

# Utilidad de la naltrexona en el tratamiento de los adictos a opiáceos

Bedate Villar, Jesús \*; Roig-Traver, Andrés \*\*

\* Jefe Clínico  
\*\* Médico Adjunto

Servicios de Salud Mental, Diputación Provincial  
Dispensario de Toxicomanías

## RESUMEN

*La naltrexona es un potente antagonista de los opiáceos activo por vía oral que ha despertado grandes, y a veces falsas, expectativas entre los adictos a opiáceos de nuestro país.*

*En el presente artículo se ofrece una información precisa acerca de la utilización de la naltrexona en la práctica clínica: su mecanismo de acción, sus efectos adversos, el tipo de pacientes en los que está indicada, la preparación de los pacientes antes del tratamiento y las pautas de administración. Por último, se valoran los resultados descritos en los trabajos revisados.*

**Palabras clave.**— *Naltrexona; Antagonistas opiáceos; Dependencia a opiáceos.*

## SUMMARY

*Naltrexone is an orally effective opiate antagonist which has given rise to high and sometimes false expectations among patients in our country. This article describes the use of Naltrexone in clinical practice: its mechanism of action, its adverse effects, the kinds of patients who will most benefit from it, how to prepare patients before treatment and guidelines for its administration. Lastly, the described results in the revised works are assessed.*

**Key words.**— *Naltrexone; Opiate antagonist; Opiate addicts.*

*«Con la supresión del medicamento, sólo se ha realizado pequeña parte de la empresa: es de más entidad prevenir las recidivas, que son extraordinariamente frecuentes. En grado muy superior al alcoholismo, tras el abuso de morfina, queda debilitado el poder de resistencia al medicamento, como estimulante exigido por un exceso de trabajo, en los estados de disgusto, en los dolores de cualquier índole. Esta inclinación desaparece lentamente, por lo común nunca antes de un año, aunque los morfinómanos se consideran curados en cuanto pueden pasar sin morfina unos cuantos días.*

*Mientras exista tal creencia y estos enfermos no sean vigilados y tratados convenientemente durante largo tiempo, inclinación reconocida ya como necesaria para los alcohólicos, no mejorará el sombrío pronóstico del morfinismo».*

*E. Kraepelin (1905)*

## 1. INTRODUCCION

Los antagonistas de los opiáceos, y más concretamente la naltrexona, se vienen utilizando en nuestro país de forma selectiva y controlada desde hace aproximadamente un año y, como era de esperar, se han creado expectativas desmesuradas en los pacientes y en sus familiares. Algunos han pensado, que habriase encontrado la panacea para todos los toxicómanos, y ya se ha llegado a hablar en algún medio de comunicación de la «pastilla antidroga» para curar a los drogadictos. Nada más lejos de la realidad, pues como luego veremos, este fármaco sólo puede ser utilizado en los adictos a los opiáceos y no en todos los casos.

Para clarificar en lo posible las indicaciones y la utilidad del preparado y debido a la casi total ausencia de bibliografía española sobre el tema, hemos creído conveniente efectuar una revisión de la bibliografía internacional existente y exponer los fundamentos básicos de la utilización clínica de la naltrexona.

El hallazgo de los antagonistas de los opiáceos no ha sido en modo alguno fortuito; es por el contrario, fruto de muchos

esfuerzos encaminados a buscar algún tipo de tratamiento que evite las frecuentes recaídas en los toxicómanos que sinceramente desean mantenerse abstinentes, tanto en aquellos que han realizado una simple cura de desintoxicación, como en los que se incorporan a la sociedad tras una larga estancia en un centro de rehabilitación, o en los que desean abandonar un programa de mantenimiento con metadona.

## 2. EVOLUCION HISTORICA DEL USO DE LOS ANTAGONISTAS OPIACEOS

La naltrexona no es el único antagonista que se ha intentado aplicar al tratamiento de los enfermos dependientes de opiáceos, pero, por el momento, resulta el más adecuado para este fin.

La historia de los antagonistas comienza en 1915 con POHL quien reseñó el primer antagonista de los opiáceos: la Nalilnocodeina, si bien el primer antagonista realmente importante fue la nalorfina obtenida por WEIJARD, J. y ERICKSON, A. E. (1942).

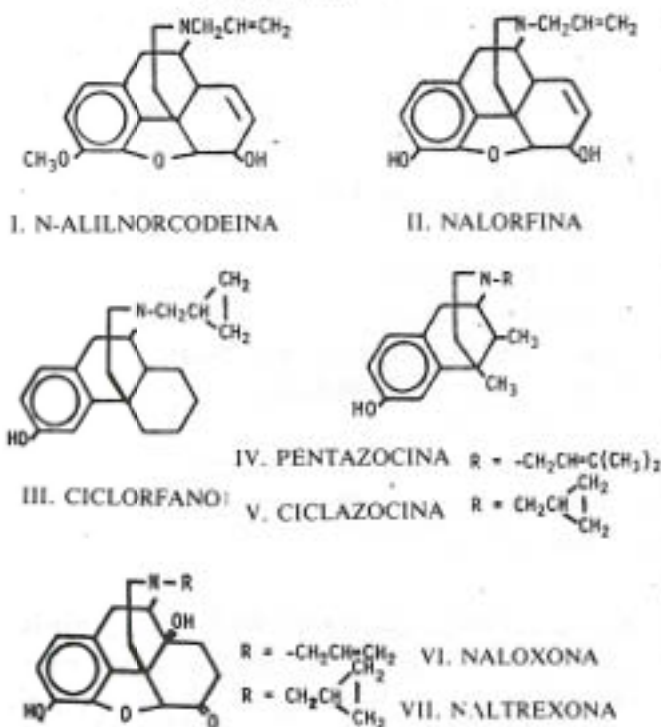
El fundamento teórico de la aplicación



de los antagonistas en los toxicómanos se debe a WIKLER, A. (1948, 1965, 1974), quien basándose en la teoría conductista sugirió, que el deseo por los narcóticos podría extinguirse si la euforia producida por la droga fuera de alguna forma bloqueada. Según esta teoría, los estímulos ambientales asociados al consumo de drogas, pueden desencadenar en el toxicómano abstinente ciertos síntomas molestos que remedan el síndrome de abstinencia y que generan el deseo inmediato de consumir opiáceos (abstinencia condicionada). Sabemos cómo las recaídas impulsivas en un toxicómano hasta ese momento abstinente, precipitan el restablecimiento de viejos patrones de conducta y un uso cada vez más compulsivo de heroína. En este sentido, los antagonistas impedirían tanto la euforia como los otros efectos, favoreciendo así la extinción del reflejo condicionado y la consiguiente abolición del deseo por la droga.

La nalorfina fue el primer candidato para ser utilizado en aplicación de esta teoría, pero su corta duración de acción y la presencia demasiado frecuente de disforia hicieron desaconsejable su uso. (Ver gráfica 1).

Gráfica n.º 1



El primer antagonista de los opiáceos utilizado en la clínica para combatir la dependencia fue la ciclazocina, dado que es un antagonista puro de larga duración, MARTIN, W. R. y col. (1966) llevaron a cabo el primer estudio clínico, observando como 4 mgr./día de ciclazocina eran suficientes para antagonizar completamente las dosis usuales de heroína. Lamentablemente, los fenómenos disfóricos que provoca la ciclazocina con marcada depresión, impidieron su posterior utilización. (FINCK, M., 1974).

Otro producto similar y también posible candidato fue la naloxona, sintetizada por LOWENSTEIN y FISHMAN en 1960, con un gran poder antagonista puesto de manifiesto por BLUMBERG, H. (1961). El principal inconveniente de la naloxona es su breve duración de acción y, si a esto se añade, su escasa eficacia por vía oral, se comprende que la naloxona no se haya utilizado para el tratamiento de la dependencia a los opiáceos. Sin embargo, la naloxona sigue siendo útil en el tratamiento de la intoxicación aguda por opiáceos y como prueba diagnóstica para controlar la abstinencia en sustitución de los análisis de orina.

También se ha comunicado el uso como antagonistas en programas experimentales de mantenimiento, del tartrato de butorfanol (BRUNO, F. FERRACUTI, F., 1986) y la buprenorfina (REISINGER, M., 1984).

Un buen antagonista para ser utilizado en el tratamiento de los toxicómanos que han dejado de consumir opiáceos debería reunir al menos las siguientes características:

a) Ser un antagonista puro sin efectos agonistas y capaz de antagonizar los efectos euforizantes y placenteros de las dosis habituales de heroína.

b) Larga duración de acción, para garantizar una protección de al menos 24 horas, con el fin de ser suficiente una administración diaria.

c) Activo por vía oral, para evitar a los enfermos la vía parenteral.



d) Ausencia de acciones adversas y reacciones de intolerancia, que pudieran provocar el abandono del tratamiento.

e) Reversibilidad de la acción.

f) Bajo potencial de abuso.

Dichas propiedades las cumple en parte la naltrexona sintetizada por BLUMBERG, H. y DAYTON, H. B. (1973) en 1965. En efecto, la naltrexona es aproximadamente el doble de activa que la naloxona como antagonista, con una acción mucho más prolongada que ningún otro producto similar anteriormente conocido, es activa por vía oral y no produce apenas efectos colaterales indeseados.

El paso siguiente fue la realización de un estudio multicéntrico en 1976 con cinco grupos de investigadores bajo los auspicios del National Institute on Drug Abuse (NIDA), con el fin de delimitar la utilidad y grado de eficacia de la naltrexona en diferentes tipos de pacientes (GINZBURG, H.M. 1984).

Por último, para conseguir un efecto antagonista de mayor duración, se ha pensado en la elaboración de preparados con naltrexona de liberación prolongada (WILLETTE, R.E. 1976), bien sean mediante formas farmacéuticas que permitan la implantación subcutánea, o mediante polímeros biodegradables. Investigaciones en esta línea se están llevando a cabo actualmente a nivel experimental.

to de los agonistas opiáceos (WILLETTE, R. E., 1981). Al ocupar los receptores, bloquea también los efectos de los opiáceos que se administren posteriormente, por lo que pueden desencadenar un síndrome de abstinencia grave en los enfermos que no han sido desintoxicados previamente. A diferencia de otros antagonistas, la naltrexona es un antagonista puro sin actividad alguna sobre los receptores. Una dosis de 50 mg. bloquea los efectos de la heroína durante 24 h.; 100 mg. durante 48 h. y 150 mg. durante 72 h. (ROBINSON, C. P., 1985).

Si se administra por vía oral, es absorbida por completo y rápidamente. Es metabolizada en el hígado en su mayor parte y sólo un 5% aproximadamente alcanza la circulación sistémica, sin que dicho porcentaje dependa de la dosis. Su principal metabolito: el 6-betanaltrexol es también activo y prolonga el efecto antagonista de la naltrexona durante días; ambos tiene la máxima concentración plasmática entre los 45 minutos y las 4 horas y media. La vida media en el plasma es de 4 horas para la naltrexona y de 12 horas para el 6-betanaltrexol.

Los estudios de biodisponibilidad llevados a cabo por MEYER, M. C., (1984), demostraron que tras la administración de diferentes dosis, de 50, 100 y 200 mgr. en tabletas y de 100 mgr. en jarabe, existía una

TABLA N.º 1  
EVOLUCION HISTORICA DEL USO DE LOS ANTAGONISTAS

1915	POHL describe el primer antagonista: N-alilnorcodeina.
1942	WEIJLAND y ERICKSON preparan la nalorfina.
1949	WIKLER expone sus teorías conductistas sobre la adicción.
1960	LOWENSTEIN y FISHMAN sintetizan la naloxona.
1965	BLUMBERG sintetizan la naltrexona.
1966	MARTIN realiza el primer estudio clínico con ciclazocina.
1976	(NIDA) realización del primer estudio clínico con naltrexona.
1984	Comercialización en EEUU de la naltrexona.

### 3. FARMACOLOGIA

El mecanismo de acción de la naltrexona se explica por la fijación a los receptores opiáceos del cerebro y el desplazamiento

buena correlación entre la dosis administrada y el perfil de la concentración plasmática. La eliminación, se realiza principalmente a través del riñón, y sus cifras de



aclaramiento de 66,7 ml/min. de promedio sugieren una inapreciable secreción o reabsorción tubular; sin embargo, los valores de aclaramiento renal para el 6-beta-naltrexol de 318 ml/min. apuntan a una activa secreción tubular.

El antagonismo de los opiáceos de la naltrexona es de tipo competitivo, por lo que si el sujeto se administra altas dosis de opiáceos puede desplazar a los antagonistas de los receptores y sufrir una intoxicación por sobredosis. Este es un peligro real que corren los pacientes, siendo necesario advertirles del riesgo al que se exponen si intentan contrarrestar el efecto antagonista con grandes dosis de opiáceos (KLEBER, H. D., 1985), si bien, en la práctica, no ha sido nunca un problema clínico durante los años que ha sido utilizada experimentalmente.

#### 4. EFECTOS SECUNDARIOS

Los opiáceos endógenos están involucrados en una amplia gama de funciones biológicas: analgesia, regulación de la temperatura, presión arterial, hambre, sed, función sexual, función respiratoria y secreción de ciertas hormonas. No sería de extrañar, por tanto, que la administración de naltrexona pueda producir efectos secundarios a través de la modificación de los niveles de opiáceos endógenos.

Esta podría ser la explicación de los efectos de la naltrexona sobre el sistema endocrino que, según ATKINSON, R. L. (1984), estimula la secreción de LH, FSH, ACTH, Cortisol y probablemente también las catecolaminas, reduce el apetito y ocasiona adelgazamiento.

Otros trabajos en busca de efectos adversos tras la administración crónica y tras la administración única de naltrexona, han puesto de manifiesto la existencia de trastornos, consistentes principalmente en: astenia, molestias gastrointestinales y alteraciones del estado de ánimo. En una investigación llevada a cabo por HOLLISTER, L. E. (1981) en 10 sujetos no adictos, 3 la abandonaron precisamente por los efectos secundarios. Esto hace suponer que, entre

los toxicómanos, buen número de abandonos terapéuticos sean también debidos a los efectos adversos.

El mecanismo de estos efectos es desconocido: se ha apuntado la hipótesis, antes mencionada pero no demostrada, de la modificación de los niveles de los opiáceos endógenos. Otra posibilidad sería que la propia naltrexona o bien alguno de sus metabolitos fuera activo sobre otros sistemas de neurotransmisión.

En cuanto a la existencia de fenómenos de tolerancia tras la administración crónica de naltrexona, ha sido descartada por KLEBER, H. D. (1985 bis) tras comprobar, en un estudio doble ciego en tratamientos superiores a 9 meses, protección suficiente tras la administración de morfina.

#### 5. SELECCION DE PACIENTES

Puesto que no se ha comprobado la inocuidad de la naltrexona ni en embarazadas ni en menores de 18 años, se desaconseja su utilización en esos casos. Por los mismos motivos deberían excluirse, de entrada, a todos los enfermos con afecciones somáticas graves, especialmente los enfermos con hepatopatías, y los enfermos con afecciones psiquiátricas graves.

Asimismo habría que excluir del tratamiento a los toxicómanos no adictos a opiáceos pues la naltrexona sólo antagoniza el efecto de los mismos, y a los enfermos politoxicómanos cuando la droga principal objeto de abuso no fuera un opiáceo.

En la selección de los pacientes, hay que tener en cuenta que, a diferencia de los tratamientos aversivos en alcoholismo, tras la administración de un agonista, la única sensación subjetiva es la ausencia de efectos consecuencia del bloqueo de los receptores. Por ello, si el enfermo no está lo suficientemente motivado, suele abandonar precozmente el tratamiento. De hecho el problema de la toma regular de la medicación no se da sólo con la naltrexona. Es común en toda la medicina y, más especialmente, con las medicaciones administradas



a sujetos asintomáticos que tienen una forma latente de enfermedad (hipertensión, diabetes, hiperuricemia, etc...) (RENAULT, P. F., 1980).

Intentando delimitar el tipo de paciente para el que sería más indicada la naltrexona, se han realizado estudios en diversos grupos de toxicómanos, como los realizados por WASHTON, A. M. (1984) en médicos y ejecutivos, por TENNANT, F. S., (1984) en heroinómanos y en adictos provenientes de programas de metadona, y por BRAHEN, L. S. (1984) en presos en libertad condicional.

KLEBER, H. D. (1985) distingue cuatro grupos de enfermos en los que estaría especialmente indicada la naltrexona:

a) Heroinómanos motivados tras una desintoxicación previa.

b) Adictos abstinentes tras estancias en hospitales, comunidades terapéuticas o prisión, para prevención de recaídas.

c) Profesionales sanitarios adictos a opiáceos.

d) Pacientes que desean interrumpir el programa de mantenimiento con metadona.

Según la experiencia de los tratamientos efectuados en los últimos años, los mejores resultados se obtienen en los profesionales y pacientes con alto nivel económico y social, y los peores en los adictos provenientes de mantenimientos con metadona. Al igual, pues, que la mayoría de modalidades de tratamiento, los mantenimientos con naltrexona parecen ser más efectivos cuanto mayor es la adaptación y funcionamiento social previo, influyendo también decisivamente el apoyo familiar.

Además de los anteriores, la naltrexona parece ser prometedora en otros subgrupos de adictos como:

— Sujetos con breve historia de consumo de opiáceos, especialmente en aquellos que no presenten dependencia, para evitar su cronificación.

— Tras recientes recaídas en sujetos con importantes períodos de abstinencia (RENAULT, P. F., 1980).

— En adictos que deben permanecer en

listas de espera para otras modalidades de tratamiento.

También parece influir significativamente en los resultados del tratamiento, cualquier factor externo de tipo coercitivo como la pérdida de empleo o el tratamiento en régimen de libertad condicional (BRAHEN, L. S., HENDERSON, R. K. y CAPONE, T., 1984).

## 6. FASE DE INDUCCION

La fase de inducción comprende desde el fin de la cura de desintoxicación hasta que, mediante el incremento de las dosis diarias, se alcanza en una o dos semanas la dosis de mantenimiento necesaria, que suele situarse en unos 350 mg./semana.

Debido a la acción antagonista de la naltrexona y a su capacidad de desplazar de los receptores a los agonistas opiáceos, la inducción sólo debe iniciarse en aquellos pacientes en los que exista la seguridad de que no presentan dependencia física, bien porque se trate de consumidores no dependientes o bien porque hayan sido previamente desintoxicados. Para iniciar la toma de naltrexona se requiere que, al menos, hayan transcurrido 7 días desde la última dosis de heroína, ó 10 días en el caso de pacientes consumidores de metadona (GINZBURG, H. M. 1984). KLEBER, H. D. (1985), desaconseja el uso de la metadona en la desintoxicación de pacientes que vayan a realizar un mantenimiento con naltrexona, dado que en este intervalo de diez días se producen numerosas recaídas con los consiguientes abandonos. Por esta razón, parece mucho más efectivo realizar la desintoxicación con clonidina o cualquier otra sustancia no agonista. Existen, incluso, ciertos protocolos que superponen la desintoxicación con clonidina con la inducción con naltrexona. KLEBER, H. D. (1984), sugiere una pauta comenzando a utilizar la naltrexona ya el segundo día de la desintoxicación con clonidina.

Previamente a la toma de naltrexona, se le administran al paciente 0,8 mg. de naloxona i.m., s.c. o i.v., comprobando si se ha concluido la desintoxicación o todavía



persisten signos de privación. Si el paciente, tras la administración de naloxona, presenta síntomas de abstinencia a opiáceos, debe posponerse la toma de naltrexona, realizando 24 ó 48 horas más tarde una nueva prueba con naloxona. En general, 0'1-0'3 mg. de clonidina abortan la sintomatología de abstinencia provocada por la administración de naltrexona (KLEBER, H. D., 1984). Contrariamente, GINZBURG, H. M. (1984) cita a algún profesional que inicia la inducción si la sintomatología de abstinencia es leve, añadiendo medicación sintomática como las benzodiazepinas.

Puede suceder que no aparezcan síntomas de abstinencia tras la prueba de la naloxona y, sin embargo, sí se provoquen con la toma de 10 mg. de naltrexona quizás en razón de que con la naltrexona parecen producirse niveles plasmáticos de antagonistas más altos.

La mayoría de los clínicos comienzan con pequeñas dosis (10 a 25 mg./día), aumentándolas gradualmente hasta conseguir la dosis de mantenimiento, con objeto de evitar la precipitación accidental de la abstinencia. Otros, por el contrario, inician el tratamiento con dosis de 50 ó 100 mg. siempre y cuando exista la certeza de que el paciente no presenta signos de dependencia física a opiáceos. En la **tabla n.º 2** se recogen las condiciones básicas necesarias para comenzar la inducción.

**TABLA N.º 2**  
**RECOMENDACIONES PARA EL**  
**INICIO DE LA INDUCCION CON**  
**NALTREXONA**

1. La desintoxicación debe efectuarse con agonistas alfa-adrenérgicos, o mediante tratamiento sintomático. Se desaconseja el uso de agonistas opiáceos.
2. Para comenzar la inducción debe existir una abstinencia de opiáceos de al menos: 5 días en el caso de adictos a la heroína.

10 días en el caso de adictos a metadona o propoxifeno.

3. Debe realizarse una prueba con un antagonista de acción corta (0,8 mg. de naloxona i.m.) repitiéndola 24 ó 48 horas, después si existen signos de abstinencia a opiáceos y no iniciando la toma de naltrexona hasta que la prueba sea negativa.

4. La primera toma de naltrexona no debe ser superior a 50 mg.

(Tomada de TENNANT, F.S., 1984)

No existen opiniones concordantes respecto a si es más efectivo iniciar la inducción en régimen hospitalario o ambulatoriamente. Algunos estudios han mostrado tasas de retención mayores en los pacientes ingresados (66%) que en los ambulatorios (37%), aunque a las cuatro semanas estas tasas se igualan e incluso pueden resultar más elevadas en el grupo de pacientes que no fueron hospitalizados (KOSTEN, T. R.; KLEBER, H. D., 1984). (Ver **tabla 3**).

GINZBURG, H. M. (1984) recomienda informar detallada y exhaustivamente a todos los pacientes acerca de las indicaciones, efectos y contraindicaciones de los antagonistas, ya que, siendo frecuente que los drogodependientes compartan diversas sustancias y fármacos pueden, por desconocimiento, desencadenar cuadros de abstinencia graves y difíciles de manejar, en cualquier sujeto dependiente, tras la ingesta accidental del preparado. Se han comunicado manifestaciones de abstinencia severas con un predominio de los trastornos confusionales, alucinaciones visuales e importante desequilibrio electrolítico. La duración de estos trastornos puede mantenerse hasta 48 h. Puede, en muchos casos estar indicado, que el paciente de su consentimiento informado, respecto a las indicaciones y contraindicaciones del preparado, mediante un contrato terapéutico.

Todo paciente que esté siendo tratado con naltrexona debe ser advertido desde el inicio de que debe comunicar esta circuns-



tancia al anestesiista que pudiera atenderlo en una eventual intervención quirúrgica, dadas las interacciones con los fármacos opiáceos habitualmente usados en anestesiología. Además, es necesario, por este motivo, que el paciente lleve permanentemente, junto a su documentación, una tarjeta explicativa de que se trata de un sujeto realizando un mantenimiento con naltrexona. Así, en caso de urgencia médica, y ante una eventual pérdida de conciencia, los servicios sanitarios pueden ser convenientemente informados, evitando interacciones farmacológicas graves (depresión respiratoria). De tratarse de una intervención quirúrgica programada, debe suspenderse la toma de la medicación varios días antes.

en un 40-60%. Se ha comprobado (TENNANT, F. S., 1984) que el número de abandonos es significativamente inferior en los pacientes atendidos por equipos que están suficientemente formados, respecto a aquellos que no tienen apenas experiencia en estos tratamientos. Asimismo, parece existir una relación directa entre la tasa de retención y el grado de apoyo psicosocial que el paciente recibe. Diversos ensayos clínicos con diferentes modalidades de intervención así lo han evidenciado. (Ver tabla 4).

Buena parte de los pacientes —alrededor de un 80%— refieren una significativa disminución en el anhelo («craving») de heroína, siendo éste sensiblemente inferior al

TABLA N.º 3  
INDUCCION HOSPITALARIA VERSUS AMBULATORIA

	Tiempo en tratamiento	HOSPITALARIA	AMBULATORIA
GREENSTEIN	1 semana	50%	28%
	1-4 semanas	15%	23%
	4 semanas	35%	49%
KOSTEN	—	66%	37%
NIDA, (Ensayo multicéntrico)	—	65%	50%

(Tomada de GINZBURG, H. M., 1984)

### 7. FASE DE ESTABILIZACION: DOSIS, MODO DE ADMINISTRACION

Las primeras semanas de tratamiento están orientadas a estabilizar al paciente, por lo que en estos períodos se enfatiza el apoyo psicosocial. La estabilización del paciente se desarrolla en un período de unas 2 a 6 semanas y es en esta fase y en la anterior donde se producen el mayor número de abandonos. GREENSTEIN, R. A.; ARNDT, I. C. y Mc LELLAN (1984) han comunicado que un 38% de pacientes no completan o finalizan la inducción, y el abandono del programa en las cuatro primeras semanas se sitúa en estos pacientes

que estaban acostumbrados a experimentar en anteriores períodos de abstinencia (KOSTEN, T. R.; KLEBER, H. D., 1984). Esta disminución parece estar en relación con la conciencia de la no disponibilidad farmacológica de los opiáceos, debida al bloqueo de los receptores. (KLEBER, H. D. 1985).

La dosis habitual de mantenimiento semanal para la mayoría de pacientes es 350 mg. y puede conseguirse con distintas pautas: 50 mg. diarios; 100-100-150 mg. los lunes, miércoles y viernes; o también 150—200 mg. los lunes y jueves (GINZBURG, H. M., 1984). Cualquiera de estas modalidades proporciona un bloqueo efec-



TABLA N.º 4  
**VARIACION TASAS DE RETENCION SEGUN INTERVENCIONES**

	Retención	Tiempo estudiado	Modalidad intervención
CALLAHAN	21%	6 semanas	sin terapia conductista
	49%	6 semanas	con terapia conductista
MEYER	72%	4 semanas	pago de 1 \$ por entrevista
	25%	4 semanas	sin pago por entrevista
GRABOWSKI	89%	8 semanas	pago de 40 \$ al mes
	40%	8 semanas	sin pago mensual
RESNICK	77%	4 semanas	con «asesoramiento»
	33%	4 semanas	sin «asesoramiento»
ANTON	92%	4 semanas	con terapia familiar múltiple
	62%	4 semanas	sin terapia familiar múltiple

tivo y la elección de una u otra depende de distintos factores, influyendo tanto la experiencia de los profesionales responsables del programa, como las características y necesidades del paciente.

Habitualmente se recomienda que no sea el propio paciente quien se autoadministre la naltrexona, sugiriéndose que un familiar cercano —padres, esposa, etc.—, se encargue de ello. En algunos casos, la toma puede tener lugar en el servicio médico de empresa, como condición necesaria para poder seguir empleado en la misma. En otros, puede estar indicado que la toma de la medicación se realice en la propia consulta médica.

Los controles de orina deben ser frecuentes en un primer momento —al menos uno por semana en los primeros meses— dada la posibilidad de que el paciente abandone el consumo de opiáceos, pero mantenga o inicie el de otras sustancias. Si existe un consumo excesivo de alcohol, puede estar indicado al asociar algún fármaco aversivo: disulfiram, cianamida cálcica, etc...

En todo mantenimiento con antagonistas, resulta imprescindible no descuidar el estado orgánico del paciente realizando exploraciones físicas regulares y solicitando

exámenes periódicos de las funciones hepáticas, al menos mensualmente en los 6 primeros meses. Debe suspenderse el tratamiento en aquellos pacientes que tras la toma regular de naltrexona la cifra de transaminasas se haya elevado, superando tres veces los valores basales. Tampoco debe descuidarse el examen psiquiátrico de los pacientes en estas primeras fases. No es infrecuente que en algunos sujetos la heroína enmascare trastornos psicopatológicos subyacentes que de mantenerse la abstinencia aflorarán, requiriendo tratamiento psiquiátrico. KLEBER, H. D., (1984) ha señalado que en los programas con antagonistas son relativamente frecuentes los tratamientos por episodios maniacos, depresivos o por trastornos ansiosos. En este sentido la naltrexona ha sido utilizada ampliamente junto a otros fármacos usados en la clínica psiquiátrica: disulfiram, anti-depresivos tricíclicos, carbonato de litio, fenotiacinas y otros antipsicóticos, sin que se hayan comunicado reacciones adversas. A pesar de esto, debe tenerse presente que al metabolizarse en el hígado, toda sustancia que altere el metabolismo hepático puede elevar o disminuir las concentraciones plasmáticas de naltrexona y cualquier sus-



tancia hepatotóxica —no olvidar que el alcohol lo es— puede potenciar los efectos tóxicos del fármaco sobre el hepatocito.

## 8. FASE DE MANTENIMIENTO

Debe quedar claro que la administración de naltrexona no resulta en sí misma un tratamiento. Un antagonista de los opiáceos nunca modifica los posibles problemas interpersonales, intrapsíquicos, o sociales de los pacientes (RENAULT, P. F., 1980). El fármaco sólo supone una ayuda al paciente evitándole las recaídas causadas por la sintomatología de abstinencia prolongada o por la abstinencia condicionada a determinados estímulos (material de inyección, lugares, música, amistades, ambientes, etc...), bloqueando los receptores opiáceos, evitando consecuentemente los efectos e impidiendo las recaídas compulsivas. La permanente ausencia del refuerzo de los efectos, produciría una extinción progresiva de la dependencia y, por tanto, de la toxicomanía. De hecho, el número de pacientes que intentan comprobar si el bloqueo es efectivo, parece ser elevado. (GREENSTEIN, R. A.; ARNDT, I. C.; MCLELLAN, A. T., 1984).

Constituye, además, una ayuda a los profesionales para que contribuyan, a partir de la estabilización farmacológica del paciente, a que modifique su estilo de vida, funcionando de forma más adaptativa y abandonando la subcultura asociada al uso de drogas. Por el contrario, de no existir alguna modalidad de apoyo psicosocial, los abandonos son frecuentes, así como las recaídas en el consumo tras abandonar el programa.

Al igual que en las fases de inducción y estabilización, las tasas de retención pueden incrementarse hasta en un 100%, en aquellos pacientes que complementariamente son objeto de algún tipo de intervención terapéutica (RAWSON, R. A.; GLAZER, M.; CALLAHAN, E. J., 1979), ya sea ésta de orientación conductista, psicodinámica o bien, asesoramiento psicológico («counselling»). KLEBER, H. D.,

(1984) recomienda como modalidad de elección la terapia familiar múltiple, por la ventaja sobreañadida de estar en contacto con el entorno cercano del paciente, siendo mayor la información que se dispone en estos casos, e incrementándose las posibilidades de resolución de los problemas cuando los familiares participan activamente en el tratamiento. En muchos casos resulta también eficaz, para conseguir un aumento significativo de las tasas de retención, establecer algún tipo de refuerzo positivo como el pago de una determinada cantidad, cada vez que el paciente acude al centro, o mensualmente, KOSTEN, T. R. y KLEBER, H. D. (1984) citan estudios que mostraron cómo la retención de los pacientes se triplicaba (75%), gratificándoles la asistencia con un dólar, respecto a aquellos que no eran objeto de ninguna compensación (25%).

En cualquier caso, la técnica empleada debe hacer especial hincapié en modificar todas las conductas orientadas y relacionadas con el consumo de drogas, y mejorar las relaciones interpersonales y la adaptación social del paciente. Debe valorarse cuáles son las condiciones más adecuadas para proceder a la administración del fármaco: frecuencia de visitas, n.º de sesiones, etc... debiendo prestarse atención a cuáles son las auténticas necesidades del paciente.

## 9. RESULTADOS

Aunque algunos autores han deseado comparar los programas de mantenimiento de naltrexona con los de metadona, no deben considerarse intervenciones excluyentes, sino complementarias que tienen su indicación en distintos subgrupos de pacientes. En ocasiones pueden resultar modalidades de intervención útiles en diferentes momentos de la evolución de un mismo paciente. (En la tabla n.º 5 se esquematizan las diferencias entre ambos programas de mantenimiento).



TABLA N.º 5  
COMPARACION CON LOS PROGRAMAS DE MANTENIMIENTO CON METADONA

METADONA	NALTREXONA
Mayor preferencia por los pacientes	Preferencia menor
Reducción criminalidad, mejoría integración social	No valorada suficientemente
Bloqueo por tolerancia cruzada (con dosis elevadas de metadona)	Bloqueo por antagonismo competitivo
Mantenimiento de la dependencia	Mantenimiento de la abstinencia
Dificultad para conseguir la abstinencia Elevadas tasas de retención	Dificultad para conseguir la retención Facilidad para mantener la abstinencia
Mayor consumo de otras sustancias y alcohol	Menor consumo de otras sustancias y alcohol

(Basada en KLEBER, H. D., 1985)

Los resultados son extremadamente variables al depender de multitud de factores. Comparar los obtenidos por distintos programas resulta erróneo ya que intervienen distintas variables en cada uno de ellos: selección previa o no de los pacientes, tratamientos anteriores: mantenimiento con metadona o desintoxicación, nivel económico de los pacientes, etc... (En la tabla n.º 6 se recogen las tasas de retención de distintos programas).

Podemos valorar los resultados mediante diversos indicadores: el número de orinas «sucias» mientras los pacientes están en el programa, la tasa de retención o la abstinencia posterior.

Existen en todos los estudios un número global bastante estable de orinas «limpias» que se sitúa en un 90-97%. A pesar de ello, un 35-50% de los pacientes presentan en algún u otro momento del mantenimiento una orina positiva a opiáceos, lo que indica que casi la mitad verifican si el bloqueo es efectivo o no. El número global de orinas positivas a otras sustancias es, en general, considerablemente bajo

(1-2%) y —a diferencia de los mantenimientos con metadona— no parece ser especialmente problemático.

Las tasas de retención oscilan entre un 15% en pacientes provenientes de mantenimientos con metadona y un 75% en pacientes altamente motivados y con niveles económicos altos (profesionales sanitarios, ejecutivos, etc...) (KLEBER, H. D., 1984).

Como ya hemos indicado anteriormente, el número de abandonos es considerablemente elevado, sobre todo en los primeros meses. O'BRIEN, C. H. y GREENSTEIN, R. A. (1981) han comunicado cifras de hasta un 74% de abandonos, antes de iniciar la primera toma de naltrexona, GREENSTEIN, R. A., RESNICK, R. B. y RESNICK, E. (1984), en un trabajo posterior, indican que el 40% de los pacientes que lo inician, abandonan el tratamiento en el primer mes. En el estudio multicéntrico del NIDA con más de un millar de pacientes, KOSTEN, T. R. y KLEBER, H. D. (1984) evaluaron en un 40% los abandonos durante el primer mes, un 25% el segundo mes y un 15% el tercer mes de tra-



tamiento.

Una tasa tan alta de abandonos ha exigido que se estudie la forma de poder aumentar la retención, sobre todo en las primeras semanas de tratamiento, y por otro lado que se seleccione cuidadosamente a los pacientes que más pueden beneficiarse.

GREENSTEIN, R. A.; ARNDT, I. C. y McLELLAN, A. T. (1984) han sugerido que la mayor utilidad de estos tratamientos sería en aquellos pacientes que utilizan los opiáceos, para mitigar síntomas de problemas emocionales crónicos, como una forma de «automedicación». Estos pacientes suelen, en general, permanecer más tiempo en el programa que aquellos que usan los opiáceos como consecuencia o en relación con dificultades y carencias en la adaptación social. En todo caso, y para poder atender al máximo tipo de pacientes, debería disponerse —según estos autores— como mínimo de: un contacto psicoterapéutico semanal, tratamiento de los posibles trastornos psiquiátricos asociados y servicios de apoyo social.

Para RESNICK, R. B.; WASHOTON, A. M.; THOMAS, M. A. et al (1978), las características de los pacientes en los que mayor éxito tienen los antagonistas son: buenas relaciones objetales, tiempo amplio de adicción a opiáceos, alto nivel de funcionamiento psicosocial previo y períodos considerables de abstinencia entre los períodos de adicción.

Los datos existentes sobre seguimiento muestran que los resultados están en relación directa con la duración del mantenimiento y con la atención psicosocial recibida.

GREENSTEIN, R. A.; ARNDT, I. C. y McLELLAN, A. T. (1984) informan de un 31% de abstinentes entre los que permanecieron al menos 3 meses en el programa y tan sólo un 4% entre los que estuvieron durante menor tiempo. RESNICK, R. B.; WASHOTON, A. M.; THOMAS, M. A. et al (1978) hallan, en una serie de 81 pacientes, un porcentaje de abstinentes estable, a los 9, 12 y 15 meses de finalizar el

mantenimiento: un 31%; el 67% restante había reiniciado el consumo de opiáceos. Otro dato de interés es que, en general, tras las recaídas, un importante número de pacientes acude en breve plazo de tiempo a reiniciar el mantenimiento, consiguiendo tras el mismo, períodos progresivamente mayores de abstinencia.

Las mayores tasas de abstinencia son las comunicadas en adictos de una condición socioeconómica media-alta. GOLD, M. S.; DACKIS, CH. A. y WASHOTON, A. M. (1984) han obtenido elevados porcentajes de abstinencia (86'6%), a los 6 meses del tratamiento en una serie de 15 médicos adictos a opiáceos. En otra serie de 114 pacientes (entre personal sanitario y ejecutivos) han encontrado, en un seguimiento a los 12-18 meses, un 64% de abstinentes.

Respecto a la duración, existe la opinión de que algunos pacientes pueden beneficiarse de un mantenimiento por un breve período de tiempo, aunque en general, se recomienda que no sea inferior a seis meses, mientras que otros pueden precisararlo durante años. Al igual que en los trastornos psiquiátricos crónicos hay que sopesar los posibles riesgos de la toma continuada de la medicación con los de una recaída y valorar que resulta más conveniente. Existen también pacientes en los que quizás sólo haya que efectuar el mantenimiento temporalmente, en determinados momentos, y en relación con un mayor estrés psicosocial ofreciendo protección frente a la posibilidad de un uso compulsivo de heroína.

Podríamos concluir esta valoración con la opinión de RAWLINS, M.; MEYER, R. E.; y McNAMEE, H. B. (1976) (citados por MOUTIN, P.; y BRIOLE, G. (1984), quienes hace una década indicaban: *«estas sustancias no están indicadas en todos y, probablemente sólo pueden ser útiles en un pequeño porcentaje de toxicómanos. Por ello, los sistemas de ayuda puestos a disposición de estos pacientes deben ser variados.»*

*Estos episodios de tratamiento no deben ser considerados aisladamente; por el contrario, constituyen una de las numerosas*



TABLA N.º 6  
TASAS DE RETENCION EN DISTINTOS PROGRAMAS DE MANTENIMIENTO CON  
NALTREXONA

	Año	N.º pacientes	Duración media del tratamiento
SCHECTER	previo a 1976	50	3,5 semanas
NIDA	previo a 1976	665	6,0 semanas
NAS	previo a 1976	192	6,0 semanas
BRAHEN	previo a 1976	33	8,8 semanas
GREENSTEIN	1974 a 1980 1981 a 1983	242 85	de 4 semanas de 4 semanas
RAWSON	1976 a 1978	43	29 semanas
JUDSON	posterior a 1980	119	6,4 semanas
TENNANT	posterior a 1980	160	7,3 semanas
LING	posterior a 1980	60	6 meses
WASTON	posterior a 1980	114	19 meses
CAPONE	1982	50	10 semanas

(Tomado de GINZBURG, H., 1984; RAWSON, R. A.; GLAZER, M.; Callahan, E. J. et al, 1979 y CAPONE, T., 1986)

*tentativas realizadas por el toxicómano. Este tratamiento permite al sujeto vivir, incluso durante un corto período, sin consumir drogas y mostrarle que la decisión de seguir consumiéndolas o de abandonarlas es, en definitiva, suya».*

#### BIBLIOGRAFIA

ARCHER, S. (1980). Historical Perspective on the Chemistry and Development of Naltrexone. *NIDA Research Monograph Series*, 28, pp. 3-10.

ATKINSON, R. L. (1984). Endocrine and Metabolic Effects of Opiate Antago-

nists. *J. Clin. Psychiatry*, 45, pp. 20-24.

BLUMBERG, H.; DAYTON, H. B.; GEORGE, M.; RAPAPORT, D. (1961). N-allylnoroxymorphone: A potent narcotic antagonist. *Fed. Proc*, 20, pp. 311.

BLUMBERG, H.; DAYTON, H. B. (1973). Naloxone, Naltrexone and Related Noroxymorphones, *En: BRANDE, M.C. et al (Eds.) Narcotic Antagonists*. New York, Raven Press.

BRAHEN, L. S.; HENDERSON, R. K.; CAPONE, T. (1984). Naltrexone