
Situación actual de los programas con naltrexona en la dependencia de opiáceos. Revisión de su efectividad.

ENRIQUETA OCHOA⁽¹⁾; AGUSTÍN MADDOZ-GÚRPIDE⁽²⁾

(1) Servicio de Psiquiatría. Hospital Ramón y Cajal. Universidad de Alcalá. Madrid.

(2) Centro de Salud Mental de San Blas. Madrid.

Enviar correspondencia a: Enriqueta Ochoa. Servicio de Psiquiatría. Hospital Ramón y Cajal. Ctra. de Colmenar. Km 9.1. 28034 Madrid. echoam@terra.es

RESUMEN

En el tratamiento de la dependencia de opiáceos, los tratamientos con antagonistas opiáceos (naltrexona) se incluyen dentro de los programas libres de drogas, que junto con las terapias con agonistas opiáceos constituyen hoy día las principales alternativas terapéuticas de la dependencia de opiáceos. Ambas terapéuticas no caben considerarse opuestas y excluyentes sino necesarias y complementarias para el tratamiento de una patología de curso crónico, que busca disminuir el número e intensidad de las recaídas como paso previo a la plena abstinencia. Se revisan los programas de naltrexona valorando la efectividad de la misma en los diferentes parámetros usualmente admitidos (en especial la tasa de retención), destacando aquellos factores sociodemográficos y sanitarios que se relacionan con el pronóstico del tratamiento, y recogiendo el perfil de paciente para el que la literatura señala una mayor probabilidad de éxito terapéutico. Se benefician más, en principio, sujetos con buen apoyo familiar, escaso deterioro social, altamente motivados, que presenten recaída reciente, que procedan de programas de comunidad terapéutica o que se encuentren abstinentes pero percibiendo situación de riesgo. La naltrexona se muestra como una alternativa terapéutica efectiva en el tratamiento de la dependencia de opiáceos, siendo necesario clarificar el perfil de paciente que mejor se beneficie, en un momento dado de la evolución de la adicción, de dicha terapia.

Palabras clave: Naltrexona, dependencia, retención, efectividad, factores pronósticos, perfil de indicación, revisión.

ABSTRACT

There exist two main therapeutic strategies in order to treat opioid dependence. One of them is based on the use of an opiate agonist; the other one, called drug-free therapy, includes opiate antagonistic treatment programme (naltrexone). At the present time, we can not consider these two choices as reciprocally exclusive, but as necessary and complementary in the treatment of heroin dependence, a chronic pathology. In this article, we review naltrexone maintenance programmes and their effectiveness (specially retention rates); we summarize those social, demographic, medical, and treatment factors that predict outcome; and we indicate subject profile pointed as successful by literature. Those with adequate family and/or social involvement or with high motivation, users fear of relapse or those with recent relapse, those admitted from Therapeutic Community, gain more from the naltrexone program. Naltrexone appears to be an effective choice in the opioid dependence treatment. Nonetheless, it's necessary to clarify the patient profile that better takes advantage of this therapy in a specific stage of his addiction evolution.

Key words: Naltrexone, Dependence, Retention, Effectiveness, Predictors, Profile, Review.

INTRODUCCION

La adicción a heroína continúa siendo hoy día un problema sociosanitario de especial impacto. Se calcula en el mundo una prevalencia anual de 0.14%, con aproximadamente 8 millones de dependientes a opiáceos¹. En Europa se cifra en cerca de 1.5 millones la población dependiente² (0.27%; y un 0.4% tiene problemas con ella, aun cuyo no cumplen criterios de dependencia). En nuestro país la prevalencia del consumo de heroína era del 0.1% en el año 2000, y en 0.4% el porcentaje de personas que la habían probado alguna vez³. La importancia de este consumo no se circunscribe únicamente a la prevalencia del diagnóstico, sino se refleja también en los indicadores de las diferentes áreas de impacto de la patología, como número de detenciones, tasa de infección de VIH... Cabe destacar que durante la última década las tasas de consumo en el entorno occidental han tendido a su estabilización⁴.

Los recursos a disposición de los drogodependientes han presentado en los últimos años un importante incremento en cantidad y calidad. Dos son las opciones principales en el tratamiento de la adicción a heroína. Por un lado, las terapias con agonistas opiáceos concebidas como la introducción de adictos en programas en los que reciben de forma controlada la dosis de opiáceos necesaria para mantenerse estables⁵, de otra parte y considerándolos de una manera amplia, los programas libres de drogas, dentro de los cuales se incluyen los tratamientos con antagonistas opiáceos (naltrexona). Hoy día no cabe considerar las diversas alternativas terapéuticas como opuestas y excluyentes sino como necesarias y complementarias para el tratamiento de una patología de curso crónico, que busca disminuir el número e intensidad de las recaídas como paso previo a la plena abstinencia^{6,7}. Esto supone una modificación en áreas no directamente referidas al uso de sustancias, así como una evitación de aquellos factores de riesgo que puedan provocar una recaída.

PROGRAMAS CON ANTAGONISTAS OPIÁCEOS.

Estos programas se basan en el empleo de sustancias que compiten con la heroína para ocupar los receptores específicos en el sistema nervioso central, siendo la naltrexona elegida por su perfil farmacológico⁸.

Los antagonistas opiáceos son definidos como sustancias químicas que poseen la capacidad de bloquear el acceso del agonista al receptor opiáceo a nivel molecular, evitando así los efectos de los agonistas opiáceos, entre ellos la analgesia, la euforia y los cambios fisiológicos que producen estos agonistas. Por ello también impiden el desarrollo de dependencia física y de tolerancia de los opiáceos. Además, al tener mayor afinidad por el receptor, desplazan a los agonistas y precipitan abstinencia en individuos dependientes⁹.

Los programas con naltrexona, sustancia sintética derivado ciclopropilo de la oximorfona^{10,11}, son relativamente tardíos. La Food and Drug Administration (FDA) aprobó el uso clínico de la naltrexona en el año 1984^{12,13}, siendo introducida en España de manera controlada en 1986 y comercializada hacia finales de la década de los ochenta (1989)^{14,15,16}. La síntesis inicial de la molécula, por parte de Matossian, tuvo lugar en 1963^{17,18}, si bien su estudio definitivo lo realizan Dayton y Blumberg en 1965^{12,19}. Previamente a la naltrexona, otras sustancias fueron estudiadas para el mismo fin: N-alilnorcodeína^{8,10,19,20}, nalorfina^{10,20,21}, ciclorfano²⁰, ciclazolina^{9,21,22}, naloxona^{10,17}... rechazándose su empleo clínico como terapias para la deshabituación de opiáceos por motivos diversos.

El impulso definitivo para el desarrollo de la naltrexona surge de la descripción del síndrome de abstinencia condicionado por parte de Wikler^{18,23,24,25}. Como tal se señala la existencia comprobada de una serie de factores y situaciones, ajenos a los puramente biológicos, que pueden conducir al craving y a la recaída aún a pesar de llevar el paciente un largo tiempo de abstinencia²⁶. El empleo de antagonistas evita el efecto reforzador que en tales circunstancias ambientales tendría

el consumo de heroína, por lo que la falta de refuerzo repetido conduce a la extinción de las respuestas de búsqueda de sustancias y de consumo²⁷. Cumple así la naltrexona con los requerimientos de una sustancia eficaz en el mantenimiento con antagonista^{10,28}. Carece de efectos agonistas²⁹; es capaz de bloquear los efectos euforizantes y reforzantes del consumo de heroína³⁰; carece de capacidad de generar dependencia, adicción y tolerancia³¹; su administración es sencilla por vía oral, con posología cómoda dada su alta potencia³² y duración de acción³³; así como escasos y poco significativos efectos secundarios incluyendo nula toxicidad hepática a las dosis habituales recomendadas^{17,19,20,34,35}.

El mecanismo de acción de la naltrexona se realiza por fijación competitiva a los receptores opiáceos cerebrales y el desplazamiento de los agonistas opiáceos. Al ocupar los receptores bloquea los efectos de los opiáceos que se administran posteriormente, y por tener mayor afinidad que la morfina por el receptor la desplaza del mismo, por lo que puede desencadenar un síndrome de abstinencia en los dependientes que no han sido desintoxicados previamente¹⁰. Tanto el tratamiento agudo como el crónico con naltrexona antagoniza los efectos de las drogas opiáceas^{30,33}. El pretratamiento con naltrexona bloquea las respuestas objetivas y subjetivas producidas por opiáceos y extingue las conductas de búsqueda de droga por bloqueo de la euforia y del refuerzo producido por la autoadministración de opiáceos^{20,36}. La capacidad de antagonizar está limitada por la dosis de agonista y antagonista, y también puede modificarse por las condiciones farmacológicas, así la hipersensibilidad de receptores por la administración crónica de antagonistas disminuye su acción³⁷. La naltrexona previene el desarrollo de dependencia física y precipita el cuadro de abstinencia en dependientes de opiáceos^{30,38}. Es de larga duración, y efectiva tras la administración oral. 50 mg tienen capacidad de antagonizar los efectos euforizantes de la morfina, bloqueando 25 mg de heroína i.v. durante 24 horas. 100-200 mg de naltrexona la bloquean durante 48 horas^{10,38,39}. El

efecto del bloqueo, en duración y magnitud, es efectivo en la mayoría de las situaciones clínicas. En pacientes que reciben 100 mg de naltrexona oral, el bloqueo a la respuesta subjetiva a 25 mg de heroína i.v. a las 24 horas fue del 99%, a las 48 horas, del 92%, y a las 72 horas, del 57%^{33,40}. Presenta poco potencial de abuso debido a la falta de efectos agonistas, falta de euforia, falta de efectos desagradables iniciales y no crea dependencia física ni aparecen síntomas de abstinencia al discontinuar el tratamiento⁴¹. Aunque existe la posibilidad de sobredosis por administración de agonistas a dosis elevadas bajo el bloqueo con naltrexona, no ha sido un problema en la práctica¹².

Es necesario un plan de tratamiento, utilizándose dosis adecuadas de naltrexona, ya que cuando los adictos bajo tratamiento con naltrexona observan efectos agradables con el consumo de heroína la evolución empeora⁴². La naltrexona se administra vía oral. Los pacientes pueden recibir 50 mg diarios o 150 mg los lunes y 200 mg los jueves, pero la mayoría de los programas han utilizado el régimen de 100 mg los lunes y los miércoles y 150 mg los viernes, que fue señalado desde los primeros estudios como la pauta de administración más adecuada^{10,42}.

Las fases del tratamiento se dividen en inducción, estabilización y mantenimiento. La fase de inducción comprende unas dos semanas, incluye el cuadro de abstinencia y desde el fin de la desintoxicación hasta que, mediante el incremento de las dosis diarias, se alcanza la dosis de mantenimiento necesaria, que suele situarse en 350 mg/semana. Previamente a la introducción de la naltrexona se realiza la desintoxicación, y aunque ha sido aconsejado de 5 a 7 días de abstinencia para los opiáceos de vida media corta y de 10 a 14 días para los de vida media larga (salvo en los programas de desintoxicación rápida, que se describirán posteriormente)^{10,43}, nosotros no hemos observado un incremento de los síntomas de abstinencia al administrar la naltrexona después de tan solo tres días de abstinencia de heroína^{44,45}. La inducción es la fase del tratamiento más problemática por el

gran número de abandonos. Existen discrepancias respecto a si es más efectivo iniciar la inducción en régimen hospitalario o de forma ambulatoria. Algunos estudios han mostrado tasas de retención mayores en los pacientes ingresados (60-65% vs 50-35%)⁴⁶, aunque a las 4 semanas de tratamiento estas tasas se igualan, e incluso pueden resultar más elevadas en el grupo no hospitalizado⁴³. Las dificultades en la inducción del tratamiento junto con la tasa de abandonos que aparece en ese periodo y durante la desintoxicación, han llevado al desarrollo de las desintoxicaciones rápidas que permiten acortar el proceso sin aumentar la intensidad del SAO, presentan mayores porcentajes de éxito en la desintoxicación, y permiten iniciar un mantenimiento con naltrexona en menor tiempo, con una continuidad entre la desintoxicación y este tratamiento^{47,48,49}. La fase de estabilización comprende el primer mes tras la inducción, y durante la misma se selecciona la pauta de tratamiento. En esta fase persisten los altos porcentajes de abandonos debido, entre otros factores, al síndrome de abstinencia prolongado y a la persistencia del "craving"^{43,50}. El "craving" suele desaparecer en la mayoría de los adictos durante el primer mes⁵¹, mientras que los síntomas de abstinencia prolongada pueden durar meses. Es elevado el porcentaje de pacientes que intenta comprobar que el bloqueo que produce la naltrexona sobre los efectos opiáceos es efectivo⁴³, lo que puede valorarse por las referencias de los adictos y también por los análisis de orina⁵². Siempre que se pueda deben añadirse sistemas de soporte al mantenimiento. Es necesaria una supervisión estrecha del cumplimiento de las normas terapéuticas. No se recomienda que sea el propio adicto el que se auto-administre la naltrexona. Es importante supervisar la ingesta del fármaco, y vigilar el consumo de otros tóxicos que el paciente puede mantener o iniciar durante el tratamiento. La implicación familiar en el tratamiento es esencial⁵³. Ya que la familia a menudo ignora los signos obvios de abuso de droga en los adictos⁴⁶ es conveniente confrontarla con los planes del tratamiento. La fase de mantenimiento, en general, no ha de ser inferior a seis

meses y se debe complementar con otras medidas psicoterapéuticas⁵⁴ y un programa de rehabilitación psicosocial⁵⁵. En esta fase es también importante el papel que juegan los soportes externos, que pueden incluir psicoterapia, asesoramiento, familia, amigos, trabajo y soporte legal^{41,56}. En este periodo se debe producir un cambio en el estilo de vida respecto al empleo, los amigos y la familia. La asociación de terapia conductual, familiar o de consejo parece favorecer el cumplimiento del tratamiento. Los estímulos condicionados al consumo pueden precipitar las recaídas y las técnicas conductuales pueden ser útiles para evitarlas.

En la búsqueda de mejorar el cumplimiento y evitar las recaídas se están desarrollando en los últimos años los implantes y depots de naltrexona, con períodos variables de duración^{48,57,58,59}.

EVALUACIÓN DE LA EFECTIVIDAD DE LOS PROGRAMAS DE NALTREXONA.

La escasa homogeneidad de las muestras, las dificultades debidas al tipo de paciente para la inclusión y mantenimiento en terapia, las tasas altas de recaída... entre otras causas, unido a la evolución de la concepción que sobre la toxicomanía ha venido sufriendo la sociedad en general y el modelo médico en particular, han hecho desde sus inicios dificultosa la tarea de evaluar la efectividad de los tratamientos.

Tres han sido los parámetros principales, aun habiendo otros, que los distintos autores han venido empleando para medir la efectividad de los diversos programas de tratamiento de los pacientes dependientes, entre ellos los de antagonistas opiáceos^{60,61,62}. Ninguno de ellos se ha mostrado definitivamente concluyente, siendo hoy por hoy el de retención el más empleado y reconocido como medida de efectividad.

El primero de los parámetros propuestos fue el de la plena abstinencia, estimador este que en la actualidad no se puede aceptar de

manera estricta. Ello supondría ignorar la conceptualización actual de la toxicomanía antes expresada, además de desprestigiar la repercusión que en otras variables no puramente toxicológicas tiene la recuperación del sujeto, como la mejora de sus relaciones sociales, familiares, la estabilidad laboral, el estado de salud^{63,64}... Además, el consumo esporádico de heroína es relativamente frecuente entre los usuarios de naltrexona (como autocomprobación habitualmente)^{43,52,65} en especial en etapas iniciales de la terapia⁶⁶, sin que ello deba considerarse marcador de recaída⁴⁵.

La tasa de retención (y en menor medida su opuesto, la de abandono) es sin lugar a dudas el parámetro más aceptado en la literatura. Puede expresarse dicho estimador como el porcentaje o número de pacientes que siguen en terapia pasado cierto tiempo, incluso como media de días en la terapia. Sin embargo en la actualidad parece adecuado referirse a la tasa de retención en términos estadísticos de probabilidad de supervivencia para un determinado tiempo t ^{52,67,68,69,70,71}. De esta manera, los resultados se adecuan y adaptan al factor temporal, y respetan mejor que las técnicas puramente descriptivas la peculiar distribución de la muestra a lo largo del proceso (y en consecuencia, del tiempo), que no es una distribución normal.

La retención a los 6 meses oscila alrededor del 32%⁴³-35%⁵⁰, aunque también se refieren cifras más altas como 53%⁷²-55%⁷³. Valores extremos son referidos entre 20%⁷⁴ y 63%⁷⁵. En nuestro medio, las tasas de retención para el mismo periodo de tiempo varían desde un 30%⁷⁶, hasta un 61%⁷⁷; pasando por tasas de 37%⁷⁸, 42% sobre una muestra de 1966 pacientes⁶⁶, 45%^{52,79}, 50%⁵³, 51%⁴⁵, 59%⁸⁰. Al año, algunos sitúan la tasa de retención en un 40%⁸¹ mientras que otros refieren que el 18% de su muestra se mantiene en el programa pasado ese periodo de tiempo⁸². (Tabla I).

La tercera de las vías importantes para evaluar la efectividad del tratamiento es el reflejo que tiene el desarrollo terapéutico sobre diferentes variables no estrictamente relacionadas con el consumo, como pueden ser la salud general y la problemática aso-

ciada al VIH en particular⁸³, la sintomatología psiquiátrica⁸⁴... Una de las áreas más visiblemente afectadas durante el tratamiento es el área legal y criminal⁸⁵. El seguimiento adecuado de las terapias supone para el sujeto un menor riesgo de cometer actos delictivos⁸⁶. Diferentes estudios en programas de naltrexona ratifican estas hipótesis^{45,87}. Igualmente, el seguimiento correcto de la terapia favorece la estabilidad social y familiar del sujeto^{44,79}, así como la de su situación laboral. Mayores discusiones se encuentran en la valoración que sobre el consumo de otras sustancias tiene el tratamiento adecuado de la adicción. De manera genérica se admite un impacto positivo que se refleja en el descenso en el uso de otras drogas^{44,88,89}, como la cocaína, cannabis, benzodiazepinas, si bien pudiera producirse un aumento de su empleo en el inicio de la terapia⁶⁶. En cuanto al consumo de alcohol, en general se admite un descenso del mismo a largo plazo con la terapia, aun admitiendo que en fases iniciales, quizás buscando efectos compensadores a la abstinencia de heroína, su uso aumenta^{43,44}.

FACTORES ASOCIADOS A LA EVOLUCIÓN DE LA TERAPIA.

Numerosas variables de diferentes ámbitos han sido citadas como asociadas a evolución en las terapias de deshabituación en general, y en los programas de naltrexona en particular. Factores individuales y socio-ambientales han sido referidos y estudiados como predictores de respuesta. Se señala mejor pronóstico en terapias con antagonistas entre quienes tengan cierta estabilidad emocional⁴¹. La posesión en el inicio del tratamiento de estabilidad laboral^{66,75}, la mayor estabilidad e implicación familiar^{10,45,53,90,91}, el nivel profesión superior^{72,75}, la motivación para la terapia^{66,92,93}... son predictores de buena respuesta. Sin embargo, aquellos datos de severidad de la adicción señalan mal pronóstico^{57,94}, así como el de consumo de alcohol^{68,95}, y otras sustancias^{55,96}. Igualmente se considera marcador de mala evolución la presencia de historia criminal

Tabla I. Tasas de retención en programas de naltrexona.

Autores	Año	n	Meses ttº	Resultados
Schechter et al. ¹⁸	1974	50	16	Retención media: 25d
O'Brien et al. ³⁹	1975	54	2	Retención a los 2m: 28%
Resnick et al. ¹²²	1976	81	12	Abstinencia al año: 33%
Lewis et al. ¹²³	1978	22	24	Abstinencia a las 45 semanas de final: 58%
Resnick et al. ⁵⁶	1978	19	12	Abstinencia al año: 33%
Hollister et al. ⁸⁹	1978	735	>6 m	Retención en ttº: 20%
Sideroff et al. ⁵¹	1978	19	9	Retención a los 3m: 50%
Judson et al. ⁴²	1981	119	6	Retención media: 45d
Greenstein et al. ⁴³	1984	327	12	Retención media: 42d
Judson y Goldstein ¹²⁰	1984	40	12	Abstinencia a los 6 m tras final: 32%
Kleber y Kosten ⁵⁰	1984	160	6	Abstinencia al año: 64%
Ling y Wesson ⁷²	1984	60	24	Retención a los 6m: 35%
Tennant et al. ¹⁰⁸	1984	160	12	Retención media: 8m
Gold et al. ⁷⁴	1984	114	6	Retención a los 6m: 53%
Washton et al. ⁷⁵	1984	114	12	Retención media: 51d
Capone et al. ¹²⁴	1986	50	24	Retención al mes: 40%
García-Alonso et al. ¹⁴	1989	150	6	Retención a los 3m: 17%
López-Ibor et al. ¹²⁵	1990	50	6	Tasa de retención a los 6m: 80%
Ochoa et al. ¹⁶	1990	50	12	Retención media: 132d
Lerner et al. ⁸¹	1992	15	12	Retención a los 18 m tras final: 64%
Ochoa et al. ⁹⁶	1992	365	12	Retención a los 6 m: 42%
Ariño et al. ⁷⁹	1993	28	6	Retención a los 2m: 70%
Avila et al. ⁷⁷	1993	28	6	Retención a los 6m: 46%
Ochoa et al. ⁴⁴	1993	657	12	Retención media: 195d
Ochoa et al. ⁵³	1994	129	6	Retención a los 6 m: 46%
Shufman et al. ⁶²	1994	32	3	Retención media: 198d
Bedate et al. ⁶⁶	1995	1966	12	Retención al mes: 85%
Gutiérrez et al. ⁷⁸	1995	123	6	Retención a los 6 m: 52%
Arias et al. ⁴⁵	1996	82	6	Retención a los 6m: 45%
Melus y Gutiérrez ¹²¹	1996	47	6	Retención a los 6m: 61%
Lana Beaumont ⁸²	1996	181	36	Retención media: 256d
Pino ⁷⁶	1996	50	6	Retención a los 6 m: 58%
Iraurgi et al. ⁵²	1997	481	6	Retención a los 6m: 50%
D'Ippoliti et al. ⁸²	1998	216	12	Retención media: 56.3d
Bell et al. ⁷⁴	1999	30	3	Abstinencia a los 6 m: completa: 42%
Albanese et al. ⁷³	2000	120	6	Abstinencia a los 6 m: incompleta: 55%
Elizagarate et al. ⁸⁰	2001	91	6	Retención a los 6m: 37%
Roozen et al. ⁵⁴	2003	44	12	Retención a los 6m: 51%
				Retención media: 132d
				Retención a los 6m: 43%
				Retención media: 11m
				Retención a los 6 m: 30%
				Retención media: 151d
				Retención a los 6m: 45%
				Retención al año: 18%
				Retención a los 3m: 20%
				Abstinencia a los 6m: 55%
				Retención a los 6m: 59%
				Retención a los 6m: 58%
				Retención a los 12m: 55%

previa^{97,98}, así como la situación de deterioro orgánico⁹⁹ y la presencia de psicopatología previa⁹⁹. Otras variables individuales como la raza^{100,101}, la edad^{92,97,100,101}, el nivel educativo^{102,103} y el factor género^{66,104}, no han demostrado concluyentemente su implicación en la determinación pronóstica de la terapia¹⁰⁵.

Además de los factores individuales, diferentes variables de la terapia y los terapeutas^{100,106} se han estudiado como posibles predictores de evolución terapéutica. Se admite en general que una indicación rápida favorece la retención, así como una introducción temprana de la naltrexona durante la fase de desintoxicación¹⁰⁷, sin que influya el tipo de desintoxicación ofertada⁴³. Sí influye, sin embargo, la procedencia del paciente, con mejor pronóstico para quienes acuden con motivación alta^{72,75,87}; la duración del tratamiento^{16,72,88}; y el empleo de un programa estructurado, con dosis adecuadas³⁹ y complementado por terapias psicológicas^{46,56,87,108,109,110,111,112,113,114}. El desarrollo de programas, durante el ingreso, de alta relación con el staff^{115,116} (excesiva presencia e intervención del terapeuta) favorecen el fracaso terapéutico y el abandono del usuario.

PERFIL DE INDICACIÓN.

Las investigaciones actuales se encaminan hacia la definición de un perfil que señale a los sujetos que mejor se adapten a este tipo de programas. Una valoración profesional previa y la motivación del usuario se muestran necesarias para la correcta adecuación de la terapia. Se beneficiarían más satisfactoriamente, en principio, sujetos con buen apoyo familiar, escaso deterioro social, pacientes altamente motivados, que presenten recaída reciente, que procedan de programas de comunidad terapéutica o que se encuentren abstinentes pero percibiendo situación de riesgo^{110,117,118,119}.

CONCLUSIONES.

La efectividad comprobada de los programas de naltrexona sitúa a este tipo de

terapia como una de las armas disponibles en el tratamiento de las toxicomanías. Su empleo concomitante con otros recursos (Comunidades Terapéuticas, psicoterapias...) supone un aumento de la probabilidad de éxito, permitiendo la actual concepción de la toxicomanía una relación de complementariedad que no de exclusión con otros programas terapéuticos para tratar la dependencia de heroína. Las líneas actuales de estudio se encaminan a distinguir perfiles de pacientes que mejor se benefician, para un momento dado de la evolución de la adicción, de cada una de las terapias.

REFERENCIAS

- 1 Van der Burgh C. A review of the drug abuse situation en the world. En: Epidemiologic trends in drug abuse. NIDA 1999; 135-40.
- 2 Hartnoll R. Drug trends in the European Union. In: Epidemiologic trends in drug abuse. NIDA, 1999; 49-58.
- 3 Observatorio Nacional sobre Drogas. Informe nº 4. Plan Nacional de Drogas. Ministerio del Interior, 2001.
- 4 Ochoa Mangado E. Dependencia de sustancias. En: Ochoa Mangado E. Antagonistas opiáceos en las dependencias. Clínica de la Naltrexona. Col. Psiquiatría 21. Dir. Prof. Sáiz Ruiz J. Barcelona: Ed. Ars Medica. Psiquiatría Editores SL; 2001; 1-13.
- 5 Fernández Miranda JJ. Efectividad de los programas de mantenimiento con metadona. Una revisión de los resultados de los estudios de evaluación. Med Clin (Barc) 2001; 116: 150-4.
- 6 Goldstein A. Heroin addiction: sequential treatment employing pharmacologic supports. Arch Gen Psychiatry 1976; 33: 353-8.
- 7 Miller NS, Gold MS. Dependence syndrome: a critical analysis of essential features. Psychiatr Ann 1991; 21: 282-91.
- 8 Arias F, Ochoa E. Programas de deshabituación con naltrexona. En: Ochoa E. Tratamientos en la dependencia de opiáceos. Monografías de Psiquiatría 1998; 6: 20-33.

- 9 Julius DA. Research y development of naltrexone: a new narcotic antagonist. *Am J Psychiatry* 1979; 136: 782-6.
- 10 Gonzalez JP, Brogden RN. Naltrexone. A review of its pharmacodynamic y pharmacokinetic properties y therapeutic efficacy in the management of opioid dependence. *Drugs* 1988; 35: 192-213.
- 11 Flórez J, Armijo JA, Mediavilla A. *Farmacología humana*. Barcelona: Masson S.A. 3ª ed.; 1997.
- 12 Kleber HD. Naltrexone. *J Subst Abuse Treat* 1985; 2: 117-22.
- 13 O'Brien CP, Woody GE. The role of naltrexone in the treatment of opioid dependence. *Res Adv Alcohol Drug Probl* 1986; 9: 245-60.
- 14 García-Alonso F, Gutierrez M, San L, et al. A multicentre study to introduce naltrexone for opiate dependence in Spain. *Drug Alcohol Depend* 1989; 23: 117-21.
- 15 Ochoa E, Arias F, Somoza JC, Vicente N, Jordá L. Retención en un programa de mantenimiento con naltrexona: dos años de seguimiento. *Adicciones* 1992; 4: 207-14.
- 16 Ochoa E, López-Ibor JJ, Pérez de los Cobos JC, Cebollada A. Tratamiento de deshabitación con naltrexona en la dependencia de opiáceos. *Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr* 1992; 20: 215-29.
- 17 Blumberg H, Dayton HB. Naloxone, naltrexone y related noroxymorphones. *Adv Biochem Psychopharmacol* 1974; 8: 33-43.
- 18 Schecter A. The role of narcotic antagonists in the rehabilitation of opiate addicts: a review of naltrexone. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1980; 7: 1-18.
- 19 Bedate J, Roig-Traver A. Utilidad de la naltrexona en el tratamiento de los adictos a opiáceos. *Rev Esp Drogodependencias* 1987; 12: 83-97.
- 20 Gold MS, Dackis CA, Pottash ALC, Sternbach HH, Annitto WJ. Naltrexone, opiate addiction, y endorphins. *Med Res Rev* 1982; 2: 211-46.
- 21 Martin WR, Fraser HF, Gorodetzky CW, Rosenberg DE. Studies of dependence producing potential of the narcotic antagonist cyclazocine. *J Pharm Exp Ther* 1965; 150: 426-36.
- 22 Kleber HD. Clinical experiences with narcotic antagonist. En: Fisher S, Freedman AM (Eds). *Opiate addiction, origins y treatment*. New York: 1973; 211-20.
- 23 Crabtree BL. Review of naltrexone, a long-acting opiate antagonist. *Clinical Pharmacy* 1984; 3: 273-80.
- 24 Wikler A. Conditioning factors in opiate addiction relapse. En: Wilner DM, Kassebaum GG (eds). *Narcotics*. New York: McGraw-Hill; 1965.
- 25 Childress AR, McLellan AT, O'Brien CP. Abstinent opiate abusers exhibit conditioned craving, conditioned withdrawal y reductions in both through extinction. *Br J Addict* 1986; 81: 655-60.
- 26 McAuliffe WE. A test of Wikler's theory of relapse: the frequency of relapse due to conditioned withdrawal sickness. *Int J Addict* 1982; 17: 19-33.
- 27 Ambrosio E. Modelos animales con naltrexona. En: Ochoa Mangado E. *Antagonistas opiáceos en las dependencias*. Clínica de la Naltrexona. Col. *Psiquiatría* 21. Dir. Prof. Sáiz Ruiz J. Barcelona: Ed. Ars Medica. *Psiquiatría Editores SL*; 2001; 69-81.
- 28 Ochoa Mangado E. Características generales de la naltrexona. En: Ochoa Mangado E. *Antagonistas opiáceos en las dependencias*. Clínica de la Naltrexona. Col. *Psiquiatría* 21. Dir. Prof. Sáiz Ruiz J. Barcelona: Ed. Ars Medica. *Psiquiatría Editores SL*; 2001; 15-25.
- 29 Irwin S, Kinohi RG, Cooler PM, Bottomly DR. Acute time-dose response effects of cyclazocine, naltrexone y naloxone in man. *Committee on Problems on Drug Dependence* 1974; 931-47.
- 30 Bhargava HN. The effects of naltrexone on the development of physical dependence on morphine. *Eur J Pharmacol* 1978; 50: 193-202.
- 31 Gritz ER, Shiffman SM, Jarvik HE, Schlesinger J, Charuvastra VC. Naltrexone: physiological y psychological effects of single doses. *Clin Pharm Ther* 1976; 19: 773-6.
- 32 Goldberg SR, Morse WH, Goldberg DM. Acute y chronic effects of naltrexone y naloxone on schedule-controlled behavior of squirrel monkeys y pigeons. *J Pharm Exp Ther* 1981; 216: 500-9.
- 33 Mello NK, Mendelson JH, Bree MP. Naltrexone effects on morphine y food self-administration in morphine-dependent rhesus monkeys. *J Pharmacol Exp Ther* 1981; 218: 550-7.
- 34 Renault PF. Treatment of heroin dependent persons with antagonist: current status. *NIDA Res Monogr* 1981; 28:11-22.

- 35 Brewer C, Wong VS. Naltrexone: report of lack of hepatotoxicity in acute viral hepatitis, with a review of the literature. *Addict Biol.* 2004; 9: 81-7.
- 36 Altman JL, Meyer RE, Mirin SM, McNamee HB, McDougale M. Opiate antagonists y the modification of heroin self-administration behavior in man: an experimental study. *Int. J. Addict* 1976; 11: 485-99.(37 Young AM, Woods JH. Limitations on the antagonistic actions of opioid antagonists. *Fed Proc* 1982; 41: 2333-8.
- 38 Valentino RJ, Katz JI, Medzihradsky F, Woods JH. Receptor binding antagonist y withdrawal precipiting properties of opiate antagonists. *Life Sciences* 1983; 32: 2887-96.
- 39 O'Brien CP, Greenstein RA, Mintz J, Woody GE. Clinical experience with naltrexone. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1975; 2: 365-77.
- 40 Resnick RB, Volavka J, Freedman AM, Thomas M. Studies of EN-1639A (Naltrexone): a new narcotic antagonist. *Am J Psychiatry* 1974; 131: 646-50.
- 41 Schecter AJ, Friedman JG, Grossman DJ. Clinical use of naltrexone (EN-1639A): Part I: Safety y efficacy in pilot studies. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1974; 1: 253-69.
- 42 Judson BA, Carney TM, Goldstein A. Naltrexone treatment of heroin addiction: Efficacy y safety in a double-blind dosage comparison. *Drug Alcohol Depend* 1981; 7: 325-46.
- 43 Greenstein RA, Arndt IC, McLellan AT, O'Brien CP, Evans B. Naltrexone: A clinical perspective. *J Clin Psychiatry* 1984; 45: 25-8.
- 44 Ochoa E, Arias F, Ciudad A, Martín MJ. Deshabitación con naltrexona en la dependencia de opiáceos: un estudio evolutivo. *Rev Esp Drogodep* 1993; 18: 233-46.
- 45 Arias F, López-Ibor JJ, Ochoa E. Predictores evolutivos en un programa de mantenimiento con Naltrexona. *Adicciones* 1996; 8: 479-500.
- 46 Kosten TR, Kleber HD. Strategies to improve compliance with narcotic antagonists. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1984; 10: 249-66.
- 47 Ochoa E. Desintoxicación ultracorta bajo sedación profunda en dependientes de opiáceos. *Trastornos Adictivos* 2001; 3 (Monog. 1): 44-53.
- 48 Carreño JE, Alvarez CE, Narciso GI, Bascaran MT, Diaz M, Bobes J. Maintenance treatment with depot opioid antagonists in subcutaneous implants: an alternative in the treatment of opioid dependence. *Addict Biol* 2003; 8: 429-38.
- 49 Prieto IJ, Poyo-Guerrero R, Fernández R, Ochoa E. Ultrarapid high-dose methadone detoxification. *Psychopharmacology* 2003; 165: 430.
- 50 Kleber HD, Kosten TR. Naltrexone induction: Psychologic y pharmacologic strategies. *J Clin Psychiatry* 1984; 45: 29-38.
- 51 Sideroff SI, Charuvastra VC, Jarvik ME. Craving in heroin addicts maintained on the opiate antagonist naltrexone. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1978; 5: 415-23.
- 52 Iraurgi I, Jimenez-Lerma JM, Herrera A, Murua F, Gutierrez M. Tasas de retencion y consumo en un programa de antagonistas opiáceos. Un análisis de supervivencia. *Adicciones* 1997; 9: 7-21.
- 53 Ochoa E, Cebollada A, Ibañez A. Implicación familiar como predictor en un tratamiento de mantenimiento con antagonistas opiáceos. *Adicciones* 1994; 6(1): 51-60.
- 54 Rozen HG, Kerhoh AJ, van der Brink W. Experiences with an outpatient relapse program (community reinforcement approach) combined with naltrexone in the treatment of opioid-dependence: effect on addictive behaviors y the predictive value of psychiatric comorbidity. *Eur Addict Res* 2003; 9: 53-8.
- 55 Simpson DD, Joe GW, Lehman WE, Sells SB. Addiction careers: etiology, treatment y 12-year follow-up outcomes. *J Drug Issues* 1986; 16: 107-21.
- 56 Resnick RB, Washton AM, Thomas MA, Kestenbaum RS. Naltrexone in the treatment of opiate dependence. *Int Chall Drug Abuse* 1978; 32: 321-32.
- 57 Brewer C, Stree E. Implantes de naltrexona: un avance terapéutico tanto comportamental como farmacológico. *Adicciones* 2003; 15: 299-308.
- 58 Foster J, Brewer C, Steele T. Naltrexone implants can completely prevent early (1-month) relapse after opiate detoxification: a pilot study of two cohorts totalling 101 patients with a note on naltrexone blood levels. *Addict Biol* 2003; 8: 211-7.
- 59 Modesto-Lowe V. Naltrexone depot (Drug Abuse Sciences). *Drugs* 2002; 5: 835-8.
- 60 McGlothlin WH, Anglin MD. Long-term follow-up of clients of high- y low-dose methadone

- programs. Arch Gen Psychiatry 1981; 38: 1055-63.
- 61 Peachey JE, Franklin T. Methadone treatment of opiate dependence in Canada. Br J Addict 1985; 80: 291-9.
 - 62 Shufman EN, Porat S, Witztum E, Gyacu D, Bar Hamburger R, Ginath Y. The efficacy of naltrexone in preventing reabuse of heroin after detoxification. Biol Psychiatry 1994; 35: 935-45.
 - 63 Greene MH, Brown BS, DuPont RL. Controlling the abuse of illicit methadone in Washington D.C. Arch Gen Psychiatry 1975; 32: 221-6.
 - 64 Newman RG. Methadone treatment. Defining y evaluation success. N Eng J Med 1987; 317: 447-50.
 - 65 Greenstein R, O'Brien C, Mintz J, Woody G, Hanna N. Clinical experience with naltrexone in a behavioral research study: an interim report. NIDA Res Monogr 1976; 9: 141-9.
 - 66 Bedate J, Bobes J, Ochoa E, Solé J. Evaluación del tratamiento de los heroínómanos con naltrexona. Estudio multicéntrico. Avances en Neurociencias 1995; 129-60.
 - 67 Allgulanyer C, Fisher LD. Survival analysis (or time to an event analysis), y the Cox regression model - methods for longitudinal psychiatric research. Acta Psychiatr Scy 1986; 74: 529-35.
 - 68 Ling W, Wesson DR, Charuvastra C, Klett CJ. A controlled trial comparing buprenorphine y methadone maintenance in opioid dependence. Arch Gen Psychiatry 1996; 53: 401-7.
 - 69 Juez Martel P, Díez Vegas FJ. Probabilidad y estadística en Medicina. Madrid: Ed. Díaz de Santos; 1996.
 - 70 Ferrán Aranaz M. SPSS para Windows. Programación y análisis estadístico. Madrid: McGraw-Hill; 1997.
 - 71 Zhang Z, Friedmann PD, Gerstein DR. Does retention matter? Treatment duration y improvement in drug use. Addiction. 2003; 98: 673-84.
 - 72 Ling W, Wesson DR. Naltrexone treatment for addicted health-care professionals: A collaborative private practice experience. J Clin Psychiatry 1984; 45: 46-8.
 - 73 Albanese AP, Gevirtz C, Oppenheim B, Field JM, Abels I, Eustace JC. Outcome y six month follow up of patients after Ultra Rapid Opiate Detoxification (UROD). J Addict Dis 2000; 19:11-28.
 - 74 Bell JR, Young MR, Masterman SC, Morris A, Mattick RP, Bammer G. A pilot study of naltrexone-accelerated detoxification in opioid dependence. Med J Aust 1999; 171: 26-30.
 - 75 Washton AM, Pottash AC, Gold MS. Naltrexone in addicted business executives y physicians. J Clin Psychiatry 1984; 45: 4-6.
 - 76 Pino Serrano C. Desintoxicación rápida de opiáceos. Estudio descriptivo sobre cincuenta pacientes heroínómanos y su seguimiento a uno, tres y seis meses. Psiquiatría Pública 1996; 8: 279-91.
 - 77 Avila JJ, Ortega L, Rodríguez F, Pérez A, Izquierdo JA, Garrido E. Tratamiento de pacientes dependientes a opiáceos con naltrexona y abordaje psicoterapéutico. XVII Reunión Nacional de la Sociedad Española de Psiquiatría Biológica. Salamanca, 1993.
 - 78 Gutiérrez M, Ballesteros J, González-Oliveros R, Ruíz J. Retention rates in two naltrexone programmes for heroin addicts in Vitoria, Spain. Eur Psychiatry 1995; 10: 183-8.
 - 79 Ariño J, Tejero JA, Pérez I, Mendia A, Estebanez A. Evaluación de un programa de naltrexona en un servicio ambulatorio de toxicomanías. Adicciones 1993; 5: 53-66.
 - 80 Elizagarate Zabala E, Dorado Martínez ML, Rodríguez Montes MJ. Seguimiento de un programa de naltrexona tras antagonización rápida de opiáceos. Trastornos Adictivos 2001; 3: 38-43.
 - 81 Lerner A, Sigal M, Bacalu A, Shiff R, Burganski I, Gelkopf M. A naltrexone double blind placebo controlled study in Israel. Israel J Psychiatry Related Sci 1992; 29: 36-43.
 - 82 D'Ippoliti D, Davoli M, Perucci CA, Pasqualini F, Bargagli AM. Retention in treatment of heroin users in Italy: the role of treatment type y of methadone maintenance dosage. Drug Alcohol Depend 1998; 52: 167-71.
 - 83 Villalbí JR, Brugal MT. Sobre la epidemia de heroína, su impacto, su contexto y las políticas sanitarias. Med Clin (Barc) 1999; 112: 736-7.
 - 84 Dole VP, Nyswyer ME. A medical treatment for diacetylmorphine (heroin) addiction. JAMA 1965; 193: 80-4.
 - 85 Kosten TR, Rounsaville BJ, Kleber HD. Multidimensionality y prediction of treatment

- outcome in opioid addicts: 2.5-year follow-up. *Compr Psychiatry* 1987; 28: 3-13.
- 86 Nurco DN, Ball JC, Shaffer JW, Hanlon TE. The criminality of narcotic addicts. *J Nerv Ment Dis* 1985; 173: 94-102.
- 87 Brahen LS, Henderson RK, Capone T, Kordal N. Naltrexone treatment in a jail work-release program. *J Clin Psychiatry* 1984; 45: 49-52.
- 88 Sánchez-Carbonell J, Brigos B, Camí J. Evolución de una muestra de heroinómanos dos años después del inicio del tratamiento (proyecto EMETYST). *Med Clin (Barc)* 1989; 92:135-39.
- 89 Hollister LE. Clinical evaluation of naltrexone treatment of opiate-dependent individuals. Report of the National Research Council Committee on Clinical Evaluation of Narcotic Antagonists. *Arch Gen Psychiatry* 1978; 35: 335-40.
- 90 Madanes J, Dukes J, Harbin H. Family ties of heroin addicts. *Arch Gen Psychiatry* 1980; 37: 889-94.
- 91 Kaufman E. Family systems y family therapy of substance abuse: An overview of two decades of research y clinical experience. *Int J Addict* 1985; 20: 897-916.
- 92 Lana Beaumont E. Antagonistas opiáceos. Nuestra experiencia con el uso de naltrexona. *Informaciones psiquiátricas* 1996; 143: 93-104.
- 93 Warner EA, Kosten TR, O'Connor PG. Pharmacotherapy for opioid y cocaine abuse. *Med Clin North Am* 1997; 81: 909-15.
- 94 Arias F, Ochoa E. Retención en los programas de deshabituación con naltrexona. En: Ochoa Mangado E. Antagonistas opiáceos en las dependencias. *Clínica de la Naltrexona*. Col. *Psiquiatría* 21. Dir. Prof. Sáiz Ruiz J. Barcelona: Ed. Ars Medica. *Psiquiatría Editores SL*; 2001; 83-94.
- 95 Rounsaville BJ, Weissman MM, Kleber HD. The significance of alcoholism in treated opiate addicts. *J Nerv Ment Dis* 1982; 170: 479-88.
- 96 Ochoa E, Arias F, Somoza JC, López-Ibor JJ. Tratamiento con naltrexona en dependientes de opiáceos: dos años y medio de seguimiento. *Arch Neurobiol* 1992; 55: 224-7.
- 97 Allison M, Hubbard RL. Drug abuse treatment process: A review of the literature. *Int J Addict* 1985; 20: 1321-45.
- 98 Madoz-Gúrpide A, Sais-Amorim A, Baca-García E, Ochoa E. Aspectos criminológicos en pacientes adictos a heroína: Relación entre toxicomanía y delincuencia. *Actas Esp Psiquiatr* 2001; 29: 221-7.
- 99 Arias F. Comorbilidad de trastornos psiquiátrico y trastornos adictivos. En: Ochoa Mangado E. Antagonistas opiáceos en las dependencias. *Clínica de la Naltrexona*. Col. *Psiquiatría* 21. Dir. Prof. Sáiz Ruiz J. Barcelona: Ed. Ars Medica. *Psiquiatría Editores SL*; 2001; 105-25.
- 100 Cottler LB, Compton WM, Ben-Abdallah A, Horne M, Claverie D. Achieving a 96.6 percent follow-up rate in a longitudinal study of drug abusers. *Drug Alcohol Depend* 1996; 41: 209-17.
- 101 Hser YI, Hoffman V, Grella CE, Anglin MD. A 33-year follow-up of narcotics addicts. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 503-8.
- 102 Szapocznick J, Ladner R. Factors related to successful retention in methadone maintenance: a review. *Int J Addict* 1977; 12: 1067-85.
- 103 Dole VP, Joseph HJ. Long term outcome of patients treated with methadone maintenance. *Ann NY Acad Sci* 1978; 311:181-9.
- 104 Forteza J, Mestre L, Serra J, Gallo J, Altes J. Nuestra experiencia en 100 tratamientos con naltrexona. *Adicciones* 1989; 1: 83-95.
- 105 Madoz-Gúrpide A, Ochoa E, Baca-García E. A review of naltrexone maintenance programs: effectiveness, predictors y profile. *Med Clin (Barc)*. 2002; 119:351-5.
- 106 Murphy GM Jr. Assessing therapist success. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 195-99.
- 107 Gerra G, Zaimovic A, Rustichelli P, Fontanesi B, Zambelli U, Timpano M, Bocchi C, Delsignore R. Rapid opiate detoxication in outpatient treatment: relationship with naltrexone compliance. *J Subst Abuse Treat* 2000; 18: 185-91.
- 108 Tennant FS, Rawson RA, Cohen AJ, Mann A. Clinical experience with naltrexone in suburban opioid addicts. *J Clin Psychiatry* 1984; 45: 42-5.
- 109 Landabaso MA, Fernández B, Sanz J, Ruíz de Apodaca J, Pérez B, Gutiérrez-Fraile M, Estudio de la evolución (1990-1993) de adictos a opiáceos en programas de antagonistas. *Adicciones* 1996; 8: 67-74.

- 110 Stone-Washton N, Resnick RB, Washton AM. Naltrexone y psychotherapy. NIDA Res Monograph 1981; 41: 505-7.
- 111 O'Brien CP, Woody GE, McLellan T. Psychiatric disorders in opioid-dependent patients. J Clin Psychiatry 1984; 45: 9-13.
- 112 Kirchmayer U, Davoli M, Verster A. Naltrexone maintenance treatment for opioid dependence. Cochrane Database Syst Rev 2000 (2): CD001333.
- 113 Anton RF, Hogan I, Jalali B, Riordan CE, Kleber HD. Multiple family therapy y naltrexone in the treatment of opiate dependence. Drug Alcohol Depend 1981; 8: 157-68.
- 114 Rothenberg JL, Sullivan MA, Church SH, Seracini A, Collins E, Kleber HD, Nunes EV. Behavioral naltrexone therapy: an integrated treatment for opiate dependence. J Subst Abuse Treat 2002; 23:351-60.
- 115 Rawson RA, Tennant FS. Five-year follow-up of opiate addicts with naltrexone y behavior therapy. NIDA Res Monogr Ser 1984; 49: 289-95.
- 116 Craig RJ, Rogalski C, Veltri D. Predicting treatment dropouts from a Drug Abuse Rehabilitation Program. Int J Addict 1982; 17: 641-53.
- 117 Craig RJ. Reducing the treatment drop-out rate in drug abuse programs. J Subst Abuse Treat 1985; 2: 209-19.
- 118 Madoz-Gúrpide A, Barbudo E, Navio M, Villoria L, Ochoa E. Addiction characteristics as prognostic factors in opiate dependence treated with naltrexone. Actas Esp Psiquiatr 2004; 32:199-210.
- 119 Brewer DD, Catalano RF, Haggerty K, Gainey RR, Fleming CB. A meta-analysis of predictors of continued drug use during y after treatment for opiate addiction. Addiction 1998; 93: 73-92.
- 120 Judson BA, Goldstein A. Naltrexone treatment of heroin addiction: one-year follow-up. Drug Alcohol Depend 1984; 13: 357-65.
- 121 Melus R, Gutierrez T. Programa de mantenimiento con naltrexona: seguimiento a los 12 meses. Adicciones 1996; 8: 5-18.
- 122 Resnick R, Aronoff M, Lonborg G, et al. Clinical efficacy of naltrexone: a one year follow up. NIDA Res Monogr 1976; 9: 114-7.
- 123 Lewis DC, Mayer J, Hersch RG, Black R. Narcotic antagonist treatment: clinical experience with naltrexone. Int J Addict 1978; 13: 961-73. (124 Capone T, Brahen L, Condren R, Kordal N, Melchionda R, Peterson M. Retention and outcome in a narcotic antagonist treatment program. J Clin Psychol 1986; 42: 825-33.
- 125 López-Ibor AJ, Perez de los CJ, Ochoa E, Hernandez HM. Tratamiento de mantenimiento de la dependencia a opiáceos en una clinica de naltrexona. Actas Luso-Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines 1990; 18: 296-305.