

Aspectos farmacológicos de las desintoxicaciones.

Luis San

Introducción

La desintoxicación es un proceso por el cual un individuo que presenta dependencia física a una sustancia abandona dicho consumo por medio de la administración a dosis decrecientes, tanto de la misma sustancia de la cual es dependiente como de otra con la que exista dependencia cruzada. Su finalidad es prevenir la aparición de la sintomatología de abstinencia que podría aparecer si se interrumpiera de forma brusca la administración de la droga a la cual el paciente ha desarrollado una dependencia física y la reducción al mínimo de las complicaciones médicas que puedan derivarse.

En la desintoxicación se pretende algo más que alejar al individuo del consumo de una sustancia que le es perjudicial, se trata de un período de reajuste biopsicosocial que le permita incorporarse a todo un proceso terapéutico (1).

Durante el tratamiento de desintoxicación es necesario un abordaje multidisciplinario que contemple los complejos factores biológicos, psicológicos y sociológicos subyacentes al consumo de drogas.

Principios Básicos del Tratamiento de Desintoxicación.

Incluye una serie de principios generales a tener en cuenta en el momento de plantear un tratamiento de desintoxicación.

1) Dado que es difícil cuantificar el grado de dependencia física, el paso inicial sería evaluar el nivel de tolerancia y grado de dependencia física que puede haber desarrollado hacia cada una de las drogas que consume el paciente. Aprender si existen signos o síntomas de abstinencia o si pudieran existir manifestaciones de intoxicación. En algún caso puede ser necesario realizar una determinación de drogas en orina a fin de confirmar o descartar la información recibida, en este aspecto puede ser interesante obtener información complementaria de los amigos o familiares del paciente.

2) Evaluación del estado físico y psicopatológico del paciente a fin de determinar su inclusión o no en un programa de desintoxicación, el medio en el cual se va a desarrollar y las técnicas que se utilizarán en cada caso. Por todo ello, debe realizarse una correcta exploración física y psicopatológica con las pruebas complementarias necesarias a fin de determinar si existe alguna enfermedad intercurrente o algún trastorno psicopatológico que pudiera dificultar el proceso terapéutico.

3) La historia clínica debe incluir :

- a) Historia toxicológica de todas las drogas consumidas (incluyendo tabaco y alcohol), especificando para cada una de ellas: dosis media de consumo, vía de administración, frecuencia de consumo, dosis actual, antigüedad del consumo y caso de estar abstinentes tiempo transcurrido desde la última administración. También deben registrarse los tratamientos de desintoxicación realizados con anterioridad, así como el medio en que se realizaron y el tiempo de abstinencia conseguido en cada caso.
- b) Antecedentes médicos, quirúrgicos y obstétricos incluyendo hospitalizaciones previas.
- c) Exploración física detallada para descartar la presencia de patología orgánica.

4) Historia Psicosocial. Incluye la práctica de una exploración psicopatológica que evalúe mínimamente trastornos en el estado de ánimo, riesgo de suicidio, capacidad de autocontrol, hostilidad y en general los posibles trastornos conductuales que puedan existir. Aunque no es imprescindible realizar un depurado diagnóstico psiquiátrico, sí debe poder determinarse la existencia de algún trastorno psiquiátrico y en caso es necesario remitir al paciente a un especialista para una evaluación más minuciosa.

También debe contemplarse en este apartado una evaluación del funcionamiento social del paciente (actividad laboral, historia académica, historia familiar, actividades sociales, relaciones interpersonales, situación legal, actividades delictivas, consecuencias legales o policiales...)

5) El examen físico debe tener particularmente en cuenta la posibilidad de enfermedades infecciosas, alteraciones pulmonares y cardiovasculares y complicaciones hepáticas, renales o dermatológicas secundarias a la adicción.

6) La evaluación del estado mental debe incluir orientación auto y alopsíquica, curso y contenido del pensamiento, estado de ánimo, alteraciones en la sensorio-percepción y capacidad de razonamiento.

7) Las pruebas complementarias están en función de los hallazgos de la historia médica y del examen psicopatológico; en general debería incluir:

- . Hemograma completo, Fórmula y VSG.
- . Funcionalismo hepático (AST, ALT, etc...)
- . Rx tórax.
- . Marcadores de las Hepatitis.
- . Electrocardiograma (ECG).
- . Test del embarazo, si existe amenorrea.

- . Analítica urinaria.
- . Serología Luética (Pruebas treponémicas y reagínicas)
- . Mantoux y VIH.

8) En base al diagnóstico realizado en el período de admisión el profesional que vaya a dirigir el tratamiento debe plantear él mismo al paciente para que éste decida su aceptación o rechazo.

9) La participación en un programa de desintoxicación siempre debe ser voluntario, incluso es aconsejable que antes de iniciar el tratamiento el paciente firme su consentimiento por escrito; lo que en muchos casos se conoce como "Contrato Terapéutico".

10) Debe garantizarse al paciente la confidencialidad de toda la información que va a generar su tratamiento, sin esta premisa difícilmente se podría establecer una correcta relación terapeuta-paciente.

11) En general, es mejor no informar al paciente sobre el tratamiento farmacológico que va a seguir, aunque se le debe explicar que la finalidad de la desintoxicación es realizar una abstinencia confortable y segura.

12) La expresión de los signos y síntomas de abstinencia así como su duración dependen, en parte, de las características farmacocinéticas del fármaco que se utilice (2) por ello siempre que sea posible se sustituirá la sustancia de adicción de semivida corta por una de semivida más larga. Ello se basa en el hecho de que las sustancias con una semivida más larga tienen menores fluctuaciones en las concentraciones plasmáticas durante la abstinencia y por ello permiten una desintoxicación sin variaciones bruscas. En este sentido, entre los agonistas opiáceos, la metadona sería el producto de elección para realizar un tratamiento de desintoxicación, pues al ser un producto con una semivida prolongada y con tendencia a la acumulación su retirada no ocasionará los problemas que aparecerían con la heroína.

13) No es preciso producir una impregnación farmacológica durante el tratamiento de desintoxicación para evitar la aparición de signos y síntomas de abstinencia. La dosis del fármaco substitutivo sólo debe aumentarse si aparecen manifestaciones de abstinencia. Para la estabilización, en general, son suficientes dosis de 30-40 mg/día de metadona por vía oral, aunque conviene individualizar la pauta según el peso y la historia toxicológica del paciente (3). Por regla general, la mayoría de pacientes hospitalizados pueden tolerar una reducción diaria del 15-20% sin desarrollar abstinencia. En medio ambulatorio, se recomienda una pauta de desintoxicación más lenta. La metadona se puede repartir en intervalos de 8 a 12 horas; en caso de patología orgánica grave concomitante se puede administrar por vía intramuscular o subcutánea, teniendo presente la mayor disponibilidad de la metadona por estas vías.

14) El tratamiento de la desintoxicación debe ser seguro. Hay que tener en cuenta que muchos toxicómanos hacen demanda de más medicación por temor a sufrir la abstinencia y como no existe ninguna prueba de laboratorio que permita medir el grado de dependencia física, la elección de la dosificación requiere una buena evaluación. La pauta de desintoxicación más clásica es la que se realiza lentamente durante un período de una semana o más,

disminuyendo de 5 a 10 mg. la dosis total diaria de metadona. Las pautas con dosis fraccionadas permiten ajustar la medicación en función del estado del paciente, por ello nos parece el procedimiento más seguro.

15) Hay que tener presente que los síntomas que aparecen en la abstinencia pueden ser tanto físicos como psíquicos.

16) La desintoxicación de un toxicómano debe ser contemplada como un paso inicial hacia un tratamiento más prolongado y no como el punto final de un tratamiento.

17) El tratamiento de desintoxicación debe estar integrado en un programa más amplio que incluya servicios adicionales (sociales y/o psicológicos) que ayuden al paciente a superar la abstinencia. La drogodependencia se puede considerar como una enfermedad crónica con frecuentes recaídas que a menudo está asociada con algún tipo de trastorno psicopatológico subyacente con lo que se evidencia que es un problema que va más allá que el simple tratamiento de la dependencia física. Es esencial continuar el proceso terapéutico de todos aquellos problemas médicos, psicológicos, sociales y ambientales del paciente.

Desintoxicación Ambulatoria o Intrahospitalaria.

Para determinar cual es el medio más apropiado donde llevar a cabo un tratamiento de desintoxicación hay que tener presente las variables de tipo toxicológico (dosis actual), estado físico y psicológico así como de los recursos de que dispone el paciente, tanto a nivel individual como social.

En general, la desintoxicación de la heroína puede llevarse a término tanto a nivel ambulatorio como hospitalario. No existen evidencias de que el tratamiento de desintoxicación en medio hospitalario sea más efectivo que el ambulatorio o domiciliario para conseguir que el paciente se mantenga abstinente una vez finalizado el tratamiento de la dependencia física.

Es recomendable realizar la desintoxicación en medio hospitalario en pacientes con elevados consumos de heroína, con un mal estado físico o psicológico, en policonsumidores de varias sustancias y en aquellos casos en que el soporte a nivel familiar y social sea insuficiente para garantizar un tratamiento seguro y eficaz. La desintoxicación de adictos a opioides también puede realizarse de forma ambulatoria en el propio centro o en el domicilio del paciente si no se dan las circunstancias anteriormente aludidas; es importante que la familia se responsabilice del tratamiento y colabore con el equipo terapéutico para conseguir este fin.

Tratamiento de la Abstinencia Opioide.

Desde el punto de vista teórico cualquier agonista opioide puede ser un substitutivo eficaz en el tratamiento de desintoxicación, aunque en general, es preferible aquellos que puedan administrarse por vía oral y con un tiempo de semivida más prolongado que el de la heroína. Si es necesaria la prescripción de medicación coadyuvante para el tratamiento de la ansiedad y/o del insomnio, en general se recomienda la administración de benzodiazepinas.

Corrientemente, el método preferido de tratamiento de la abstinencia opioide es la substitución por metadona. Aunque desde el punto de vista teórico es posible desintoxicar a un paciente con la misma sustancia que está utilizando, en este caso la heroína, la metadona se

considera el medicamento de elección entre los agonistas opioides.

Antes de iniciarse el tratamiento debe informarse al paciente de la posibilidad de experimentar algunas molestias leves de abstinencia durante la desintoxicación, pero que éstas son perfectamente soportables.

La dosis inicial de metadona debe ser administrada en un intento por controlar o mitigar los síntomas de abstinencia concomitantes a la retirada de la heroína. No se dispone de un método que pueda determinar la dosis inicial necesaria, en general ésta deberá ajustarse en función del grado de tolerancia del paciente. Para estabilizar al paciente, en las primeras 24 horas, se debe estimar qué dosis total diaria de metadona precisa, ésta se puede confirmar al día siguiente utilizando la dosis que se había calculado y efectuando modificaciones si fuera necesario, esta dosis se puede mantener durante los tres primeros días de tratamiento. Una vez se ha conseguido la estabilización del paciente puede iniciarse la reducción. La mayoría de pacientes pueden ser desintoxicados completamente en 7-10 días, aunque algunos síntomas de abstinencia residuales pueden persistir algunos días después de la última dosis de metadona. Debe prestarse especial atención a aquellos individuos que han sido estabilizados en dosis elevadas de metadona, pues precisarán de más días para efectuar la reducción, en estos casos el proceso de desintoxicación debe durar un mínimo de dos semanas.

Hipótesis Noradrenérgica de la Abstinencia Opiode.

Introducción de los agonistas alfa dos-adrenérgicos.

Estudios en el animal de experimentación han demostrado la existencia de una conexión fisiológica en el locus coeruleus, entre la neurotransmisión endorfinérgica y la noradrenérgica, de tal forma que los principales trastornos de la abstinencia serían, en gran medida, la expresión de una hiperactividad noradrenérgica (4). Basados en esta hipótesis, diversos autores (5), han demostrado la utilidad clínica del antihipertensivo clonidina como substitutivo eficaz y alternativo a los opioides en el tratamiento de desintoxicación. En diversos ensayos clínicos (6) se ha demostrado que la clonidina no sólo puede revertir, de forma efectiva, la abstinencia que presentan los pacientes sometidos a mantenimiento con dosis elevadas de metadona, sino que la clonidina también es útil para efectuar una rápida desintoxicación intrahospitalaria previa a la admisión de los pacientes en programas de rehabilitación. En nuestra propia experiencia (7) hemos observado que el curso de la abstinencia es vivido de forma distinta, según el paciente reciba metadona o clonidina, y que existen diferencias entre los tipos de molestias que aparecen en función del fármaco utilizado. En líneas generales, una pauta inicial de 1 mg. de clonidina equivale a 30 mg. de metadona por vía oral. Los principales efectos indeseables de la clonidina aparecen durante los tres primeros días de la desintoxicación, incluyendo somnolencia, astenia y sensación de debilidad. En cuanto a las alteraciones cardiovasculares, destaca la aparición de bradicardia, que persiste de forma prominente durante los siete primeros días de tratamiento. La eficacia de la clonidina ha hecho pensar que otros agonistas alfa-dos noradrenérgicos, podrían ser útiles en la supresión de los signos y síntomas de la abstinencia opioide. Ello ha promovido el ensayo de análogos estructurales como la lofexidina, que no presenta tantos efectos sedantes y cardiovasculares (8), o la guanfacina, en estos tratamientos de desintoxicación (9,10). Estos tratamientos con agonistas adrenérgicos como clonidina o guanfacina presentan limitaciones en su aplicación mientras los tratamientos a base de metadona presentan mejores resultados en las tasas de finalización de la desintoxicación o en la gravedad de la abstinencia (11,12).

Otras pautas de desintoxicación

En el curso de la toxicomanía no es raro que se realicen varios intentos de desintoxicación, ya sean como inicio de un plan de rehabilitación libre de drogas, ya como final de una etapa de mantenimiento con agonistas, frecuentemente con metadona. A este respecto, algunos estudios han demostrado que las desintoxicaciones lentas (de varios meses) mediante metadona, eran más convenientes que las otras (hasta veintidós días) (13). No obstante, la tendencia actual, en los países donde prevalece la fórmula del mantenimiento con metadona, consiste en desintoxicar rápidamente a estos pacientes para derivarlos hacia programas de tratamiento de mantenimiento con antagonistas opiáceos como la naltrexona.

Otros de los agonistas opiáceos ensayados en tratamientos de desintoxicación ha sido el LAAM (levo-alfa-acetilmefadol); se trata de un fármaco similar a la metadona con una semivida más prolongada, así después de una dosis oral única mantiene su efecto durante 72 horas, por lo que sólo precisa tomarse tres veces por semana. Un estudio ha demostrado que la desintoxicación utilizando el LAAM es comparable a la metadona, en términos de padecimiento de abstinencia. Una de las pautas ensayadas con éxito consiste en la simple supresión del LAAM, pues su lenta eliminación del organismo permite que el paciente sufra mínimos trastornos de abstinencia (14).

Desintoxicaciones cortas y ultracortas

Desde hace años se vienen ensayando pautas cortas de desintoxicación mediante distintas combinaciones de fármacos (15). Algunos autores han sugerido que mediante una desintoxicación lenta de varias semanas, las molestias globales que sufre el paciente son, en términos acumulativos, muy superiores a las que sufren pacientes sin tratar, y concretamente, en rápidas desintoxicaciones provocadas por antagonistas. Este es el fundamento de algunas pautas de desintoxicación cortas.

Estudios con Naloxona

Desde hace años se han realizado intentos por acortar el tiempo necesario para la desintoxicación, ya en 1973 Blachly observó por primera vez que la administración endovenosa (EV) de naloxona era capaz de reducir la duración del síndrome de abstinencia opiáceo (SAO), si bien precipitaba e incrementaba la sintomatología de abstinencia (16).

Posteriormente Kurland ensayó la administración de naloxona por vía parenteral y oral en adictos a distintos opiáceos en un medio residencial, demostrando que la naloxona era capaz de inducir la abstinencia, la intensidad de la cual estaba en función de la dosis de naloxona administrada y del grado de dependencia física que presentaban los pacientes (17). Esta misma técnica fue ensayada más tarde en pacientes dependientes de metadona con inyecciones repetidas de naloxona hasta que no se observaban síntomas de abstinencia, seguido por dosis crecientes de naltrexona cada hora (18).

En 1988, Loimer llevó a cabo un estudio abierto con pacientes adictos a opiáceos, que fueron desintoxicados mediante la administración de una dosis única de naloxona bajo anestesia general, seguidos por la administración continuada de naloxona (0.8 mg/h, durante 24 horas). Al despertar de la anestesia, los pacientes prácticamente no mostraban síntomas de abstinencia

o eran mínimos (19).

Estudios con Clonidina-Naloxona

En 1978, Gold refirió por primera vez la utilidad de la clonidina en la supresión de los síntomas de abstinencia opioide en adictos a heroína o en mantenimiento con metadona cuando estas se suprimían de forma brusca (20,21). Esta técnica permitía la desintoxicación de metadona en menos de dos semanas con escasos síntomas de abstinencia (22).

Riordan empleó por primera vez una técnica combinada de naloxona y clonidina en medio hospitalario que consiguió desintoxicar con éxito a 3 heroinómanos y un adicto en mantenimiento con metadona en un plazo de 4 días, acortando de forma sensible la duración de la pauta de desintoxicación con metadona a dosis decrecientes. La clonidina fue capaz de revertir de modo eficaz el cuadro de abstinencia precipitado por la naloxona pero la administración de esta última fue incomoda al requerir la vía intramuscular y difícil de mantener unas concentraciones plasmáticas constantes debido a la corta semivida de la naloxona (23). Holman utilizó esta misma combinación en una mujer adicta a la meperidina (24).

Estudios con Clonidina-Naltrexona

Charney ensayó el uso combinado de clonidina y naltrexona a nivel hospitalario, como un método seguro, eficaz y rápido de desintoxicación hospitalaria de pacientes en mantenimiento con metadona. De los 11 pacientes que participaron en el estudio, 10 (91%) fueron totalmente desintoxicados en seis días (25). Este mismo autor, confirmó estos resultados en pacientes adictos a metadona que fueron desintoxicados en 4-5 días en medio hospitalario (26). Esta misma combinación se ensayó a nivel ambulatorio, siendo desintoxicados el 86% de los adictos a heroína estudiados (27). También en medio ambulatorio se ensayó con éxito esta combinación en pacientes adictos a heroína, en un periodo de 4-5 días (28).

Mediante la utilización de clonidina, naltrexona y otros fármacos adicionales se han realizado otros tantos estudios (29,30); incluso se ha descrito la utilización en adictos a opiáceos de dicha combinación de forma ambulatoria en un centro de atención primaria (31).

Estudios con otras combinaciones

En un estudio ambulatorio, se ensayó la utilización de naloxona a dosis altas conjuntamente con naltrexona en pacientes dependientes de buprenorfina, que pudieron ser desintoxicados en dos días (32). En otro ensayo realizado con pacientes dependientes de opiáceos, estos fueron previamente estabilizados con morfina y desintoxicados mediante una inducción anestésica con barbitúricos de corta duración y la administración de 10 mg de naloxona, seguidas por dosis repetidas de 0.4 mg/h de naloxona durante al menos 72 horas (33). Este mismo autor, en un estudio en medio hospitalario y utilizando un protocolo similar demostró que la abstinencia inducida por naloxona era bloqueada por los barbitúricos (34).

Así mismo se ha ensayado la desintoxicación en cinco días mediante la utilización de naloxona en perfusión, con la sedación inducida por midazolam y posteriormente revertida con flumazemil en pacientes dependientes de opioides previamente estabilizados con metadona. Cuando los pacientes despertaban se administraba naltrexona oral que se repetían cada 24 horas hasta que no se detectaban opiáceos en orina (35).

Este mismo autor ha conseguido acortar la desintoxicación a 24 horas mediante la utilización de midazolam, clonidina y ondansetron; a los 10 minutos se administra también por vía oral naltrexona y a los 15 minutos naloxona por vía nasal. Existe la posibilidad de administrar dosis adicionales de ondansetron cada 12 horas en caso necesario (36). También se ha publicado un protocolo de duración similar en pacientes dependientes de heroína tratados en una unidad de cuidados intensivos, donde se les administra por vía oral naltrexona, loperamida y ondansetron. Inmediatamente se administra midazolam por perfusión y cuando el sujeto no presenta signos de abstinencia, se administra naloxona. Posteriormente se administran dosis adicionales de guanfacina, de forma que al día siguiente el paciente puede ser dado de alta en tratamiento con naltrexona (37). También en nuestro país, se han ensayado con éxito la pauta de Loimer (38), aunque utilizando dosis menores ante la presencia de algunos efectos secundarios importantes (39).

En conclusión para evaluar la eficacia de los tratamientos de desintoxicación, hay que definir claramente los objetivos que se pretenden. Si la desintoxicación se contempla como un tratamiento para conseguir la abstinencia definitiva, el fracaso será la norma. Los programas de desintoxicación no son un tratamiento de la dependencia "per se", por lo que sería más apropiado considerarlos como procesos cuyo objetivo fundamental es conseguir el abandono del consumo de una sustancia de una forma segura y confortable (40) y como paso inicial de un largo proceso terapéutico.

Bibliografía

1. San L, Camí J, de Torres S. Sobre la desintoxicación y/o la deshabituación de pacientes heroínómanos. Rev. Dpto. Psiquiatría. Facultad de Medicina. Barcelona. 1984; 11, E : 512-516.
2. Fraser HF, Gorodetzky CW, Kay DC, Yeh SY, Dewey WL. Possible influence of opioid normetabolites on the onset, magnitude and quality of the opioid abstinence syndrome. *Drug Alcohol Depend* 1980; 5: 255-272.
3. Camí J, de Torres S, San L. Pautas y criterios ante el ingreso de heroínómanos en el Hospita General. *Med Clin (Barc)* 1984; 82: 327-331.
4. Aghajanian GK. Tolerance of locus coeruleus neurones to morphine and supression of withdrawal response by clonidine. *Nature* 1978; 276: 186-188.
5. Gold MS, Pottash AC. The neurobiological implications of clonidine HCL. *Ann NY Acad Sci* 1981; 362: 191-202.
6. Washton AM, Resnick RB. The clinical use of clonidine in outpatient detoxification from opiates. En: Lal H, Fielding S (Ed.): *Psychopharmacology of Clonidine*. Alan R. Liss Inc. New York. 1981: 277-284.
7. Camí J, de Torres S, San L, Solé A, Guerra D, Ugena B. Efficacy of clonidine versus methadone in fast detoxification of heroin dependent in patients. *Clinical Pharmacol Therap* 1985; 38: 336-341.
8. Washton AM, Resnick RB, Perzel JF, Gorwood J. Loxefidine, a clonidine analogue effective in opiate withdrawal. *Lancet* 1981, 1: 991-992.
9. Schubert H, Fleischhacker W, Meise U, Theohar C. Preliminary results on guanfacine in the treatment of acute opiate withdrawal. *Am J Psychiatry*. 1984; 141: 1271-1273.
10. Soler Insa PA, Bebate J, Theohar C, Yotis A. Treatment of heroin withdrawal with guanfacine: an open clinical investigation. *Can J Psychiatry* 1987; 32: 679-682.
11. San L, Camí J, Peri JM, Mata R, Porta M. Success and failure at inpatient heroin detoxification. *Br J Addiction* 1989; 84: 81-87.
12. San L, Camí J, Peri JM, Mata R, Porta M. Efficacy of clonidine, guanfacine and methadone in the rapid detoxification of heroin addicts: a controlled clinical trial. *Br J Addiction* 1990; 85: 141-147.
13. Senay E, Dorus W. Shor-term detoxification with methadone. *Ann NY Acad Sci* 1981; 362: 203-216.
14. Judson BA, Goldstein A, Inturrissi CE. Methadyl acetate (LAAM) in the treatment of heroin addicts. *Arch Gen Psychiatry* 1983; 40: 834-840.

15. San L, Torrens M, Tato J, Castillo C. Nuevos tratamientos de desintoxicación en la dependencia de opioides. *Psiquiatr Biol* 1995; 2: 119-124.
16. Blachly PH. Naloxone for diagnosis in methadone programs. *JAMA* 1973; 224: 334-335.
17. Kurland AA, McCabe L. Rapid detoxification of the narcotic addict with naloxone hydrochloride. *Clin Pharmacol* 1976; 16: 66-75.
18. Resnick RB, Kestembaum RS, Washton A, Poole D. Naloxone-precipitated withdrawal: A method for rapid induction onto naltrexone. *Clin Pharmacol Ther* 1977; 21: 409-413.
19. Loimer N, Schmid R, Presslich O, Lenz K. Naloxone treatment for opiate withdrawal syndrome. *Br J Psychiatry* 1988; 153: 851-852.
20. Gold MS, Redmond DE, Kleber HD. Clonidine in opiate withdrawal. *Lancet* 1978; 1: 929-930.
21. Gold MS, Redmond DE, Kleber HD. Clonidine blocks acute opiate withdrawal symptoms. *Lancet* 1978; 2: 599-602.
22. Gold MS, Pottash AC, Sweeny DR, Kleber HD. Opiate withdrawal using clonidine. *JAMA* 1980; 243: 343-346.
23. Riordan CE, Kleber HD. Rapid opiate detoxification with clonidine and naloxone. *Lancet* 1980; 1: 1079-1080.
24. Holman PW. Clonidine and naloxone in ultrashort opiate detoxification. *Clin Pharm* 1985; 4: 100-102.
25. Charney DS, Riordan CE, Kleber HD, Murburg M, Braverman P, Sternberg DE, Heninger GR, Redmond E. Clonidine and naltrexone. *Arch Gen Psychiatry* 1982; 39: 1327-1332.
26. Charney DS, Heninger GR, Kleber HD. The combined use of clonidine naltrexone as a rapid, safe, and effective treatment of abrupt withdrawal from methadone. *Am J Psychiatry* 1986; 143: 831-837.
27. Kleber HD, Topazian M, Gaspari J, Riordan CE, Kosten T. Clonidine and naltrexone in the outpatient treatment of heroin withdrawal. *Am J Drug Alcohol Abuse* 1987; 13: 1-17.
28. Vining E, Kosten TR, Kleber HD. Clinical utility of rapid clonidine-naltrexone detoxification for opioid abusers. *Br J Addiction* 1988; 83: 567-575.
29. Brewer C, Rezae H, Bailey C. Opioid withdrawal and naltrexone induction in 48-72 hours with minimal drop-out, using a modification of the naltrexone-clonidine technique. *Br J Psychiatry* 1988; 153: 340-343.

30. Senft RA. Experience with clonidine-naltrexone for rapid opiate detoxification. *J Subst Abuse Treat* 1991; 8: 257-259.
31. O'Connor PG, Waugh ME, Schottenfeld RS, Diakogiannis IA, Rounsaville BJ. Ambulatory opiate detoxification and primary care: a role for the primary care physician. *J Gen Intern Med* 1992; 7: 532-534.
32. Kosten TR, Krystal JH, Charney DS, Price LH, Morgan CH, Kleber HD. Rapid detoxification from opioid dependence. *Am J Psychiatry* 1989; 146: 1349.
33. Loimer N, Schmid RW, Presslich O, Lenz K. Continuous naloxone administration suppresses opiate withdrawal symptoms in human opiate addicts during detoxification treatment. *J Psychiat Res* 1989; 23: 81-86.
34. Loimer N, Schmid R, Lenz K, Presslich O, Grünberger J. Acute blocking of naloxone-precipitated opiate withdrawal symptoms by methohexitone. *Br J Psychiatry* 1990; 157: 748-52.
35. Loimer N, Lenz K, Schmid R, Presslich O. Technique for greatly shortening the transition from methadone to naltrexone maintenance of patients addicted to opiates. *Am J Psychiatry* 1991; 148: 933-935.
36. Loimer N, Hofmann P, Chaudhry H. Ultrashort noninvasive opiate detoxification. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 839.
37. Legarda JJ, Gossop M. A 24-h inpatient detoxification treatment for heroin addicts: a preliminary investigation. *Drug Alcohol Depend* 1994; 35: 91-93.
38. Gutiérrez M, Ballesteros J, Figuerido JL, Elizagarate E. Las desintoxicaciones ultracortas con agonistas opiáceos. En: *Avances en drogodependencias*. Casas M, Gutiérrez M, San L (eds). Barcelona, Ediciones en Neurociencias, 1995: 93-107.
39. San L, Puig M, Bulbena A, Farré M. High-risk of ultrashort noninvasive opiate detoxification. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 956.
40. Mattick RP, Hall W. Are detoxification programmes effective?. *Lancet* 1996; 347: 97-100.