

# Tratamiento farmacológico de la dependencia de sustancias desde una perspectiva neurocientífica (I): opiáceos y cocaína

G. Haro<sup>a</sup>, G. Cervera<sup>a</sup>, J. Martínez-Raga<sup>b</sup>, B. Pérez-Gálvez<sup>c</sup>, M. Fernández-Garcés<sup>a</sup> y J. Sanjuan<sup>d</sup>

<sup>a</sup> Servicio de Psiquiatría. Hospital Clínico Universitario de Valencia. <sup>b</sup> Unidad de Conductas Adictivas. Área 09. Servicio Valenciano de Salud. <sup>c</sup> Dirección General de Drogodependencias. Conselleria de Bienestar Social. Generalitat Valenciana. <sup>d</sup> Departamento de Medicina. Universidad de Valencia

## Pharmacological treatment of substance dependence from a neuroscientific perspective (I): opiates and cocaine

### Resumen

En este artículo de revisión se pretende analizar las publicaciones más recientes sobre el tratamiento farmacológico de las drogodependencias desde una perspectiva neurocientífica. Ésta consta de dos partes, una primera dedicada al tratamiento de la dependencia de sustancias ilegales, como es el caso de los opiáceos y de la cocaína, y una segunda parte en la que se aborda el tratamiento farmacológico de tres sustancias, dos drogas legales como el alcohol y el tabaco, y un grupo de fármacos, las benzodiazepinas, con potencial de abuso. En esta primera parte se realiza un resumen de aquellos aspectos neurocientíficos (genética, neuroquímica, circuitos implicados, déficit neuropsicológico y neuroimagen) determinantes para comprender el tratamiento farmacológico de las principales drogodependencias. Posteriormente se aborda el tratamiento farmacológico de la dependencia de opiáceos, tanto de la desintoxicación como de la deshabitación, terminando con una revisión de los principales fármacos que han sido o están siendo propuestos para el tratamiento de la dependencia de la cocaína.

**Palabras clave:** Tratamiento. Psicofarmacología. Neurociencias. Trastornos por uso de sustancias.

### Summary

In this review paper it is intended to analyze the most recent publications on pharmacological treatment of drug dependences from a neuroscientific perspective. It has been divided into two parts, the first one focuses on the treatment of illegal substance dependence, specifically opiates and cocaine; and the second part deals with the pharmacological treatments of three substances, two legal drugs such as alcohol and tobacco, and a group of medications with abuse potential, benzodiazepines. In this first part the neuroscientific aspects (genetic, neurochemistry, circuits involved, neuroimaging and neuropsychological deficits) relevant to understanding the pharmacological treatment of the main drug addictions are summarized. The pharmacotherapies of opiate dependence, both for detoxification and for dehabilitation, are then discussed. Finally, the main medications that have been proposed to treat cocaine dependence are also reviewed.

**Key words:** Treatment. Psychopharmacology. Neuroscience. Substance-related disorders.

## INTRODUCCIÓN

La dependencia de sustancias es un problema que como diagnóstico principal o como diagnóstico dual se presenta cada vez más en la práctica psiquiátrica. La dependencia fue definida por la Organización Mundial de la Salud como un síndrome manifestado por un patrón conductual donde el uso de una sustancia tiene más prioridad que otras conductas, lo cual lleva a establecer este trastorno como un impulso repetido a compro-

meterse en conductas poco productivas, una tensión creciente hasta que se realiza la conducta y desaparición rápida de la tensión al realizarla<sup>1</sup>.

El abuso de sustancias se ha considerado, hasta hace relativamente poco, un campo reservado a la investigación psicológica y social, tanto en lo que se refiere a la comprensión etiopatogénica como al tratamiento. Esta visión de las drogodependencias ha cambiado radicalmente en los últimos 20 años por varias razones:

1. Se han creado modelos animales de alta validez.
2. Se han definido los circuitos implicados en los sistemas de refuerzo-recompensa y dependencia.
3. Se han definido algunos de los genes que guardan relación con la formación de tales circuitos.
4. Se han podido estudiar las alteraciones cerebrales que presentan estos pacientes, tanto a través de

### Correspondencia:

Gonzalo Haro Cortés  
Servicio de Psiquiatría  
Hospital Clínico Universitario  
Av. Blasco Ibáñez, 17  
46010 Valencia  
Correo electrónico: gharoc@comv.es

pruebas neuropsicológicas, como en estudios con pruebas de neuroimagen estructural y funcional.

5. Se ha mejorado nuestro conocimiento del mecanismo de acción de las drogas que crean dependencia, lo que ha permitido diseñar nuevos fármacos y mejorar los protocolos terapéuticos.

Sin pretender ni siquiera repasar los avances en cada uno de estos campos, pues no es el objetivo de este artículo, vamos a mencionar brevemente algunos de los hallazgos más relevantes por sus implicaciones terapéuticas.

Desde una perspectiva amplia de la biología, la pregunta a responder es en lo que se refiere a las drogodependencias sería si hay factores biológicos que nos hacen especialmente vulnerables a padecer este tipo de dependencias. Los sistemas de refuerzo, lo mismo que los sistemas de alarma, son filogénicamente muy antiguos; y la función de los genes, los neurotransmisores y los circuitos implicados en dichos mecanismos de recompensa han permanecido casi invariables a lo largo de la evolución. La validez de los modelos animales de dependencia está basada precisamente en este dato: la tendencia a la redundancia en la evolución del sistema nervioso. Esto no quiere decir que no sean también fundamentales aspectos culturales y de aprendizaje. Lo que señala es que previamente a entrar en la importancia de esos factores, debemos conocer los mecanismos generales de la vulnerabilidad biológica a las drogodependencias.

## Genética

Aunque se ha conocido desde antiguo que el alcoholismo tiene una alta agregación familiar, no ha sido hasta recientemente que se ha confirmado que esto no se debe, al menos exclusivamente, a factores de aprendizaje, sino que hay un claro componente genético. Más recientemente, los estudios moleculares se han centrado en el papel de los genes codificadores de los receptores dopaminérgicos, particularmente el D<sub>2</sub>, que estaría implicado sobre todo en los mecanismos de recompensa. Esto ha llevado incluso a una propuesta de clasificar el alcoholismo atendiendo a la severidad clínica y a la importancia de dicho componente genético<sup>2</sup>. En los últimos años ha habido numerosísimos estudios que han encontrado una relación entre determinadas variantes alélicas del gen D<sub>2</sub> y el abuso de sustancias, no exclusivamente con el alcoholismo, sino también con cocaína, nicotina y heroína<sup>3</sup>. Aunque los factores genéticos no explican, desde luego, toda la varianza del fenotipo, se acepta en la actualidad que la presencia de la variante alélica A<sub>1</sub> incrementa la probabilidad de abuso de sustancias. Así, en un análisis estadístico de estos datos, se llega a la conclusión de que la importancia de la presencia de dicho alelo puede explicar el 27% de la varianza, el 33% se puede atribuir a otros genes y el 40% a factores ambientales<sup>4</sup>.

## Neuroquímica

La dependencia de sustancias tiene unos circuitos (la amígdala extendida) y unos sistemas de neurotransmi-

sión (dopaminérgico, fundamentalmente) que son claves para entender estos trastornos. Independientemente del efecto de las sustancias sobre uno u otro sistema de neurotransmisión, el efecto final de aquellas que son capaces de producir dependencia se realiza siempre, en último lugar, sobre ellos.

El sistema dopaminérgico tiene una gran importancia en los trastornos por uso de sustancias (TUS), pues mediatiza varias de las condiciones básicas de estos trastornos. Aunque en la actualidad se cuestiona si este sistema es el único que explica el poder adictivo de las drogas, pues hay indicios de que tanto el alcohol como la cocaína y los opiáceos actúan en otras áreas (corteza prefrontal, sobre todo) de forma independiente al sistema dopaminérgico, éste sigue siendo básico en las propiedades gratificantes de estas sustancias por su efecto en el *mesoaccumbens*<sup>5,6</sup>. Este sistema de neurotransmisión también es capital en el mantenimiento del consumo, en este caso por mecanismos de neuroadaptación<sup>7</sup>. En la administración crónica de drogas, tras la interrupción de la misma, se produce una disminución de la función dopaminérgica, lo cual parece relacionarse con la sintomatología disfórica y la conducta compulsiva de búsqueda (*craving*) de la o las sustancias de las que se es adicto<sup>8</sup>.

Dentro de los fundamentos neurocientíficos particulares asociados a los TUS hay que resaltar que también se produce un segundo mecanismo de neuroadaptación, que es el de la sensibilización, es decir, una hiperfunción dopaminérgica que es cruzada entre diferentes sustancias<sup>9</sup>; además, situaciones como el estrés la facilitan. Para terminar de añadir complejidad se sugiere que la sensibilización puede estar también basada en un aprendizaje asociativo entre la droga y el contexto específico en que se ha producido el consumo. Todo ello explica situaciones que antes se suponían relacionadas con aspectos psicosociales, como la recidiva en la adicción a través de otra u otras sustancias diferentes a las que se es dependiente, ante situaciones estresantes, así como tras el regreso al mismo entorno en el que se fue adicto (sensibilización del contexto ambiental).

Además del *craving* hay evidencias sobre diferentes procesos de condicionamiento (aprendizaje estímulo-respuesta y estímulo-refuerzo) relevantes en la adicción que están en cierta medida mediatizadas por la neurotransmisión dopaminérgica en áreas mesoestriales.

En lo referente a los mecanismos de actuación, en la primera parte de este artículo nos centraremos en los opiáceos y en la cocaína. En lo que respecta a los opiáceos, los principales efectos se realizan a través de una familia de receptores específicos. Entre ellos destaca el *mu* involucrado en la dependencia, además de regular la analgesia, la depresión respiratoria y el estreñimiento. El primer opioide endógeno, la encefalina, se descubrió en 1974 y permitió abrir el camino neurobiológico para comprender la adicción a los opiáceos. En la actualidad se sabe que los opiáceos también ejercen efectos significativos sobre los sistemas de neurotransmisión dopaminérgicos y noradrenérgicos, otorgando las propiedades adictivas, como ya se apuntó, a través de la actuación de

las neuronas del área tegmental ventral dopaminérgica, que se proyectan hacia la corteza cerebral y sistema límbico.

Los resultados de al menos un estudio con tomografía con emisión de positrones (TEP) sugieren que uno de los efectos de todos los opiáceos es una disminución del flujo sanguíneo en determinadas regiones cerebrales en los dependientes<sup>1</sup>. Además se producen cambios en el número y la sensibilidad de los receptores de opiáceos, junto a un incremento en la sensibilidad de las neuronas dopaminérgicas, colinérgicas y serotoninérgicas. Por último, los efectos sobre las neuronas noradrenérgicas son probablemente los principales responsables de los síntomas de la abstinencia a opiáceos y explican los tratamientos con fármacos agonistas alfaadrenérgicos.

En relación a la cocaína, su efecto está relacionado con el bloqueo competitivo de la recaptación dopaminérgica por el transportador de la dopamina, lo cual lleva a un incremento de la misma en el espacio y produce una mayor activación tanto de los receptores D<sub>1</sub> como de los D<sub>2</sub>, pero también hay pruebas de cierta actuación sobre los D<sub>3</sub><sup>1</sup>. Aunque se cree que los efectos conductuales están básicamente mediados por el bloqueo de la recaptación dopaminérgica, la cocaína también bloquea la recaptación de la noradrenalina y la serotonina. Estos últimos mecanismos de acción, así como los efectos de la cocaína sobre el flujo sanguíneo y el consumo de glucosa cerebral, están recibiendo gran atención en la literatura especializada. Los estudios de TEP sobre adictos a cocaína demuestran una elevada actividad dopaminérgica del sistema mesolímbico cuando los pacientes tienen *craving*. En pacientes en recuperación se observa en la TEP una menor capacidad para que el receptor reciba dopamina, lo cual se mantiene durante año y medio, aproximadamente. Entre la tercera y la cuarta semana, la actividad está en el nivel más bajo y el riesgo de recaída es elevado.

### Circuitos implicados

En este sentido las drogas de abuso son autoadministradas por los mamíferos por sus acciones sobre el sistema límbico, el cual corresponde más a un concepto funcional que anatómico, está relacionado con el control de las conductas emocionales y participa en el mantenimiento del medio interno a través del sistema nervioso autónomo y endocrino. Además, ciertas estructuras límbicas son claves en el procesamiento e integración cognitivos, especialmente en algunos procesos de aprendizaje y memoria, así como en la atribución afectiva de los estímulos. El circuito cerebral de la recompensa mesolímbicocortical se establece a partir de la interacción sináptica de neuronas asociadas entre sí, y están incluidas, la mayor parte de ellas, en las regiones del sistema límbico, con preferencia en los haces mediales del cerebro anterior, siendo su origen y proyección en dirección retrocaudal del núcleo *accumbens*, el hipotálamo lateral y el área tegmental ventral<sup>5</sup>. El núcleo *accumbens* es, sin duda, el más conocido de los integrantes de este sistema; consta de dos zonas bien definidas, la central o *core* y la

corteza o *shell*. La diferenciación es más funcional que real, pues ambas porciones responden a estímulos apetitivos o aversivos, pero de forma diferente. Si los estímulos son inusuales o imprevistos hay una respuesta importante del *shell*, pero si los estímulos son habituales o previstos ésta es pobre; sin embargo, el *core* responde a estímulos aversivos o motivacionales genéricos. Esta diferente respuesta sugiere que el *core* interviene más en la respuesta y el *shell* en el aprendizaje.

Parece que existen otros circuitos, además del mesolímbicocortical, relacionados con la recompensa, que están regidos por otros neurotransmisores. Así es posible que participe un circuito que incluye el núcleo *accumbens* y estructuras basales del cerebro anterior como el núcleo pálido ventral, en el que participan péptidos opioides y el sistema gabaérgico. También se incluyen un grupo de estructuras neuronales interconectadas entre sí, a las que se conoce como amígdala extendida, que incluyen el núcleo central de la amígdala, la corteza del núcleo *accumbens*, el núcleo del techo de la estria terminal y la sustancia innominada sublenticular. Todas estas estructuras participan parcial o totalmente en la implicación de la señal provocada por los efectos emocionales de la administración aguda de drogas de abuso. El paso entre el consumo ocasional y la dependencia se acompaña de una sensación progresivamente aversiva, haciéndose más marcada a medida que la tolerancia merma los efectos agudos de la droga y la neuroadaptación induce la dependencia<sup>5,6,10</sup>.

### Déficit neuropsicológico

Los primeros estudios neuropsicológicos relacionados con el abuso de sustancias se realizaron en pacientes alcohólicos. En los años sesenta y setenta se puso de manifiesto después de una serie de estudios, el déficit cognitivo de estos pacientes, sobre todo en tareas de funcionamiento frontal. Esto es lo que pasó a denominarse «demencia alcohólica»<sup>11</sup>, que revisaremos brevemente en la siguiente parte de este artículo. Las investigaciones neuropsicológicas con otras sustancias han venido a confirmar la presencia de un déficit cognitivo también en el uso de opiáceos (heroína) y estimulantes (anfetamina, cocaína, crack). Así, los datos actuales hablan claramente de un déficit neuropsicológico en sujetos con abuso de estimulantes<sup>12,13</sup> y opiáceos. La importancia de estos déficit no tiene un mero interés teórico, sino que está implicada en la capacidad de estos pacientes de llevar a cabo programas de rehabilitación<sup>14</sup>.

### Neuroimagen

Los primeros estudios de neuroimagen estructural han permitido comprobar los cambios que se producen a largo plazo con el consumo de sustancias. Los datos más consistentes aparecen en pacientes alcohólicos que muestran signos de atrofia corticosubcortical a partir de un abuso mantenido de alcohol por un período de 10 años<sup>15</sup>.

Los recientes avances en neuroimagen funcional han permitido a los psiquiatras estudiar directamente en los sujetos humanos vivos la repercusión interna de los procesos mentales. Como resultado, las funciones mentales superiores ya no tienen que deducirse a partir de observaciones comportamentales y el estudio de la cognición puede llevarse a cabo en sujetos humanos<sup>5</sup>. Por otro lado, en una reciente revisión sobre neuroimagen y drogodependencias, se concluye que la neuroimagen puede aportar nuevos conocimientos sobre el trastorno neurobiológico de las drogodependencias y contribuir al desarrollo de su farmacoterapia<sup>16</sup>. En esta línea cabe destacar la importancia de los estudios que utilizan la discriminación de sustancias, que tanto han facilitado el análisis de las acciones de los ligandos, gracias a su marcada especificidad neurobiológica. Mediante estos estudios se ha avanzado en el conocimiento de los fundamentos de la transmisión y la transducción, trascendentales en los mecanismos de aparición de la tolerancia y sensibilización, por tanto de la dependencia<sup>17</sup>, llegándose a discriminar que los patrones de activación cerebral asociados a las respuestas de *craving* que han sido provocados mediante la exposición a estímulos condicionados no son exactamente iguales que los que han sido inducidos por la administración de la propia sustancia psicotrópica. Por tanto, se trata de dos estados de activación diferenciables que tal vez deberían ser identificados con una denominación distinta<sup>16</sup>.

En resumen, en la actualidad ya disponemos de sólidos conocimientos sobre los efectos psicobiológicos de las sustancias, tanto en su aspecto de intoxicación aguda como de abstinencia, que nos permiten mejorar y entender el efecto de los tratamientos farmacológicos que hoy son básicos en el abordaje de estos trastornos<sup>18</sup>.

## TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA DE OPIÁCEOS

De igual modo que en las otras dependencias, el tratamiento farmacológico de la dependencia de opiáceos es sólo una parte del tratamiento global en el que son necesarias otras medidas importantes, como el tratamiento psicoterapéutico individual, en grupo o la intervención social<sup>19</sup>. Sin embargo, a diferencia de la sustancia que se va a abordar en el presente artículo (la cocaína), el tratamiento farmacológico de la dependencia de opiáceos está consensuado y claramente establecido<sup>19</sup>, como muestran las recomendaciones del Plan Nacional sobre Drogas (1996) en España<sup>20</sup>.

El abordaje de estos pacientes debe realizarse desde una perspectiva integradora que suele dividirse en dos fases. La primera, de desintoxicación, con un claro componente biológico, y la segunda, de deshabituación, que antes era más psicosocial, pero que farmacológicamente ha tenido importantes avances en los últimos años.

La descripción de los principales artículos que hacen referencia al tratamiento de dicha dependencia se expone en la **tabla 1**.

### Desintoxicación

A pesar de lo desagradable que resulta para el paciente la abstinencia de opiáceos, no es una urgencia médica<sup>19</sup>. El tratamiento del síndrome de abstinencia puede considerarse desde cuatro enfoques: tratamiento sintomático (benzodiazepinas, neurolepticos y otros), tratamiento con agonistas alfa<sub>2</sub>-adrenérgicos presinápticos, administración de fármacos agonistas opiáceos (*metadona*, principalmente) y desintoxicaciones ultracortas que tienen como base desencadenar un síndrome de abstinencia a opiáceos con antagonistas (*naloxona* y/o *naltrexona*) que es a la vez abordado con una combinación de fármacos.

#### *Tratamiento sintomático del síndrome de abstinencia*

La finalidad de este tratamiento es disminuir la intensidad del síndrome paliando los síntomas y signos del mismo. Para ello debe personalizarse el tratamiento, según la presentación del mismo, siendo lo más frecuente la utilización de los fármacos que se detallan a continuación:

#### Benzodiazepinas

Se prefieren las de vida media larga por presentar menor riesgo de adicción, como es el diazepam (40-80 mg/día) y el cloracepato dipotásico (50-150 mg/día) en 3-4 tomas por vía oral, disminuyendo la dosis un 10% cada día, para suprimir la pauta en 10-12 días.

#### Neurolepticos

Tradicionalmente se ha postulado la utilización de fármacos neurolepticos como la clotiapina (20-40 mg/día) o levomepromacina (50-75 mg/día) por vía oral y descendiendo la dosis con la misma pauta que con las benzodiazepinas. Sin embargo, no hay datos científicos que apoyen la utilización de este grupo de fármacos con este fin. Asimismo, hay que mencionar que este grupo de pacientes son particularmente sensibles a los efectos adversos de los neurolepticos. Sin embargo, determinados autores postulan que los neurolepticos atípicos pueden ser de utilidad por la posibilidad de que parte de los efectos reforzadores de los opiáceos pueden ser mediados, tanto por un mecanismo dependiente de la dopamina, como por otro mecanismo independiente de este neurotransmisor<sup>21</sup>.

#### Otros

También se ha utilizado el clometiazol, por sus efectos sedantes e hipnóticos, pero los efectos secundarios y el riesgo de dependencia desaconsejan su utilización como fármaco de base. Existen algunos estudios recientes que están investigando otros posibles fármacos basados en la

TABLA 1. Tratamiento de la dependencia de opiáceos

Tipo de tratamiento	Fármaco	Autores	Año	A favor (F) o en contra (C)		
<b>Proceso de desintoxicación</b>						
Sintomático	Neurolépticos	Callado LE, et al.	2001	F		
	Agonistas del receptor CBI	Rubino T, et al.	2000	F		
Agonistas alfa <sub>2</sub> -adrenérgicos	Inhibidor selectivo de la guanilciclasa Clonidina	Sullivan ME, et al.	2000	F		
		Spencer L, et al.	1989	F		
		Burant D	1990	F		
		Ling W, et al.	1990	F		
		Jaffe JH, et al.	1992	F		
		Kleber HD	1994	F		
		O'Connor PG, et al.	1994	F		
		Renner JA	1994	F		
		Iszczor JA, et al.	1997	F		
		Lofexidina	Callado LE, et al.	2001	F	
Agonistas opiáceos	Metadona	Lorenzo P, et al.	1999	F		
Desintoxicaciones ultracortas	Naltrexona	Chanmugam AS, et al.	2000	C		
		Gerra G, et al.	2000	F		
		Laheij RJ, et al.	2000	F		
		Álvarez FJ, et al.	2001	F		
<b>Proceso de deshabitación</b>						
Agonistas opiáceos	Metadona	Weddington W	1995	F		
		Liu JG, et al.	1999	F		
		Anderson IB, et al.	2000	F		
		Hoffman RS	2000	C		
		Eap CB	2000	F		
		Eap CB	2000	F		
		Kristensen O	2000	F		
		Wickler A	1976	F		
		Wall ME, et al.	1981	F		
		Kleber HD, et al.	1985	F		
Antagonistas opiáceos	Naltrexona	APA	1995	F		
		Iszczor JA, et al.	1997	F		
		Santo-Domingo L	2000	F		
		Lewis JW, et al.	1983	C		
		Fudala PJ, et al.	1990	F		
		San L, et al.	1992	C		
		Mello NK, et al.	1993	F		
Agonistas parciales opiáceos	Buprenorfina	Blennow G, et al.	2000	F		
		Newman RG	1994	F		
		Jacobs EA, et al.	1999	F		
		Rothman RB, et al.	2000	F		
		Buprenorfina y naloxona				

acción del sistema cannabinoide mediante antagonistas del receptor CB1<sup>22</sup>, la inhibición selectiva de la guanil ciclasa del *locus coeruleus*<sup>23</sup> o la inhibición del mismo mediante agonistas selectivos del receptor prostanoides EP(3)<sup>24</sup>.

#### Tratamiento con agonistas alfa<sub>2</sub>-adrenérgicos presinápticos

El objetivo de estos agonistas es frenar la liberación noradrenérgica del *locus coeruleus* que caracteriza al síndrome de abstinencia de opiáceos<sup>25</sup>. Los más importantes son la clonidina<sup>25</sup>, la guanfacina y la lofexidina<sup>26</sup>, siendo la más utilizada en nuestro medio la clonidina, mien-

tras que en países anglosajones es la lofexidina. Existen diferentes pautas de tratamiento con clonidina, pero cabe destacar dos tendencias, la vía oral y los parches transdérmicos<sup>25,27-29</sup>. Con respecto a la dosis inicial, varía según estudios<sup>30-33</sup>, pero se recomienda 0,1 mg cada 4-6 h, que puede aumentarse según la severidad de los síntomas, pero sin sobrepasar 1,2 mg/día en pacientes ambulatorios y 2 mg en hospitalizados<sup>25</sup>. La vía transdermal parece ser preferible sobre la oral<sup>25,27-29</sup> por mantener los niveles sanguíneos más estables, aunque como requieren 48 h para ser efectivos se deben complementar inicialmente con clonidina oral. El tratamiento con alfa<sub>2</sub>-adrenérgicos presenta una serie de ventajas e inconvenien-

tes<sup>19</sup>. Como ventajas: *a)* la dosis requerida para inhibir la liberación adrenérgica es independiente de la gravedad de la adicción, y *b)* posee efectos sedantes y analgésicos que no son de tipo opiáceo. Los inconvenientes serían: *a)* hipotensión y bradicardia, por lo que se recomienda la monitorización de la presión arterial; *b)* contraindicación en pacientes con insuficiencia renal, hipotensión, arritmias, antecedentes depresivos graves, mujeres embarazadas y patología orgánica grave; *c)* son menos efectivos en pacientes con tratamiento reciente con antidepresivos tricíclicos<sup>25</sup>, *d)* y no controlan todos los síntomas del síndrome de abstinencia. Para este último inconveniente se puede necesitar la administración de<sup>25</sup>: ibuprofeno para los dolores musculares y articulares, ciclopropamida para los calambres estomacales y benzodiacepinas para la ansiedad y los trastornos del sueño.

### *Tratamiento sustitutivo*

A diferencia del tratamiento con agonistas alfa<sub>2</sub>-adrenérgicos, el tratamiento del síndrome de abstinencia con agonistas opiáceos (metadona) varía según el grado de dependencia. Así, 1 mg de metadona contrarrestaría 4 mg de morfina, 2 mg de heroína o 20 mg de meperidina. Se establecen cuatro grados de gravedad del síndrome de abstinencia, administrando 10-15 mg de metadona en el grado I, 15-20 en el II, 20-25 en el III y 25-45 en el IV, según la severidad del cuadro. En ocasiones son necesarias dosis mayores. Una vez cesen los síntomas y signos debe disminuirse la dosis progresivamente en un 10 % cada 2 días, suprimiéndose en un período máximo de 20 días<sup>19</sup>, aunque normalmente se consigue en 7-10 días. Se recomienda durante este período el estudio de la orina para detectar el consumo de sustancias psicoactivas.

### *Desintoxicaciones ultracortas*

Esta técnica se define por conseguir de forma rápida, en un máximo de 24 h, el óptimo control clínico de la sintomatología de la abstinencia, así como la percepción de ello por el médico y el paciente<sup>34</sup>. Actualmente no se dispone de estudios fiables referentes a este tipo de tratamiento, donde se utiliza conjuntamente fármacos para la desintoxicación (clonidina) y para la deshabituación (naltrexona)<sup>19</sup>. Aunque se ha descrito la producción de rhabdomiólisis con la utilización de naltrexona subcutánea<sup>35</sup>, se ha demostrado que son más efectivas las desintoxicaciones ultracortas que incluyen naltrexona<sup>36</sup>, sobre aquellas que sólo utilizan clonidina. Cuando se pretende utilizar la sedación superficial se combinan con benzodiacepinas de vida media intermedia, mientras que si el objetivo es la anestesia se suele utilizar midazolam junto a propofol<sup>34,37</sup>.

Los diferentes tipos utilizados son los siguientes: desintoxicaciones «domiciliarias», donde los profesionales sanitarios dan al paciente y a la persona supervisora del mismo las instrucciones y la medicación para realizar el tra-

tamiento; desintoxicaciones ambulatorias, cuando se realizan en un centro ambulatorio con supervisión por profesionales sanitarios; desintoxicaciones en hospital de día, donde la sedación es poco intensa y no requiere servicio de cuidados intensivos o anestesia; desintoxicación hospitalaria bajo sedación, donde se requiere monitorización y la colaboración de dichos servicios por la intensidad de la sedación y desintoxicaciones hospitalarias bajo anestesia, como la anterior, pero requiriendo además intubación por sedación más importante<sup>34</sup>. En relación a los subtipos domiciliarios y ambulatorios, la existencia de graves efectos secundarios, así como lo imprevisible de su evolución, y la presencia de síntomas residuales, hace necesaria la realización de estudios más rigurosos que permitan hacer de estos subtipos una práctica más segura. Por ello la mayoría de autores propone la utilización de las modalidades hospitalarias con sedación o anestesia<sup>38,39</sup>.

Respecto a los criterios de inclusión debe considerarse que esta técnica se muestra más efectiva en pacientes que sufren síndromes de abstinencia más severos y que han sufrido múltiples fracasos con los protocolos convencionales de desintoxicación, mientras que se han mostrado menos efectivos en pacientes que vienen de programas de mantenimiento con metadona (PMM)<sup>40</sup>.

### **Deshabituación**

El tratamiento farmacológico de la dependencia de opiáceos puede plantearse desde tres enfoques diferentes: tratamiento sustitutivo con agonistas opiáceos (metadona), tratamiento con antagonistas opiáceos (naltrexona) y tratamiento con agonistas parciales opiáceos (buprenorfina)<sup>41</sup>.

### *Tratamiento sustitutivo con agonistas opiáceos*

La metadona es un opiáceo sintético que pretende sustituir algunos de los efectos de la heroína y puede tomarse por vía oral<sup>1</sup>. Comenzó a utilizarse en el tratamiento de la dependencia de opiáceos en el año 1964, en el Instituto Rockefeller de Nueva York, pues se observó que a diferencia de otros agonistas opiáceos, la metadona no requería aumentar de forma indefinida la dosis y que no producía euforia si se administraba por vía oral. Actualmente es el agonista opiáceo más ampliamente estudiado<sup>42-45</sup> y utilizado para el tratamiento farmacológico de la dependencia de opiáceos<sup>19</sup>. El uso clínico de la metadona se regula a través de los PMM. En un principio, estos programas se clasificaban en los que se utilizaban dosis bajas (hasta 40 mg) y los que usaban dosis altas (hasta 75 mg), pero actualmente no se clasifican de este modo, puesto que existen pacientes que no se estabilizan y es preciso utilizar dosis superiores (mayores de 80 mg). Antes de la admisión de un paciente en un PMM se firma un «contrato terapéutico» entre los responsables del centro de atención y el paciente, donde el paciente acepta las normas del mismo. En los PMM más estrictos, si el

paciente no cumple las normas, se le da un período de 30 días para modificar su conducta y, si no lo hace, se le expulsa. En estos programas sólo se tolera un 10% de orinas «sucias» (positivas a sustancias psicoactivas).

Los candidatos idóneos para estos programas son: *a)* heroinómanos de varios años de adicción, con fracasos repetidos en otros tratamientos; *b)* pacientes afectados de enfermedades orgánicas graves; *c)* heroinómanas embarazadas, o *d)* heroinómanos con trastornos psiquiátricos<sup>19</sup>. Es muy importante la individualización de la dosis, pues se ha demostrado que si son inferiores a las necesarias, aumenta el riesgo del consumo de otras sustancias, e incluso el abandono del programa. Estas dosis no sólo dependen de las características biológicas de cada individuo, sino que también se ha demostrado que dependen de factores ambientales, los cuales influyen en los niveles plasmáticos de metadona<sup>46</sup>. Sin embargo, no se recomienda la monitorización de dichos niveles<sup>47</sup>. Se recomienda comenzar con 30 mg como dosis inicial, e ir aumentando entre 5-10 mg hasta conseguir la estabilización, generalmente con 60-100 mg<sup>25,48</sup>.

Con relación al tiempo de tratamiento, varía según los pacientes, siendo cada vez más frecuente que se dé preferencia a la calidad de vida, y por ello no exista un período concreto, sino que se adapte al objetivo que los terapeutas y el paciente se marquen. Estos objetivos deben ser también individualizados según la gravedad de la adicción y la desestructuración del entorno, factores raciales<sup>49</sup>, así como la existencia de comorbilidad psiquiátrica u orgánica. Se consideran como objetivos básicos tres: *a)* reducción de daños: consiste en intentar que el paciente sea capaz de, ayudado por el PMM, minimizar conductas de riesgo como las que facilitan la infección por el VIH; *b)* deshabituación, con la que se pretende ir disminuyendo la dosis de metadona hasta que el paciente esté preparado para abandonarla y pasar a un programa libre de drogas, y *c)* rehabilitación, con la que se persigue que el paciente se adapte a su entorno y adquiera una adecuada estabilidad psicossocial permanente sin un límite de tiempo establecido. Cuando se decide suspender el tratamiento se recomienda reducir 5 mg por semana para terminar con el programa en 3 ó 6 meses. Por último, cabe destacar las ventajas e inconvenientes que se derivan de los PMM<sup>1,19</sup>. Como ventajas destacan que: *a)* permite una mayor retención de los pacientes en comparación a otros programas; *b)* favorece la disminución del riesgo de infección por el VIH por dejar de utilizar la vía endovenosa, así como previene otras enfermedades orgánicas derivadas del consumo de la heroína, disminuyendo el riesgo de muerte<sup>50</sup>; *c)* no causa euforia o mínimamente, además de no producir somnolencia ni depresión en tratamientos prolongados; *d)* permite la rehabilitación del paciente, su reintegración social y el abandono de la criminalidad, siendo de este modo mayor la calidad de vida<sup>50</sup>; *e)* disminuye los actos delictivos<sup>50</sup>, y *f)* no modifica las funciones cognitivas motoras, debiéndose, las diferencias observadas con los controles, a factores sociodemográficos principalmente<sup>51</sup>. Por otra parte, se presentan algunas desventajas como: *a)* el pacien-

te continúa con una adicción, farmacológicamente hablando, a opiáceos, con su dependencia y su abstinencia; *b)* algunos de estos pacientes consumen otras drogas; *c)* los tratamientos pueden ser muy duraderos y las recaídas son muy frecuentes; *d)* puede aparecer mercado negro de metadona<sup>50</sup>, y *e)* a veces se presentan efectos secundarios como exceso de disforesis, estreñimiento, disminución de la libido, alteraciones del sueño, etc.<sup>50,52</sup>. Así pues, los PMM deben ser considerados como una posibilidad en el tratamiento de la dependencia de opiáceos, siendo muy eficaces en determinados pacientes.

### *Tratamiento con antagonistas opiáceos*

Los antagonistas opiáceos bloquean los efectos de los mismos sin causar dependencia por no tener efectos narcóticos y no provocar euforia o tolerancia<sup>1,53</sup>. Existen dos antagonistas que deben ser diferenciados, la naloxona, utilizada para revertir la sobredosis por su vida media más corta (30 min-1 h) y por ser utilizada por vía parenteral<sup>19</sup>, y la naltrexona, utilizada para el tratamiento de la dependencia, objetivo de este artículo, por su vida media más larga (72 h)<sup>1</sup> y por utilizarse por vía oral<sup>19</sup>. Previamente se utilizó la nalorfina y la ciclazocina, pero actualmente están descartadas por su discutida eficacia y sus efectos secundarios<sup>19</sup>.

La naltrexona es un antagonista opiáceo competitivo puro, principalmente de los receptores opiáceos  $\mu$ , y en menor medida de los receptores kappa y delta<sup>54</sup>. El objetivo es conseguir el bloqueo de los efectos del opiáceo exógeno que se consume, con lo que teóricamente se facilita la extinción del deseo condicionado por el refuerzo positivo que provoca la sustancia y por ello una extinción gradual de la conducta de autoadministración del opiáceo<sup>55,56</sup>. La naltrexona es efectiva por vía oral, con una absorción rápida y casi completa, cercana al 96%, si bien experimenta un metabolismo de primer paso a nivel hepático, de manera que entre el 5 y el 60% alcanza sin cambios la circulación sistémica<sup>53,57</sup>.

A las dosis habituales la naltrexona provoca pocos efectos secundarios y, en general, leves, apareciendo los primeros días de tratamiento, siendo las reacciones adversas graves infrecuentes. Los efectos secundarios observados con naltrexona parecen ser similares tanto en alcohólicos como en sujetos adictos a opiáceos<sup>58</sup>. Las reacciones adversas registradas con mayor frecuencia durante el tratamiento con naltrexona son las siguientes<sup>58-60</sup>: molestias gastrointestinales, como náuseas, vómitos, dolor abdominal, diarrea o estreñimiento; problemas neuromusculares y neuropsiquiátricos, como cefaleas, vértigos, nerviosismo, inquietud e irritabilidad, astenia, fatiga y sensación de abatimiento, ansiedad, somnolencia, dificultad en conciliar el sueño, dolor articular y muscular, dolor torácico; sensación de frío, congestión nasal, sudoración y lagrimeo. Algunos de estos síntomas pueden ser confundidos con el síndrome de abstinencia a opiáceos. Suelen desaparecer en varias semanas tras el inicio del tratamiento.

Debemos tener en cuenta la interacción que se produce con otros opiáceos terapéuticos (analgésicos, anti-tusígenos, anti-diarreicos, etc.) al competir con ellos por la ocupación de receptores. También es conveniente tener precaución al utilizar la naltrexona con otros fármacos con potencial toxicidad hepática, como es el caso del paracetamol o el disulfiram o con hipoglucemiantes orales. Sin embargo, parece seguro el uso concurrente de naltrexona con antidepresivos.

A semejanza de los PMM, los resultados del tratamiento con naltrexona dependen en gran medida de la correcta indicación. Se ha observado que son los pacientes que reúnen alguna de las características que se enumerarán a continuación los que más se van a beneficiar del tratamiento con naltrexona.

**Criterios de admisión:** a) pacientes con una corta evolución en la dependencia de opiáceos; b) individuos con alto nivel de motivación para la abstinencia; c) pacientes muy concienciados que quieren interrumpir el tratamiento con metadona; d) pacientes con empleo estable; e) pacientes que han salido o permanecen en instituciones terapéuticas protegidas (hospitales, cárceles, comunidades terapéuticas, etc.), y f) adictos con recientes recaídas, tras largos períodos de abstinencia, o que por cualquier razón aumentan el riesgo de la misma<sup>19,61,62</sup>.

**Criterios de exclusión:** a) pacientes embarazadas o con riesgo de embarazo por su posible potencial teratogénico; b) existencia de insuficiencia renal, insuficiencia hepática y/o hepatitis aguda debido a que la naltrexona es ampliamente metabolizada en el hígado y eliminada principalmente por orina, recomendándose controles analíticos regulares de función hepática durante el tratamiento, y c) hipersensibilidad a la naltrexona o a alguno de sus excipientes.

Existe consenso<sup>19,55,63</sup> sobre las fases que los programas con naltrexona deben seguir, aunque existen diferentes protocolos. Estos programas deben constar de tres fases:

1. **Inducción.** Esta primera fase puede durar desde unos días hasta aproximadamente 2 semanas. La duración va a estar determinada fundamentalmente por las características clínicas actuales del paciente, y en concreto de su consumo actual de opiáceos, ya que se requiere un período libre de opiáceos antes de iniciar el tratamiento de mantenimiento con naltrexona con el fin de evitar que se precipite un síndrome de abstinencia. Por ello, entre las diversas condiciones clínicas podemos encontrar pacientes con consumo actual de heroína, en PMM, con síndrome de abstinencia activo, pacientes abstinentes con riesgo de recaída, etc. Habitualmente se suele utilizar para la desintoxicación previa un agonista alfa<sub>2</sub>-adrenérgico como la clonidina, que permite comenzar la terapia con naltrexona tan pronto como la desintoxicación esté completada, reduciendo el período libre de

opiáceos y por tanto el riesgo de consumo de opiáceos ilegales<sup>64</sup>. Pasados los primeros días de espera se comienza con una dosis de inducción de 0,8 mg de naloxona subcutánea para ver si hay síntomas positivos de síndrome de abstinencia. Si en una hora no los hay, se comienza con la antagonización con naltrexona, comprobando que tampoco existan síntomas de abstinencia. La dosis inicial recomendada es de 12 mg (1/4 de dosis) de naltrexona, esperando 1 h por si aparecen dichos síntomas; si no aparecen se administran otros 25 mg. La dosis inicial estándar que suele darse al segundo o tercer día de la inducción es de 50 mg/día por vía oral, siendo innecesarios aumentos de la misma<sup>25</sup>.

2. **Mantenimiento.** La dosis de mantenimiento es de 50 mg/día. Sin embargo, existen distintas pautas de tratamiento para alcanzar la dosis total recomendada de 350 mg/semana<sup>55,63</sup>: a) 50 mg/día por vía oral los 7 días de la semana, recomendada para las fases iniciales del tratamiento, en casos en que sea necesario asegurar el contacto del paciente con el personal sanitario; b) 50 mg/día de lunes a viernes y 100 mg el sábado, o c) 100 mg lunes y miércoles, junto con 150 mg los viernes. Si el paciente la tolera bien y presenta una buena motivación para el tratamiento, es aconsejable pasar a esta administración de tres veces por semana tan pronto como sea posible.

Se recomienda no sobrepasar la dosis de 150 mg en un solo día, puesto que se ha observado una incidencia superior de efectos secundarios<sup>65</sup>.

3. **Estabilización.** Debemos evitar el fracaso atendiendo a las principales causas del mismo: a) síntomas de abstinencia prolongados; éstos son más frecuentes en los pacientes que vienen de PMM por su mayor vida media, debiendo tratar dichos síntomas precozmente con clonidina; b) deseo compulsivo (*craving*), debiendo proceder con una adecuada utilización del tiempo libre, principalmente por la noche y los fines de semana; c) grado de cumplimiento, factor clave del éxito del tratamiento, que se obtiene mediante la toma del medicamento delante del personal dispensador del centro o haciéndose cargo algún familiar, recurriéndose en algunos casos a la presión judicial o laboral, y d) el tipo de terapia de apoyo, donde con técnicas psicológicas y sociales debe conseguirse un cambio en el estilo de vida y una adecuada estructuración.

Por último se resumen las principales ventajas e inconvenientes de los tratamientos con naltrexona, así como algunas posibles soluciones de los inconvenientes. Dentro de las ventajas destacan: a) no produce dependencia ni síndrome de abstinencia; b) su semivida es larga, su administración oral y presenta un amplio margen de seguridad; c) sus efectos secundarios son escasos, y d) revierte, en teoría, el déficit de producción de opiáceos endógenos secundarios a la dependencia de opiá-

ceos. De los inconvenientes resalta: *a)* la necesidad de requerir un período libre de drogas para evitar el síndrome de abstinencia; *b)* dispone de menor índice de retención que la metadona, siendo éste del 20-30 %; *c)* el aumento de las transaminasas hepáticas que provoca, y *d)* el relativo elevado coste económico. Para aumentar el índice de retención se recomienda una correcta selección de los pacientes incluidos, ya que los implantes subcutáneos de cápsulas de naltrexona no mostraron ventajas.

### *Tratamiento con agonistas parciales opiáceos*

El hidroclorato de buprenorfina es un opiáceo semi-sintético con propiedades agonistas parciales y antagonistas, y posee una potente acción analgésica, al igual que otros agonistas opiáceos como la morfina. Fue sintetizado en 1968 y fue propuesto como medicación para el tratamiento de la dependencia de opiáceos en 1978<sup>66</sup>. Junto con su uso para la dependencia de opiáceos y en el dolor neoplásico, se ha postulado su utilidad en la dependencia de cocaína<sup>66,67</sup>. La buprenorfina presenta una buena absorción por las distintas vías de administración, excepto por vía oral. Tras la inyección intramuscular la absorción es rápida, alcanzándose la concentración plasmática máxima a los 5-10 min de su administración<sup>68</sup>. La absorción por vía sublingual es más lenta, lográndose las concentraciones plasmáticas máximas a los 90-120 min tras la administración. Por vía sublingual presenta un efecto agonista puro a dosis inferiores a 6 mg, mientras que a dosis superiores a 8 mg puede presentar efectos antagonistas y desencadenar un síndrome de abstinencia, lo cual reduciría el riesgo de sobredosis<sup>69</sup>.

La buprenorfina presenta una alta afinidad tanto con los receptores opioides mu como kappa y una menor afinidad por los receptores opioides delta<sup>70,71</sup>. La alta afinidad de la buprenorfina por el receptor mu parece explicar en parte la larga duración de los efectos analgésicos producidos por este fármaco<sup>72</sup>. Por su parte, las propiedades antagonistas opiáceas de la buprenorfina son similares a las de la naltrexona, pudiendo ser utilizada en la dependencia de opiáceos, tanto en la desintoxicación como en programas de mantenimiento.

Si bien se ha postulado que, en comparación con los marcados síntomas de abstinencia observados con la heroína, la metadona o la morfina, tan sólo aparecerían unos síntomas de abstinencia leves al cesar bruscamente la administración de buprenorfina tras su consumo crónico<sup>66</sup>, diferentes estudios han descrito un síndrome de abstinencia y un potencial de abuso similar al de otras sustancias opiáceas<sup>73</sup>. Los síntomas de abstinencia asociados con la buprenorfina son máximos a los 3-5 días tras cesar su consumo y duran habitualmente 8-10 días<sup>74</sup>.

Las ventajas que se derivan de los tratamientos con buprenorfina son: *a)* vía de administración oral o sublingual; *b)* escasos efectos psicomiméticos<sup>75</sup>; *c)* menor capacidad de abuso que con otros agonistas; *d)* amplio margen de seguridad<sup>75</sup>, y *e)* síndrome de abstinencia leve

y breve<sup>75</sup>. Sin embargo, presenta efectos secundarios como sedación, náuseas y vómitos. Las dosis utilizadas para el tratamiento del síndrome de abstinencia oscilan entre 2-8 mg/día. Existen múltiples estudios<sup>19</sup> que comparan la eficacia de la buprenorfina con la de la metadona y la naltrexona en el tratamiento de la dependencia, mostrando tasas de retención iniciales superiores a las de los programas con naltrexona, y al menos similares a las de los PMM, con dosis de 8 mg/día. Los estudios más recientes avalan la eficacia de la combinación de buprenorfina y naloxona en cápsulas que alternen diariamente las dosis de buprenorfina<sup>76-78</sup>, aunque son necesarios más estudios que confirmen esta pauta<sup>79</sup>.

Por último, cabe destacar que los avances en el conocimiento del mecanismo de producción de la dependencia de opiáceos está provocando un importante incremento de estudios sobre nuevas sustancias que pueden ser útiles en dicho tratamiento<sup>42,80</sup>.

## TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA DE COCAÍNA

Actualmente no existe consenso sobre el tratamiento de la dependencia de cocaína<sup>81</sup>, pero existen avances recientes, tanto en el tratamiento farmacológico como psicoterapéutico, que son de utilidad en el manejo de estos pacientes, recomendándose la combinación de ambos. Los objetivos de estos abordajes terapéuticos pretenden mantener al paciente en tratamiento, conseguir la abstinencia y prevenir la recaída.

El continuo avance en el conocimiento de los mecanismos de acción de la cocaína ha supuesto una serie de expectativas e investigaciones dirigidas a mejorar el abordaje farmacológico de estos pacientes<sup>82,94</sup>. La principal función de los fármacos utilizados radica en el mantenimiento de la abstinencia, aplicados en combinación con abordajes psicosociales.

Los fármacos utilizados en el tratamiento de la dependencia de la cocaína son muchos (antidepresivos, agonistas dopaminérgicos, etc.) y con diferentes mecanismos de acción, siendo los descritos a continuación aquellos que han demostrado más ampliamente su eficacia. La descripción de los principales artículos que hacen referencia al tratamiento de dicha dependencia se especifican en la **tabla 2**.

### Antidepresivos

El mecanismo de acción que justifica la utilización de antidepresivos es que el consumo de cocaína a largo plazo ocasiona un déficit de dopamina, noradrenalina y serotonina, así como la hipersensibilidad de los receptores postsinápticos. Así pues, los antidepresivos bloquearían la recaptación de dichos neurotransmisores junto con la hiposensibilización de los receptores<sup>82,86,88,89</sup>. Dentro de los antidepresivos destacan, por ser los primeros en ser usados, los tricíclicos, sobre todo la desipramina<sup>81</sup>. Este

TABLA 2. Tratamiento de la dependencia de cocaína

Tipo de tratamiento	Fármaco	Autores	Año	A favor (F) o en contra (C)	
Antidepresivos	Tricíclicos	Levin FR, et al.	1991	C	
		San L, et al.	1999	F	
	ISRS	Bano MD, et al.	1999	F	
		McDowell DM	2000	F	
Agonistas dopaminérgicos	Bromocriptina	Caine SB, et al.	2000	F	
	Ecopipam	Romach MK, et al.	1999	F	
	Pergolida	San L, et al.	1999	F	
Agonistas/antagonistas opiáceos	Metadona	San L, et al.	1999	F	
Eutimizantes	Carbamacepina	San L, et al.	1999	F	
Estimulantes del SNC	Metilfenidato	Castañeda R, et al.	1999	F	
Otros	Baclofen	Brebner K, et al.	2000	F	
	L-triptófano	San L, et al.	1999	C	
	Anticuerpos anticocaína	Fox BS		1997	F
		Mets B, et al.		1998	F
		Kantak KM, et al.		2000	F
	Labetalol	Soufuoglu M, et al.	2000	F	
	Piperacinas	Lewis DB, et al.	1999	F	

fármaco ha sido eficaz en pacientes con trastornos específicos de depresión y consumo de cocaína, pero también en aquellos que no padecen depresión, así como reductor del *craving* hacia la cocaína y, por tanto, como facilitador de la abstinencia en sujetos dependientes. La disminución del *craving* ha quedado demostrada en estudios abiertos cuando su uso se realizó junto a psicoterapia; también se demostró su eficacia en la disminución de la sintomatología depresiva cuando se usó sin psicoterapia asociada, tanto en la dependencia de cocaína como a fenciclidina. Los estudios controlados han demostrado que también es eficaz el uso de desipramina junto a bromocriptina, facilitando la abstinencia al disminuir la disforia. Se ha observado en este tipo de estudios que la desipramina es más efectiva que el litio y el placebo en la retención en tratamiento, disminuye el *craving* y aporta un mayor porcentaje de abstinencia. En un trabajo de Kosten se obtuvo un porcentaje de abstinentes del 44% en los pacientes tratados con desipramina frente a un 27% en los pacientes tratados con placebo. Sin embargo, otros estudios<sup>95</sup> de mayor rigor han puesto en duda la eficacia de este antidepresivo tricíclico, por no mostrar mejoras ni en el *craving* ni en los síntomas psiquiátricos. En pacientes dependientes de opiáceos en mantenimiento con agonistas (PMM) la desipramina se ha mostrado eficaz en la disminución del *craving* y la disforia, así como en la disminución del uso de cocaína. También se ha mostrado más eficaz que la amantadina y la fluoxetina en la tasa de retención y en los controles de orina para la cocaína y los opiáceos. Sin embargo, se recomienda la monitorización de las concentraciones plasmáticas de este antidepresivo en dichos pacientes para conseguir una mayor eficacia del mismo. Las dosis utilizadas varían entre los 150 y los 200 mg. La principal desventaja del tratamiento con desipramina es el período de 2-3 semanas necesario para que el fármaco sea efectivo,

así como las elevadas tasas de abandono (20-50 %) durante este período inicial<sup>81</sup>.

Dentro de los inhibidores selectivos de la recaptación de la serotonina, la fluoxetina también se ha mostrado eficaz en la disminución del consumo de cocaína y en el *craving*. Estos resultados también se obtuvieron en dependientes de opiáceos en PMM, sin que se produjeran alteraciones en las concentraciones de metadona, siendo la fluoxetina bien tolerada. En estos pacientes se consiguió un descenso del uso de cocaína y un cambio de la vía de consumo de la misma, de inyectada a fumada<sup>96</sup>. Las dosis que han mostrado mayor eficacia oscilan entre 20 y 40 mg durante períodos de 12 semanas. El estudio más reciente en el tratamiento con antidepresivos de la dependencia de cocaína<sup>97</sup> ha demostrado que la venlafaxina, un antidepresivo de amplio espectro, es eficaz en aquellos pacientes con diagnóstico de depresión y que no toleraban la desipramina, o en los que ésta se había mostrado ineficaz. Así pues, se ha demostrado su utilidad en la reducción de los síntomas del estado de ánimo, así como reduciendo el consumo de cocaína en un porcentaje superior al 75 %. La dosis utilizada fue de 150 mg durante 12 semanas.

Sin embargo, la existencia de otros trabajos que han puesto en duda la utilización de estos antidepresivos ha estimulado múltiples estudios de investigación para buscar otros antidepresivos más eficaces. Algunos de estos estudios han fracasado, como los que han pretendido utilizar el macindol, el cual presenta interacción medicamentosa con la cocaína, así como riesgo de aumento del *craving*. Aunque la fenelcina se ha mostrado eficaz en la corrección de los defectos bioquímicos causados por el consumo prolongado de cocaína (depleción dopaminérgica, noradrenérgica y serotoninérgica), no se recomienda su uso por los riesgos que los IMAO presentan, ya que pueden provocar crisis hipertensivas si se utilizan

con cocaína. Por esta interacción se ha planteado su uso como agente aversivo<sup>81</sup>. Otros, por el contrario, sí parecen, inicialmente, ser útiles como la doxepina, maprotilina, bupropión, trazodona, ritanserina y sertralina.

### Agonistas dopaminérgicos

La justificación de la utilización de los agonistas dopaminérgicos radica en la depleción de dopamina en el SNC provocada por el consumo prolongado de cocaína. Es esta depleción la que provoca el *craving* y la necesidad de consumir nuevamente cocaína en un intento por aumentar la dopamina sináptica. Recientemente se ha demostrado que tanto los receptores D<sub>1</sub> como los D<sub>2</sub> participan en el mecanismo de acción de la cocaína, aunque de forma diferente<sup>98,99</sup>, y por tanto la utilización de agonistas en el tratamiento de la dependencia de cocaína debe tener en cuenta esta diferencia. Los primeros estudios que incluyeron agonistas dopaminérgicos para el tratamiento de la dependencia de cocaína utilizaron la bromocriptina. Ésta es un agonista D<sub>2</sub> postsináptico y débil antagonista D<sub>1</sub> que no comparte los efectos agonistas noradrenérgicos o serotoninérgicos de la cocaína. Estos estudios iniciales de tipo abierto demostraron su eficacia frente al *craving*, la anergia y la depresión observadas durante el síndrome de abstinencia de cocaína. Posteriormente, estudios controlados confirmaron que disminuye el *craving*, pero también la puntuación en la *Brief Psychiatric Rating Scale*. También se ha mostrado eficaz si se utiliza junto a desipramina y en pacientes en PMM. Las dosis utilizadas van desde 1,25 mg dos veces al día hasta 2,5 mg tres veces al día.

Aunque algunos estudios iniciales demostraron que la amantadina, un agonista dopaminérgico indirecto que provoca la liberación de dopamina, era más eficaz que la bromocriptina, se ha encontrado en estudios controlados que, aunque sí es eficaz inicialmente, pasados los 15 días iniciales deja de ser más eficaz que el placebo. Además se ha demostrado que puede incrementar la reactividad frente a los estímulos de consumo.

Otro agonista dopaminérgico estudiado es la pergolida, cuya eficacia no está completamente establecida, pero puede ser útil, ya que parece un fármaco seguro<sup>81</sup>. También se estudió la lisurida o la combinación de L-dopa/carbidopa, pero sus eficacias no han sido demostradas.

### Agonistas/antagonistas opiáceos

En pacientes en PMM se ha demostrado que el aumento de las dosis de metadona (agonista opioide), favorece la abstinencia de cocaína en el 80% de los casos frente al 33% de los casos si la disminuimos<sup>81</sup>. También se han estudiado los antagonistas opiáceos como la naltrexona. Aunque inicialmente se postuló su utilización como bloqueante del efecto euforizante de la cocaína, posteriormente se ha demostrado que su mayor utilidad es la capacidad de disminuir el consumo de cocaína, obteniendo una menor positividad en los controles de ori-

na tal y como hace referencia recientemente San<sup>81</sup>. Se han obtenido buenos resultados con la buprenorfina, logrando retenciones del tratamiento superiores al 91% a las 12 semanas, observándose una disminución en dependientes de opiáceos, tanto en el uso de los mismos como en el de cocaína. Mientras que parece que no existen diferencias de eficacia entre estos opiáceos, actualmente sí existen diferencias en cuanto a sus dosis, prefiriéndose el uso de dosis altas (65 mg de metadona o 12 mg de buprenorfina) frente al uso de dosis bajas.

### Eutimizantes

Aunque algunos autores consideran que la administración de litio puede estar contraindicada en los pacientes dependientes de cocaína, se ha demostrado que es un fármaco muy eficaz en aquellos pacientes con trastornos bipolares o distímicos comórbidos, los cuales suponen el 20-30% de los dependientes de cocaína.

La utilización de la carbamacepina se justifica con la hipótesis de que el *craving* puede ser una manifestación neurofisiológica del fenómeno del *kindling*, pero los resultados obtenidos son poco concluyentes. Así, mientras que unos parecen demostrar su eficacia en la disminución del número de controles de orina positivos a cocaína, otros mostraron resultados negativos. Un estudio reciente, referenciado por San<sup>81</sup> ha objetivado que dosis de 400 mg/día y las concentraciones plasmáticas de este fármaco se correlacionan con una reducción en las determinaciones urinarias positivas de cocaína, con una disminución del *craving*, del número de días de consumo y una mayor retención en el tratamiento. También parece que la carbamacepina disminuye el uso de cocaína en pacientes incluidos en PMM. Frente a estas funciones terapéuticas de la carbamacepina, hemos de señalar la posibilidad de abusos de la misma en algunos subgrupos de pacientes alcohólicos o toxicómanos, sus posibles efectos secundarios hematológicos, así como un incremento de los efectos cardiovasculares de la cocaína.

### Estimulantes del sistema nervioso central

El metilfenidato o la pemolina no pueden considerarse como un tratamiento eficaz por no mejorar la abstinencia a cocaína, empeorar algunas de sus manifestaciones y en el caso de la pemolina ocasionar hepatotoxicidad. Sin embargo, sí se ha demostrado la eficacia de los estimulantes del SNC de larga vida en el tratamiento de la dependencia de cocaína en pacientes con déficit de atención<sup>100</sup>, los cuales suponen el 17-40% de los dependientes a esta sustancia<sup>101-104</sup>, pues la cocaína les supone gran cantidad de efectos beneficiosos para su sintomatología<sup>101-104</sup>. Además, se ha demostrado que el tratamiento con estos estimulantes del SNC no está contraindicado necesariamente por la toxicidad cardiovascular ni por el potencial de abuso del medicamento<sup>105</sup>. Sin embargo, también se ha observado que los depresores del SNC como el baclofén, un GABA-B agonista, atenúa los efectos

reforzantes de la cocaína, pero sólo se ha observado su efectividad en el consumo de bajas dosis de cocaína en investigación animal<sup>106</sup>.

### Otras sustancias en investigación

Algunos autores recomiendan el uso de precursores de los neurotransmisores solos o en combinación con antidepresivos para el tratamiento de los pacientes dependientes de cocaína, pero su eficacia no ha sido demostrada. Los más estudiados son el L-triptófano, precursor de la serotonina, y la L-tirosina, precursora de la dopamina y la noradrenalina, con la hipótesis de que pueden facilitar o inducir la síntesis y la restauración de los depósitos deplecionados de los neurotransmisores anteriormente citados. Pero la existencia del síndrome mialgia-eosinofilia provocado por el uso del triptófano desaconseja su utilización en los pacientes dependientes de cocaína<sup>81</sup>. Otro de los abordajes actualmente estudiado consiste en la utilización de anticuerpos anticocaína para originar inmunidad frente a sus efectos psicoestimulantes<sup>107,108</sup>. Los estudios con anticuerpo MO240 y con la vacuna IPC-1010 sólo demuestran su eficacia cuando los niveles de anticuerpos son suficientes<sup>109</sup> y, por tanto, se requerirá una vacunación periódica y frecuente para protegerse frente a este tipo de sustancia, por no ser ni inmunógena ni antigénica por ella misma. También se ha investigado el tratamiento sintomático de los efectos fisiológicos y subjetivos de la cocaína fumada<sup>110</sup> mediante la utilización del labetalol, que atenúa los incrementos del ritmo cardíaco y de la tensión arterial provocados por el consumo de cocaína, aunque no actúa sobre los efectos subjetivos. Otras sustancias que se encuentran actualmente en investigación son los análogos oxigenados del 1-(2-[difenilmetoxi]etil) y 1-(2-[bis[4-fluorofenil]metoxi]etil)-4-(3-penilpropil) piperacinas (GBR 12935 y GBR 12909)<sup>111</sup>. La hipótesis sobre la que se basa su utilización es su capacidad para unirse al transportador de la dopamina e inhibir la recaptación de la ([3]H)-dopamina marcada. Aunque estos estudios se han realizado en monos, suponen importantes avances para la esterificación y formulación de nuevas sustancias en el tratamiento de la dependencia de la cocaína. Existen muchas más sustancias que se encuentran en investigación<sup>81,112,113</sup> (flupentixol, bupropión, gepirón, ondansetrón, nifedipina, amperocid, clorhidrato de m-clorofenilpiperacina, fenfluramina, disulfiram, alfa-metil-paratirosina, baclofén, etc.), pero todavía no se dispone de resultados concluyentes.

De cualquier forma, en el abordaje de esta patología es de relevante importancia la combinación de los tratamientos psicoterapéuticos junto a los psicofarmacológicos anteriormente descritos, siendo necesario desarrollar tratamientos especializados para los distintos subtipos de pacientes dependientes de cocaína<sup>81,114,115</sup>. Sin embargo, todavía se requieren más estudios controlados y aleatorizados para evaluar la eficacia de dichos tratamientos<sup>81</sup>. En este sentido son precisos trabajos que analicen la influencia de algunos de los factores psico-

ciales que intervienen en la evolución del tratamiento de estos pacientes, como el peor pronóstico de los más jóvenes, así como de aquellos que no terminaron los estudios de secundaria, la importancia de la ausencia de trastornos en el eje I, de iniciar tratamientos psicosociales<sup>116</sup>, y de la raza, estudiada mediante la *Racial Identity Attitude Scale*<sup>117</sup>. Los estudios más recientes han intentado comparar la eficacia de diferentes psicoterapias<sup>118,119</sup>, aunque no existe consenso sobre cuál es la técnica más adecuada, pues los resultados son dispares. La técnica que mejores resultados ha obtenido es la basada en el consejo sobre drogas, tanto en su utilización a nivel individual<sup>120</sup> como en grupos<sup>121</sup>, así como ambas asociadas<sup>122</sup>. Si bien se ha mostrado más eficaz que la prevención de recaídas individualizada en aquellos pacientes que no han conseguido la abstinencia completa, en los que sí la han conseguido su eficacia es inferior<sup>121</sup>. Los mejores resultados se han obtenido con la combinación de la forma individualizada y en grupos, superando a la psicoterapia cognitiva y de soporte-expresiva, en la mejora del *Addiction Severity Index-drug Use Composite Score* y en el número de días de consumo de cocaína. La psicoterapia cognitiva conductual también ha demostrado ser eficaz en el abordaje terapéutico de la dependencia de la cocaína, pero mientras que algunos estudios la consideran superior a la terapia de facilitación en 12 pasos<sup>123</sup>, otros han demostrado una eficacia similar<sup>114</sup>. Otras técnicas psicosociales con resultados inicialmente satisfactorios son las basadas en el refuerzo económico<sup>124</sup>, en el entrenamiento y adquisición de habilidades sociales<sup>125</sup> y en las comunidades terapéuticas<sup>126</sup>. Por último cabe destacar la importancia que están adquiriendo las nuevas técnicas de evaluación de los psicoterapeutas, como la *Yale Adherence and Competence Scale*<sup>127</sup>, así como lo beneficioso que se considera el entrenamiento continuado de los mismos<sup>128</sup>.

### BIBLIOGRAFÍA

1. Kaplan HI, Sadock BJ, Grebb J. Trastornos relacionados con opiáceos. En: Sinopsis de psiquiatría. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 1996; p. 453-60.
2. Cloninger CR, Sigvardsson S, Gilligan SB, von Knorring AL, Reich T, Bohman M. Genetic heterogeneity and the classification of alcoholism. *Adv Alcohol Subst Abuse* 1988;7(3-4):3-16.
3. Noble EP. Addiction and its reward process through polymorphisms of the D2 dopamine receptor gene: a review. *Eur Psychiatry* 2000;15(2):79-89.
4. Uhl G, Blum K, Noble E, Smith S. Substance abuse vulnerability and D2 receptor genes. *Trends Neurosci* 1993; 16(3):83-6.
5. Kandell ER, Schartz JM, Jessell TM. Libro de neurociencias y conductas. Hertfordshire: Prentice Hall, 1997.
6. Casas M, Prat G, Santis-Barros R. Trastornos por dependencia de sustancias psicotropas. En: Fundamentos biológicos en psiquiatría GAP Committee. Substance abuse disorders: a psychiatric priority. *Am J Psychiatry* 1991;148:1291-300.
7. García-Porrero JA. Genes, cultura y mente. Universidad de Cantabria, 1999.

8. Meyer RE. Craving: what can be done to bring the insights of neuroscience, behavioral science and clinical science into synchrony. *Addiction* 2000;95(Suppl 2):219-27.
9. Robinson TE, Berridge KC. The psychology and neurobiology of addiction: an incentive-sensitization view. *Addiction* 2000;95(Suppl 2):91-117.
10. Goodman A. Addiction-definition and implications. *Br J Addict* 1990;85:1403-8.
11. Lishman WA. Alcoholic dementia: a hypothesis. *Lancet* 1986;1(8491):1184-6.
12. Simon SL, Domier CP, Sim T, Richardson K, Rawson RA, Ling W. Cognitive performance of current methamphetamine and cocaine abusers. *J Addict Dis* 2002;21(1):61-74.
13. Di Sclafani V, Tolou-Shams M, Price LJ, Fein G. Neuropsychological performance of individuals dependent on crack-cocaine, or crack-cocaine and alcohol, at 6 weeks and 6 months of abstinence. *Drug Alcohol Depend* 2002;66(2):161-71.
14. Rogers RD, Robbins TW. Investigating the neurocognitive deficits associated with chronic drug misuse. *Curr Opin Neurobiol* 2001;11(2):250-7.
15. Ron MA, Acker W, Shaw GK, Lishman WA. Computerized tomography of the brain in chronic alcoholism: a survey and follow-up study. *Brain* 1982;105(Pt 3):497-514.
16. Guardia J. Neuroimagen y drogodependencias. *Trastornos Adictivos* 2001;3(2):95-110.
17. Colpaert FC. Drug discrimination in neurobiology. *Pharmacol Biochem Behav* 1999;64(2):337-45.
18. McRae AL, Brandy KT, Sonne SC. Alcohol and substance abuse. *Med Clin North Am* 2001;85(3):779-801.
19. Lorenzo P, Ladero J, Leza JC. Opiáceos. En: *Drogodependencia*. Madrid: Editorial Médica Panamérica, 1999; p. 47-112.
20. Plan Nacional sobre Drogas. Memoria 1996. Madrid: Delegación del Gobierno para el PNSD, 1996.
21. Callado LF, Meana JJ. Neuroléptico atípicos y consumo de sustancias. *Bases farmacológicas. Trastornos Adictivos* 2001;3(monográfico 2):7-18.
22. Rubino T, Massi P, Viganò D. Long-term treatment with SR141716A, the CB1 receptor antagonist, influences morphine withdrawal syndrome. *Life Sci* 2000;66(22):2213-9.
23. Sullivan ME, Hall SR, Milne B. Suppression of acute and chronic withdrawal by a selective soluble guanylyl cyclase inhibitor. *Brain Res* 2000;859(1):45-56.
24. Nakagawa T, Masuda T, Watanabe T. Possible involvement of the locus coeruleus in inhibition by prostanoid EP(3) receptor-selective agonist of morphine withdrawal syndrome in rats. *Eur J Pharmacol* 2000;390(3):2257-66.
25. Iszczor JA, Weddington W. Treatment of opioid dependence. En: *Miller NS, Gold MS, Smith DE, editores. Manual of therapeutics for addictions*. New York: Wiley-Liss, 1997; p. 111-22.
26. Bearn J, Gossop M, Strang J. Accelerated lofexidine treatment regimen compared with conventional lofexidine and methadone treatment for in-patient opiate detoxification. *Drug Alcohol Depend* 1998;50:227-32.
27. Burant D. Management of withdrawal. En: *Syllabus for the review course in addiction medicine*. Washington, 1990; p. 173-94.
28. Ling W, Wesson DR. Drug of abuse-opiate. *West J Med* 1990;152:565-72.
29. Spencer L, Gregory M. Clonidine transdermal patches for use in outpatient opiate withdrawal. *J Subst Abuse Treat* 1989;6:113-7.
30. Kleber HD. Opioids detoxification. En: *Galanter M, Kleber HD. The American psychiatric press textbook of substance abuse treatment*. Washington: Am Psychiatric Press, 1994; p. 191-208.
31. Jaffe JH. Opiates: clinical aspects. En: *Lowinson JH, Ruiz P, Millman RB, Langrod JG, editores. Substance abuse: a comprehensive textbook*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1992; p. 186-94.
32. Renner JA. Pharmacotherapy of alcoholism and substance abuse. En: *Syllabus for psychopharmacology*. Boston: Harvard Medical School, Department of Continuing Medical Education, 1994; p. 118-42.
33. O'Connor PG, Kosten TR. Management of opioid intoxication and withdrawal. En: *Miller NS, Doot MC, editores. ASAM: Principles of Addiction Medicine*. American Society of Addiction Medicine, 1994;11(5):1-6.
34. Álvarez FJ, Del Río CM. Las desintoxicaciones ultrarrápidas: tipos y modos de realización. *Trastornos adictivos* 2001;3(monográfico 1):14-20.
35. Chanmugam AS, Hengeller M, Ezenkwele U. Development of rhabdomyolysis after rapid opioid detoxification with subcutaneous naltrexone maintenance. *Acad Emerg Med* 2000;7(3):303-5.
36. Gerra G, Zaimovic A, Rustichelli P. Rapid opiate detoxification in outpatient treatment: relationship with naltrexone complication. *J Subst Abuse Treat* 2000;18(2):185-91.
37. Laheij RJ, Krabbe PF, De Jong CA. Rapid heroin detoxification under general anesthesia. *JAMA* 2000;283(9):1143.
38. Ochoa E. Desintoxicación ultracorta bajo sedación profunda en dependientes de opiáceos. *Trastornos Adictivos* 2001;3(monográfico 1):44-53.
39. Álvarez FJ, Del Río MC, Gómez-Herreras JL. Desintoxicaciones ultrarrápida bajo anestesia: evolución clínica y percepción de la desintoxicación. *Trastornos Adictivos* 2001;3(monográfico 1):54-63.
40. Hensel M, Kox WJ. Safety, efficacy, and long-term results of a modified version of rapid opiate detoxification under general anaesthesia: a prospective study in methadone, heroin, codeine and morphine addicts. *Acta Anaesthesiol Scand* 2000;44(3):326-33.
41. Cervera G, Haro G. Tratamiento farmacológico de la dependencia de sustancias. En: *Cámara JM, Dualde F, editores. Manual de psicofarmacología*. Madrid, 2001.
42. Liu JG, Gong ZH, Qin BY. Effects of low-ph treatment on cAMP second messenger system regulated by different opioid agonists. *Chung KUO Li Hsueh Pao* 1999;20(6):500-4.
43. Kristensen O. Methadone therapy in opiate dependency. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2000;120(4):513-4.
44. Anderson IB, Kearney TE. Use of methadone. *West J Med* 2000;172(1):43-6.
45. Hoffman RS. Is methadone a miracle cure or an alternative evil? *West J Med* 2000;172(1):15-6.
46. Eap CB. New psychopharmacologic studies on methadone: implications for the treatment of opiate dependency. *Rev Med Suisse Romande* 2000;120(2):111-6.
47. Eap CB. On the usefulness of therapeutic drug monitoring of methadone. *Eur Addict Res* 2000;6(1):31-3.
48. Weddington W. Methadone maintenance. En: *Miller NS, Gold MS, editores. Pharmacological therapies for drug and alcohol addictions*. New York: Marcel Dekker, 1995; p. 411-7.
49. Iraurgi I, Jiménez-Lerma JM, Landabaso MA. Gypsies and drug addictions. Study of the adherence to treatment. *Eur Addict Res* 2000;6(1):34-41.

50. Bell J, Zador D. A risk-benefit analysis of methadone maintenance treatment. *Drug Saf* 2000;22(3):179-90.
51. Specka M, Finkbeiner T, Lodemann E. Cognitive-motor performance of methadone-maintained patients. *Eur Addict Res* 2000;6(1):8-19.
52. Karch SB, Stephens BG. Toxicology and pathology of deaths related to methadone: retrospective review. *West J Med* 2000;172(1):11-4.
53. Kleber HD, Kosten TR, Gaspari J. Nontolerance to the opioid antagonism of naltrexone. *Bio Psychiatry* 1985; 20:66-72.
54. Tempel A, Zurkin RS, Gardner EL. Supersensitivity of brain opiate receptor subtypes after chronic naltrexone treatment. *Life Sci* 1982;31:1401-4.
55. Santo-Domingo J. Consenso de la Sociedad Española de Psiquiatría sobre diagnóstico y tratamiento del alcoholismo y otras dependencias. Madrid: Aula Médica Ediciones, 2000.
56. Wickler A. The theoretical basis of narcotic addiction treatment with narcotic antagonists. *NIDA Res Monogr* 1976; 9:119-22.
57. Wall ME, Brine DR, Perez-Reyes M. Metabolism and disposition of naltrexone in man after oral and intravenous administration. *Drug Met Dis* 1981;9:369-75.
58. Croop RS, Faulkner EB, Labriola DF, for the Naltrexone Usage Study Group. The safety profile of naltrexone in the treatment of alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1997;54:1130-5.
59. Berg BJ, Pettinati HM, Volpicelli JR. A risk-benefit assessment of naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Drug Saf* 1996;15:274-82.
60. González JP, Brogden RN. Naltrexone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the management of opioid dependence. *Drugs* 1988;35:192-213.
61. Kirchmayer U, Davoli M, Verster A. Naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. *Cochrane Database of Systematic Reviews* [computer file] 2000;(2): CD001333.
62. Ling W, Wesson DR. Naltrexone treatment for addicted health-care professionals: a collaborative private practice experience. *J Clin Psychiatry* 1984;45:46-8.
63. American Psychiatric Association. Practice guideline for the treatment of patients with substance use disorders: alcohol, cocaine, opioids. *Am J Psychiatry* 1995;152(Suppl): 1-59.
64. Bond WS. Psychiatric indications for clonidine: the neuropharmacologic and clinical basis. *J Clin Psychopharmacol* 1986;6:81-7.
65. Iszczor JA, Weddington W. Treatment of opioid dependence. En: Miller NS, Gold MS, Smith DE, editores. *Manual of therapeutics for addictions*. New York: Wiley-Liss, 1997; p. 111-22.
66. Mello NK, Mendelson JH, Lukas SE. Buprenorphine treatment of opiate and cocaine abuse: Clinical and pre-clinical studies. *Harvard Rev Psychiatry* 1993;1:168-83.
67. Gourlay GK, Cousins MJ. Strong analgesics in severe pain. *Drugs* 1984;28:79-91.
68. Walter DS, Intrurrisi CE. Absorption, distribution, metabolism and excretion of buprenorphine in animals and humans. En: Cowan A, Lewis JW, editores. *Buprenorphine: combatting drug abuse with a unique opioid*. New York: Wiley-Liss, 1995; p. 113-35.
69. Lewis JW, Rance MJ, Sanger DJ. The pharmacology and abuse potential of buprenorphine: a new antagonist analgesic. En: Mello NK, editor. *Advances in substance abuse*. Greenwich: JAI Press Inc, 1983;3:103-54.
70. Cowan A, Lewis JW, McFarlane IR. Agonist and antagonist properties of buprenorphine, a new antinociceptive agent. *Br J Pharmacol* 1977;60:537-45,59.
71. Richards ML, Sadee W. Buprenorphine is an antagonist at the  $\mu$ -opioid receptor. *Pharmaceutical Res*, 1985;2:178-81.
72. Tyers MB. A classification of opiate receptors that mediate antinociception in animals. *Br J Pharmacol* 1980; 69:503-12.
73. San L, Camí J, Fernández T. Assessment and management of opioid withdrawal symptoms in buprenorphine-dependent subjects. *Br J Addict* 1992;87:55-62.
74. Fudala PJ, Jaffe JH, Dax EM. Use of buprenorphine in the treatment of opioid addiction. II. Physiologic and behavioral effects of daily and alternate-day administration and abrupt withdrawal. *Clin Pharmacol Ther*, 1990; 47:525-34.
75. Blennow G, Fergusson A, Medvedec A. Buprenorphine as a new alternative for detoxification of heroin addicts. It causes only mild withdrawal problems, abating quickly. *Lakartidningen* 2000;97(15):1830-3.
76. Jacobs EA, Bickel WK. Precipitated withdrawal in a opioid-dependent outpatient receiving alternate-day buprenorphine dosing. *Addiction*, 1999;94(1):140-1.
77. Amass L, Kamien JB, Mikulich SK. Efficacy of daily and alternate-day dosing regimens with the combination buprenorphine-naloxone tablet. *Drug Alcohol Depend* 2000;58(1-2):143-52.
78. Newman RG. Comparing buprenorphine and methadone maintenance. *J Nerv Ment Dis* 1994;182(4):245-6.
79. Rothman RB. An open-label study of a functional opioid kappa antagonist in the treatment of opioid dependence. *J Subst Abuse Treat* 2000;18(3):277-81.
80. Lu L, Huang M, Liu Z. Cholecystokinin-B receptor antagonists attenuate morphine dependence and withdrawal in rats. *Neuroreport* 2000;11(4):829-32.
81. San L, Arranz B, Ramirez M. Tratamiento psicofarmacológico de la dependencia de cocaína. *Trastornos adictivos* 1999; 1(1):34-47.
82. American Psychiatric Association. Cocaine related disorders: treatment principles and alternatives. *Am J Psychiatry* 1995;152(Suppl):36-9.
83. Hall WC, Talbert RL, Ereshefsky L. Cocaine abuse and its treatment. *Pharmacotherapy* 1990;10:47-65.
84. Jonas JM, Gold MS. The Pharmacologic treatment of alcohol and cocaine abuse. *Psychiatric Clinics North America* 1992;15:179-90.
85. Kosten TR. Pharmacotherapeutic interventions for cocaine abuse: matching patients to treatments. *J Nerv Ment Dis* 1989;177:379-89.
86. Meyer RE. New pharmacotherapies for cocaine dependence revisited. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:900-4.
87. Miller NS, Summers GL, Gold MS. Cocaine dependence: alcohol and other drug dependence and withdrawal characteristics. *J Addict Dis* 1993;12:25-35.
88. San L. Dependencia de la cocaína. En: Becoña E, Rodríguez A, Salazar I, editores. *Magister in drogodependencias III. Drogas ilegales*. Santiago de Compostela: Universidad de Santiago de Compostela, 1996; p. 41-99.
89. San L. Tratamiento de la dependencia de la cocaína. En: *La psiquiatría en la década del cerebro*. Madrid: ELA Editorial, 1995; p. 20-4.
90. Satel SL, Kosten TR. Designing drug efficacy trials in the treatment of cocaine abuse. *J Nerv Ment Dis* 1991;179: 89-96.

91. Schifano F. Cocaine misuse and dependence. *Current Opinion Psychiatry* 1996;9:225-30.
92. Tims FM, Leukefeld CG. Cocaine treatment: research and clinical perspective. Rockville: NIDA Research Monograph 135, 1993.
93. Tutton CS, Crayton JW. Current pharmacotherapies for cocaine abuse: a review. *J Addict Dis* 1993;12:109-27.
94. Winthers NW, Pulvirenti L, Koob G, et al. Cocaine abuse and dependence. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:63-78.
95. Levin FR, Lehman AF. Meta-analysis of desipramine as an adjunct in the treatment of cocaine addiction. *J Clin Psychopharmacol* 1991;11:374-8.
96. Bano MD, Agujetas M, López ML. Eficacia de la fluoxetina (FX) en el tratamiento de la dependencia de cocaína en pacientes en mantenimiento con metadona. Interacción con los niveles plasmáticos. *Actas Esp Psiquiatr* 1999; 27(5): 321-4.
97. McDowell DM, Levin FR, Seracini AM, et al. Venlafaxine treatment of cocaine abusers with depressive disorders. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2000;26(1):25-31.
98. Caine SB, Negus SS, Mello NK. Effects of dopamine D1-like and D2-like agonist on cocaine self-administration in rhesus monkeys: rapid assessment of cocaine dose-effect functions. *Psychopharmacology* 2000;148:41-51.
99. Romach MK, Glue P, Kampman K. Attenuation of the euphoric effects of cocaine by dopamine D1/D5 antagonist ecopipam. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(12):1101-6.
100. Castañeda R, Levy R, Hardy M, et al. Long-acting stimulants for the treatment of attention-deficit disorder in cocaine-dependent adults. *Psychiatr Serv* 2000;51: 169-71.
101. Castañeda R, Sussman N, Levy R. A treatment algorithm for attention-deficit hyperactivity disorder in cocaine-dependent adults, a one-year private practice study with long-acting stimulants, fluoxetine, and bupropion. *Substance Abuse* 1999;20:55-67.
102. Weiss RD, Pope HG, Mirin SM. Treatment of cocaine abuse and attention deficit disorder, residual type, with magnesium peñoline. *Drug Alcohol Depend* 1985;15: 69-72.
103. Carroll KM, Rounsaville BJ. History and significance of childhood attention deficit disorder in treatment-seeking cocaine abusers. *Comprehensive Psychiatry* 1993;34:75-81.
104. Wilens TM, Spencer TJ, Biederman J. Role of medication in the treatment of adult attention-deficit disorder. En: Nadeau KG, editor. *Attention-deficit hyperactivity disorder through the lifespan*. New York: Brunner/Mazel, 1994.
105. Roache JD, Grabowski J, Schmitz JM, et al. Laboratory measures of methylphenidate effects in cocaine-dependent patients receiving treatment. *Clin Psychopharmacol* 2000;20(1):61-8.
106. Brebner K, Phelan R, Roberts DCS. Effects of baclofen on cocaine self-administration in rats reinforced under fixed-ratio 1 and progressive-ratio schedules. *Psychopharmacology* 2000;148:314-21.
107. Fox BS. Development of a therapeutic vaccine for treatment of cocaine addiction. *Drug Alcohol Depend* 1997;48: 153-8.
108. Mets B, Winger G, Cabrera C. A catalytic antibody against cocaine prevents cocaine's reinforcing and toxic effects in rats. *Proc Natl Acad Sci USA* 1998;95:10176-81.
109. Kantak KM, Collins SL, Lipman EG. Evaluation of antibodies and a cocaine vaccine in a rat self-administration model. *Psychopharmacology* 2000;148:251-62.
110. Soufuoğlu M, Brown S, Babb DA. Effects of labetalol treatment on the physiological and subjective response to smoked cocaine. *Pharmacol Biochem Behav* 2000; 65(2):255-9.
111. Lewis DB, Matecka D, Zhang Y. Oxygenated analogues of 1-(2-[diphenylmethoxy]ethyl) and 1-(2-[bis(4-fluorophenyl)methoxy]ethyl)-4-(3-phenylpropyl)piperazines (GBR 12935 y GBR 12909) as potential extended-action cocaine-abuse therapeutic agents. *J Med Chem* 1999; 42(24):5029-42.
112. Dewey SL, Morgan AE, Ashby CR. A novel strategy for the treatment of cocaine addiction. *Synapse* 1998;30:119-29.
113. Klein M. Research issues related to development of medication for treatment of cocaine addiction. *Ann NY Acad Sci* 1998;844:75-91.
114. Carroll KM, Nich C, Ball SA. Treatment of cocaine and alcohol dependence with psychotherapy and disulfiram. *Addiction*, 93(5).
115. Carroll KM, Rounsaville BJ, Gordon LT. Psychotherapy and pharmacotherapy for ambulatory cocaine abusers. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:177-87.
116. Siqueland L, Crits-Christoph P, Frank A. Predictors of dropout from psychosocial treatment of cocaine dependence. *Drug Alcohol Depend* 1998;52(1):1-13.
117. Pena JM, Bland IJ, Shervington D. Racial identity and its assessment in a sample of African-American men in treatment for cocaine dependence. *Am J Drug Alcohol Abuse* 2000;26(1):97-112.
118. Strain EC. Psychosocial treatments for cocaine dependence: rethinking lessons learned. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(6):503-4.
119. Carroll KM. Old psychotherapies for cocaine dependence revisited. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(6):505-6.
120. Pena JM, Franklin RR, Rice JC. A two-rate hypothesis for patterns of retention in psychosocial treatments of cocaine dependence: finding from a study of African-American men and review of the published data. *Am J Addict* 1999;8(4):319-31.
121. McKay JR, Alterman AI, Cacciola JS. *J Consult Clin Psychol* 1999;67(3):420-7.
122. Crits-Christoph P, Siqueland L, Blaine J. Psychosocial treatments for cocaine dependence: National Institute on Drug Abuse Collaborative Cocaine treatment Study. *Arch Gen Psychiatry* 1999;56(6):493-502.
123. Maude-Griffin PM, Hohenstein JM, Humfleet GL. Superior efficacy of cognitive-behavioral therapy for urban crack cocaine abusers: main and matching effects. *J Consult Clin Psychol* 1998;66(5):832-7.
124. Robles E, Silverman K, Preston KL. The brief abstinence test: voucher-based reinforcement of cocaine abstinence. *Drug Alcohol Depend* 2000;58(1-2):205-12.
125. Monti PM, O'Leary TA. Coping and social skills training for alcohol and cocaine dependence. *Psychiatr Clin North Am* 1999;22(2):447-70.
126. Schinka JA, Hughes PH, Coletti SD. Changes in personality characteristics in women treated in a therapeutic community. *J Subst Abuse Treat* 1999; 16(2) :137-42.
127. Carroll KM, Nich C, Sifry RL. A general system for evaluating therapist adherence and competence in psychotherapy research in the addictions. *Drug Alcohol Depend* 2000;57(3):225-38.
128. Crits-Christoph P, Siqueland L, Chittams J. Training in cognitive, supportive-expressive, and drug counselling therapies for cocaine dependence. *J Consult Clin Psychol* 1998; 66(3):484-92.