimedia 2000.
41. Eddy NB, Halbach H, Braenden OJ. Synthetic substances with morphine-like effect - clinical experience: potency, side-effects, addiction liability. 5. Hydrocodone (dihydrocodeinone). *Bull WHO* 1957; 17: 595-600.
42. Goodman and Gillman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica*. 9a. Ed. McGraw-Hill & Interamericana; 1996.
43. Ling W, Wesson DR. Drugs of abuse: opiates. In: *Addiction Medicine (Special Issue)*. *West J Med* 1990; 152: 565-72.
44. National Institute on Drug Abuse, NIDA. *Methadone in maintenance and detoxification: Joint revision of conditions for use*, 1989; 54: 8954.
45. Souza y MM. *Filosofía y políticas de los programas terapéuticos contra las adicciones*. Subdirección de Hospitalización y Proyectos Clínicos. Centros de Integración Juvenil, A.C. México, 2004.
46. Sánchez-Hervás E, Molina N, Del Olmo R, Tomás V, Morales E. Craving y adicción a drogas. *Trastornos Adictivos* 2001; 3: 237-43.
47. Souza y MM. *Diagnóstico y Tratamiento de los Síndromes Adictivos*. México: Editorial Ciencia y Cultura Latinoamérica; 2000.
48. Souza y MM, Martínez AJ, Mercado CG. Consideraciones sobre la farmacoterapia del Alcoholismo. *Psiquiatría* 1999; 2; 5(1): 12-19.
49. Chiang SSW, Schuetz CG, Soyka M. Role of aggressivity on reactivity and craving before and after cue exposure in recently detoxified alcoholics: results from an experimental study. *Eur Addict Res* 2001; 7: 184-92.
50. NIH Consensus Panel. *Effective medical treatment of opiate addiction, EMTOA*. National consensus development panel EMTOA. *JAMA* 1999; 280(22): 1936-43.
51. Cooper JR. Including narcotic addiction treatment in an office-based practice. *JAMA* 1995; 273: 1619-20.
52. Van Der Burgh C. A review of the drug abuse situation in the world. National Institute on Drug Abuse. Community Epidemiology Work Group. In: *Epidemiologic trends in drug abuse. Volume II: Proceeding of the International Epidemiology Work Group on Drug Abuse*. Rockville (MD): National Institute on Drug Abuse 1999; 135-8.
53. Novick DM, Pascarella EF, Joseph H. Methadone maintenance patients in general medical practice. A preliminary report. *JAMA* 1998; 259: 3299-302.
54. Rommelspacher H, Smolka M, Schmidt LG. Genetic analysis of the mu-opioid receptor in alcohol-dependent individuals. *Alcohol* 2001; 24: 129-35.
55. Koob GF, Sanna PP, Bloom FE. *Neuroscience of addiction*. *Neuron* 1998; 21: 46776.
56. Marlatt GA. Craving for alcohol, loss of control, and relapse: a cognitive behavioral analysis. In: Marlatt K.



- Opiate withdrawal and botulism: stigma delayed treatment. *BMJ* 2003; 12: 326(7393): 822.
57. Souza y MM, Martínez AJ, Martínez MJ, Mercado CG, Tagle OI. Craving, adicción ética y terapéutica. *Arch Neurociencias México* 2000; 5(4): 201-4.
  58. Souza y MM. Programa profesional terapéutico contra las adicciones. Una propuesta integrativa. *Psiquiatría* 2005; 21(1): 25-37.
  59. Olivares HM, Tagle OI, Mercado CG, Souza y MM. Psicodinamia y psicoterapia del paciente adicto. *Psiquiatría* 2003; 19(1): 28-38.
  60. Souza y MM. Adicciones, psicopatología y psicoterapia. *Rev Mex Neuroci* 2004; 5(1): 57-69.
  61. Prochaska JO, Diclemente CC, Norcross JC. In search of how people change. *Applications to addictive behaviour.* *Am Psychol* 1992; 47: 1102-14.
  62. Prochaska JO, Prochaska JM. Modelo transteórico de cambio para conductas adictivas. En: CASA M, GOSSOP M. (Eds). *Recaída y prevención de recaídas.* Barcelona: Neurociencias; 1993, p. 85-136.
  63. Guisa CVM, Díaz Barriga SL, Souza y MM. Terapéutica antiadictiva: utilidad de sus factores de predicción. *Rev Mex Neuroci* 2004.
  64. Rounsaville BJ, Kosten TR. Treatment for opioid dependence: quality and access. *JAMA* 2000; 283(10): 1337-9.
  65. McNicholas L. Clinical guidelines for the use of buprenorphine in the treatment of opioid addiction. A Treatment Improvement Protocol. TIP 40 U.S. Department of Health and Human Services. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Center for Substance Abuse Treatment. DHHS Publication No. (SMA) 04-3939. 2004.
  66. *Diario Oficial.* Norma Oficial Mexicana NOM 028-SSA2-1999 para la Prevención, Tratamiento y Control de las Adicciones. Viernes 18 de Agosto de 2000.
  67. *Diario Oficial.* Proyecto de Norma Oficial Mexicana NOM-168-SSA1-1998, del Expediente Clínico. Lunes 7 de Diciembre de 1998.
  68. Norma Oficial Mexicana NOM-025-SSA2-1994 para la prestación de servicios de salud en unidades de atención integral hospitalaria médico-psiquiátrica. *Diario Oficial.* Ciudad de México, miércoles 15 de noviembre de 1995.
  69. Caplehorn Jr, Dalton MS, Cluff MC. Retention in methadone maintenance and heroin addicts' risk of death. *Addiction* 1994; 89: 203-9.
  70. Ward J, Bell J, Mattick RP. Methadone maintenance therapy for opioid dependence: A guide to appropriate use. *CNS Drugs* 1996; 6(6): 440-9.
  71. Ball JC, Ross A. The effectiveness of methadone maintenance treatment. New York: Springer-Verlag; 1991, p. 212-32.
  72. Lowinson JH, Payte JT, Salsitz E. Methadone Maintenance. In: Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG. *Substance Abuse.* 3a. Ed. USA: William & Wilkins; 1997, 41: 405-15.
  73. Newman RG, Whitehill WB. Double-blind comparison of methadone and placebo maintenance treatments of narcotic addicts in Hong Kong. *Lancet* 1979; 2: 485.
  74. Reilly PM, Bayns P, Tusel DJ. Methadone transition treatment: a treatment model for 180 day methadone detoxification. *Int J Addictions* 1995; 30: 387-402.
  75. Novick DM, Joseph H, Salsitz EA. 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: 127-30.
  76. Barrau K, Thirion X, Micallef J. Comparison of methadone and high dosage buprenorphine users in French care centres. *Addiction* 2001; 96(10): 1433-41.
  77. Kosten TR, Schottenfeld R, Ziedonis D. Buprenorphine versus methadone maintenance for opioid dependence. *J Nerv Ment Dis* 1993; 181: 358-64.
  78. Resnick RB, Galanter M, Pycha C. Buprenorphine: an alternative to methadone for heroin dependence treatment. *Psychopharmacol Bull* 1992; 28: 109-13.
  79. Kosten TR, Morgan C, Kleber HD. Treatment of heroin addicts using buprenorphine. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1991; 17: 119-28.
  80. Johnson RE, Chutuape MA, Strain EC. A comparison of levomethadyl acetate, buprenorphine, and methadone for opioid dependence. *N Engl J Med* 2000; 343: 1290-7.
  81. Melvin Pohl. Guidelines for HIV infection and aids in addiction treatment. American Society of Addiction Treatment; 1998.
  82. Martínez AJ, Martínez MJ, Mercado CG, Souza y MM, Prado GA. Binomio sida-adicciones: un reto para la psiquiatría en los umbrales del nuevo milenio. *Psiquiatría* 1999; 15(3): 61-7.
  83. Altice FL, Friedland GH, Cooney EL. Nevirapine induced opiate-withdrawal among injection drug users with HIVinfection receiving methadone. *AIDS* 1999; 13: 957-62.
  84. AMA. *AMA Drug Evaluations,* 6th ed. American Medical Association, Chicago, IL, 1986.
  85. Bodkin JA, Zornberg GL, Lukas SE, Cole JO. Buprenorphine treatment of refractory depression. *J Clin Psychopharmacol* 1995; 15(1): 49-57.
  86. Fishbain DA, Rosomoff HL, Cutler R. Opiate detoxification protocols, a clinical manual. *Ann Clin Psychiatry* 1993; 5: 53-65.
  87. Wesson DR. Detoxification From Alcohol and Other Drugs. Treatment Improvement Protocol (TIP) Series 19, Consensus Panel Chair, U.S. Department of Health and Human Services, Public Health Service, Substance Abuse and Mental Health Services Administration, Printed 1995.
  88. NIDA. Principios de Tratamientos para la Drogadicción, Una Guía Basada en Investigaciones, NIDA, Julio 2001.
  89. Graham K. The cell biology of neurons. Department of Biochemistry, The University of Queensland, Australia; 1999.
  90. Dipaula BA, Schwartz R, Montoya ID, Barrett D, Tang C. Heroin detoxification with buprenorphine on an inpatient psychiatric unit. *J Subst Abuse Treat* 2002; 23(3): 163.
  91. Blaine JD (ed). Buprenorphine: An alternative Treatment for opioid dependence. NIDA Research Monograph 121. Washington DC; NIDA; 1992.
  92. Gowing L, Ali R, White J. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal. *Cochrane Database of Systematic Reviews.* 2000, CD002025.
  93. Senay EC, Dorus W, Goldberg F. Withdrawal from methadone maintenance. *Arch Gen Psychiatry* 1977; 34: 361-7.
  94. Resnick RB, Resnick E, Galanter M. Buprenorphine responders: a diagnostic subgroup of heroin addicts? *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1991; 15: 531-8.
  95. 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: 823-34.
  96. Walsh SL, Preston KL, Bigelow GE. Acute administration of buprenorphine in humans: partial agonist and blockade effects. *J Pharmacol Exp Ther* 1995; 274: 361-72.
  97. Joint Formulary Committee 2004. *British National Formulary* (47th ed.). London: British Medical Association and Royal Pharmaceutical Society of Great Britain; 2004.
  98. Umbricht A, Montoya ID, Hoover DR. Naltrexone shortened opioid detoxification with buprenorphine. *Drug Alcohol Depend* 1999; 56: 181-90.
  99. Nigam A, Ray R, Tripathi BM. Buprenorphine in opiate withdrawal: a comparison with clonidine. *J Subst Abuse Treat* 1993; 10: 391-4.
  100. Iribarne C, Berthou F, Carlhant D. Inhibition of methadone and buprenorphine N-dealkylations by

- three HIV-1 protease inhibitors. *Drug Metab Dispos* 1998; 26: 257-60.
101. Food and Drug Administration, FDA. MedWatch. Orlaam. In: *Index of Safety-Related Drug Labeling Change Summaries*. Approved by FDA center for drug evaluation and research (CDER), 2005.
  102. Kuhlman JJ, Levine B, Johnson RE. Relationship of plasma buprenorphine and norbuprenorphine to withdrawal symptoms during dose induction, maintenance and withdrawal from sublingual buprenorphine. *Addiction* 1998; 93: 549-59.
  103. Judson BA, Goldstein A. Levo-alpha-acetylmethadol (LAAM) in the treatment of heroin addicts. I. Dosage schedule for induction and stabilization. *Drug Alcohol Depend* 1979; 4: 461-6.
  104. Tennant FS, Rawson RA, Pumphrey E. Clinical experiences with 959 opioid-dependent patients treated with levo-alpha-acetylmethadol (LAAM). *J Subst Abuse Treat* 1986; 3: 195-202.
  105. Huestis MA, Umbricht A, Preston KL. Safety of buprenorphine: no clinically relevant cardio-respiratory depression at high IV doses. In: Harris LS, Ed. *Problems of Drug Dependence*. NIDA Res Monogr. Washington (DC): U.S. Government Printing Office 1999; 179: 62.
  106. Rance MJ, Dickens JN. The influence of drug-receptor kinetics on the pharmacological and pharmacokinetic profiles of buprenorphine. In: Van Ree JM, Pereniums L, Eds. *Characteristics and function of opioids*. Amsterdam: Elsevier/North-Holland Biomedical Press; 1978, p. 65-6.
  107. Amass L, Bickel WK, Higgins ST. A preliminary investigation of outcome following gradual or rapid buprenorphine detoxification. *J Addict Dis* 1994; 13: 33-45.
  108. Lange WR, Fudala PJ, Dax EM. Safety and side-effects of buprenorphine in the clinical management of heroin addiction. *Drug Alcohol Depend* 1990; 26: 19-28.
  109. Kleber HD, Topazan M, Gaspari J. Clonidine and naltrexone in the outpatient treatment of heroin withdrawal. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1987; 13: 1-17.
  110. Comer SD, Collins ED. Self-administration of intravenous buprenorphine and the buprenorphine/naloxone combination by recently detoxified heroin abusers. *J Pharmacol Exp Ther* 2002; 303(2): 695-703.
  111. Kosten TR. Farmacoterapia para el abuso de opioides y cocaína. *Clínicas Médicas de Norteamérica* 1997; 4: 893-910.
  112. Mattick RP, Kimber J, Breen C, Davoli M. Mantenimiento con buprenorfina versus placebo o mantenimiento con metadona para la dependencia de opiáceos. *Biblioteca Cochrane Plus*, Oxford 2005; 4: 18-27.
  113. Hovell BC, Ward AE. Pain relief in the post-operative period: A comparative trial of morphine and a new analgesic buprenorphine. *J Int Med Res* 1977; 5: 417.
  114. Chang G, Kosten TR. Detoxification. In: *Substance Abuse. A comprehensive Textbook*. 3rd ed. Williams & Wilkins; 1997.
  115. Jaffe JH, Knapp CM, Ciraulo DA. Opiates: Clinical Aspects. Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG. *Substance Abuse*. 3a. Edition. Williams & Wilkins 1997; 14: 158-16.
  116. Committee to Study Medication Development and Research at National Institute on Drug Abuse. In: Fulco CE, Livermont CT, Earley LE (Eds). *The Development of Medications for the Treatment of Opiate and Cocaine Addictions: Issues for the Government and Private Sector*. Washington DC: National Academy Press; 1995.
  117. Heel RC, Brogden RN, Speight TM. Buprenorphine: A review. *Drugs* 1979; 17: 82-110.
  118. Jasinski DR, Fudala PJ, Johnson RE. Sublingual versus subcutaneous buprenorphine in opiate abusers. *Clin Pharmacol Ther* 1989; 45: 513-19.
  119. Johnson RE, Jaffe JH, Fudala PJ. A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence. *JAMA* 1992; 267: 2750-5.
  120. Lintzeris N, Bell J, Bammer G, Jolley DJ, Rushworth L. A randomized controlled trial of buprenorphine in the management of short-term ambulatory heroin withdrawal. *Addiction* 2002; 97(11): 1395-404.
  121. Kutz I, Reznik V. Heroin detoxification with a single high dose of buprenorphine. *Isr J Psychiatry Relat Sci* 2002; 39(2): 113-9.
  122. Piola JC, Prada DB. Aspectos médicos toxicológicos en pacientes con adicción a drogas atendidos en Rosario. En "Adicciones. Desafíos y abordajes". *Salud en el Municipio de Rosario*. El Rosario, Argentina: Ed. Secretaría de Salud Pública; 1998, p. 105-10.
  123. Seifert J, Metzner C, Paetzold W, Borsutzky M, Passie T, Rollnik J. Detoxification of opiate addicts with multiple drug abuse: A comparison of buprenorphine vs. methadone. *Pharmacopsychiatry* 2002; 35(5): 159-64.
  124. White JM. Mechanisms of fatal opioid overdose. *Addiction* 1999; 94(7): 961-72.
  125. Lavignasse P, Lowenstein W, Batel P, Constant MV, Jourdain JJ. Economic and social effects of high-dose buprenorphine substitution therapy. Six-month results. *Ann Med Interne (Paris)* 2002; 153(3 Suppl.): 1S20-6.
  126. Jasinski DR, Martin WR, Griffith JD. Human pharmacology and abuse potential of analgesic buprenorphine. *Arch Gen Psychiatry*. 1978; 35: 601 (Joint Formulary Committee, 2004).
  127. Canadell-Carafi J, Moreno-Londono A, Gonzalez-Caudevilla B. Ketorolac, a new non-opioid analgesic: a single-blind trial versus buprenorphine in pain after orthopaedic surgery. *Curr Med Res Opin* 1991; 12(6): 343-9.
  128. Telias D, Nir-Hod J. Buprenorphine-ketorolac vs. clonidine-naproxen in the withdrawal from opioids. *Int J Psychosocial Rehabilitation* 2000; 5: 29-33.
  129. Bakris GL, Cross PD, Hammarsten JE. The use of clonidine for management of opiate abstinence in a chronic pain patient. *Mayo Clin Proc* 1982; 57: 657-60.
  130. Ghodse H, Myles J, Smith SE. Clonidine is not a useful adjunct to methadone gradual detoxification in opioid addiction. *Br J Psychiatry* 1994; 165: 370-4.
  131. Janiri L, Mannelli P, Persico AM. Opiate detoxification of methadone maintenance patients using lefetamine, clonidine and buprenorphine. *Drug Alcohol Depend* 1994; 36: 139-45.
  132. Cheskin LJ, Fudala PJ, Johnson RE. A controlled comparison of buprenorphine/clonidine for acute detoxification from opioids. *Drug Alcohol Depend* 1994; 36: 115-21.
  133. Bickel WK, Amass L. Buprenorphine treatment of opioid dependence: A review. *Exp Clin Psychopharmacol* 1995; (3): 477-89.
  134. Bickel WK, Amass L, Higgins ST. Effects of adding behavioral treatment to opioid detoxification with buprenorphine. *J Consult Clin Psychol* 1997; 65: 803-10.
  135. Souza y MM. Nosología y propedéutica de los programas antiadictivos. *Rev Mex Neuroci* 2005; 6(2): 166-79.
  136. Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito (ONUDDD). *Abuso de drogas: tratamiento y rehabilitación. Guía de planificación y aplicación*. Capítulo VI. Integración efectiva de los servicios de tratamiento. Naciones Unidas. Viena, 2003.
  137. O'Connor PG, Waugh ME, Carroll KM. Primary carebased ambulatory opioid detoxification: the results of a clinical trial. *J Gen Intern Med* 1995; 10: 255-60.
  138. Scherbaum N, Klein S, Kaube H. Alternative strategies of opiate detoxification: evaluation of the so-called ultra-rapid detoxification. *Pharmacopsychiatry* 1998; 31: 205-9.
  139. O'Connor PG, Fiellin DA. Pharmacologic treatment of heroin-dependent patients. *Ann Intern Med* 2000; 133: 40-54.

140. Albanese AP, Gevirtz C, Oppenheim B. Outcome and six month follow up of patients after Ultra Rapid Opiate Detoxification (UROD). *J Addict Dis* 2000; 19: 11-28.
141. Lawental E. Ultra rapid opiate detoxification as compared to 30-day inpatient detoxification program, a retrospective follow-up study. *J Subst Abuse* 2000; 11: 173-81.
142. Loimer N, Schmid R, Presslich O. Naloxone treatment for opiate withdrawal syndrome. *Br J Psychiatry* 1988; 153: 851-2.
143. Stoller KB, Bigelow GE, Walsh SL. Effects of buprenorphine/naloxone in opioid-dependent humans. *Psychopharmacologia* 2001; 154: 230-42.
144. Charney DS, Riordan CE, Kleber HD, Murburg M, Braverman P, Sternberg DE. Clonidine and naltrexone. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 1327-32.
145. Vining E, Kosten TR, Kleber HD. Clinical utility of rapid clonidine-naltrexone detoxification for opioid abusers. *Br J Addiction* 1988; 83: 567-75.
146. Traub SL. Clonidine for opiate withdrawal. *Hosp Formul* 1985; 20: 77-80.
147. Washton AM, Resnick RB. Outpatient opiate detoxification with clonidine. *J Clin Psychiatry* 1982; 43: 39-41.
148. Volkow ND, Fowler JS, Wang GJ. Role of dopamine in drug reinforcement and addiction in humans: results from imaging studies. *Behav Pharmacol* 2002; 13(5-6): 355-66.
149. Lintzeris N. Buprenorphine dosing regime in the management of out-patient heroin withdrawal. *Drug Alcohol Rev* 2002; 21(1): 39-45 37.
150. Galanter M. *Textbook of Substance Abuse Treatment Second Edition*; 1999.
151. Fudala PJ, Bridge TP, Herbert S. A multisite efficacy evaluation of a buprenorphine/naloxone product for opiate dependence treatment. Rockville (MD): DHHS/NIH/NIDA. NIDA Res Monogr 1998; 179: 105.
152. Amass L, Kamien JB, Mikulich SK. Efficacy of daily and alternate-day dosing regimens with the combination buprenorphine-naloxone tablet. *Drug Alcohol Depend* 2000; 58: 143-52.
153. Amass L, Kamien JB, Mikulich SK. Thrice-weekly supervised dosing with the combination buprenorphine-naloxone tablet is preferred to daily supervised dosing by opioid-dependent humans. *Drug Alcohol Depend* 2001; 61: 173-81.
154. Vignau J, Brunelle E. Differences between general practitioner and addiction centre-prescribed buprenorphine substitution therapy in France. Preliminary results. *Eur Addict Res* 1998; 4(Suppl. 1): 24-8.
155. Tracqui A, Kintz P, Ludes B. Buprenorphine-Related deaths among drug addicts in France: A report on 20 fatalities. *J Anal Toxicol* 1998; 22: 430-3.
156. Thirion X, Micallef J, Barrau K. Recent evolution in opiate dependence in France during generalization of maintenance treatments. *Drug Alcohol Depend* 2001; 61: 281-5.
157. Kintz P. Deaths involving buprenorphine: a compendium of French cases. *Forensic Sci Int* 2001; 121: 65-9.
158. Obadia Y, Perrin V, Feroni I. Injecting misuse of buprenorphine among French drug users. *Addiction* 2001; 96: 267-72.
159. Adinoff B. Neurobiologic Processes in Drug Reward and Addiction. *Harv Rev Psychiatry* 2004; 12: 305-20.
160. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb JA. *Synopsis of psychiatry. 7a. Ed. Washington: William and Wilkins; 1994.*
161. Ling W, Smith D. Buprenorphine: blending practice and research. *J Subst Abuse Treat* 2002; 23(2): 8738.
162. O'Brien CP. Adicción y abuso de sustancias tóxicas. In: Goodman & Gillman. *Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9a. Ed. McGraw-Hill Interamericana; 1996, p. 605-8.*
163. Souza y MM, Quijano Bem, Díaz Barriga SL, Guisa CVM, Lorenzo AS, Gaucin RR. *Historia Clínica Psiquiátrica Codificada para Adicciones, HCCPA. Psiquiatría* 1998; 14(1): 13-25.
164. 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.
165. Judson BA, Goldstein A, Inturrisi CE. Methadyl acetate (LAAM) in the treatment of heroin addicts. II. Double-blind comparison of gradual and abrupt detoxification. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 834-40.
166. Margolin A, Kosten TR. Opioid detoxification and maintenance with blocking agents. In: Miller NS, editor. *Comprehensive handbook of drug and alcohol addiction*. New York: Arcel Dekker; 1991, p. 1127-47.
167. O'Connor PG, Carroll KM, Shi JM. Three methods of opioid detoxification in a primary care setting. A randomized trial. *Ann Intern Med* 1997; 127: 526-30.
168. Substance Abuse and Mental Health Services Administration, SHAMSA. *Opioid drugs in Maintenance and Detoxification Treatment of Opiate Addiction* 2001; 66(11): 4076-102.
169. Walsh SL, Preston KL, Stitzer ML. Clinical pharmacology of buprenorphine: ceiling effects at high doses. *Clin Pharmacol Ther* 1994; 55: 569-80.
170. Ellenhorn MJ, Barceloux DG. *Medical toxicology. Diagnosis and treatment of human poisoning*. New York: Elsevier; 1988, p. 67.
171. Meredith TJ, Jacobsen D, Haines JA, Berger JC, Eds. *Naloxone, flumazenil and dantrolene as antidotes*. Cambridge: University Press; 1993.
172. Martínez CJ, Acosta ME, Pomier SO. Errores más frecuentes en la atención al paciente intoxicado. *Rev Cubana Med Gen Integr* 1998; 14(1): 7-14.
173. Souza y MM. Personalidad y adicciones. *Rev Mex Neuroci* 2005; 6(4): 336-45.
174. Bellack L, Smmall L. *Emergency Psychotherapy and Brief Psychotherapy. Second edition*. Grune and Stratton. New York, 1978.
175. Sánchez-Hervás E, Gradolí VT, Morales GE. Un modelo de tratamiento psicoterapéutico en adicciones. *Trastornos Adictivos* 2004; 6(3): 159-66.
176. Strupp HH. On the basic ingredients of psychotherapy. *J Consul Clin Psychol* 1973; (41): 1.
177. Wolberg L. *Short term psychotherapy*. New York: Grune and Stratton; 1965.
178. Karasu T, Steinmuller RI. *Psychotherapeutics in medicine*. New York: Ed. Grune and Stratton; 1978.
179. Miller NS, Gold MS. Dissociation of conscious desire: craving from and relapse in alcohol and cocaine dependence. *Ann Clin Psychiatry* 1994; 6: 99-106.
180. Souza y MM. Consideraciones y fundamentos para una terapéutica profesional de las adicciones. *Rev Mex Neuroci* 2003; 4(5): 326-30.
181. Naciones Unidas. *Oficina contra la Droga y el Crimen, UNODC. Reporte Mundial Sobre Drogas* 2004. ONU. Ginebra, 2004.
182. SSA, CONADIC, INPRFM, DGE, INEGI. *Encuesta Nacional de Adicciones* 2002. México 2003.
183. Ling W, Wesson DR. Drugs of abuse: opiates. In: *Addiction Medicine*. West J Med 1990; 152: 565-72.
184. American Psychiatric Association, APA. *Diagnostical and Statistical Manual of Mental Disorders, DSM-IV-TR*. Washington; 2000.
185. Johnson RE, JAFFE JH, Fudala PJ. A controlled trial of buprenorphine treatment for opioid dependence. *JAMA* 1992; 267: 2750-5.
186. Rosenheck R, Kosten T. Buprenorphine for opiate addiction: potential economic impact. *Drug Alcohol Depend* 2001; 63: 253-62.

187. Loimer N, Schmid R, Lenz K. Acute blocking of naloxone-precipitated opiate withdrawal symptoms by methohexitone. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 748-52.
188. Díaz Barriga SL, Souza y MM, Romero RR, Quijano BEM, Guisa CVM. Marco conceptual y consideraciones para la evaluación de programas antiadictivos. Dirección General Adjunta Normativa. México: Centros de Integración Juvenil, A.C.; 2005.
189. Servicio Central de Publicaciones del Gobierno Vasco. Drogodependencias: reducción de daños y riesgos. Departamento de Justicia, Trabajo y Seguridad Social. Vitoria-Gasteiz; 2000.
190. Simpson DD. National Treatment System Evaluation based on the Drug Abuse Reporting Program (DARP) follow-up research. In: TIMS FM; LUDFORD JP: (Eds.). Drug abuse treatment evaluation: Strategies, Progress and Prospects. National Institute of Drug Abuse (NIDA). Research Monography 51. Washington: DHHS Pub. (ADM); 1984, 84: 1329: 29-41.
191. Colom J. Los programas de reducción de riesgos. *Adicciones* 1997; 2, p. 163-70.
192. Gronbladh L, Ohlund LS, Gunne LM. Mortality in heroin addiction: impact of methadone treatment. *Acta Psychiatr Scand* 1990; 82: 223-7.
193. Souza y MM. El papel de la mitología popular, la semántica y la iatrogenia en las adicciones. *Rev Mex Neuroci* 2001; 2(1): 25-7.
194. Caplehorn JR, Irwig L, Saunders JB. Physicians attitudes and retention of patients in their methadone maintenance programs. *Substance Use and Misuse* 1996; 31(6): 663-77.
195. Oficina de las Naciones Unidas Contra la Droga y el Delito, PNUFID. Tratamiento contemporáneo del abuso de drogas: análisis de las pruebas científicas. New York: ONU; 2003.
196. American Society of Addiction Medicine, ASAM. Public policy statement on screening for addiction in primary care settings. *ASAM News* 1997; 17: 17-18.
197. Des Jarlais DC, Paone D, Fridman SR. Regulating controversial programs for unpopular people: Methadone Maintenance and syringe exchange programs. *Am J Public Health* 1995; 85(11): 1577-84.
198. Ling W, Charuvastra C, Collins JF. Buprenorphine maintenance treatment of opiate dependence: a multicenter, randomized clinical trial. *Addiction* 1998; 93: 475-86.
199. Souza y MM. Por una psiquiatría de las adicciones. *Rev Mex Neuroci* 2003; Editorial 4(4): 206-8.
200. Tagle OI, Mercado CG, Martínez AJ, Martínez MJ, Souza y MM. Por qué profesionalizar la terapéutica de las adicciones. *Psiquiatría* 2000; 16(3): 110-16.
201. Souza y MM, Guisa CVM, Díaz Barriga SL. Hacia una integración nacional de la terapéutica antiadictiva. *Rev Mex Neuroci* 2005; 6(5): 411-25.
202. Dole VP, Joseph H. Long-term outcome of patients treated with methadone maintenance. *Ann NY Acad Sci* 1978; 311: 181.
203. Souza y MM. Enseñanza e Investigación en Adicciones en la Ciudad de México. *Psiquiatría*. 1998; 14(3): 100-6.
204. Barnett PG. The cost-effectiveness of methadone maintenance as a health care intervention. *Addiction* 1999; 94: 479-88.

