

# Eficacia del antipsicótico olanzapina en el tratamiento del abuso de cocaína en pacientes en mantenimiento con metadona. Interacción en los niveles plasmáticos

BAÑO, M. D.\*; MICÓ, J. A.\*\*; AGUJETAS, M.\*; LÓPEZ, M. L.\*\* y GUILLÉN, J. L.\*\*.

\* Programa Municipal de Drogas. Majadahonda (Madrid). \*\* Departamento de Neurociencias. Facultad de Medicina. Universidad de Cádiz.

\*\*\* Escuela de análisis clínicos. Facultad de Farmacia (UCM).

Olanzapine efficacy in the treatment of cocaine abuse in methadone maintenance patients. Interaction with plasma levels

## Resumen

**Introducción:** El objetivo de este estudio fue evaluar la eficacia del tratamiento con olanzapina en pacientes que consumen cocaína incluidos en un programa de mantenimiento con metadona (PMM), valorando la disminución o el abandono de dicho consumo. Por otra parte se estudió la posible interacción farmacocinética entre olanzapina y metadona.

**Material y métodos:** la muestra consta de 21 pacientes con criterios DSM IV de adicción a heroína y cocaína incluidos en un PMM (14 meses), sin diagnóstico de esquizofrenia, que fueron tratados con olanzapina (5-10 mg/día). En las entrevistas de seguimiento se evaluó el grado de cumplimiento de tratamiento, cambios en el patrón de consumo, vía utilizada y efectos secundarios atribuibles a olanzapina. También se evaluó el síndrome de abstinencia a opiáceos (SAO) a través de la versión de la escala abreviada de Gossop. El consumo de cocaína se valoró en los análisis de orina (enzimoinmunoanálisis) y la posible interacción entre olanzapina y metadona se evaluó en 15 pacientes de la muestra antes y durante el tratamiento, midiendo niveles de metadona en plasma.

**Resultados:** La olanzapina, combinada con la metadona, en consumidores de cocaína, fue bien tolerada en una importante proporción de pacientes. El 52,3% de los pacientes, disminuyeron o dejaron el consumo de cocaína. Ninguno presentó SAO en relación al tratamiento y los ratios de los niveles plasmáticos medios de metadona en relación con las dosis antes y durante el mismo, no sufrieron modificaciones significativas, sugiriendo que no existe interacción farmacocinética entre ambos.

**Conclusiones:** En conclusión los resultados de este estudio preliminar permiten avanzar que la olanzapina sería un fármaco de utilidad para el control del consumo de cocaína, al menos en pacientes en PMM, con el valor añadido de no producir ningún tipo de interacción farmacocinética con la metadona.

**Palabras clave:** Cocaína. Olanzapina. Metadona. Niveles plasmáticos. Interacción farmacocinética.

## Summary

**Introduction:** The aim of this study was to evaluate the efficacy of the treatment with antipsychotic olanzapine in cocaine abuse methadone patients. The decrease or interruption of cocaine consume as well as the possible pharmacokinetic interaction between olanzapine and methadone were studied.

**Material and methods:** Patients (n= 21) include in a methadone maintenance program (14 months), with DSM-IV criteria for opioid and cocaine dependence and without schizophrenic diagnostic, were treated with olanzapine 5 to 10 mg/day.

The therapeutic outcomes were assessed by personal interviews, cocaine consumption, changes of consumption patrons (via of administration) and secondary effects to olanzapine. Withdrawal symptoms were measured by means of the abreviate version of the scale of Gossop. Cocaine used was measured by urine analysis (enzymoinmunoassay). The possible pharmacokinetic interaction between olanzapine and methadone was measured in plasma before and during the treatment in 15 patients.

**Results:** Olanzapine combined with methadone in cocaine abusers was well tolerated in an important proportion of patients. Moreover the consumption of cocaine was decreased or stopped in 52,3% of the patients. In addition, no withdrawal syndrome was observed in any patients. Furthermore the ratios of methadone plasma levels did not change in relation to the dose before and during the treatment, suggesting a lack of pharmacokinetic interaction between methadone and olanzapine.

**Conclusions:** In conclusion the results of this preliminar study, led us to advance that olanzapine could be a useful treatment for cocaine abuse at least in patients in a Methadone Maintenance Program, with the advantage of not to induce any pharmacokinetic interaction with methadone.

**Key words:** Cocaine. Olanzapine. Methadone. Plasma levels. Pharmacokinetic interaction.

El uso de psicofármacos en pacientes incluidos en programas de mantenimiento con metadona (PMM) es frecuente como tratamiento de la usual comorbilidad psiquiátrica (depresión, ansiedad y/o esquizofrenia) (1). Por otra parte, el consumo de cocaína intravenoso o fumado, entre adictos a opiáceos ha crecido considerablemente en los últimos años (2) y representa actualmente un problema frecuente entre pacientes en PMM (3), representando un factor de riesgo añadido, por ejemplo en la infección por VIH. Los tratamientos farmacológicos utilizados hasta este momento en la dependencia a la cocaína, tales como desipramina, amantadina, carbamazepina, imipramina o fluoxetina, han sido poco concluyentes (4, 6). Así, los primeros estudios realizados con desipramina, sugerían una disminución en el uso de cocaína (7, 9), pero posteriormente los estudios de Fischman et al y Arndt et al, demostraron poca relevancia clínica (10, 11). Lo mismo ha ocurrido con fluoxetina; mientras unos estudios encuentran una disminución del consumo de cocaína en pacientes tratados con metadona (12, 13), otros observan menos efectividad si se compara a desipramina o amantadina (14). Otros estudios, sin embargo, no observan ninguna efectividad (15, 16).

La olanzapina, al ser un antipsicótico (atípico) que actúa preferentemente sobre el sistema dopaminérgico mesolímbico además de su uso para pacientes esquizofrénicos y que abusen de sustancias (17), podría representar una nueva alternativa en el tratamiento de la adicción a la cocaína (18, 19).

Cuando se coprescriben psicofármacos a pacientes con metadona, existe la posibilidad de que aparezcan interacciones entre éstos y la propia metadona, al metabolizarse ambos en el hígado a través de enzimas microsomales hepáticas mediante el sistema del citocromo P450 y la isoenzima 2D6 (20, 21). Esta isoenzima, en efecto, es utilizada en su metabolismo por diversos antipsicóticos tales como haloperidol, perfenacina, risperidona o tioridacina (22, 23).

A pesar de que el tratamiento simultáneo con antipsicóticos y metadona es frecuente, son relativamente escasos los datos clínicos en cuanto a posibles interacciones. Por ejemplo, no existen publicaciones hasta la fecha que hablen de interacciones entre metadona y olanzapina. Ambos se metabolizan en el hígado a través del sistema del citocromo P450 mediante la isoenzima CYP1A2 y el CYP2D6 pero en menor medida (24). Sin embargo, estudios realizados *in vitro* para evaluar los efectos sobre los sistemas enzimáticos del citocromo P450 indicarían pocas posibilidades de interacción metabólica entre ambos fármacos (25).

Tomando en consideración, por tanto, los datos clínicos y farmacocinéticos anteriormente comentados, el objetivo de este estudio fue evaluar la efectividad del tratamiento con olanzapina en pacientes que consumen cocaína incluidos en un programa de mantenimiento con metadona (PMM), valorando la disminución o el abandono de dicho consumo. Además, se ha investigado si el tratamiento con olanzapina provoca alguna interacción en el metabolismo de la metadona objetivable clínicamente

a través del síndrome de abstinencia a opiáceos (SAO), y cuantificable a través de la medición de niveles del opiáceo en plasma.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se estudian 21 pacientes con criterios DSM IV de adicción a heroína y cocaína incluidos en un programa de mantenimiento con metadona (PMM), que fueron tratados con olanzapina desde mayo de 1999 a abril de 2000. Ninguno de ellos presentaba diagnóstico de esquizofrenia ni ningún otro trastorno psicótico.

El 90% eran varones con una edad media de 30 años (rango =19-36). Llevaban una media de 12,5 años de consumo de heroína y 12,8 de cocaína. El 40% estaban infectados por el virus del VIH, con criterios diagnósticos de SIDA en el 35% de los casos. Además, el 75% tenían hepatitis C. Cuando comenzaron el tratamiento con olanzapina llevaban una media de 14 meses en PMM (rango 1-46). La olanzapina fue administrada por la noche, comenzando en todos los casos con una dosis de 5 mg y aumentando a 10 mg en tres pacientes a partir de la semana de tratamiento y hasta el mes. La dosis media de metadona al inicio del tratamiento fue de 99 mg (rango 30-200).

Se evaluó el grado de cumplimiento del tratamiento, cambios en el patrón de consumo de cocaína y de la vía de administración utilizada, así como los posibles efectos secundarios atribuibles al tratamiento. Se valoraron, asimismo, los síntomas de abstinencia a opiáceos (SAO) medidos a través de un cuestionario (una versión de la escala abreviada de Gossop 1990).

Todos los pacientes estaban incluidos en un estudio de control de niveles plasmáticos de metadona y habían otorgado su consentimiento informado por escrito para participar en el mismo. De los 21 pacientes, sólo se obtuvieron niveles en 15 antes y durante el tratamiento con olanzapina (tres casos no acudieron a las citas para realizar la extracción de sangre y otros tres no tenían niveles sin olanzapina).

El programa de medición de niveles de metadona fue independiente del tratamiento con olanzapina, lo que explica que las mediciones en los niveles fueran en tiempos diferentes y que en seis casos no se consiguieran niveles antes del tratamiento y durante el mismo. En estos 15 pacientes, en las extracciones realizadas, se analizó la medicación concomitante antes del tratamiento y durante el mismo por si existiera algún otro tipo de interacción (tabla I).

La medición de niveles en plasma se realizó mediante enzimoimmunoensayo (EIA) (26). El consumo de cocaína se detectó cada quince días y durante todo el tratamiento mediante análisis de tóxicos en orina, así mismo por EIA. Por último, la recogida de las muestras fue supervisada por una auxiliar de clínica.

El análisis estadístico de los datos se presenta con la media y rango, además de la media y desviación estándar en niveles y dosis. La comparación de dosis y niveles an-

TABLA I Medicación concomitante, antes y durante el tratamiento con olanzapina

Medicación	Antes N°	Durante N°
Benzodiacepinas	6	6
Fluoxetina	6	6
Zidovudina	1	1
Didanosina	5	5
3TC	5	5
D4T	4	3
Nelfinavir	2	2
Nevirapina	5	4
Invirase	1	1

tes y durante el tratamiento se realizó mediante la prueba de la «t» de Student para datos apareados.

### RESULTADOS

De los 21 pacientes, cinco (28,5%) abandonaron el tratamiento durante el primer mes por voluntad propia, en dos (9,5%) fue interrumpido por prescripción médica (hepatitis aguda y embarazo) y 14 (66,6%) continuaban en el momento del cierre del estudio, de los cuales seis han dejado de consumir, cinco han disminuido el consumo (dos de ellos han cambiado la vía de intravenosa a fumada) y tres continuaban consumiendo. El tiempo medio de tratamiento fue de 70 días (mediana= 46 días).

Durante el tratamiento con olanzapina, ningún paciente presentó síntomas de abstinencia a opiáceos, y la tolerancia a la medicación puede considerarse óptima. Hubo un caso de efectos adversos en un paciente con hepatitis C, que aumentó la dosis 5 a 20 mg por decisión

propia y acudió a consulta tres días después con ictericia de piel y mucosas pero sin hepatomegalia. Tras suspender la medicación remitió el cuadro en una semana. En la analítica realizada 10 días después, las transaminasas fueron normales y la serología para el VHA fue negativa.

Los niveles de metadona en sangre, en relación con la dosis, en los pacientes en tratamiento con olanzapina durante el tiempo estudiado (media 70 días), aumentaron en 10 pacientes, en tres casos no variaron y en dos disminuyeron (tabla II).

En los 15 pacientes que tenían niveles de metadona antes y durante el tratamiento con olanzapina se realizó la comparación de valores (tabla II), no existiendo diferencias entre las medias de dosis antes y durante el tratamiento (99 mg ± 25 vs 105 ± 56,8), en cambio sí se encontraron diferencias entre las medias de los niveles antes y durante el tratamiento (173 ng/ml ± 142 vs 241 ng/ml ± 145) (p= 0,026).

Considerando al grupo globalmente, aunque se observó un aumento durante el tratamiento de los niveles en relación con la dosis, no existen diferencias significativas en los ratios de niveles plasmáticos medios (1,8 ± 1,3 vs 2,6 ± 1,8) antes y durante el tratamiento con olanzapina.

En cuanto a la medicación concomitante, cinco pacientes no tomaban ninguna otra medicación antes y durante el tratamiento con olanzapina, tres tomaban benzodiacepinas y fluoxetina y siete estaban con medicación antirretroviral por su infección VIH, además de tomar fluoxetina y benzodiacepinas antes y durante el tratamiento. Todos tenían sus dosis estabilizadas durante el período de estudio aunque los pacientes 8, 9, 10, 11 y 12 tenían incluido en el tratamiento nevirapina, cuyo efecto inductor en el metabolismo de la metadona ha sido demostrado (15-17). No obstante, a pesar de ello, es-

TABLA II Relación niveles plasmáticos de metadona (ng/ml) dosis (mg) antes y durante el tratamiento con olanzapina

Casos	Tiempo (días)	Dosis (mg)		Niveles (ng/ml)		R. N/D* (ng/ml/mg)		
		Tto. olanzapina	Antes	Durante	Antes	Durante	Antes	Durante
1	90		40	40	180	305	4,5	7,5
2	90		80	90	197	236	2,4	2,6
3	20		140	165	317	349	2,2	2,1
4	28		200	220	370	185	1,8	0,8
5	20		50	50	78	219	1,6	4,3
6	180		135	150	552	606	4,4	
7	10		45	50	40	43	1,1	
8	50		85	95	139	184	1,6	1,9
9	70		160	160	73	243	0,4	1,5
10	127		80	90	104	168	1,3	1,8
11	60		145	195	223	419	1,5	2,1
12	17		145	70	57	315	0,3	4,5
13	270		90	100	46	78	0,5	0,7
14	30		30	35	110	70	3,6	2
15	35		95	105	117	203	1,2	1,9

\* R. N/D: Relación niveles/dosis.

tos pacientes ya estaban prácticamente estabilizados con sus dosis cuando empezaron el tratamiento con olanzapina. El paciente nº 12, cuando se determinaron los niveles plasmáticos, ya no tomaba nevirapina y sí olanzapina, apareciendo unos niveles más elevados.

## DISCUSIÓN

Los resultados de nuestro estudio indican una disminución en el consumo de cocaína y/o cese del mismo en el 52,3% de los pacientes tratados con olanzapina. Estudios realizados con risperidona en los últimos años ponen de manifiesto que su uso disminuye el deseo por las drogas, particularmente cocaína (27-30), aunque otros, como el realizado por Grabowsky et al, no observan reducción en el consumo de cocaína (31). Las conclusiones definitivas sobre otros fármacos utilizados como desipramina (10, 11), carbamazepina (5) o amantadina en pacientes que consumen cocaína en programas de metadona, tampoco han llegado a demostrar una clara eficacia (6).

En nuestro estudio no se observaron interacciones farmacocinéticas de la olanzapina con la metadona. Pruebas «in vitro» realizadas para evaluar los efectos inhibitorios sobre los sistemas enzimáticos del citocromo P450 provocados por la metadona, indican que en el caso de la olanzapina, esta inhibición sería menor del 0,3%, sugiriendo que «in vivo» esta inhibición sería aún menor y no representaría ningún problema clínico (32), como se ha observado en nuestro estudio. Ningún paciente presentó SAO con el tratamiento con olanzapina, aunque las dosis medias antes y durante el tratamiento aumentaron sin diferencias significativas, debido probablemente a que son pacientes plurimedicados y a que además de la olanzapina estaban tomando otros medicamentos. Por ello, indicando un efecto de tipo inhibidor los niveles sí aumentarían significativamente. Sin embargo, al hacer el estudio de datos apareados entre niveles y dosis antes y durante el tratamiento, las ratios medias de los niveles en plasma en relación con la dosis no se modificaron significativamente antes y durante el mismo, lo que indica que no se produce ninguna interacción farmacocinética.

Un estudio de casos publicado recientemente, demuestra que el tratamiento con risperidona en dos pacientes dependientes a opiáceos provocó síntomas de abstinencia a opiáceos sin que se disminuyera la dosis de opiáceo administrado, concluyéndose que la risperidona podría ser la causa debido a la posible interacción entre ambos fármacos, por aceleración del metabolismo opiáceo en el sistema microsomal hepático que induce la risperidona (33). Este hecho es necesario analizarlo cuidadosamente, ya que tanto la metadona como la risperidona utilizan la isoenzima CYP2D6 en su metabolización y, aunque no se sabe con exactitud qué otras enzimas del CYP intervienen, sí está claro que el mecanismo es de tipo inhibitorio, al igual que ocurre con la metadona. Por lo tanto, no sería de esperar que la combinación de opiáceo y risperidona provocara un efecto inductor del meta-

bolismo, con la consiguiente aparición de síntomas de abstinencia.

En cuanto a la medicación concomitante que tomaban los pacientes en nuestra serie, merece especial atención la combinación con fluoxetina y benzodiazepinas, que en nuestro estudio no afectaron a los niveles plasmáticos. Las investigaciones realizadas por Callaghan et al tampoco demuestran ninguna interacción metabólica significativa entre olanzapina con benzodiazepinas ni con fluoxetina, lo que resulta muy importante, ya que seis de nuestros pacientes estaban con ambos medicamentos y con olanzapina (25, 34).

Por último, en relación a los medicamentos antirretrovirales, su uso es muy habitual en combinación con la metadona, dada la alta prevalencia de pacientes con infección VIH en adictos a drogas vía parenteral, y la combinación de antirretrovirales se ha convertido en una pauta estándar de tratamiento, pudiendo ocurrir distintos tipos de interacciones (35-38). En nuestro estudio, cinco pacientes estaban en tratamiento con triple terapia que incluía nevirapina, en los cuales se había observado el efecto inductor y estaban estabilizados. No se cambió la medicación salvo en un caso, que le suspendieron la nevirapina y hubo que disminuir las dosis de 145 a 70 mg aumentando los niveles de 57 a 315 ng/ml (paciente nº 12).

En conclusión, nuestros resultados indican que la olanzapina es un fármaco potencialmente útil como coadyuvante en el tratamiento del abuso de la cocaína en pacientes en PMM. Más de la mitad de los pacientes disminuyeron o dejaron el consumo de cocaína. Ningún paciente presentó síndrome de abstinencia a opiáceos durante el tratamiento y los niveles plasmáticos de metadona medios en relación con las dosis administradas antes y durante el tratamiento con olanzapina, no sufrieron modificaciones clínicamente significativas, sugiriendo que no existe interacción farmacocinética entre ambos. Sería necesario realizar estudios controlados de los efectos clínicos de la olanzapina en pacientes en PMM y de sus efectos farmacocinéticos sobre los niveles de metadona.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Casas M, Duró P. Los programas de mantenimiento con antagonistas opiáceos desde la perspectiva de las neurociencias. *Farmacéuticos* 1999;227:55-8.
2. Kessler RC, McGonagle KA, Zhao S. Lifetime and 12-month prevalence of DSM III R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:8-19.
3. Batki SL, Manfredi LB, Jacob P, Jones RT. Fluoxetine for cocaine dependence in methadone maintenance: quantitative plasma and urine cocaine/benzoylcocaine concentrations. *J Clin Psychopharmacol* 1993; 13:243-50.
4. Ochoa E. Cocaína y comorbilidad psiquiátrica. *Actas Esp Psiquiatría* 2000;28:40-52.

5. Halkas J, Crosby RD, Graves N. Double-blind carbamazepine enhancement in the treatment of cocaine abuse. Abstracts: Annual meeting of the American College of Neuropsychopharmacology 1992:231.
6. Kosten T. Diverse pharmacological agents for possible treatment of cocaine dependency. Presented at the Annual Meeting of the College on problems of Drug Dependence, Symposium VIII, Keystone, Colorado; 1992.
7. Gawin FH, Kleber HD. Cocaine abuse treatment-open pilot trial with desipramine and lithium carbonate. *Arc Gen Psychiatry* 1984;41:903-9.
8. Kleber HD, Gawin FH. Psychopharmacological trials in cocaine abuse treatment. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1986;12:235-46.
9. Kosten TR, Rousanville BJ, Kleber HD. A 2.5 year follow up of cocaine use among opioid addicts. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:281-4.
10. Fischman MW, Foltin RW, Nestadt G, Pearlson GD. Effects of desipramine maintenance on cocaine self-administration by humans. *J Pharmacol Exp Ther* 1990;253:760-70.
11. Arndt IO, Dorozynsky L, Woody E, McLellan AT, O'Brien CP. Desipramine treatment of cocaine dependence in methadone-maintained patients. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:888-93.
12. Batki SL, Manfredi LB, Sorenson J, Jacob P, Dumontent R, Jones RT. Fluoxetine for cocaine abuse in methadone patients: preliminary findings. Proceedings of the Annual Meeting of the Committee on Problems for Drug Dependence, NIDA Research Monograph 105. Washington, DC: DHHS; 1991. p. 516-7.
13. Baño MD, Agujetas M, López ML, Tena T, Rodríguez A, Lora-Tamayo C, Guillén JL. Eficacia de la fluoxetina en el tratamiento de la adicción a cocaína en pacientes en mantenimiento con metadona y su interacción en los niveles plasmáticos. *Actas Esp Psiquiatr* 1999;27:321-4.
14. Oliveto A, Kosten TR, Schottenfeld R, Falcioni J, Ziedonis D. Desipramine, Amantadine, or Fluoxetine in Buprenorphine-Maintained cocaine users. *J Substance Abuse Treat* 1995;12:423-8.
15. Covi L, Hess JM, Kreiter NA, Haertzen CA. Three models for the analysis of a fluoxetine placebo controlled treatment in cocaine dependence. Proceedings of the Annual Meeting of the College on Problems of Drug Dependence. NIDA Research Monograph 141. Washington, DC: DHHS; 1994. p. 138.
16. Grabowsky J, Rhoades H, Elk R, Schmidt J, Davis C, Creson D, Kirby K. Fluoxetine is ineffective for treatment of cocaine dependence or concurrent opiate and cocaine dependence: two placebo-controlled double-blind trials. *J Clin Psychopharmacol* 1995;15:163-74.
17. Conley R, Kelly D, Gale E. Olanzapine response in treatment-refractory schizophrenic patients with a history of substance abuse. *Schizophr Res* 1998;33:95-101.
18. Batholoni G. Preferential effect of noncataleptic neuroleptics on mesolimbic dopaminergic function. *Adv Biochem Pharmacol* 1977;16:607-14.
19. Meil WM, Schechter MD. Olanzapine attenuates the reinforcing effects of cocaine. *Eur J Pharmacol* 1997;340:17-26.
20. Moreno Brea MR, Rojas Corrales O, Gibert-Rahola J, Micó JA. Interacciones medicamentosas de metadona con psicofármacos. *Actas Esp Psiquiatr* 1999;27:103-10.
21. Wolff K, Hay A, Raistrick D, Calvert R. Steady-state pharmacokinetics of methadone in opioid addicts. *Eur J Clin Pharmacol* 1993;44:189-94.
22. Micó JA, Rojas MO, Moreno MR. Interacciones medicamentosas de la metadona. *Farmacéuticos* 1999;227:50-4.
23. Roberts DCS, Loh EA, Vickers G. Self administration of cocaine on a progressive ratio schedules in rats: Dose-response relationship and effects of haloperidol pretreatment. *Pharmacol* 1989;97:535-8.
24. Wrighton SA, Ring BJ. Predicting drug interactions and pharmacokinetic variability with in vitro methods: The Olanzapine experience. *Drug Metabolism Reviews* 1999;31:15-28.
25. Callaghan JT, Bergstrom RF, Ptak LR, Beasley CM. Olanzapine: Pharmacokinetic and pharmacodynamic profile. *Clinical Pharmacokinet* 1999;37:177-93.
26. Guillén JL, López ML. Técnica analítica para la determinación de niveles plasmáticos de metadona. En: Cabrera J, Guillén JL, eds. *La Huella de la Metadona. Niveles plasmáticos. Un instrumento clínico para mejorar tratamientos.* Madrid: Delos; 1998. p. 457-72.
27. Smelson DA, Roy A, Roy M. Risperidone diminishes cue-elicited craving in withdrawn cocaine-dependent patients. *Can J Psychiatry* 1997;42:984.
28. Roy A, Roy M, Smelson DA. Risperidone, ERG, and cocaine craving. *Am J Addict* 1998;7:90.
29. Price LH, Pelton GH, McDougale CJ, Manden AD, Singleton FL. Effects of acute pretreatment with risperidone on responses to cocaine in cocaine addicts. 36<sup>th</sup> Annual Meeting of the American College of Neuropsychopharmacology, Waikoloa, Hawaii, USA; 1997. p. 8-12.
30. Rubio G, Ponce G, Jiménez MA. Eficacia de risperidona en el manejo de problemas clínicos en toxicomanías. *Trastornos Adictivos* 2000;4(Supl 1):243-56.
31. Grabowsky J, Rhoades H, Silverman P, Schmitz JM, Stotts A, Creson D, Bailey R. Risperidone for the treatment of cocaine dependence: Randomized, double-blind trial. *J Clin Psychopharmacol* 2000;20:305-10.
32. Ring BJ, Binkley SN, Vanderbranden M, Wrighton SA. In vitro interaction of the antipsychotic agent olanzapine with human cytochromes P450, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A. *Br J Clin Pharmacol* 1996;41:181-6.
33. Wines JD, Weiss RD. Opioid withdrawal during risperidone treatment. *J Clin Psychopharmacol* 1999;19:265-7.

34. Iribarne C, Picart D, Dréano Y, Berthou F. In vitro interactions between fluoxetine and fluvoxamine and methadone or buprenorphine. *Fundam Clin Pharmacol* 1998;12:194-9.
35. Beauvirie P, Taburet AM, Desalles M-C, Furlan V, Touznau D. Therapeutic drug monitoring of methadone in HIV-infected patients receiving protease inhibitors. *AIDS* 1998;12-18:2310-1.
36. Altice FL, Friedland GH, Cooney EL. Nevirapine induced opiate withdrawal among injection drug users with HIV infection receiving methadone. *AIDS* 1999; 13:957-62.
37. Heelon MW, Meade LB. Methadone withdrawal when starting an antiretroviral regimen including nevirapine. *Pharmacotherapy* 1999;19:471-2.
38. Baño MD, Agujetas M, López ML, Guillén JL. La nevirapina induce síntomas de abstinencia en pacientes en programa de mantenimiento con metadona con infección VIH. *Rev Clin Esp* 2000;200:12-4.

Correspondencia:  
M. Dolores Baño  
Programa Municipal de Drogas  
Doctor Calero, 20 - 3º planta  
28220 Majadahonda (Madrid)