

Fármaco Terapia

VOL. 1 — N.º 5 — 1984

**FARMACOLOGIA
CLINICA
Y ACTUALIZACION
TERAPEUTICA**



Tema

Infecciones respiratorias

**Actitud terapéutica ante
las viriasis respiratorias**

M.ª M. Hernández y J. F. Horga

Neumonías atípicas: tratamiento

J. Romero Vivas y E. Bouza

PAUTAS TERAPEUTICAS

Tratamiento empírico de la neumonía extrahospitalaria en nuestro medio

A. Trilla, I. Tarrero, J. Mensa y
J. García San Miguel

Tratamiento de las sinusitis en el niño

M. Crespo Hernández

FARMACOLOGIA CLINICA

Aspectos farmacológicos de la dependencia de heroína

J. Camí

Aspectos microbiológicos de la lincomicina

Gonzalo Piédrola de Angulo

CONSULTAS TERAPEUTICAS CARTAS AL DIRECTOR LITERATURA INTERNACIONAL RESUMIDA

AUTOEVALUACION:

Test-respuestas razonadas

ACTUALIDAD BIBLIOGRAFICA

Aspectos farmacológicos de la dependencia de Heroína

La Heroína ha invadido nuestro país en los últimos cinco años y es posible que siga esclavizando a una buena parte de nuestra juventud durante los próximos tiempos. Los clínicos y los psiquiatras se encuentran ante una nueva patología y ante la necesidad de ampliar sus conocimientos en esta área, en la que la farmacología clínica está siendo un pilar fundamental.

LA toxicomanía por Heroína constituye en la actualidad una de las farmacodependencias más lacerantes de la juventud. Se considera que un fármaco es capaz de producir dependencia cuando provoca unos efectos psicológicos que inducen a su consumo continuado y repetido. La dependencia es un estado dinámico que puede modificarse a lo largo del tiempo. En el caso de los opiáceos autoadministrados con fines no terapéuticos, el ejemplo de la Heroína constituye el principal punto de referencia.

Al principio, los efectos de la Heroína son muy placenteros y altamente satisfactorios; el «chute» intravenoso de Heroína ocasiona el denominado «orgasmo farmacogénico», sensación de gran bienestar y difícil de comparar con otro tipo de satisfacciones. Pero mientras se obtienen estos agradables efectos con la Heroína, el organis-

mo ya se va adaptando a la presencia del opioide exógeno. La adaptación es muy rápida, en poco tiempo la Heroína pierde esta capacidad para producir el placer o bienestar inicial, es decir, la ausencia de la Heroína insatisface cada vez más (21). Tanto es así, que al cabo de poco tiempo lo que impulsa a la autoadministración es paliar el malestar de la abstinencia. Entonces, cuando se tiene este estado de necesidad, toda la vida del toxicómano gira sólo alrededor de la búsqueda y disposición de la Heroína.

El consumo crónico de Heroína ocasiona alteraciones en las funciones cognitivas, en la personalidad y la aparición de una determinada sintomatología psiquiátrica (ansiedad, depresión). Con la Heroína se pierden las relaciones interpersonales. Los únicos lazos de amistad que existen para el toxicómano son aquellos que establece

la propia Heroína, y la principal ocupación del individuo a lo largo del día es que no le falte la droga.

En estas circunstancias, el toxicómano ha desarrollado tolerancia a algunos efectos de la Heroína, sobre todo a los efectos eufórico/disfóricos, y esta tolerancia es la que conduce al individuo a la autoadministración de dosis cada vez más elevadas. La tolerancia no se desarrolla de forma uniforme a todos los efectos de la Heroína; mientras la disforia y la analgesia son acciones que desarrollan tolerancia con rapidez, la miosis, la depresión respiratoria y las náuseas y vómitos desarrollan tolerancia parcial y los efectos constipantes y algunos hormonales casi no desarrollan tolerancia (14). La persistencia de un efecto supresor de la liberación de godanotrofinas hipofisarias ocasiona la pérdida de la libido en el hombre y amenórrea en la mujer. Además, se

conoce por estudios realizados en pacientes sometidos durante años a programas de mantenimiento, que el consumo crónico de opioides conduce a un estado de hipoforesia e hipoadrenalismo.

Pero, para el caso que nos ocupa, las principales complicaciones médicas que aparecen en la toxicomanía por Heroína son aquellas derivadas de las malas condiciones bajo las que se realiza la autoadministración intravenosa. Así se explica el riesgo constante de sobredosificación, así como la aparición casi permanente de complicaciones infecciosas (endocarditis, hepatitis, abscesos) (25). Estas son las causas principales de la elevada morbilidad y mortalidad de la toxicomanía por heroína. Por ello, no es extraño el que cada vez sean más frecuentes los ingresos de heroínómanos en hospitales generales. En estas circunstancias debe mantenerse la adicción mediante un sustituto farmacológico, hasta que el toxicómano haya superado la fase aguda de la patología. El pronóstico de la complicación puede quedar comprometido si estos pacientes sufren concurrentemente la abstinencia y el trastorno asociado a la enfermedad, trauma o parto (23).

Características de la abstinencia a la Heroína

Ya desde los años treinta, un grupo de investigadores norteamericanos, encabezados por Himmelsbach (3), desarrollaron diversos sistemas de evaluación del grado de abstinencia, analizaron su evolución, establecieron el principio de la dependencia cruzada y demostraron que sólo los opioides y sustancias relacionadas eran buenos sustitutos de la Heroína para contrarrestar las manifestaciones de la deprivación. Hacia los años sesenta, Martin y colaboradores (15) demostraron, primero en el animal de experimentación y luego

en estudios clínicos, la existencia de dos etapas en el síndrome de abstinencia; una abstinencia aguda inicial, que para el caso de la Heroína dura unas dos semanas y tiene su máximo de trastornos físicos y psicológicos durante las veinticuatro-cuarenta y ocho horas posteriores a la última autoadministración y una abstinencia prolongada o tardía con una duración de por lo menos dos semanas.

Los trastornos de abstinencia consisten en unas manifestaciones físicas y psicológicas de tipo rebote, o sea, diametralmente opuestas a los efectos farmacológicos de los opioides. El cuadro de la abstinencia puede ser mínimo, como un fuerte resfriado o muy aparatoso, generalmente por las manifestaciones de ansiedad o deseo de droga (craving). Destacan además los trastornos de la termorregulación, los signos de irritación simpática y el dolor. Los signos y síntomas más frecuentes de la abstinencia aguda son: midriasis, lagrimeo, rinitis, sudoración, escalofríos, bostezos, temblores, «piel de gallina», embotamiento mental, hiperactividad locomotora, dolores articulares, dolores y espasmos difusos abdominales. La ansiedad y la agresividad son una constante del síndrome de abstinencia; a veces un grave estado de abstinencia se manifiesta sólo como una gran ansiedad, mientras que no aparecen signos o síntomas de clara manifestación física. Otros signos y síntomas menos frecuentes (expresión de más gravedad) son la aparición de vómitos, diarrea, hipertensión y pérdida de peso.

Los signos de la abstinencia retardada desaparecen con más lentitud. La hiperglucemia no se normaliza hasta al cabo de un mes, momento en el que se observa un aumento del peso por normalización de la ingesta calórica. Al cabo de unos dos-tres meses se normaliza la temperatura corporal, el ritmo del sueño y la respiración. A los cuatro-seis meses se estabiliza

la presión arterial, el metabolismo, el hematocrito y la VSG. Sin duda, el peso corporal constituye el parámetro más indicativo del grado de recuperación física (14).

A pesar de todo, lo más importante es la prevalencia de la dependencia psicológica, comportamiento difícil de extinguir y que puede permanecer durante años. Existen discusiones sobre si el consumo crónico de Heroína puede ocasionar o no trastornos psicológicos irreversibles (28). Lo que sí es cierto es que durante años el ex toxicómano guarda en su memoria unos recuerdos que, sin ser evocados, le conducen a la recaída (abstinencia condicionada). Por ello, se considera que se trata de una enfermedad crónica de tipo recidivante, cuyo pronóstico puede verse agravado por la presencia previa de patología psiquiátrica asociada, así como por otros factores de tipo social y cultural.

Tratamiento de la dependencia física o de desintoxicación

Aunque es muy difícil cuantificar el grado de dependencia física, se sabe que la gravedad de la abstinencia aguda depende de la personalidad y de las expectativas del enfermo, así como es función del tipo de opioide, de la dosis diaria consumida, de la frecuencia de administración y de la duración del consumo (14). La expresión de los signos y síntomas de la abstinencia y su duración dependen, en parte, de las características farmacocinéticas del fármaco y de la velocidad de disociación con sus receptores (9). En este sentido, la Metadona, al ser un producto con vida media prolongada y con tendencia a la acumulación, nunca presenta el pico de los efectos de la Heroína, aunque la duración de la abstinencia sea más prolongada. Generalizando, parece como si la intensidad de la abstinencia fuera inversamente proporcional a la duración de sus manifestaciones.

La desintoxicación es una etapa secundaria, aunque indispensable para iniciar el largo tratamiento de un toxicómano. Según las características del paciente y las circunstancias que lo rodean, la desintoxicación puede efectuarse ambulatoriamente o en régimen de corto internamiento. Para la estabilización, en general son suficientes alrededor de 30 mg/día vía oral de Metadona, aunque conviene individualizar la pauta según el peso del paciente y la historia toxicológica (3). La pauta de desintoxicación más clásica es aquella que se realiza lentamente durante un período de una semana o más, disminuyendo de 5 a 15 mg la dosis total diaria de Metadona. La Metadona se reparte en intervalos de ocho a doce horas; en casos de patología orgánica grave puede ser conveniente la administración intramuscular o subcutánea (teniendo en cuenta para el cálculo la mayor biodisponibilidad de la metadona por estas vías). En este sentido, existen protocolos específicos para el tratamiento de la abstinencia en medio intrahospitalario (22). A veces conviene prescribir benzodiazepinas de forma coadyuvante para el tratamiento de la ansiedad y/o del insomnio.

Teóricamente, cualquier agonista de los opioides puede ser un sustituto eficaz en la desintoxicación; en general se prefieren sustancias que se puedan administrar por vía oral y con un tiempo de vida media más prolongado que el de la Heroína, Morfina o Petidina. Tal es el caso del Dextropropoxifeno, derivado de la Metadona, que también se elimina lentamente, pero que no puede ser administrado por vía parenteral al ser altamente irritante. Ultimamente se ha ensayado el LAAM (levo- α -acetilmétadol), derivado de la Metadona, de liberación retardada que se administra por vía intramuscular y que se utiliza en programas de mantenimiento.

Hipótesis noradrenérgica de la abstinencia a opiáceos: introducción de la Clonidina

Estudios recientes en el animal de experimentación han demostrado la existencia de una conexión fisiológica en el *locus coeruleus* del Sistema Nervioso Central, entre la neurotransmisión endorfinérgica y la noradrenérgica, de tal forma que los principales trastornos de la abstinencia serían en gran medida la expresión de una hiperactividad noradrenérgica (1). Basados en esta hipótesis, Gold y Pottash (10) demostraron recientemente la utilidad clínica del antihipertensivo Clonidina como sustituto eficaz y alternativo en el tratamiento de desintoxicación. En diversos ensayos clínicos (27) se ha demostrado que la Clonidina no sólo puede revertir de forma efectiva la abstinencia que presentan los pacientes sometidos a mantenimiento con dosis elevadas de Metadona, sino que la Clonidina también es útil para efectuar una rápida desintoxicación intrahospitalaria previa a la admisión de los pacientes en comunidades terapéuticas. En estudios propios hemos observado que el curso de la abstinencia es vivido de forma distinta, según el paciente tome Metadona o Clonidina, y que existen diferencias entre los tipos de molestias que aparecen usando uno u otro fármaco. En líneas generales, una pauta inicial de 1 mg de Clonidina equivale a 30 mg de Metadona vía oral; los principales efectos indeseables de la Clonidina aparecen durante los tres primeros días de la desintoxicación, consistiendo en somnolencia, astenia y debilidad. En cuanto a las alteraciones cardiovasculares, destaca la aparición de bradicardia que persiste de forma prominente durante los siete primeros días de tratamiento (4). La eficacia de la Clonidina ha hecho pensar en que otros agonistas noradrenérgicos α_2 también serían útiles para la supresión de los sín-

tomas de la abstinencia a opiáceos. Ello ha promovido el ensayo del análogo estructural Lofexidina, que al parecer no presenta los efectos sedantes y cardiovasculares de la Clonidina (26).

Otras pautas de desintoxicación

En el curso de la toxicomanía no es raro el que se realicen múltiples intentos de desintoxicación, ya sea como inicio de un plan de rehabilitación libre de drogas, ya sea como final de una etapa de mantenimiento con Metadona. De todas formas, el éxito en la rehabilitación no parece que dependa del fármaco utilizado en la desintoxicación, sino de las características del individuo, del soporte psicológico y de las facilidades para acceder a un centro terapéutico determinado. En cuanto a lo que se refiere a pacientes en mantenimiento con Metadona, algunos estudios (24) demostraron que las desintoxicaciones lentas (de varios meses) eran más convenientes que las cortas (hasta veintidós días). No obstante, la tendencia actual en los Estados Unidos, donde prevalece la fórmula del mantenimiento con Metadona, consiste en desintoxicar rápidamente a estos pacientes para conducirlos a un programa de tratamiento crónico con Naltrexona, antagonista de los opiáceos. En este sentido, se han ensayado pautas cortas de desintoxicación mediante dosis decrecientes de Clonidina en combinación con dosis progresivas de Naltrexona por vía oral (5).

Algunos autores han sugerido que mediante una desintoxicación lenta de varias semanas las molestias globales que sufre el paciente son, en términos acumulativos, muy superiores a las que sufren los pacientes sin tratar, y concretamente, en rápidas desintoxicaciones provocadas por antagonistas. Esta es la base de algunas pautas de desintoxicación a base de Naloxona, o de Naloxona en combi-

nación con Clonidina (7). No obstante, estas pautas requieren una supervisión que obliga al internamiento hospitalario y no se han demostrado superiores a las desintoxicaciones más confortables que se realizan con dosis decrecientes de Clonidina o Metadona durante una semana. Un estudio reciente ha demostrado que la desintoxicación mediante una dosis única de LAAM (levo- α -acetilmetadol) vía intramuscular es comparable, en términos de padecimientos de sintomatología de abstinencia, a una pauta con Metadona oral en dosis decrecientes durante nueve días (12).

Modalidades terapéuticas para la rehabilitación de heroínómanos

La mayoría de centros asistenciales para toxicomanías que existen en nuestro medio siguen programas de tratamiento libres de drogas. La mayoría de estos programas consisten en iniciativas relacionadas con el régimen comunitario, iniciativas que sólo absorben a una pequeña proporción de la demanda existente. Paralelamente, desde hace pocos meses existe la posibilidad legal para el desarrollo de programas de mantenimiento con Metadona y, finalmente, en España, por ahora, aún no es posible desarrollar programas de rehabilitación con la ayuda de antagonistas.

En cualquier caso, los estudios de seguimiento más completos no encuentran excesivas diferencias entre cada una de las modalidades (20). Es decir, no existe una fórmula única ni definitiva de tratamiento a largo plazo.

Además, cada modalidad terapéutica está indicada sólo para un determinado grupo de pacientes. Por tanto, debe revisarse el concepto de curación, entendiendo por ésta no sólo la abstinencia en el consumo, sin la mejora de las condiciones de vida y salud, la disminución

de la actividad delictiva y la integración laboral del paciente.

Situaciones de las comunidades para toxicómanos existentes en España durante 1983

A continuación se resumen las conclusiones obtenidas en un trabajo finalizado por nosotros en octubre de 1983 acerca de la situación de las comunidades para toxicómanos existentes en España (18). Patiendo sólo de los establecimientos actualmente vigentes (ya que algunos centros han desaparecido o cesado provisionalmente en sus actividades y otros están aún en proyecto), en octubre de 1983 existían unas 40 comunidades que acogían aproximadamente cerca de 1.000 pacientes en total. La antigüedad media de estos centros era de unos diecinueve meses aproximadamente. Atendiendo al sistema organizativo y a los criterios de funcionamiento, se contemplaron tres grandes tipos de comunidades, según estuvieran regidas por profesionales, religiosos o ex toxicómanos exclusivamente. Del total de 40 establecimientos, 16 corresponden a comunidades regidas por profesionales, en cuyos centros se acogía al 14,8 por 100 del total de residentes en comunidades en el momento del estudio. Otras 11 comunidades son organizaciones dependientes de las iglesias evangélicas, que en el momento del estudio acogían al 12,9 por 100 del total de residentes en comunidades en el momento del estudio. Finalmente, quedan otras 13 comunidades, las cuales están directa o indirectamente relacionadas con la Asociación Española «Le Patriarche», y que en el momento del estudio acogían al 72 por 100 del total de residentes. Estas comunidades regidas por ex toxicómanos son las que actualmente cumplen la principal función rehabilitadora de heroínómanos, debido a la inexistencia de un mayor desarrollo de otras ini-

ciativas. Conviene resaltar que del total de los 40 establecimientos existentes en España, la mayoría de los centros están ubicados en la Comunidad Autónoma Catalana, de Castilla-León, Andalucía y País Vasco por este orden.

A propósito de la Orden Ministerial por la que se regulan los tratamientos con Metadona

Recientemente, la Orden Ministerial de 23 de mayo de 1983 (17) permite desarrollar en España unos planes terapéuticos especiales mediante el suministro controlado de Metadona. A nuestro entender, esta regulación ha sido desafortunada (2), aunque actualmente existen iniciativas institucionales dirigidas a mejorar la mencionada orden. Los programas de mantenimiento con Metadona (PMM) son unos sistemas altamente desarrollados en Gran Bretaña y en los Estados Unidos, que consisten en la administración supervisada durante un largo período de tiempo (un año o más) de un sustituto por vía oral.

En la actualidad, la mayoría de toxicómanos en España presentan una historia toxicológica reciente (promedio de 3,4 años en nuestros pacientes) y con tolerancia baja. Por tanto, según la experiencia internacional, esta población mayoritaria se beneficia (o debería beneficiarse) de los programas de tratamiento basados en la abstinencia de drogas (desintoxicación ambulatoria o intrahospitalaria y deshabituación). Es decir, sólo una subpoblación de toxicómanos que cumplen unos determinados criterios de inclusión se beneficiará (y debe beneficiarse) de los programas de mantenimiento. Algunos criterios de inclusión internacionalmente reconocidos son los siguientes:

1. Toxicomanías crónicas de varios años de duración, con fracasos repetidos en los tratamientos de desintoxicación y/o estancia en

comunidades terapéuticas. Los criterios son aplicables tanto en casos de elevada conservación de la estructura familiar o de existencia de empleo firme, como en casos de conducta antisocial derivada exclusivamente de la toxicomanía. Deben acogerse pacientes para los que se presume que el mantenimiento les ofrecerá mayores oportunidades de rehabilitación, ayudándoles a integrarles en la sociedad, mejorando su salud y estabilizando su vida. Estas medidas son restrictivas, aunque se fundamentan en la experiencia de los primeros programas de mantenimiento norteamericanos, en los que se incluyeron pacientes de forma indiscriminada, algunos de ellos con breve historia toxicológica y que se hubieran beneficiado de programas libres de drogas.

2. Pacientes afectos de complicaciones orgánicas graves (por ejemplo, endocarditis con insuficiencia cardiaca congestiva), cuya recaída a la autoadministración intravenosa de heroína puede poner en peligro su vida.

3. Toxicómanas embarazadas. Existe documentación científica suficiente para demostrar que es más conveniente someter a una heroinómana embarazada en un programa de mantenimiento que no a desintoxicaciones varias (8). Mejora el índice de retención, la calidad del embarazo, disminuye el riesgo fetal y se prepara adecuadamente el parto y la lactancia. Este criterio de inclusión es suficiente para justificar la necesidad de regulación oficial de los programas de mantenimiento.

No obstante, los sistemas de mantenimiento no son la panacea ante el grave problema de la dependencia de opiáceos, ya que: a) deben establecerse procedimientos de inscripción muy estrictos; si hay varios centros de PMM en una misma ciudad, debe impedirse la inscripción enlazada de pacientes rehusados de otros centros; b) los pacientes sometidos al tratamiento crónico

con Metadona presentan efectos indeseables del tipo hipoforia, sedación y trastornos endocrinológicos (impotencia, hipoadrenalismo). El consumo de Metadona no cambia la expectativa de muerte: en los Estados Unidos, el establecimiento de PMM incrementó la prevalencia de muertes relacionadas con sobredosificación por Metadona, y c) el establecimiento de PMM supone aceptar de antemano que una parte de Metadona prescrita irá a parar al mercado ilegal (30).

Los programas de mantenimiento deben evaluarse en función del grado de rehabilitación que ejercen. Debe flexibilizarse la forma de abordar a los pacientes (las múltiples opciones terapéuticas concuerdan con las distintas corrientes dentro de la psiquiatría), pero debe exigirse más responsabilidad en las tareas de rehabilitación y reinserción, y evaluar el rendimiento bajo este punto de vista. En un documento reciente, firmado por los fundadores de los programas de mantenimiento con Metadona, se proponen diversos indicadores para los centros, entre los que destaca la exigencia de una tasa de retención global mayor de 75 por 100 al cabo de un año y un índice de positividad en los análisis de orina menor del 5 por 100 en el mismo período (6).

Programas de rehabilitación con la ayuda de antagonistas farmacológicos (Naltrexona)

Durante la última década, en los Estados Unidos se está ensayando una nueva modalidad consistente en la administración supervisada y a largo plazo de la Naltrexona, antagonista puro de los opiáceos. El interés teórico de la Naltrexona se basa en diversas consideraciones: al impedir el desarrollo de dependencia física (independientemente del momento de reforzamiento), puede impedir que consumidores esporádicos pasen en breve tiempo a un consumo regular y compulsivo.

El uso compulsivo es el resultado de un reforzamiento; en presencia de Naltrexona los efectos de la Heroína son nulos, por lo que se facilita la extinción de la conducta. El consumo de Naltrexona puede disminuir el deseo de droga durante las primeras etapas del tratamiento, puede extinguir la abstinencia condicionada e impedir la aparición de abstinencia retardada (16, 19).

La Naltrexona se ha mostrado muy útil cuando forma parte de programas multimodales. Una parte de los pacientes existentes se acogen a este régimen como principal sistema para el abandono de la toxicomanía. Son buenos candidatos los toxicómanos con breve historia toxicológica, los pacientes muy estabilizados con programas de mantenimiento con Metadona y los que disponen de empleo y/o familia conservada. El tratamiento con antagonistas es de elección para aquellos toxicómanos que corren el peligro de perder su empleo o volver a la cárcel, y para determinados problemas en la esfera militar. En los índices de retención juega un papel esencial el soporte psicológico, especialmente la psicoterapia de grupo (19). Como se ha comentado anteriormente, la tendencia actual en los Estados Unidos consiste en traspasar a los pacientes sometidos a programas de mantenimiento con Metadona hacia los programas con antagonistas.

La Naltrexona es un fármaco que fue ensayado en toxicómanos por primera vez en 1973. Sintetizado y fabricado por Endo Laboratories, en la actualidad todavía se encuentra en fase de investigación bajo los auspicios del National Institute of Drug Abuse (EUA). Es posible que, en breve, sea comercializada.

La Naltrexona es una sustancia relativamente segura; es eficaz por vía oral, carece de propiedades adictivas y una dosis única antagoniza los efectos de la Heroína por

lo menos durante las veinticuatro horas del día. El efecto indeseable más reconocido son dolores o espasmos abdominales, alteración que es más frecuente en consumidores de alcohol. Para iniciar un tratamiento con Naltrexona debe desintoxicarse previamente a los pacientes. El tratamiento debe iniciarse con dosis bajas, ya que existen problemas de adaptación de los pacientes, gradualmente y en pocos días se puede alcanzar la dosis eficaz. El consumo crónico de Naltrexona no implica el desarrollo de tolerancia a los efectos del antagonista. Actualmente se están ensayando formulaciones retardadas vía subcutánea o intramuscular (11, 29).

Resumen

En esta revisión se describe cómo los efectos de la Heroína en toxicómanos por autoadministración intravenosa, cambian substancialmente con el tiempo debido al desarrollo de la dependencia y de la tolerancia. Se presentan las características de la abstinencia a los opiodes, alteraciones consistentes en una serie de trastornos físicos y psicológicos de tipo rebote u opuestos a los que produce la droga. Entre estos trastornos destaca la ansiedad y el deseo de droga. En la abstinencia se distinguen dos etapas, una fase aguda o crítica que va seguida de otra fase de abstinencia retardada cuyas manifestaciones prevalecen durante semanas. Se dan pautas y criterios para la desintoxicación o tratamiento de la dependencia física, destacándose la utilidad de algunos substitutivos opiodes del tipo de la Metadona, así como la de otros fármacos como la Clonidina. Se describen las ventajas e inconvenientes de los programas de mantenimiento con Metadona, así como la oportunidad de su implantación en nuestro medio. Finalmente se explican las diferentes modalidades terapéuticas existentes para la rehabilitación de heroínomanos sometidos a programas libres de

drogas, describiéndose el estado actual de las Comunidades Terapéuticas en España y sugiriéndose la posible eficacia en estos casos de los programas con Naltrexona, antagonista de los opiodes.

El doctor J. Camí es profesor titular de Farmacología en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Barcelona y jefe del Servicio de Farmacología Clínica en el Hospital de Nuestra Señora del Mar de dicha ciudad.

BIBLIOGRAFIA

1. AGHAJANIAN, G. K.: Tolerance of locus coeruleus neurons to morphine and suppression of withdrawal response by clonidine. *Nature*, 276:186-188 (1978).
2. CAMI, J.: A propósito de la Orden Ministerial por la que se regulan los tratamientos con Metadona. *Med. Clin. (Barc)* 81:911-913 (1983).
3. CAMI, J.; DE TORRE, S.; SAN, L.: Pautas y criterios ante el ingreso de heroínomanos en el hospital general. *Med. Clin. (Barc)* 82:327-331 (1984).
4. CAMI, J.; DE TORRES, S.; SAN, L.; SOLE, A.; GUERRA, D.; UGENA, B.: Efficacy of clonidine versus methadone in short detoxication of heroin addict in-patients. Abstract presentado en el Iuphar 9th International Congress of Pharmacology. Agosto, 1984.
5. CHARNEY, D. S.; RIORDAN, C. E.; KLEBER, H. D.; MURBURG, M.; BRAVERMAN, P.; STERBERG, D. E.; HEININGER, G. R.; REDMOND, D. E.: Clonidine and naltrexone. *Arch. Gen. Psychiatry* 39:1.327-1.332 (1982).
6. DOLE, V. P.; NYSWANDER, M. E.; DESJARLAIS, D.; JOSEPH, H.: Performance-based rating of methadone maintenance programs. *N. Engl. J. Med.* 306:169-172 (1982).
7. FANTOZZI, R.; LUCIANI, G.; MASINI, E.; BLANDINA, P.; MANNAIONI, P.: Clonidine and naloxone-induced opiate withdrawal: a comparison between clonidine and morphine in man. *Substance and Alcohol Actions/Misuse* 1: 369-373 (1980).
8. FINNEGAN, L. P.: Management of pregnant drug-dependent women. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 317:135-146 (1978).
9. FRASER, H. F.; GORODETZKY, C. W.; KAY, D. C.; YEH, S. Y.; DEWEY, W. L.: Possible influence of opioid normetabolites on the onset, magnitude and quality of the opioid abstinence syndrome. *Drug Alcohol Depend.* 5:255-272 (1980).
10. GOLD, M. S.; POTTASH, A. C.: The neurobiological implications of clonidine HCl. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 362:191-202 (1981).
11. JULIUS, D.; RENAULT, P.: Narcotic Antagonists: Naltrexone. NIDA Research Monograph n.º 9. U. S. Department of Health, Education and Welfare 1976.
12. JUDSON, B. A.; GOLDSTEIN, A.; INTURRISSI, C. E.: Methadyl acetate (LAAM) in the treatment of heroin addicts. *Arch. Gen. Psychiatry* 40:834-840 (1983).
13. KOLB, M. R.; HIMMELSBACH, C. K.: Clinical Studies of drug addiction. III. A critical review of the withdrawal treatments with method of evaluating abstinence syndromes. *Amer. J. Psychiatry* 94:759-797 (1938).
14. MANSKY, P. A.: Opiates: human psychopharmacology. En: *Drugs of abuse. Handbook of Psychopharmacology*. Vol. 12:95-185, Plenum Press, New York (1978).
15. MARTIN, W. R.; JASINSKI, D. R.: Physiological parameters of morphine dependence in man-tolerance, early abstinence and protracted abstinence. *J. Psychiat. Res.* 7:9-17 (1969).
16. MEYER, R. E.; MIRIN, S. M.: The heroin stimulus: implication for a theory of addiction. Plenum Press, New York, 1979.
17. Ministerio de Sanidad y Consumo. Orden de 23 de mayo de 1983, por la que se regulan los tratamientos con metadona. «B.O.E.» de 28 de mayo de 1983.
18. POLO, LL.; ZELAYA, M.; CAMI, J.: Estudio de las Comunidades para heroínomanos existentes en España en 1983. Monografía en Prensa (Dirección General de Acción Social, Ministerio de Trabajo).
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*. 35:335-340 (1978).
20. SIMPSON, D. D.; JOE, G. W.; BRACY, S. A.: Six-year followup of opiod addicts after admission to treatment. *Arch. Gen. Psychiatry* 39:1.318-1.323 (1982).
21. SOLOMON, R. L.: The opponent-process theory of acquired motivation: the cost of pleasure and the benefits of pain. *Ann. Psychol.* 35:691-702 (1980).
22. SENAY, E. C.: Substance abuse disorders in clinical practice. Wright/PSG, Bristol and Boston (1983).
23. SENAY, E.; BACKER, C. E.; SCHNELL, S. H.: Emergency treatment of the drug abusing patient for treatment staff physicians. NDAC Medical Monograph Series Vol. 1, n.º 4 (1977).
24. SENAY, E.; DORUS, W.: Short-term detoxification with methadone. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 362:203-216 (1981).
25. VERDAGUER, A.; LOPEZ-COLOMES, J. L.; CAMI, J.; SAN, L.; RODRIGUEZ, H.; DE TORRES, S.; DROBNIC, L.: Estudio de los procesos patológicos en 176 ingresos heroínomanos en un hospital general. *Med. Clin. (Barc)*. 82:9-12 (1984).
26. WASHTON, A. M.; RESNIK, R. B.; PERZEL, J. F.; GARWOOD, J.: Lofexidine, a clonidine analogue effective in opiate withdrawal. *Lancet* 7:991-992 (1981).
27. WASHTON, A. M.; RESNICK, R. B.: The clinical use of clonidine in outpatient detoxification from opiates. En *Psychopharmacology of Clonidine*, pp. 277-284, Alan R. Liss Inc., New York (1981).
28. WIKLER, A.: Dynamics of drug dependence. *Arch. Gen. Psychiatry*. 28:611-616 (1973).
29. WILLETTE, R. E.; BARNETT, G.: Narcotic Antagonists: Naltrexone pharmacology and Sustained-release preparations. NIDA Research Monograph n.º 28. U. S. Department of Health, Education and Welfare, 1981.
30. ZINBERG, N. E.: The crisis in methadone maintenance. *N. Engl. J. Med.* 196:1.000-1.002 (1977).