

Un protocolo de desintoxicación ultracorta de opiáceos en medio hospitalario: evolución hacia una mayor seguridad y confort para el paciente.

Olcina Rodríguez, J.; Miñana Lorente, J.*; Martín Ruiz, J.L.*; Salort Ronda, J.; Soler Company, E.**

Unidad Hospitalaria de Adicciones (UHA). Centro Médico Gandía (Valencia).

*Especialista en Medicina Intensiva.

** Consultor UHA. Profesor Asociado del Departamento de Farmacología. Universidad de Valencia.

Resumen

En el presente trabajo comunicamos nuestra experiencia en la desintoxicación ultracorta de opiáceos (DUO) en medio hospitalario. Partimos del protocolo publicado por Seoane y cols. (1997) consistente en sedación con propofol y midazolam seguido de inducción del síndrome de abstinencia a opiáceos (SAO) con naloxona intravenosa i.v. y naltrexona por sonda nasogastrica, clonidina subcutánea s.c. para tratar el SAO, y como tratamiento sintomático metoclopramida i.v. para los vómitos, atropina para la diarrea y ranitidina para la hipersecreción gástrica. Fruto de nuestra experiencia hemos modificado algunos aspectos del mismo: sustituimos la metoclopramida por ondansetron i.v., añadimos a la ranitidina el octeotrido, y observamos que no hay diferencias clínicas apreciables en cuanto a intensidad y duración del SAO al inducirlo sólo con naltrexona. Al obviar la administración de naloxona, la dosis de naltrexona administrada es deliberadamente alta hasta 100 mg. en las primeras 6 horas de tratamiento para conseguir una completa y mantenida saturación de todos los receptores opiáceos, observando que la clonidina no es necesaria más allá de las primeras 8 horas. Pensamos que el descenso del *pool* de calcio pericelular podría ser causa de algunos síntomas residuales de SAO por lo que añadimos calcioterapia parenteral en los pacientes con hipocalcemia previa o cifras en el límite inferior de normocalcémica. Con todo ello intentamos avanzar en el diseño de un protocolo más seguro y confortable para los pacientes.

Palabras Clave

desintoxicaciones ultracortas de opiáceos; heroína; opiáceos; síndrome de abstinencia a opiáceos.

Correspondencia a:

José Olcina Rodríguez • Unidad de adicciones. Centro Médico Gandía. • C/ Daimuz s/n. • 46700 GANDIA, Valencia. (España) • Tels.: 962874740 - 962874741 • Fax: 962950215



Summary

In the following work we expose our experience regarding an ultra-short opiate detoxification (DUO) by means of hospitalization. Starting from a treatment published by Seoane et al. consisting of sedation with propofol and midazolam followed by the inducement of opiate withdrawal symptoms (SAO) with intravenous naloxone and naltrexone by a nasogastric catheter, subcutaneous clonidine to treat SAO and symptomatic treatment with intravenous metoclopramide to control vomiting, atropine to avoid diarrhea and ranitidine to control gastric hypersecretion. As result of this experience, we have modify a few aspects: we have replace metoclopramide by intravenous ondasetron, we have add octeotride to ranitidine, we observe that there are no significant differences concerning SAO intensity and length of time on inducing SAO by naltrexone alone. On obviating naloxone administration, naltrexone dose is increased (to 100 mg.) for the first 6 hours of treatment to reach a complete and maintained saturation of opiate receptors, observing that clonidine is not necessary after the initial 8 hours. We think that the fall of pool in pericellular calcium could cause residual symptoms to SAO from what we add parenteral calciotherapy for those patients having previous hypocalcemia or having lower levels or normocalcemia. We intend to develop a safer and more comfortable method for patients.

Key Words

opiate withdrawal detoxification; heroin; opiate; opiate withdrawal symptoms.

Résumé

Dans ce travail nous vous exposons notre expérience dans la désintoxication ultracourte d'opiacés (DUO) à l'hôpital. Nous prenons comme base la méthode utilisée par Seoane et al. qui fait une sédation avec propofol et midazolam suivie de l'induction du syndrome d'abstinence aux opiacés (SAO) avec la naloxone intraveineuse et la naltrexone par sonde nasogastrique, la clonidine sous-cutanée pour le SAO, et pour le traitement symptomatique la metoclopramide intraveineuse pour les vomissements, l'atropine pour la diarrhée et la ranitidine pour l'hypersécrétion gastrique. Conseillés par l'expérience nous avons modifié quelques aspects: nous avons remplacé la metoclopramide par l'ondasetron intraveineuse, nous avons ajouté de l'octéotride à la ranitidine, et nous observons d'importantes différences cliniques en ce qui concerne l'intensité et la durée du SAO quant nous avons induit le SAO seulement avec la naltrexone. En palliant l'administration de naloxone, la dose de naltrexone est plus élevée (100 mg.) lors des premières 6 heures de traitement, observant que la clonidine n'est pas nécessaire au delà des 8 heures. Nous pensons que la diminution du pool de calcium péricellulaire pourrait être la cause de certains symptômes résiduels du SAO et nous ajoutons la calciothérapie chez les patients ayant une hypocalcémie préalable ou des taux inférieurs de normocalcémie. Nous essayons ici de progresser dans une méthode plus sûre et comode pour les patients.

Mots clé

désintoxication ultracourte d'opiacés; héroïne; opiacés; syndrome d'abstinence aux opiacés.



I. INTRODUCCIÓN

Las desintoxicaciones rápidas de opiáceos se inician con la introducción de los fármacos antagonistas opiáceos en el tratamiento del síndrome de abstinencia a opioides (SAO), reduciendo la duración del mismo. Blanchly en 1976 observa por primera vez que la administración endovenosa (ev.) de naloxona precipitaba e incrementaba la sintomatología de abstinencia, a la vez que era capaz de reducir la duración del SAO. Pero es Charney en 1982 quien propone por primera vez el uso combinado de clonidina y naltrexona en medio hospitalario como un método seguro, eficaz y rápido de desintoxicación de pacientes incluidos en programa de mantenimiento con metadona (PMM).

Las desintoxicaciones rápidas pueden cambiar el abanico de la oferta terapéutica para facilitar la superación del SAO. El presente trabajo pretende describir nuestra experiencia y nuestro protocolo actual en este novedoso método de desintoxicaciones ultracortas de opiáceos (DUO), basándonos en las descripciones de otros trabajos publicados y en nuestras aportaciones al método, fruto de la propia experiencia.

2. EL CONCEPTO DE DESINTOXICACIÓN

Antes de iniciar nuestra exposición consideramos relevante puntualizar nuestro objetivo de desintoxicación.

El diccionario *Larousse* de la lengua española define desintoxicar como el acto de "combatir la intoxicación o sus efectos". De aquí se puede deducir que conseguiríamos la

desintoxicación al desaparecer los efectos del tóxico.

Al revisar las bases neurofisiológicas de la dependencia a la heroína (Olcina et al., 1996a) observamos que, añadido al tradicional efecto de neuroadaptación generador de tolerancia y del síndrome de abstinencia, hay un efecto imborrable sobre el sistema de recompensa cerebral que imprimen todas las conductas adictivas que, mediatizado por el sistema de neurotransmisión dopaminérgico (Casas y Prat, 1993), sería el causante de episodios de *craving* ante la reexposición a ciertos estímulos que el paciente relaciona con el consumo, con el consecuente deseo de búsqueda de droga, que implicaría el riesgo de recaída. Este sería un efecto neurofisiológico directamente causado por el tóxico-droga, generador de la dependencia psicológica, que no podemos desintoxicar y requiere otro tipo de abordajes terapéuticos.

También existiría una toxicidad orgánica directamente relacionada con la heroína o con las vías de consumo, que no serían el objeto de la desintoxicación que nos ocupa en este trabajo. Nuestro objetivo es eliminar el agonista opiáceo de los receptores opioides y restablecer la normofuncionalidad en la fisiología neuronal, consiguiendo que no haya neuronas deprimidas por la acción del opioide, ni excitadas por la supresión del mismo. No consideramos relevante, para conseguir la desintoxicación, que desaparezcan los niveles de opiáceos en sangre ni en orina, siempre y cuando el paciente no presente sintomatología de abstinencia opioide.

Es sabido que el síndrome de abstinencia es la manifestación de la hiperexcitabilidad neuronal generada por la supresión del "freno opioide", que deja al descubierto una



maquinaria celular, con una capacidad de respuesta mucho mayor que en condiciones normales (Ramos Atance, 1993), fenómeno debido a la neuroadaptación que consigue, durante el consumo crónico, mantener la fisiología neuronal "a pesar del freno opiáceo". Este efecto de neuroadaptación al opiáceo es el que pretendemos combatir con la desintoxicación hasta conseguir la total desadaptación del aparato neuronal.

Por tanto, conseguiremos la desintoxicación cuando todas las neuronas estén libres del opiáceo y no presenten manifestaciones de hiperexcitabilidad. Y el único método para constatar la consecución de nuestro objetivo es la ausencia de manifestaciones de abstinencia tras la administración de naltrexona. Esto debe conseguirse durante la estancia hospitalaria del paciente.

3. EL PROTOCOLO INICIAL

No es hasta 1989 y 1990 cuando Loimer publica los primeros trabajos en los que se describe la técnica rápida de desintoxicación en medio hospitalario con naloxona, y en 1993 con naloxona y naltrexona.

Las primeras referencias en nuestro país las hacen Legarda y Gossop en 1994 describiendo un protocolo en medio hospitalario; Gutiérrez et al. también en 1994 en hospital de día, acortando la estancia a 12 horas. Posteriormente, Carreño et al. en 1996 describen las desintoxicaciones en medio ambulatorio (Olcina et al., 1997a).

Nuestra experiencia comienza en medio hospitalario aplicando los protocolos descritos para medio ambulatorio y hospital de día, ambos por vía oral. Tras las primeras siete

desintoxicaciones que transcurrieron sin problemas, se presentó un cuadro de depresión respiratoria (Olcina et al., 1996b) que, si bien, respondió al tratamiento con flumazenil, nos hizo considerar que, para mayor seguridad, las futuras desintoxicaciones debíamos realizarlas en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

3.1. SEDACIÓN VERSUS ANESTESIA

La principal objeción hecha al uso de la sedación implica al riesgo de obstrucción de la vía aérea y depresión respiratoria por el uso de fármacos sedantes que como efectos no deseables causan relajación y depresión respiratoria. La intubación traqueal y ventilación mecánica instauradas desde el inicio del procedimiento no tiene actualmente ningún problema técnico ni contraindicación aparente, sin embargo es un tema no exento de controversia.

Si los primeros trabajos publicados de Loimer, Brewer y otros (Brewer 1997) utilizaron la intubación y ventilación mecánica, otras publicaciones posteriores describen un importante número de pacientes tratados con sedación profunda y baja incidencia de complicaciones pese a no utilizar intubación preventiva (Legarda y Gossop, 1994; Seoane et al., 1997; Felices, 1997a, 1997b). El nivel de sedación requerido para estas últimas pautas debe ser el necesario para mantener una puntuación de Glasgow 8 a 9, o para que el paciente no despierte fácilmente con estímulos verbales o dolorosos, y debe permitir una ventilación espontánea suficiente, así como preservar los reflejos de protección de la vía aérea.



Una vez valoradas las opciones de anestesia o sedación, optamos por el protocolo de Seoane et al., (1997) con sedación y una estancia hospitalaria de 48 horas (tabla 1).

4. INDICACIONES Y CONTRAINDICACIONES

4.1. INDICACIONES

Ante la incorporación de una nueva técnica médica de estas características pueden observarse dos posicionamientos al referirse a sus indicaciones: el que defiende que la sólo demanda por parte del paciente es sufi-

ciente para aplicar la técnica, siempre que no existan contraindicaciones médicas al método; y el de *mantenerse* a la espera de una valoración científica, suficientemente contrastada de los resultados, para valorar correctamente sus indicaciones.

El punto de partida de este método de desintoxicación se cimenta en la experiencia clínica y en las carencias que el abordaje terapéutico de la adicción a opiáceos presenta en la actualidad. Hemos de referir, al respecto, algunas consideraciones: los Planes de Mantenimiento con Metadona (PMM) introducidos por Dole y Nysvander en 1965, son entendidos actualmente como objetivo intermedio entre el consumo activo y la desin-

Tabla 1. Protocolo de desintoxicación (Seoane et al. 1997).

UCI
1-Abstinencia de opiáceos y ayuno de 12 hrs antes
2-Monitorización de ECG, TA, Pulsioximetría
3-Canalización de vía venosa
4-Administración sc de 0.15 mg de clonidina y 0.5 mg de Atropina.
5-Administración ev de 10 mg de metoclopramida y 50 mg de Ranitidina
6-Sedación del paciente con la administración de bolos ev de midazolam y propofol hasta el nivel requerido (Ramsay 4 a 5)
7-Sugestión física y colocación de sondas nasogástrica y vesical si no se ha realizado antes con la colaboración del paciente
8-Administración de 0.08 mg/kg. de naloxona ev en 10 a 15 minutos
9-Administración por SNG de 50 mg de Naltrexona con un antiácido, manteniendo pinzada la SNG durante 2 hrs para asegurar su absorción.
10-Continuidad de la sedación mediante la perfusión simultánea de midazolam (0.1 mg/kg./min.) Y de propofol (3 mg/kg./min.) asegurando el nivel de sedación, durante 6 a 8 hrs.
11-Administración sc repetida cada 4 hrs de 0.5 mg. de Atropina y 0.150 mg de clonidina
12-Administración ev repetida cada 6 hrs de 10 mg de metoclopramida y 50 mg de Ranitidina.
PLANTA
- Cada 6 horas: 10 mg. de metoclopramida ev., clonidina 1 amp. sc., atropina ½ amp. sc.
- Cada 12 horas: 50 mg. de ranitidina ev.
- Cada 24 horas: 50 mg. de naltrexona vo.
- Tratamiento sintomático.



toxicación. Durante la aplicación de los mismos se mantiene el riesgo de policonsumos asociados, de prácticas que implican posibilidad de contagios, de contactos frecuentes con otros usuarios de metadona que pueden aportar estímulos negativos al paciente, etc. Con los PMM disminuyen ciertos riesgos (Olcina et al., 1996c), sin embargo algunos pacientes, lejos de normalizar su vida y ser incluidos en programas de alta exigencia para luego ser desintoxicados, se autoincluyen en los de baja exigencia terapéutica, viendo dificultados logros, mas allá de la retención del paciente en el programa. Las desintoxicaciones hospitalarias de metadona pueden presentar cuadros largos de abstinencia de unos 21 días (Gutiérrez et al., 1995), tiempo del que algunos pacientes integrados en el mundo laboral no pueden disponer. Hay pacientes que no aceptan ser incluidos en PMM, aunque esté indicado tras haber fracasado en varios intentos de desintoxicación ambulatoria. También nos encontramos con casos cuyo síndrome de privación es severo, subjetiva u objetivamente, y no son capaces de superarlo con los métodos convencionales ambulatorios u hospitalarios. No es raro encontrarlos con pacientes que, aun habiendo superado el síndrome de abstinencia, no consiguen iniciar tratamiento con naltrexona. Y no hay que perder de vista que algunos

pacientes abandonan unilateralmente el contacto con el centro de tratamiento cuando, por falta de alternativas, se les impone "rígidamente" reiniciar unos protocolos que han supuesto fracasos repetitivos.

Ante estas y otras posibles consideraciones, nuestro principio de partida en la recomendación de la DUO se limita a (tabla 2): pacientes con antecedentes de múltiples fracasos en tratamientos de desintoxicación convencionales, que no han llegado a tomar la naltrexona, cuando éste era el propósito inicial; y pacientes incluidos en PMM que no son capaces de desintoxicarse de la misma y llegar a tomar antagonistas opioides.

4.2. CONTRAINDICACIONES

Siguiendo las recomendaciones propuestas por Seoane et al., 1997, las contraindicaciones que consideramos al inicio de nuestras valoraciones son (Tabla 3): psicosis aguda o crónica, embarazo, broncoespasmo que no responde a la administración de beta-2-agonistas inhalados, patología infecciosa aguda, etilismo crónico con consumos diarios que superan los 100 gramos de alcohol, caquexia o enfermedad terminal, hepatopatía crónica con elevación de las transaminasas por encima de 250 mU/ml y anemia severa.

La dosis elevada de opiáceo consumida no es una contraindicación, siempre que se tra-

Tabla 2. Indicaciones DUO.

- Pacientes con antecedentes de múltiples fracasos en tratamientos de desintoxicación convencionales, que no han llegado a tomar la naltrexona, cuando éste era el propósito inicial.
- Pacientes incluidos en Programa de Mantenimiento con Metadona que no son capaces de desintoxicarse de la misma y llegar a tomar antagonistas opioides.



Tabla 3. Contraindicaciones DUO.

- Psicosis aguda o crónica.
- Embarazo.
- Broncoespasmo que no responde a la administración de beta-2-agonistas inhalados.
- Patología Infecciosa aguda.
- Etilismo crónico con consumos diarios que superan los 100 g de alcohol.
- Caquexia o enfermedad terminal.
- Hepatopatía crónica con elevación de las transaminasas por encima de 250 mU/ml.
- Anemia severa.

te de heroína o metadona, pues no tenemos experiencia con otros perfiles de acción opioide. Hasta la actualidad hemos desintoxicado, como dosis más altas, un caso de 110 mg. de metadona en PMM de varios años de duración, y otro de más de dos gramos de heroína diaria.

El consumo de benzodiazepinas (BZD) asociado no presenta, en principio, dificultad añadida en la DUO, pues durante la misma se utiliza midazolam y posteriormente puede seguir pautándose BZD.

El consumo de cannabis y cocaína tampoco parecen dificultar el proceso de la DUO: tienen otro mecanismo de acción a nivel de los receptores cerebrales (Ramos Atance 1993), no presentan sintomatología física relevante en sus cuadros por privación (Olcina et al., 1996d), y hasta la fecha no hemos observado reacciones adversas atribuibles directamente a ellas, a pesar de que el consumo de ambas suele ser frecuente en los adictos a opiáceos.

Cuando el consumo asociado de alcohol es bajo no implica riesgo de desencadenar cuadro de privación etílica grave, por lo que no dificulta la aplicación de la DUO. Los cuadros leves responden bien a las BZD.

No obstante se recomienda a los pacientes durante la etapa de estabilización, previa

al ingreso, la reducción al máximo de todas las sustancias psicoactivas asociadas al opioide.

5. EL TRATAMIENTO PREVIO

5.1. PROGRAMACIÓN DEL SEGUIMIENTO TRAS EL ALTA HOSPITALARIA

Es necesario una buena programación para la etapa posterior a la desintoxicación, en la que se debe contemplar, al menos, la toma de naltrexona durante varios meses para mantener la abstinencia y propiciar la integración en la vida "sin drogas", así como el apoyo psicoterapéutico.

Consideramos, al igual que otros autores (Solé Puig, 1989) que está indicado el tratamiento de desintoxicación una y otra vez, para posibilitar ulteriores terapias, favorecer la relación terapeuta-paciente y lograr abstinencias, aunque sean muy breves; y sobre todo, por las razones humanitarias que siempre acabamos encontrando en el núcleo de la asistencia al drogodependiente. Pero este planteamiento no excluye que se oferten otros métodos alternativos ante un paciente sin motivación aparente, reservando el método DUO para cuando la misma esté consolidada y la programación del futuro diseña-



da. La simbología de una sedación, con sus riesgos, dota a esta técnica médica de la connotación de "punto de referencia" para iniciar el cambio.

5.2. ESTABILIZACIÓN CON METADONA

Consideramos que la inmediatez con la que los pacientes solicitan el ingreso no tiene que condicionar su programación *per se*, aunque haya que atender en su valoración algunos aspectos como las "exigencias laborales" (aprovechar épocas de vacaciones), apoyo familiar, etc. que eviten el riesgo de perder factores de integración familiar, laboral y social.

Asimismo tampoco somos partidarios de diferir mucho tiempo el ingreso, más allá de las posibilidades de la programación del mismo (realización de estudio pre-intervención y su valoración), o de la necesidad de estructurar el programa a seguir tras el alta.

El tiempo habitual de espera no debería superar los 21 días, tiempo legalmente establecido para la prescripción de un agonista opiáceo a pacientes dependientes de los mismos sin estar incluidos en programa de mantenimiento (Real Decreto 75/1990).

Nuestro agonista opiáceo de elección para la estabilización del paciente es la metadona. Si bien algunos reconocen, al ingreso, haber mantenido consumos puntuales de heroína asociados a la metadona durante la fase de estabilización, la mayor parte de nuestros pacientes han tenido suficiente con la dosis prescrita. Hemos tenido algunos casos que no han querido someterse al tratamiento de estabilización previo y han mantenido el consumo de heroína hasta 12 horas antes de la DUO.

La dosis de equivalencia que utilizamos se valora de forma personalizada con la intención de mantener el *comfort* del paciente en su preparación al cambio y evitar consumos asociados innecesarios. No hay que olvidar que la metadona carece de *high* y con un cálculo de dosis adecuado no contribuimos al refuerzo positivo del consumo, sino a garantizamos la atenuación de todas las manifestaciones de abstinencia y evitar así el refuerzo negativo que induciría al *craving* y al incremento de consumos asociados de heroína (Olcina et al., 1996c).

6. EL PROTOCOLO

6.1. LA SEDACIÓN

Hay descritos protocolos que utilizan la vía oral (Gutiérrez, 1994; Gutiérrez et al., 1995, 1996; Carreño et al., 1996) y autores que valoran como un inconveniente el uso de la vía endovenosa (San et al., 1995a) frente a la vía oral (v.o.) en estas desintoxicaciones, probablemente dotándola de connotaciones toxicofílicas. Nuestra percepción de seguridad y rapidez en el manejo del paciente aconseja la vía endovenosa; al margen de la argumentación sobre los cambios de vía de consumo de la heroína que, desde la aparición de la infección por el virus de inmunodeficiencia humana, han hecho que la mayor parte de nuestros pacientes sean adictos por vía inhalada, perdiendo relevancia la vía endovenosa en su aspecto indetentativo de vía de abuso.

El protocolo descrito por Seoane et al., 1997, utiliza propofol y midazolam, y nuestra experiencia confirma que las dosis requeri-



das de fármacos sedantes están en el rango alto de las recomendadas como promedio para sedación quirúrgica o en ventilación mecánica en cuidados intensivos, (Hospital de Txagorritxu, 1996) pese a ello no hemos tenido ningún caso de depresión respiratoria por sobredosificación. Su corta vida media y regulación constante de acuerdo con el nivel de sedación alcanzado en cada momento pueden explicar la ausencia de esta complicación. Observamos que durante las primeras horas se requieren dosis mayores de sedantes para contrarrestar la intensa sintomatología provocada tras la administración de antagonistas, naloxona y naltreoxona; después, la intensidad del SAO es menor y debe regularse, disminuyendo la dosis administrada de sedantes, ya que mantener las mismas dosis podría favorecer la depresión respiratoria y el acúmulo de secreciones causando insuficiencia respiratoria. Por otra parte, con la utilización conjunta de ambos fármacos se pretende conseguir una acción sinérgica que nos produzca el nivel de sedación deseado, pero con dosis inferiores a las necesarias para cada uno de los fármacos por separado y consiguientemente reducir la probabilidad de aparición de efectos adversos.

6.2. LA HIPOVENTILACIÓN Y LA HIPOXIA

La hipoxia es el efecto no deseado que puede darse con mayor frecuencia, pero en su producción hay que tener en cuenta otras causas además de la depresión respiratoria por sedación. La obstrucción parcial de la glotis causada por la relajación muscular, la retención de secreciones bronquiales y la taquipnea que se produce en el SAO, hace

que con frecuencia se produzca una disminución de la saturación arterial de oxígeno al final del procedimiento. La hipoxemia puede ser tan importante como para producir bradicardia y una situación de riesgo vital. San et al., describen en 1995 un caso de hipoxemia con bradicardia en un paciente de 38 años que se resolvió con intubación traqueal, administración de oxígeno 100% y aplicación de presión positiva espiratoria (PEEP), y sugiere como causa de esta grave complicación una alteración de la permeabilidad capilar causada por la administración de naloxona, pese a la falta de hallazgos radiológicos compatibles con edema pulmonar (San et al., 1995b). Dos de nuestros pacientes que presentaron un cuadro similar al descrito por San con hipoxemia y auscultación pulmonar compatible con edema agudo de pulmón, requirieron intubación y ventilación asistida con alta concentración de oxígeno, faltando, al igual que en el caso descrito por San, la presencia de infiltrados alveolares en las radiografías del tórax realizadas inmediatamente después de la intubación y al finalizar la sedación. No podemos descartar la implicación de la naloxona en la etiología de esta grave complicación descrita anteriormente en la literatura (Johnson et al., 1995; Ward 1996,) y aunque su incidencia es escasa, su gravedad suficiente para cuestionar su uso. En nuestro protocolo nos propusimos valorar su eliminación del mismo.

6.3. LA ASPIRACIÓN BRONCOPULMONAR

Seguida o no de infección pulmonar, la aspiración bronquial es otro de los riesgos de mayor gravedad en el procedimiento utilizado. Se ve favorecida por la disminución de



reflejos, la importante secreción gástrica que se produce como consecuencia de la administración de antagonistas en un paciente adicto a opiáceos y la necesidad de mantener ocluída la sonda gástrica el tiempo necesario para permitir la absorción completa de la naltrexona. En nuestra experiencia, la secreción gástrica recogida a través de la sonda nasogástrica durante el procedimiento es muy importante pese a la administración de metoclopramida y ranitidina. En uno de nuestros pacientes se produjo la regurgitación de contenido gástrico pese a la correcta colocación de la sonda nasogástrica y cuando ésta ya había drenado parte de su contenido, causando un síndrome de aspiración agudo que obligó a la intubación y ventilación mecánica; sin embargo, no encontramos signos radiológicos de neumonía ni edema alveolar y se pudo extubar y retirar la ventilación mecánica a las 8 horas, siendo dado de alta a las 48 horas. Todo ello nos motivó a modificar el protocolo para disminuir la secreción digestiva, para lo cual introdujimos el octreótido, análogo de la somatostatina y que, al igual que ésta, inhibe la liberación de péptidos del sistema endocrino gastroenteropancreático, pero con la diferencia de presentar una mayor duración de acción (entre 6 y 8 horas), y no provocar hipersecreción de rebote, lo que se tradujo en nuestro caso en una drástica disminución del contenido gástrico. Para la prevención de las náuseas y el vómito empleamos en un principio la metoclopramida. Como efecto adverso, se nos presentó una reacción extrapiramidal atribuible a su utilización que se resolvió con biperideno ev. En la actualidad, dado que hemos tenido varios casos en los que la respuesta a la metoclopramida no ha sido satisfactoria, uti-

lizamos ondansetrón, bloqueante selectivo de los receptores 5-HT₃ con una potente actividad antiemética.

6.4. LA NALTREXONA

Una vez suprimida la naloxona del protocolo, hemos comprobado que su no administración sólo retrasa el inicio de la sintomatología del SAO, sin variar ni su intensidad y duración ni afectar a la recuperación posterior:

En el protocolo de Seoane et al., 1997, se utilizan 50 mg. de naltrexona tras la naloxona para conseguir una completa y mantenida ocupación de los receptores opiáceos durante 24 horas. Hay descritos en la literatura protocolos como el de Gooberman y Bartter; que en 1996 describen la utilización de hasta 200 mg. de naltrexona por vía nasogástrica (SNG).

En España, la Dirección General de Farmacia, al autorizar para la naltrexona la indicación de deshabituación de los sujetos adictos a drogas opiáceas de administración exógena, recomienda no sobrepasar la dosis de 150 mg. en un solo día, para conseguir una ocupación duradera de los receptores opioides sin que aumente la incidencia de efectos secundarios.

Con la administración de los 50 mg. de naltrexona protocolizados inicialmente, algunos de nuestros pacientes tuvieron despertares de la sedación agitados, incluso una reacción de inducción de SAO por la segunda toma de naltrexona, 20 horas tras la primera, que requirió nuevamente sedación para controlar la sintomatología. Decidimos, entonces, incrementar la primera dosis por SNG a 75 mg. de naltrexona, con la inten-



ción de garantizarnos la total y mantenida ocupación de los receptores opioides tras la desintoxicación. Pese a ello tuvimos todavía una paciente que presentó una reacción leve de SAO tras la segunda toma de naltrexona, consistente en taquipnea, vómitos, ansiedad y diarrea. No requirió tratamiento específico como el caso anterior; pero nos motivó a incrementar la dosis con una segunda administración de 25 mg. de naltrexona, seis horas después de la primera, cuando el paciente permanece todavía sedado que, a modo de test, confirma la desintoxicación: si no se presenta reacción de SAO consideramos concluida la misma.

6.5. LA DIARREA

Algunos autores describen la utilización de loperamida, derivado estructural de la petidina, como tratamiento de la diarrea durante la DUO (Legarda y Gossop, 1994), pero no hay que olvidar que aquella actúa fundamentalmente por su acción agonista a nivel de los receptores opioides mu en el tubo digestivo, disminuyendo tanto la motilidad como la secreción, acción que se verá antagonizada por la propia naltrexona. En nuestra experiencia no ha sido efectiva durante la estancia en UCI.

Brewer, en su revisión de 1997, describe dos fármacos a valorar ante el problema de la diarrea: la somatostatina, descrita en casos de diarrea severa (Shulkes y Wilson, 1994), y su análogo el octeotrido, que ha sido utilizado en el tratamiento de diarrea resistente en pacientes con sida (Cello et al., 1991). Estos fármacos, como ya hemos mencionado anteriormente, inhiben la liberación de péptidos del sistema endocrino gastroenteropan-

creático y la secreción intestinal de líquidos y bicarbonato, y disminuyen la contractilidad del músculo liso.

Nuestra experiencia con la atropina, siguiendo el protocolo de Seoane et al. (1997), es buena, valorándola eficaz para controlar la diarrea. Por vía ev. a una dosis de 0.01 mg. por kilogramo de peso ha conseguido evitar las deposiciones diarreicas durante la estancia en UCI, y posteriormente en planta ha contribuido a regularlas de forma favorable, utilizándola por vía subcutánea, pasando luego a vía oral, en solución al 1% o administrando una posología de 0'2 gotas por kilogramo de peso cada 6-8 horas. Su acción anticolinérgica, bloqueando los receptores muscarínicos en el tubo digestivo, sería la responsable de la reducción del tono, amplitud y frecuencia de las contracciones peristálticas intestinales, y como consecuencia del efecto antidiarético.

6.6. CRISIS TETANIFORMES

Estas crisis no son una característica frecuente en las desintoxicaciones de opiáceos, incluso cuando se precipita el SAO. Pero el consumo asociado de BZD, otros tranquilizantes y alcohol no es raro en estos pacientes y por su privación podrían presentarse.

Griffiths et al., (1993) advierte que la sedación con midazolam seguida de flumazenil podría precipitar ataques en los pacientes dependientes de BZD.

En nuestra opinión, habría que añadir la hipocalcemia como otro posible factor a tener en cuenta en la etiología de crisis tetaniformes tras la precipitación del SAO (Olcina et al., 1995, Olcina et al., 1997b).



Decidimos determinar sistemáticamente la calcemia en el protocolo pre-intervención tras presentarse en una de nuestras pacientes una crisis tetaniforme atribuible a privación de BZD de las que abusaba antes del ingreso (16 mg. de alprazolam y dosis variables de flunitrazepam diarias durante varios meses), pero se le detectó una hipocalcemia asociada, que requirió una perfusión ev. de gluconato cálcico durante 12 horas para conseguir normalizarla y contribuir, junto con las BZD, a controlar la sintomatología.

Al realizar las detecciones de calcemia se han constatado que son pocos los pacientes con cifras de calcio en el rango alto dentro de la normocalcemia. Algunos tienen cifras bajas, aunque dentro de la normalidad, y otros son hipocalcemias francas. En estos dos últimos casos venimos aplicando sistemáticamente el tratamiento de perfusión continua de gluconato cálcico (4-5 ampollas diluidas en 500 cc. suero fisiológico (SF) a perfundir en 12 horas), que logra un aumento de la calcemia no superior a 1 mg./dl., consiguiendo elevar el *pool* de calcio intersticial que, al menos a nivel teórico, repolarizaría una membrana hiperexcitada por el síndrome de abstinencia, consiguiendo regular algunos de los síntomas residuales de la privación (Olcina et al., 1997b), sobre todo durante las 12 horas posteriores al tratamiento de desintoxicación en UCI. Nunca se aplica esta pauta cuando la calcemia previa está por encima de 9'2 mg. /dl. (nuestros valores de normocalcemia están entre 9 y 10'5 mg./dl.).

Se asocian BZD de vida media larga, como el diazepam o clorazepato dipotásico, según clínica y los resultados están siendo muy favorables.

6.7. EL DOLOR

El dolor que presentan nuestros pacientes es referido a miembros inferiores y espalda, probablemente postural; algunos también presentan cefalea. El tratamiento con nolitil parenteral y paracetamol vo. resulta suficiente, aunque valoramos positiva la ayuda de BZD en la reducción del dolor postural, probablemente por su efecto miorrelajante.

6.8. LA ANSIEDAD Y OTROS SÍNTOMAS PSIQUIÁTRICOS

La ansiedad es fácilmente manejable con el diazepam durante el día.

El insomnio cobra un notable protagonismo cuando el paciente no consigue dormir con la medicación prescrita, que generalmente se basa en la utilización de BZD hipnóticas o barbitúricos, y solicita un incremento de la dosis. Consideramos prioritario advertir, previamente, sobre el problema del insomnio y de su difícil manejo durante el ingreso, y que el paciente esté preparado para ello. Aún así genera ansiedad y en algunos casos agitación que requieren la utilización de neurolépticos sedantes.

Hay descritas reacciones delirantes durante el ingreso, aunque es raro que ocurran, y si aparecen son de corta duración (Tomabene, 1974; Senft, 1991; O'Connor et al., 1995).

También se han descrito trastornos visuales menores, entre los que se pueden citar ver los objetos de color púrpura o azul (Brewer et al., 1988; Legarda y Gossop 1994), que suelen revertir a las 24-48 horas. En nuestra experiencia no se ha presentado ningún caso de estas características.



En general, una gran variedad de trastornos de conducta pueden causar problemas durante la primera semana tras la desintoxicación (Brewer, 1997).

cula como síntoma residual de la privación suele remitir en los primeros siete días.

6.9. LA FIEBRE

Durante el ingreso aparece febrícula, que no suele llegar a 38°C y se atribuye, inicialmente, al síndrome de abstinencia, pero es conveniente establecer el diagnóstico diferencial con posibles focos infecciosos. La febrícula

7. CONCLUSIONES

Las DUO pueden cambiar el abanico de la oferta terapéutica para facilitar la superación del SAO. Las indicaciones que en la actualidad consideramos adecuadas para proponer el método son los pacientes adictos a heroína con múltiples fracasos anteriores en

Tabla 4. Protocolo DUO

UCI	
Presentación	- ONDANSETRON 4-8 mg. diluidos en 100 ml. de suero fisiológico ev. - RANITIDINA 50 mg. diluidos en 100 ml. suero fisiológico ev. - CLONIDINA 0'15 mg. sc. - TROPINA 1/2 amp. sc.
A los 30 minutos	- PROPOFOL y MIDAZOLAM en bolos (3 de Propofol x 1 de midazolam) hasta conseguir el nivel de sedación deseado.
60 minutos tras el ondansetron	- NALTREXONA 75 mg. por SNG. - ALMAX® un sobre por SNG. - OCTEÓTRIDO 0.05 mg en bolo y 0.05 mg. en 100 ml. de suero fisiológico a perfundir en 2 horas, mientras permanece pinzada la SNG. - CLONIDINA 0'15 mg. sc.
Mantenimiento de la sedación	- PROPOFOL y MIDAZOLAM en bombas de perfusión.
4 horas tras la naltrexona	- CLONIDINA 0'15 mg. sc. - ATROPINA 1/2 amp. sc.
2 horas más tarde	- NALTREXONA 25 mg. por SNG
2 horas más tarde	- CLONIDINA 0'15 mg. sc. - ATROPINA sc. - Parar bombas de perfusión de Midazolam y Propofol.
Al recuperar la conciencia	- Valorar DIAZEPAN im. Traslado a planta.
PLANTA	
	- En los casos de hipocalcemia o normocalcemia con cifras se pauta PERFUSIÓN DE CALCIO ev. (4 - 5 amp. de gluconato calcico diluidas en 500 ml. de suero fisiológico a perfundir en 12 horas).
	- RANITIDINA 50 mg. diluidos en 100 ml. de suero fisiológico ev. cada 12 horas.
	- ATROPINA 0'01 mg. sc. por Kg. de peso, o bien 0'2 gotas por Kg. de peso de atropina al 1 % o, cada 8 horas.
	- MOTOCLOPRAMIDA 1 amp. ev. o im. cada 8 horas.
	- NALTREXONA 50 mg. cada 24 horas.
	- Tratamiento sintomático.



la desintoxicaciones convencionales, tanto ambulatorias como hospitalarias y la desintoxicación de programas de mantenimiento con metadona cuando han fracasado otras formas de realización.

El uso de sedación en la desintoxicación rápida de opiáceos por la administración de antagonistas es un método aceptado por los pacientes a los que causa mínima disconformidad y puede ser utilizado con seguridad bajo vigilancia de personal cualificado en unidades de críticos, monitorizándose como mínimo el nivel de conciencia, el electrocardiograma, tensión arterial y pulsioximetría. No hay acuerdo sobre la conveniencia de la intubación traqueal para prevenir la aspiración y oclusión de la vía aérea, dependiendo del nivel de sedación que se requiera, pero si no se utiliza *a priori* es necesario contar con la posibilidad de que pueda ser necesaria en cualquier momento por situaciones de hipoxemia que no mejoren sólo mediante la administración de oxígeno con gafas o máscara facial.

Con el fin de disminuir la secreción gástrica y el riesgo de vómitos hemos modificado algunos aspectos del protocolo inicial, sustituyendo la metoclopramida y ranitidina por ondansetron y octeotrido, respectivamente. Suprimimos la administración de naloxona obteniendo los mismos efectos sólo con la administración de naltrexona, de la que administramos 100 mg. en las primeras 6 horas para conseguir una completa y mantenida saturación de todos los receptores opiáceos. Con estas dosis la administración de clonidina no parece ser necesaria mas allá de las primeras 8 horas, ya que el control de los síntomas de SAO se realiza completamente en este tiempo. Asimismo añadimos

calcioterapia parenteral en los pacientes con hipocalcemia previa o con cifras normocalcémicas bajas, para contribuir, siguiendo nuestra propia hipótesis, en la repolarización de la membrana neuronal que podría ser causa de síntomas residuales de SAO. Con todo ello intentamos avanzar en el diseño de un protocolo más seguro y confortable para los pacientes (tabla 4).

BIBLIOGRAFÍA

- Blanchly, P.H. (1976). Naloxone in opiate addiction. *Current Psychiatric Therapies*, 16: 209-13.
- Brewer, C.; Rezae, H.; Bailey, C. (1988). Opioid withdrawal in naltrexone induction in 48-72 hours using a modification of the naltrexone-clonidine technique. *British Journal of Psychiatry*, 153: 340-343.
- Brewer, C. (1997). Ultra-rapid antagonist-precipitated opiate detoxification under general anesthesia o sedation. *Addiction Biology*, 2, 291-302.
- Carreño, E.; Sánchez, J.; Ortiz, R.; Calvo, R.; Alvarez, C.E. (1996). Pautas de inducción rápida. Modelos ambulatorios en Asturias. *XXIII Jornadas Nacionales de Socidrogalcohol. Libro de actas*. Oviedo. Pp 165-184.
- Casas, M.; Prat, G. (1993). El sistema de neurotransmisión dopaminérgica y los trastornos por abuso y dependencia de sustancias psicoactivas. En: *Libro de ponencias del IV Congreso de la Sociedad Española de Toxicomanías*, 53-58.
- Cello, J.; Grendell, J.; Basuk, P.; et al. (1991). Effect of octeotide on refractory AIDS-associated diarrhoea: a prospective,



multicenter clinical trial, *Annals of Internal Medicine*. 115: 705-10.

Charney, D.S.; Riordan, C.E.; Kleber, H.D.; Murburg, M.; Braverman, P.; Sternberg, D.E.; Heninger, G.R.; Redmond, E. (1982). Clonidine and naltrexone. *Arch Gen Psychiatry*, 39: 1327-32.

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.

Dole, V.P.; Nyswander, M. (1965). A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction. A clinical trial with methadone hydrochloride. *JAMA* 193: 80-84,

Dole, V.P.; Nyswander, M.E.; Kreek, M.J. (1966). Narcotic blockade. *Arch Intern Med* 118:304-309,

Felices, F. (1997a). Congreso nacional de toxicología, XII Jornadas toxicológicas Españolas. Mesa redonda sobre drogodependencias. Comunicación oral. Septiembre 1997. Zaragoza.

Felices, F. (1997b). XX Congreso de la SEMIUC. 11-13 diciembre 1997. Comunicación oral. Requena.

Goberman, L.; Bartter, T. (1996). Rapid opiate detoxification, *Journal of Alcohol and Drug Abuse*, 22: 489-95.

Griffiths, R.R.; Evans, S.M.; Garino, J.J. et al. (1993). Intravenous flumazenil following acute and repeated exposure to lorazepam in healthy volunteers: antagonism and precipitated withdrawal. *Journal of pharmacology and Experimental Therapeutics*, 265: 1163-74.

Gutiérrez, M. (1994). Nuevas indicaciones de la naltrexona. Desintoxicaciones cortas y

ultracortas. II *Drug Addiction Medical Forum*. Libro de Resúmenes: 13. Lisboa, 25-26 de Nov.

Gutiérrez, M.; Ballesteros, J.; Figuerido, J.L.; Elizagarate, E. (1995). Las desintoxicaciones ultracortas con antagonistas opiáceos. En: *Avances en Drogodependencias*. Casas, M.; Gutiérrez, M.; San, L. Edit.: Ediciones en Neurociencias. Monografías de toxicomanías. 93-107.

Gutiérrez M. Et al. (1996). Desintoxicación ultracorta en hospital de día. *XXIII-Jornadas Nacionales de Sociodrogalcohol*. Oviedo.

Hospital de Txagorritxu. (1996). *Sedación y Analgesia en UCI: Protocolo*. Vitoria.

Johnson, C.; Mayer, P.H.; Grasz, D. (1995) Pulmonary edema following naloxone administration in a healthy orthopedic patient. *J. Clin. Anesth* 7, 356.

Legarda, J.J.; Gossop, M. (1994). A 24-h inpatient detoxification treatment for heroin addicts: a preliminary investigation. *Drug Alcohol Depend*, 35: 91-93;

Loimer, N.; Schindl, R.W.; Presslich, O.; Lenz, K. (1989). Continuous naloxone administration suppresses opiate withdrawal symptoms in human opiate addicts during detoxification treatment. *J Psychiat Res*, 23: 81-86.

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.; Hofmann, P.; Chaudhry, H. (1993). Ultrashort Noninvasive opiate Detoxification. *Am J Psychiatry*, 150: 839;

O'Connor, P.; Waugh, M.; Carroll, K.; Rounsaville, B.; Diakogiannis, Y.; Scottenfeld, R. (1995). Primary care-based ambulatory opioid detoxification: the results of a clinical



trial. *Journal of General and Internal Medicine*, 10, 255-60.

Olcina, J.; Domínguez, A.; Pérez Gerada, R.; Escalera, T. (1995). El rol del calcio en la neurobiología del síndrome por privación de drogas depresoras del Sistema Nervioso Central. ¿Estaría indicada la calcioterapia parenteral en su tratamiento?. *Rev. Esp. Drogodep.* 20: 215-28.

Olcina, J.; Soler, E.; Domínguez, A. (1996-a). Las drogodependencias como enfermedad. Bases neurofisiológicas de la dependencia a la heroína, alcohol y benzodiazepinas. *El Farmacéutico Hospitales*, 72; 13-19.

Olcina, J.; Casas, A.; Soler, E. (1996-b). Depresión respiratoria en el curso de una desintoxicación ultracorta de opiáceos. *Rev. Esp. Drogodependencias*, 21: 331-336.

Olcina, J.; Soler, E. (1996-c). Metadona, LAAM y heroína en el tratamiento del trastorno por dependencia a opiáceos. *Farmacia Clínica*. 13; núm 3. Abril.

Olcina, J.; Casas, A.; Pérez Gerada, R. (1996-d). *Manual de intervención médica en drogodependencias*. Edit. Generalitat Valenciana & Bancaja. Valencia.

Olcina, J.; Soler, E.; Martínez, A.; Tarazona M.V. (1997-a). Desintoxicaciones rápidas de heroínómanos. *Farmacia Clínica*. 14: 110-116.

Olcina, J.; Escalera, T.; Martínez, A.; Soler, E.; Llinares, C. (1997-b). Calcio y drogodependencias. *XXIV Jornadas Nacionales de Sociodrogalcohol. Libro de ponencias*, 111-124. Alicante.

Ramos Atance, J.A. (1993). *Neurobiología de la drogadicción*. Madrid. Eudema Biología (Ediciones de la Universidad Complutense).

REAL DECRETO 75/1990 de 19 de enero por el que se regulan los tratamientos con opiáceos de personas dependientes de los mismos.

San, L.; Torrén, M.; Tato, J.; Castillo, C. (1995a). Nuevos tratamientos de desintoxicación en la dependencia de opiáceos. *Psiquiatría Biológica*. vol.2, núm.3, mayo/junio.

San, L.; Torrén, M. (1995b). High risk of ultrashort noninvasive opiate detoxification. *American Journal of Psychiatry*, 152: 956.

Senft, R.A. (1991). Experience with clonidine-naltrexone for rapid opiate detoxification. *Journal of Substance Abuse Treatment*, 8: 257-259.

Seoane, A.; Carrasco, G.; Cabré, L.L.; Puiggrós, A.; Hernández, E.; Álvarez, M.; Costa, J.; Molina, R.; Sobrepere, G. (1997). Efficacy and safety of two new methods of rapid intravenous detoxification in heroin addicts previously treated without success. *British J. Psych.* 171: 340-345.

Solé Puig, J.R. (1989). *Terapia antidroga*. Barcelona. Salvat Editores.

Shulkes A.; Wilson JS. (1994) Somatostant in gastroenterology (Editorial) *British Medical Journal*. 308, 1381-82.

Tornabene, V.W. (1974). Narcotic withdrawal syndrome caused by naltrexone. *Annals of Internal Medicine*. 81: 785-7.

Ward, C.F. (1996). Pulmonary edema and naloxone. *J. Clin. Anesth.* 8: 690.