

Antagonización rápida de opiáceos. Eficacia en una muestra de 91 pacientes.

Elizagárate Zabala, E.; Gutiérrez Fraile, M.; Figuerido Poulain, J.L.;
González-Pinto, A.; Jiménez Lerma, J.M.; Fernández Gómez, C.

Hospital General Santiago Apóstol. Vitoria-Gasteiz.

Resumen

Se describe un estudio abierto con 91 dependientes de heroína según DSM-IV desintoxicados en una unidad de día médico-quirúrgica del Hospital Santiago Apóstol (Vitoria, España). Se precipitó el síndrome de abstinencia a opiáceos con naltrexona (50 miligramos) y naloxona (0,5 mg.) tras efectuar un pretratamiento con clonidina (0,4 mg.), midazolam (48 mg.) y ondasetron (6,6 mg.). Se completó la desintoxicación de opiáceos en el 100% de los sujetos en 12 horas. Ochenta pacientes obtuvieron el alta a las 12 horas y 77 pacientes ingresaron al día siguiente en sus respectivos programas de tratamiento. El protocolo aplicado reduce la sintomatología de abstinencia de igual forma que otros protocolos farmacológicos desarrollados hasta la fecha, alcanza mayores tasas de finalización y retención en tratamiento que otros procedimientos aplicados en nuestro entorno y presenta menores costos que estos. La estabilización previa de los pacientes con agonistas opiáceos no va asociada con menor sintomatología de abstinencia durante la desintoxicación.

Palabras Clave

antagonización rápida; opiáceos; abstinencia.

Summary

We have analyzed 91 heroin dependents (according to DSM-IV) detoxified in a medical-surgical out-patients department in Santiago Apóstol Hospital (Vitoria-Spain) between September 1994-February 1996. The opiate withdrawal symptoms have been treated with naltrexone (50 mg.) and naloxone (0,5 mg.), after a pre-treatment with clonidine (0,4 mg.), midazolam (48 mg.) and ondasetron (6,6 mg.). In 12 hours, 100% of patients have been detoxified. 80 patients have been discharged from hospital, and 77 patients started their respective treatment. The system used reduces withdrawal symptoms, as well as other pharmacological systems developed so far and reaches greatest rates of return than other methods used in our scene and it isn't so expensive. The previous stabilization of patients with opiate antagonists is not associated to a smaller withdrawal symptomatology during the detoxification.

Correspondencia a:

E. Elizagárate • Hospital Santiago Apóstol • C/. Olaguibel, 39 • 01004 Vitoria-Gasteiz (España) • Tel. 945 232 600



Key Words

rapid antagonisation; opiates; abstinence.

Résumé

Nous décrivons une étude ouverte avec 91 dépendants d'heroïne selon le DSM-IV désintoxiqués dans une Unité Ambulatoire médico-chirurgicale à l'hôpital de Santiago Apóstol (Vitoria-Espagne) de Septembre 1994 à Février 1996. Le syndrome d'abstinence aux opiacés a été traité avec la naltrexone (50 mg.) et la naloxone (0,5 mg.) après avoir réalisé un pre-traitement avec la clonidine (0,4 mg.), midazolam (48mg.) et ondasetron (6,6 mg.). Le 100% des patients ont suivi tout le procès de désintoxication d'opiacés en 12 heures. 80 patients ont pu sortir de l'hôpital 12 heures après, et 77 patients ont commencé le lendemain leur traitement. La méthode appliquée réduit la symptomatologie de l'abstinence comme pour d'autres méthodes déjà utilisées, et elle parvient à avoir des taux de finalisation plus élevés ainsi que de suivi du traitement que d'autres méthodes appliquées et en outre c'est une méthode plus économique. La stabilisation préalable des patients avec des agonistes opiacés n'est pas associée à une moindre symptomatologie d'abstinence lors de la désintoxication.

Mots clé

antagonisation rapide; opiacés; abstinence.

I. INTRODUCCIÓN

El tratamiento de desintoxicación en pacientes adictos a opiáceos, cuando se aplica en un Hospital General, suele utilizar un procedimiento farmacológico encaminado a que el paciente experimente lo menos posible la sintomatología típica del síndrome de abstinencia a opiáceos (SAO) y a favorecer el contacto médico-enfermo, considerando que esto aumentará las posibilidades de completar el proceso de desintoxicación y el establecimiento del abordaje psicoterapéutico posterior.

A lo largo de los últimos años se han desarrollado nuevos protocolos farmacológicos

de desintoxicación que tienen, entre otras características en común, la disminución del tiempo empleado en la desintoxicación y el empleo precoz de antagonistas (Charney et al., 1986; Kleber et al., 1987; San et al., 1995; Loimer et al., 1993). Se han desarrollado técnicas específicas que combinan fármacos como clonidina, naltrexona, naloxona y otras que incluyen anestesia general y/o sedación. Es frecuente el uso de α -2 adrenérgicos en estos protocolos farmacológicos, y la justificación de su uso ha sido puesta de manifiesto debido a la importancia de la hiperactividad noradrenérgica en la patogénesis del SAO (García Sevilla et al., 1984, 1985, 1986, 1987). La eficacia de la clonidina para dismi-



nuir o suprimir los síntomas del SAO está bien establecida (Gold et al., 1978; Kleber et al., 1985), incluso para bloquear el SAO precipitado por naloxona (Vining et al., 1988). Existe un buen número de estudios que preconizan el uso conjunto de clonidina y naltrexona, proponiéndolo como un método seguro, eficaz y rápido para la desintoxicación hospitalaria y ambulatoria de pacientes con dependencia a opiáceos (Charney et al., 1982; Charney et al., 1986; Kleber et al., 1987; Vining et al., 1988). De la revisión de la literatura se deduce que la combinación clonidina-naltrexona opera bien y que los pacientes manifiestan un SAO de mediana intensidad, demostrando que esta combinación acorta netamente la abstinencia sin intensificar la sintomatología. Estos modelos, llamados comúnmente curas cortas de desintoxicación a opiáceos tienden a equiparar las tasas de finalización en curas ambulatorias y hospitalarias y facilitan la transición a pautas de tratamiento con antagonistas.

Con posterioridad a estas curas cortas de desintoxicación a opiáceos se han desarrollado estudios con otras combinaciones de fármacos. Algunos de estos estudios intentan comprobar si la sintomatología de abstinencia a opiáceos inducida mediante antagonistas es bloqueada por barbitúricos como metoexital, midazolam, ondasetron, etc. (Loimer et al., 1990, 1991, 1993). Actualmente se pretende desarrollar protocolos eficaces, rápidos y seguros para la desintoxicación de pacientes dependientes de opiáceos. La hospitalización parcial representa una alternativa poco utilizada en el tratamiento de esta patología, aunque presenta posibles ventajas respecto a la hospitalización completa y el tratamiento extrahospitalario. Según datos

del Plan Nacional sobre Drogas, la duración media de la estancia hospitalaria para una desintoxicación de opiáceos es de 12 días y la tasa de retención en tratamiento es del 65% sobre el total de curas iniciadas (Plan Nacional sobre Drogas, 1991). En el Hospital Santiago Apóstol se ha venido aplicando una técnica farmacológica mixta, consistente en el uso de α -2 adrenérgicos y antagonistas opiáceos bajo sedación con benzodiacepinas (Gutiérrez et al., 1995). Actualmente, la técnica consiste en primer lugar en efectuar desintoxicación ultracorta de opiáceos con utilización precoz de antagonistas, utilizando la vía oral como forma casi exclusiva de administración; segundo, evitar la hospitalización utilizando el régimen de hospital de día; y por último, comprobar que la aplicación de este tratamiento supone una mejora de la calidad técnica y percibida.

El presente ensayo clínico pretende comprobar las siguientes hipótesis: 1) la cura ultracorta de desintoxicación a opiáceos con utilización de psicótropos por vía oral reduce el SAO de igual forma que otros protocolos farmacológicos existentes; 2) la estabilización previa del paciente con antagonistas opiáceos a dosis constantes permite mayor calidad del protocolo por mejor ajuste de la dosis de agonistas y antagonistas; y 3) la tasa de retención alcanzada con este protocolo es superior a la conseguida con los protocolos clásicos.

2. MATERIAL Y MÉTODO

Selección de pacientes: Todos los sujetos tratados eran dependientes de heroína según criterios DSM-IV por vía parenteral o inhalatoria, y fueron desintoxicados durante



el periodo de septiembre de 1994a febrero de 1996 en el hospital de día (no psiquiátrico) del Hospital Santiago Apóstol de Vitoria-Gasteiz (País Vasco). Los pacientes fueron remitidos por centros de asistencia específicos para toxicómanos ubicados en el País Vasco y pertenecientes al Servicio Vasco de Salud (*Osakidetza*) o bien remitidos desde un centro de Salud Mental de una provincia limítrofe (Miranda de Ebro - Burgos). El tiempo que transcurría entre la solicitud de tratamiento en el centro de asistencia ambulatorio y la admisión hospitalaria era de una semana. Los pacientes debían estar en ayunas, en abstinencia de opiáceos durante varias horas previas al ingreso y acompañados de familiares durante el tratamiento, que permanecieron durante las 12 horas en la misma habitación que el paciente. Todos los pacientes suscribieron un consentimiento informado que incluía riesgos del tratamiento -en particular los síntomas digestivos, diarreas y vómitos- y explicación del fundamento del mismo. Los criterios de exclusión fueron: 1) patología psiquiátrica estructurada (esquizofrenia, antecedentes de psicosis tóxicas, trastornos graves del humor; ideación suicidaria estructurada), 2) trastornos somáticos (insuficiencia respiratoria, hepática o renal descompensadas), y 3) infecciones activas concomitantes (hepatitis activas con enzimas hepáticas > 300 U/l, sida con recuento CD4 < 300). También fueron excluidos los pacientes que presentaban otras adicciones, excluyendo la nicotínica (especialmente alcohol, benzodiazepinas y psicoestimulantes). Se admitían consumos esporádicos de benzodiazepinas o psicoestimulantes no superiores a una vez por semana.

Protocolo aplicado: hemos aplicado una técnica farmacológica mixta, apoyada en un estudio preliminar mencionado anteriormente y en otros estudios anteriores. Esta técnica consiste en utilizar clonidina, midazolam y ondasetron por vía oral y de forma simultánea al inicio del tratamiento, seguida posteriormente de una primera antagonización con naltrexona por vía oral y una segunda antagonización con naloxona por vía subcutánea. El tratamiento se realizó en régimen de hospitalización parcial durante 12 horas. En algunos casos, los pacientes fueron estabilizados previamente al ingreso durante 3 -4 días con agonistas opiáceos (metadona o buprenorfina) en los centros de referencia. El paciente recibía el mismo día de su ingreso (hacia las 9.00) midazolam como fármaco para la sedación vía oral (v.o.), ondansetrón (antiemético, v.o.) y clonidina (agonista α -2 adrenérgico v.o.). A las 9.30 se le administraba una primera antagonización con naltrexona (v.o.) y unos minutos más tarde (9.45) una segunda antagonización con naloxona subcutánea (s.c.). A las 12 horas se administraba nuevamente ondasetron y naltrexona. Se añadió medicación concomitante cuando fue preciso con carácter sintomático, por ejemplo, se utilizó metoclopramida intramuscular (i.m.) para el control de los vómitos; antiespasmódicos (tipo bromuro de hioscina) para diarreas y espasmos intestinales. En algún caso fue preciso la administración de clonidina hacia la mitad de la cura (hacia las 6 horas de la antagonización) para el control de los síntomas de abstinencia. Las medidas de seguridad implantadas abarcaban registro cada 15 minutos del índice de saturación de oxígeno, frecuencia respiratoria, pulso y tensión arterial. Asimismo, se disponía de oxígeno y vacío. De conformidad con las normas éticas,



el protocolo fue aceptado por el Comité Ético del Hospital.

Evaluación de los pacientes: los pacientes fueron evaluados médicamente previamente a la desintoxicación, efectuando historia clínica, examen físico, análisis clínico y electrocardiograma. Se efectuó test de embarazo en las mujeres y detección de tóxicos en orina.

La evaluación de la sintomatología de abstinencia se efectuó a través de la escala SAO diseñada por Gold (Gold et al., 1978). Los ítems evaluados fueron: ansiedad, bostezos, lagrimeo, sudoración, rinorrea, midriasis, piel de gallina, temblores, flashes, dolores musculares, náuseas, vómitos, diarrea y las constantes biológicas (temperatura, tensión arterial, pulso y frecuencia respiratoria). Cada uno de estos ítems fue evaluado con una escala de 4 puntos, de 0 a 3 (ausente, leve, moderado y grave). Cada paciente fue evaluado con esta escala por el mismo entrevistador, antes de comenzar el tratamiento y durante el mismo (a los 15', 30', 45', 60', 2 horas y 12 horas).

Análisis estadísticos: Los análisis estadísticos fueron realizados con el programa informático SPSS (*Statistical Package for Social Sciences*, 1995). Se muestran frecuencias y estadísticos descriptivos básicos referidos a variables sociodemográficas, clínicas y de la historia de consumo. Para comparar algunas de estas variables con las observadas en población española de pacientes tratados por dependencia de heroína durante el año 1994 utilizamos el χ^2 y la prueba t. También se muestran frecuencias y descriptivos básicos de los protocolos farmacológicos aplicados en la desintoxicación y de los valores observados en los diferentes ítems de la

escala SAO durante la desintoxicación. Posteriormente, se utilizaron la prueba t y la prueba z de Wilcoxon para la comparación de muestras relacionadas, con el objetivo de realizar una comparación intrasujeto de los niveles de sintomatología de abstinencia evaluados mediante la escala SAO. Se utilizó la prueba t para la comparación de medias en los grupos de pacientes con y sin estabilización previa y el estadístico χ^2 para comparar las tasas de terminación del tratamiento y retención posterior con las informadas en otros estudios.

3. RESULTADOS

Composición de la muestra: La tabla I muestra las características sociodemográficas clínicas y de la historia de consumo en los sujetos que componen la muestra. El número total de sujetos que solicitaron tratamiento fue de 132. De ellos, 41 presentaron criterios de exclusión: sintomatología psicótica previa (3), epilepsias, graves trastornos del humor con ideación suicida (6), infección respiratoria activa (neumonía) (1), insuficiencia cardíaca (4), sida con recuento CD $<$ 300 (5), hepatitis activas (2). Por último, 10 pacientes presentaron dependencia de cocaína, 1 de alcohol y 7 mantenían una dependencia de benzodiazepinas que los excluyó del estudio. El número total de sujetos que fueron finalmente incluidos en el estudio fue de 91 (75 hombres y 16 mujeres), con una edad media de 28,6 años. Las pruebas del χ^2 y t de Student para la comparación de medias muestran que la proporción hombres/mujeres y la edad en la muestra no se distinguen significativamente de los valores observados en el informe del Siste-



ma Estatal de Intervención sobre Toxicomanías (SEIT) sobre los pacientes tratados en el estado español por dependencia de heroína durante el año 1994 (Plan Nacional sobre Drogas, 1996). La mayoría de los sujetos son de raza blanca, solteros y viven con la familia de origen. Los niveles educativos y laborales son predominantemente bajos y la mayoría están desempleados. La sustancia de consumo principal es en todos los casos la heroína, generalmente administrada por vía intravenosa. La dosis de heroína más habitualmente consumida es de medio gramo. La edad media de inicio en el consumo de heroína es de 20 años (tampoco se observan según la prueba t diferencias en esta variable con la informada por el SEIT) y el número medio de curas de desintoxicación recibidas es de 2,4. Veintitrés pacientes son seropositivos al VIH, 4 de ellos padecen sintomatología sida y 51 presentan antecedentes físicos por consumo de sustancias.

Características del tratamiento (protocolo farmacológico): La tabla 2 resume la pauta de medicación aplicada durante la desintoxicación. De los 91 sujetos, 32 habían sido estabilizados previamente (35,2%), 11 de ellos con buprenorfina y 21 con metadona.

La dosis media de midazolam aplicada es de 48 miligramos (entre 30 y 98 mg.) y la dosis más frecuente de ondasetron fue de 8 mg. La clonidina fue administrada en dosis comprendidas entre 0 y 1,35 mg., con un valor medio de 0,41 miligramos. Las dosis de antagonistas opiáceos aplicadas fueron 50 mg. de naltrexona y una dosis media de 0,53 mg. de naloxona. A las 12 horas de iniciada la medicación se administró nuevamente una dosis de 50 mg. de naltrexona a la mayoría

de los pacientes, junto con una nueva dosis de ondasetron.

Eficacia clínica: En primer lugar, el estudio pretende verificar si la cura ultracorta de desintoxicación a opiáceos con utilización de psicótrpos por vía oral reduce el SAO de igual forma que otros protocolos farmacológicos existentes. La tabla 3 muestra el curso de los síntomas de abstinencia durante la desintoxicación, haciendo referencias la puntuación total obtenida en los diferentes momentos de administración de la escala SAO. La prueba t para la comparación de muestras relacionadas proporciona los siguientes resultados:

1) La puntuación en la escala SAO aumenta significativamente a los 15 minutos, respecto a la puntuación previa.

2) La puntuación media en la escala SAO a los 30 minutos es significativamente más elevada que a los 15 minutos.

3) La puntuación media en la escala SAO a los 45 minutos es significativamente más alta que a los 30 minutos.

4) La puntuación media en la escala SAO a los 60 minutos es significativamente más elevada que a los 45 minutos.

5) La puntuación media en la escala SAO a las dos horas no es significativamente diferente a la puntuación en la misma escala a los 60 minutos.

6) La puntuación media en la escala SAO a las 12 horas es significativamente menor que a las 2 horas.

7) La puntuación en la escala SAO a las 12 horas no se distingue significativamente de las puntuaciones en la línea-base (SAO previo), indicando que la sintomatología de



Tabla 1: Características sociodemográficas, clínicas y de la historia de consumo de la muestra

<i>CARACTERÍSTICAS SOCIODEMOGRÁFICAS DE LA MUESTRA (N = 91)</i>				
<i>VARIABLES CUALITATIVAS</i>				
<i>VARIABLE</i>	<i>CATEGORÍA</i>	<i>(N)</i>	<i>PORCENTAJE</i>	
<i>SEXO</i>	Hombres	75	82.4	
	Mujeres	16	17.6	
<i>ETNIA</i>	Gitano	22	24.2	
	Payo	69	75.8	
<i>ESTADO CIVIL</i>	Soltero	56	61.5	
	Casado	20	22	
	Otros	15	16.5	
<i>CONVIVENCIA</i>	Familia de origen	45	49.5	
	Familia propia	16	17.6	
	Alojamiento personal	27	29.7	
	Institución	1	1.1	
	Sin domicilio fijo	2	2.2	
<i>ESTUDIOS</i>	Primarios	49	54.4	
	Secundarios	26	28.6	
	Técnicos	11	12.2	
	Universitarios	4	4.4	
<i>PROFESIÓN</i>	Cualificada	18	19.8	
	No cualificada	42	46.2	
	Sin profesión	31	34.1	
<i>SITUACIÓN LABORAL</i>	Activo continuo	14	15.4	
	Activo intermitente	15	16.5	
	Parado	53	58.2	
	Otros	9	9.9	
<i>CONSUMO PRINCIPAL</i>	Heroína	91	100	
<i>DOSIS HEROÍNA (gr.)</i>	0,25	22	24.2	
	0,50	44	48.4	
	0,75	4	4.4	
	1	20	22	
	2	1	1.1	
<i>CONSUMO I.V.</i>	SI	71	78	
<i>POSITIVO AL VIH</i>	SI	23	25.6	
<i>SIDA</i>	SI	4	4.5	
<i>ANTECEDENTES FÍSICOS</i>	SI	51	56	
<i>VARIABLES CUANTITATIVAS</i>				
<i>VARIABLE</i>	<i>MEDIA</i>	<i>D. ESTÁNDAR</i>	<i>MEDIANA</i>	<i>RANGO</i>
<i>EDAD</i>	28.6	5.2	28.7	26 (17-43)
<i>INICIO EN CONSUMO</i>	16.3	3.7	15.8	21 (10-31)
<i>INICIO HEROÍNA</i>	20.1	4.3	19.2	20 (12-32)
<i>DESINTOXICACIONES</i>	2.4	2.7	1.7	15 (0-15)



Tabla 2: Características del protocolo farmacológico aplicado.

<i>CARACTERÍSTICAS DEL TRATAMIENTO (N = 91)</i>				
<i>VARIABLES CUANTITATIVAS</i>				
<i>VARIABLE (Dosis de.)</i>	<i>MEDIA</i>	<i>D. E.</i>	<i>MEDIANA</i>	<i>RANGO</i>
<i>MIDAZOLAM (mg.)</i>	47.8	15	48.6	68 (30-98)
<i>ONDANSETRON (mg.)</i>	6.6	1.9	6.6	4 (4-8)
<i>CLONIDINA (mg.)</i>	0.414	0.2	0.371	1.35 (0-1.35)
<i>NALOXONA (mg.)</i>	0.53	0.42	0.46	4 (0-4)
<i>NALTREXONA (mg.)</i>	50	0		1 (50)
<i>ONDANSETRON 12 HORAS (mg.)</i>	4.3	3.1	4.4	8 (0-8)
<i>NALTREXONA 12 HORAS (mg.)</i>	45.9	13.75	45.9	50 (0-50)
<i>VARIABLES CUALITATIVAS</i>				
<i>VARIABLE</i>	<i>CATEGORÍA</i>	<i>(N)</i>	<i>%</i>	
<i>ESTABILIZACIÓN PREVIA</i>	Sin estabilización	59	64.8	
	Con buprenorfina	11	12.1	
	Con metadona	21	23.1	
<i>ONDANSETRON (mg.)</i>	4	31	35.2	
	8	57	64.8	
<i>NALTREXONA (mg.)</i>	50	91	100	
<i>ONDANSETRON 12 HORAS (mg.)</i>	0	22	25.6	
	1	1	1.2	
	4	33	38.4	
	8	30	34.9	
<i>NALTREXONA 12 HORAS (mg.)</i>	0	7	8.1	
	50	79	91.9	

abstinencia a las 12 horas remite hasta los niveles previos a la pauta de desintoxicación.

La evolución del SAO (escala de Gold) se presenta en la figura 1.

En segundo lugar, el estudio pretende contrastar si la estabilización previa del paciente

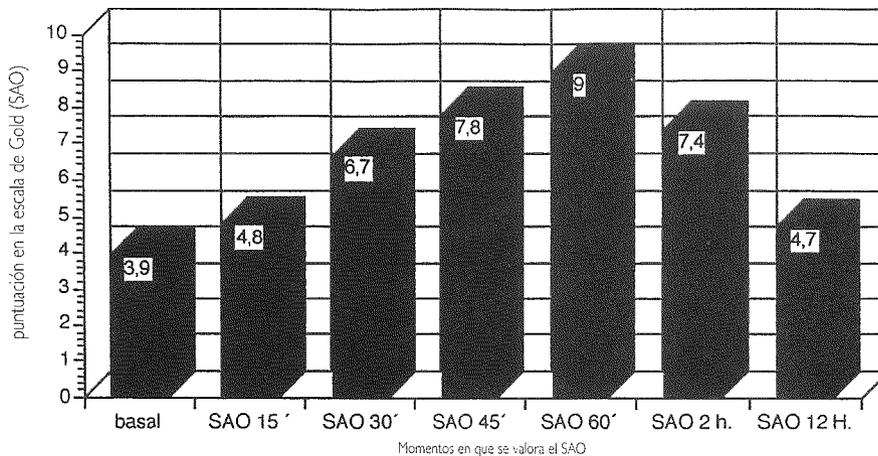
con antagonistas opiáceos a dosis constantes permite mayor calidad del protocolo por mejor ajuste de la dosis de agonistas y antagonistas. La tabla 4 muestra y compara los niveles SAO observados durante la desintoxicación en dos subgrupos: a) los pacientes estabilizados con buprenorfina o metadona



Tabla 3: Comparación intra-sujeto de los niveles de sintomatología observados en los diferentes momentos de evaluación.

MOMENTOS DE MEDIDA COMPARADOS (Media, D.E.)		t=; (g.l.); p (bilateral)
SAO PREVIO (3.9 - 3.7)	SAO 15 MINUTOS (4.8 - 3.9)	t= 2.27; (90 g.l.); p=0.025
SAO 15 MINUTOS (4.8 - 3.9)	SAO 30 MINUTOS (6.7 - 6.4)	t= 3.42; (90 g.l.); p=0.001
SAO 30 MINUTOS (6.7 - 6.4)	SAO 45 MINUTOS (7.8 - 6.7)	t= 3.27; (90 g.l.); p=0.002
SAO 45 MINUTOS (7.8 - 6.7)	SAO 60 MINUTOS (9 - 7.2)	t= 3.07; (90 g.l.); p=0.003
SAO 60 MINUTOS (9 - 7.2)	SAO 2 HORAS (7.4 - 7.2)	t= 1.16; (40 g.l.); p=0.253
SAO 2 HORAS (7.4 - 7.2)	SAO 12 HORAS (4.7 - 5.7)	t= 3.77; (40 g.l.); p=0.001
SAO 12 HORAS (4.7 - 5.7)	SAO PREVIO (3.9 - 3.7)	t= 1.18; (90 g.l.); p=0.242

Figura 1: puntuación del SAO en la muestra general



antes de la desintoxicación; y b) los pacientes sin estabilización previa.

Los resultados muestran que el grupo de pacientes no estabilizados con agonistas previamente a la desintoxicación alcanzó puntuaciones significativamente más altas en la escala SAO aplicada previamente al protocolo. Sin embargo, y contrariamente a lo pre-

visto, aunque las puntuaciones en la escala SAO siguen siendo más elevadas durante la desintoxicación, no se observan diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos.

Finalmente, con nuestro estudio intentábamos verificar si la tasa de retención alcanzada con este protocolo es superior a la al-



Tabla 4: Sintomatología de abstinencia y su asociación con la pauta de estabilización previa.

VARIABLE	ESTABILIZADOS (n = 59)	NO ESTABILIZADOS (n = 32)	RESULTADOS
SAO PREVIO	1,9	4,9	t = 4,59 ***
SAO 15'	3,9	5,3	t = 1,78 (n.s.)
SAO 30'	5,7	7,2	t = 1,13 (n.s.)
SAO 45'	7,3	8,1	t = 0,61 (n.s.)
SAO 60'	7,8	9,7	t = 1,17 (n.s.)
SAO 12 H.	3,4	5,4	t = 1,63 (n.s.)

*= p < 0.5; **= p < 0.01; ***= p < 0.001

Tabla 5: Comparación de las tasas de terminación y retención.

RETENCIÓN	ESPERADA		OBSERVADA	Prueba χ^2	
	C.A.V.	P.N.S.D.		Con C.A.V.	Con P.N.S.D.
FINALIZACIÓN	60%	69%	100%	χ^2 (1 g.l.)***	χ^2 (1 g.l.)***
A LAS 24 HORAS	60%	69%	85,6%	χ^2 (1 g.l.)***	χ^2 (1 g.l.)***

***= p < 0.001.

C.A.V.: Comunidad Autónoma Vasca

P.N.S.D.: Plan Nacional Sobre Drogas

canzada con los protocolos clásicos. La tabla 5 muestra una comparación entre la tasa de terminación observada en el ensayo clínico con lo esperado, según informes del propio Hospital (memoria 1991) y del conjunto de España (Plan Nacional Sobre Drogas, 1991). Asimismo se compara la retención observada a las 24 horas con la retención informada a la finalización de la desintoxicación, según las mencionadas referencias.

De los 91 pacientes, 81 fueron dados de alta a las 12 horas (89%) y al día siguiente acudieron a sus centros de referencia e ingresaron en sus respectivos programas de tra-

tamiento 77 pacientes (85.6% de la muestra). Diez pacientes (11% de la muestra) no recibieron el alta durante el mismo día por presentar diarreas (8 pacientes) o por somnolencia derivada de la toma de midazolam (3 pacientes). Todos los pacientes terminaron su cura de desintoxicación o lo que es lo mismo, la totalidad de los pacientes recibieron el alta médica, no habiendo ningún caso de alta voluntaria o alta por ruptura de contrato terapéutico.

Los resultados expuestos en la tabla 5 indican que la tasa de terminación de la cura de desintoxicación obtenida en nuestro es-



tudio es estadísticamente superior a la observada en los estudios previos en nuestro centro y en el informe del Plan Nacional Sobre Drogas. Asimismo, la tasa de retención a las 24 horas es también estadísticamente superior a la tasa de retención tras la finalización del programa de desintoxicación según los organismos mencionados anteriormente.

4. DISCUSIÓN

Las dosis de clonidina empleadas en nuestro estudio han sido inferiores a las empleadas en otros modelos de desintoxicación (Vining et al., 1988; Kleber et al., 1987; Charney et al., 1982). Sin embargo, y dado que los α -2 adrenérgicos pueden ser administrados nuevamente en intervalos de 4-6 horas, en algunos sujetos durante el estudio y actualmente como práctica habitual repetimos la administración de clonidina a las 4-5 horas y eventualmente en la hora previa al alta, lo que disminuye aún más el SAO y aumenta el *comfort* del paciente. No obstante, la dosis máxima administrada nunca supera los 1.2 gr/día, y es inferior a las dosis máximas informadas en los estudios mencionados anteriormente. El empleo de estas dosis evita los efectos secundarios y añade al mismo tiempo seguridad al tratamiento, evitando monitorizaciones tan intensas como las observadas en otros modelos. El empleo de clonidina como pretratamiento, según lo señalado por algunos autores (O'Connor et al., 1992; Vining et al., 1988) parece contribuir a la disminución de la intensidad del SAO. En nuestro estudio no se produjeron descensos de tensión diastólica por debajo de 50mm. Hg., ni del ritmo cardíaco por debajo de 60 pulsaciones por minuto, por lo que no fue necesario aplicar analépticos vasculares.

La asociación clonidina-naltrexona parece acelerar el curso del SAO sin aumentar su intensidad, de acuerdo a lo señalado por otros autores (Charney et al., 1982, 1986). Las dosis de naloxona empleadas en nuestro estudio son 10 veces menores que las empleadas por otros autores, lo que ha permitido una monitorización diferente de los pacientes. El empleo de altas dosis de naloxona parece que pudiera generar importantes complicaciones médicas (San et al., 1995) y es inusual en nuestra práctica. El empleo de altas dosis iniciales de naltrexona, reforzada posteriormente con naloxona contribuye a la ocupación total y mantenida de los receptores opiáceos. Además, no se producen síndromes de abstinencia repetidos ya que no se repite continuamente la administración de pequeñas dosis de naltrexona y ello reduce las necesidades de clonidina. La naloxona administrada tras la naltrexona ejerce una acción reforzadora de la antagonización, acortando aún más la abstinencia y permitiendo un paso rápido a los programas de antagonistas. Todo ello viene a indicar que es más fácil controlar un SAO acortado en el tiempo y de mediana intensidad que otro que se prolongue más tiempo.

Utilizamos midazolam por v.o. para sedar a los pacientes, con dosis muy inferiores a otros estudios. La saturación de oxígeno descendió en 8 casos y cuando así ocurrió no bajó de 90. En estos casos se empleó mascarilla de oxígeno (6 litros al 30%), lo que normalizó la saturación, sin que fuera necesario en ningún caso administrar flumazenil como antagonista del midazolam. Nuestros resultados, en coincidencia con otros estudios (Ahmed y Khan, 1995; D'Honneur et al., 1994; Kikuchi et al., 1994; Litman et al., 1996) sugie-



ren que el midazolam oral a las dosis manejadas alcanza capacidad sedativa y con buen perfil de seguridad que no precisa de mayor cobertura que la señalada anteriormente.

El empleo de ondasetron se justifica por su utilidad para el control de vómitos durante el periodo inmediato a la precipitación del SAO, además de su acción ansiolítica y su posible acción directa sobre algunos de los síntomas de abstinencia inducidos por naloxona (Higgins et al., 1991). La capacidad antiemética del producto a las dosis aplicadas no ha sido concluyente, y en algunos casos se aplicó metoclopramida i.m. Actualmente en nuestro protocolo se administra de forma sistemática este último producto en detrimento del ondansetrón. La utilización de metoclopramida de forma previa a la antagonización y la administración posterior ha contribuido al mejor control de los síntomas digestivos. No se han presentado vómitos en la fase de mayor sedación del paciente y por tanto el riesgo de complicaciones de aspiración y respiratorias.

No se han presentado complicaciones importantes físicas ni psicológicas durante el tratamiento. Las constantes biológicas registradas (frecuencia respiratoria, pulso, tensión arterial y saturación de oxígeno) no se alteraron, lo que facilita el control médico. Un paciente presentó hipertensión que fue tratada sin problemas con nifedipina y captopril. Los casos de dolores a nivel epigástrico se trataron con ranitidina v.o. 20-40 mg. Los casos de diarreas y dolores en abdomen por espasmos y trastornos del peristaltismo intestinal remitieron con la administración de butilbromuro de hioscina i.m. (60-80 mg.). Un caso de cefalea fue tratado con paracetamol. En resumen, las complicaciones que se pre-

sentaron fueron leves, fáciles de abordar y resolver en un hospital general y afectaron más al *comfort* de la estancia del paciente que a su salud en sentido estricto. Sin embargo, debido a la posibilidad de síntomas residuales digestivos y en algún caso de sedación mantenida, se considera que prolongar hasta 24 horas la estancia hospitalaria añade *comfort* al paciente por mejor control de su sintomatología residual.

El SAO ha presentado una intensidad relativamente baja, alcanzando su máxima intensidad a los 60 minutos, el paciente ha estado sedado durante el mismo y en la mayoría de los casos no ha sido muy consciente de su sintomatología. Las comparaciones intrasujeto expuestas en la tabla 3 muestran como a los 15 minutos ya aumenta significativamente y de manera ininterrumpida hasta los 60 minutos, y cómo a partir de este punto disminuye significativamente hasta alcanzar valores finales semejantes al punto de partida asintomático.

Una de las hipótesis del estudio es que la estabilización previa del paciente con agonistas opiáceos a dosis constantes permitirá mayor calidad del protocolo por un mejor ajuste de la dosis de agonistas y antagonistas. Si bien el grupo sin estabilización previa mostró mayores niveles de sintomatología de abstinencia previa a la desintoxicación, ello resulta obvio y no apoya la hipótesis formulada. Aunque los niveles del SAO siempre fueron superiores en el grupo sin estabilización previa, las diferencias no fueron estadísticamente significativas. Ello puede deberse a varios factores independientes de la estabilización previa: el tamaño de la muestra, la elevada variabilidad observada en la variable dependiente y el efecto potencial de otras variables como la dosis de heroína habitual-



mente consumida y la vía de administración utilizada, que sí han mostrado asociación con la intensidad del SAO. La referida hipótesis no es descartada definitivamente y será contrastada utilizando un diseño más adecuado.

La tercera hipótesis se refería a las tasas de terminación de la desintoxicación y retención posterior en tratamiento. La tabla 5 muestra como la tasa de finalización de la cura de desintoxicación observada (100%) es muy superior a la alcanzada en otros estudios, así como el porcentaje de pacientes que, tras finalizar la desintoxicación, se integran en programas de tratamiento y deshabitación. En nuestro país existen problemas estructurales para efectuar desintoxicaciones, listas de espera largas para ingresar en un hospital para desintoxicación, tasas elevadas de abandonos durante la misma y estancias medias elevadas en los hospitales para efectuar estos tratamientos (9-12 días). Por tanto, el procedimiento aplicado supone una mejora en la eficiencia en la gestión de recursos. El procedimiento empleado tiene la ventaja de que en sistemas sanitarios integrados no se desvincula al paciente del equipo asistencial responsable de su tratamiento a corto y largo plazo. Durante la recepción de pacientes y en la derivación posterior al tratamiento existen muy pocas "fugas" y abandonos (11 sujetos sobre 91 no acudieron a las 24 horas al centro de referencia para iniciar el tratamiento de deshabitación con naltrexona), permitiendo que los pacientes sigan vinculados a las redes asistenciales y favoreciendo los programas de reducción de daños y la transición a programas de tratamiento.

El estudio presenta limitaciones metodológicas importantes: no ha sido posible el uso de un grupo control, la utilización de placebo

o la comparación con una pauta de desintoxicación similar en cuanto a duración. Sin embargo, los resultados obtenidos sugieren que el modelo presentado parece eficaz y eficiente. La desintoxicación ultracorta de opiáceos con utilización de psicótrópos por vía oral mantiene el carácter de reducción del periodo del SAO (síndrome de abstinencia a opiáceos) de igual forma que otros protocolos farmacológicos hasta ahora desarrollados. Se han controlado mejor síntomas digestivos y se preconiza una hospitalización de 24 horas para mayor *confort* del paciente. Si bien el diseño aplicado no ha permitido demostrar la utilidad de la estabilización previa de los pacientes con agonistas opiáceos, se ha demostrado que las tasas de finalización y de retención en los tratamientos posteriores son superiores a las alcanzadas con los protocolos clásicos.

BIBLIOGRAFÍA

- Ahmed, N. Khan, F.A. (1995), Evaluation of oral midazolam as pre-medication in day care surgery in adult Pakistani patients. *J Pak. Med. Assoc.*, 45: 239-241.
- Charney, D.S.; Riordan, C.E.; Kleber, H.D.; Murburg, M.; Braverman, P.; Stenberg, D.E.; Heninger, G.R.; Redmond, D.E.; (1982). Clonidine and naltrexone: a safe, effective and rapid treatment of abrupt withdrawal from methadone therapy. *Arch. Gen. Psychiatry*, 39: 1327-1332.
- Charney, D.S.; Heninger, G.R.; Kleber, H.D.; (1986). The combined use of clonidine and naltrexone as a safe, rapid and effective treatment of abrupt withdrawal from methadone. *Am. J. Psychiatry*, 143: 831-837.
- D'Honneur, G.; Rimaniol, J.M.; el Sayed, A.; Lambert, Y.; Duvaldestin, P.; (1994). Midazolam/



propofol but no propofol alone reversibility depress the swallowing reflex. *Acta Anaesthesiol. Scan.*, 38: 244-247.

García Sevilla, J. A.; Ugedo, L.; Ulibarri, I.; Elizagárate, E.; Gutiérrez, M.; (1984). Heroin addicts have increased platelet alpha 2-adrenoceptor densities which correlate with the severity of the abstinence syndrome. *Eur. J Pharmacol.*, 100: 131-132.

García Sevilla, J.A.; Ugedo, L., Ulibarri, I.; Gutiérrez, M.; (1985). Platelet alpha 2-adrenoceptors in heroin addicts during withdrawal and after treatment with clonidine. *Eur. J. Pharmacol.*, 114: 365-374.

García Sevilla, J.A.; Ugedo, L., Ulibarri, I.; Gutiérrez, M.; (1986). Heroin increases the density and sensitivity of platelet alpha 2-adrenoceptors in human addicts. *Psychopharmacology*, 88: 489-492.

García Sevilla, J.A.; Ugedo, L.; Ulibarri, I.; Gutiérrez, M.; (1987). Alpha 2-adrenoceptor mediated inhibition of platelet adenylate cyclase activity in heroin addicts in abstinence. *Psychopharmacology*, 92: 320-323.

Gold, M.S.; Redmond, D.E.; Kleber, H.D.; (1978). Clonidine in opiate withdrawal. *Lancet*, i, 929-930.

Gutiérrez, M.; Ballesteros, J.; Figuerido, J. L.; Elizagárate, E.; (1995). Las desintoxicaciones ultracortas con antagonistas opiáceos. En: Casas, M.; Gutiérrez, M.; San, L.; (Ed.) *Avances en drogodependencias, tratamiento farmacológico*. Barcelona. Ediciones en Neurociencias. 93-107.

Higgins, G.A.; Nguyen, P.; Joharchi, N.; Sellers, E.M.; (1991). Effects of 5-HT-3 receptor antagonists on behavioural measures of naloxone-precipitated opioid withdrawal. *Psychopharmacology*, 105: 322-328.

Kikuchi, K.; Konishi, A.; Watanabe, Y.; (1994). Efficacy of oral midazolam as premedication in adult. *Masui*, 43:1824-1827.

Kleber, H.D.; Riordan, C.E.; Rounsaville, B.J.; Kosten, T.R.; Charney, D.; Gaspari, J.; Hogan, J.O.;

O'Connor, C.; (1985). Clonidine in outpatient detoxification from methadone maintenance. *Arch. Gen. Psychiat.*, 42: 391-394.

Kleber, H.D.; Topazian, M.; Gastari, J.; Riordan, C.E.; Kosten, T.R.; (1987). Clonidine and naltrexone in outpatient treatment of opiate withdrawal. *Am. J Drug Alcohol Abuse*, 13: 1-18.

Litman, R.S.; Berkowitz, R.J.; Ward, D.S.; (1996). Levels of consciousness and ventilatory parameters in young children during sedation with oral midazolam and nitrous oxide. *Arch. Pediatr. Adolesc. Med.*, 150: 671-675.

Loimer, N.; Schmid, R.; Lenca, K.; Ladimer, K.; (1990). Acute blocking of naloxone precipitated opiate withdrawal symptoms by methohexitone. *Br. J Psychiatry*, 157: 748-752.

Loimer, N.; Lenz, K.; Schmid, R.; Presslich, O.; (1991). Technique for greatly shortening the transition from methadone to naltrexone maintenance of patients addicted to opiates. *Am. J Psychiatry*, 148: 933-935.

Loimer, N.; Hofmann, P.; Chaudhry, H.; (1993). Ultrashort Non-invasive Opiate Detoxification. *Am. J. Psychiatry*, 150: 839.

O'Connor, P.G.; Waugh, M.E.; Schottenfeld, R.S.; (1992). Ambulatory opiate detoxification and primary care: a role for the primary care physician. *J. Gen. Inter. Med.*, 7: 532-534.

Plan Nacional Sobre Drogas. (1991) Memoria Anual. Plan Nacional Sobre Drogas, Madrid.

Plan Nacional Sobre Drogas. (1996). Sistema Estatal de Intervención sobre Toxicomanías. Año 1994. Plan Nacional sobre Drogas, Madrid.

San, L.; Torrens, M.; Tato, J.; Castillo, C.; (1995). Nuevos tratamientos de desintoxicación en la dependencia de opiáceos. *Psiquiatría Biológica*, 2: 119-124.

Vining, E.; Kosten, T. R.; Kleber, H. D.; (1988). Clinical utility of rapid clonidine-naltrexone detoxification for opioid abusers. *Br. J Addict.*, 83: 567-575.