

Implantes de naltrexona: un avance terapéutico, tanto comportamental como farmacológico

Naltrexone implants: a real therapeutic advance both behavioural as well as pharmacological

COLIN BREWER*, EMMANUEL STREEL**

*The Stapleford Centre, London.

** Université Libre de Bruxelles – CHU Brugmann – Bruxelles - Belgium.

Enviar correspondencia:

Dr. Colin Brewer. The Stapleford Centre. 25a Eccleston St. London SW1W 9NP

cbrewer@doctors.org.uk

RESUMEN

A principios de los setenta, los pioneros del tratamiento con naltrexona (NTX) comprendieron que un implante o inyección *depot* de NTX ayudaría a eliminar el bajo seguimiento del tratamiento. Los primeros estudios en animales sobre formulaciones implantables aparecieron a mediados de los setenta, y los estudios en humanos pronto demostraron que los niveles efectivos de NTX en plasma podían mantenerse varias semanas con formulaciones implantables estándar. Pero sólo en los últimos años han podido emplearse implantes y *depots* para uso clínico. Un número creciente de artículos describen su efectividad en la prevención de recaídas, incluyendo casos de médicos y embarazadas adictos y adolescentes problemáticos que consumen frecuentemente sobredosis de opiáceos. Los niveles típicos de NTX en plasma derivados de los implantes pueden bloquear completamente los efectos de los opiáceos de hasta 500 mg de heroína farmacológica durante más de seis meses. Incluso los implantes de "primera generación", de más corto efecto, reducen considerablemente los elevados índices de temprana reincidencia comunes tras una desintoxicación de opiáceos. Los *depots* de NTX tienen también potencial en los tratamientos del alcoholismo. Pero la naturaleza farmacológica de los implantes de NTX no debe ocultar que también facilitan y refuerzan importantes procesos psicológicos cruciales en el éxito a largo plazo de los tratamientos de adicción. El desarrollo de agentes bloqueadores de larga duración para otras drogas de consumo significa que los nuevos principios de los tratamientos con implantes de NTX podrán aplicarse pronto a problemas relacionados con benzodiazepinas, estimulantes y cannabis. Recomendamos el término "abstinencia antagonista-asistida" para este enfoque, pero insistimos en que los tratamientos de mantenimiento siguen ocupando un importante lugar.

Palabras clave: *Naltrexona, implantes, depots, heroína, antagonista, abstinencia, tratamiento.*

ABSTRACT

The pioneers of naltrexone (NTX) treatment the early 1970s realized that an implant or depot injection of NTX would largely eliminate the poor compliance that undermined its potential effectiveness. Animal studies of implantable formulations appeared in the mid-1970s and human studies soon showed that effective plasma NTX levels could be maintained for several weeks using standard implant formulations. Yet only in the past few years have implants and depot injections become available for clinical use. This paper reviews their development, their rationale and the increasing number of papers describing their effectiveness for relapse-prevention in a surprisingly wide range of indications, including addicted physicians, pregnant addicts and troubled adolescents taking frequent opiate overdoses. It is clear that typical plasma levels of NTX from implants can completely block opiate effects from as much as 500 mg of pharmaceutical heroin and effective blockade can be maintained for well over six months. Even shorter-acting "first generation" implants appear to reduce considerably the high rates of early relapse that are common after opiate detoxification. Depot NTX also has potential in alcoholism treatment. However, the obviously pharmacological nature of NTX implants should not obscure the fact that they also facilitate and reinforce important psychological processes that may be crucial to the long-term success of addiction treatment. The development of long-acting blocking agents for other drugs of abuse means that the emerging principles of treatment with NTX implants may soon be applied to problems involving benzodiazepines, stimulants and cannabis. We suggest the term "Antagonist-Assisted Abstinence" for this approach but stress that maintenance treatments continue to have an important place.

Key words: *Naltrexone, implants, depot, heroin, antagonist, abstinence, treatment.*

Para los médicos que están a favor de los tratamientos para dependencias de opiáceos basados en la abstinencia, el pesimismo y la desilusión deben de ser experiencias diarias. Aunque algunos estudios señalan una incidencia significativa de recuperación espontánea de la dependencia de opiáceos, es poco habitual que, en las primeras fases de la dependencia, los pacientes continúen libres de opiáceos después de la desintoxicación durante largos períodos de tiempo y, lo que es más, de forma permanente. Incluso en centros residenciales, bajo la perspectiva de “intención de tratamiento”, los índices de aceptación son bajos y los de abandono elevados (Bale et al, 1980).

Como consecuencia, los tratamientos de mantenimiento con metadona o buprenorfina han ido ganando en importancia debido a sus elevados índices tanto de aceptación como de retención del tratamiento (Bale et al, 1980; Okruhlica et al, 2002.), así como a la firme evidencia de una reducción relacionada con la dosis en el consumo de opiáceos ilícitos. Sin embargo, al igual que ocurre con los paciente ingresados, muchos individuos no quieren empezar tratamientos de mantenimiento con metadona y, la mayoría de los que lo hacen, desean verdaderamente escapar de la dependencia de los opiáceos y de la inevitable burocracia y las restricciones personales que acompañan a los tratamientos de mantenimiento.

Teóricamente, la naltrexona es un opiáceo antagonista que debería ser la droga ideal para los pacientes que creen que los métodos psicosociales no bastan para permitirles mantenerse alejados de las drogas durante el tiempo suficiente para acostumbrarse a la idea de la abstinencia. Por desgracia, en numerosos estudios, la tasa de abandono del tratamiento es muy elevada y una droga efectiva que no se toma regularmente, o que no se toma en absoluto, obviamente pierde su efecto (Onken et al, 1997). Sin embargo, cuando se toma bajo supervisión, especialmente “como prueba”, los estudios controlados demuestran con claridad que la naltrexona ofrece importantes ventajas (Brahen et al, 1984; Chan 1996; Cornish et al, 1997). De una manera más anecdótica, resulta también beneficiosa para pacientes especialmente motivados e integrados, como, por ejemplo, los profesionales cuya capacidad continuada de trabajo depende de una abstinencia continuada (Washton et al, 1984). Aunque no suele ser difícil organizar la supervisión de una tercera persona en el tratamiento con naltrexona, y es parte integrante de la “terapia en red” (Galanter, 1990) y del concepto relacionado de Terapia Comunitaria Reforzada (Azrin et al, 1982), lo cierto es que, en la práctica, muchos médicos que tratan problemas de adicción no parecen tomarlo demasiado en serio. E incluso si lo hacen, desde el inicio de la terapia con naltrexona resultó ostensible que el seguimiento del tratamiento mejoraría mucho si la naltrexona pudiera fabricarse en forma de inyecciones *depot* o implante.

For clinicians who favour abstinence-based treatments for opiate dependence, pessimism and disappointment must be daily experiences. Although studies show a significant incidence of “maturing out” or spontaneous recovery from opiate dependence, it is unusual in the early stages of dependence for patients to remain opiate-free after detoxification for long periods, let alone permanently. Even in residential settings, looked at from an “intention to treat” perspective, acceptance rates are low and drop-out rates are high. (Bale et al, 1980)

Consequently, maintenance treatment with methadone or buprenorphine has become increasingly prominent because of high rates of both acceptance and treatment retention (Bale et al; 1980; Okruhlica et al, 2002.) and firm evidence of a dose-related reduction in illicit opiate use. However, as with residential care, many patients do not want to start methadone maintenance and most of those who do start will eventually become seriously interested in escaping from dependence on opiates and from the inevitable bureaucratic and personal restrictions that accompany maintenance treatments.

Theoretically, the opiate antagonist naltrexone should be an ideal drug for patients who feel that psycho-social methods alone are not enough to enable them to abstain for long enough to accustom themselves to the idea of abstinence. Unfortunately, in many studies, compliance is very poor and an effective drug that is not taken regularly, or at all, will obviously lose its effect (Onken et al, 1997). However, when given under supervision, especially as a condition of probation, it is clear from controlled studies that naltrexone can have very significant benefits (Brahen et al, 1984; Chan 1996; Cornish et al, 1997). More anecdotally, it is also helpful for particularly well-motivated and well-integrated patients such as professionals whose continuing ability to work is conditional upon continuing abstinence (Washton et al, 1984). Although third-party supervision of naltrexone is often not very difficult to arrange and is integral to “network therapy” (Galanter, 1990) and the related concept of Community Reinforcement Therapy (Azrin et al, 1982), in practice many addiction physicians do not seem to take it very seriously. Even if they do, it was obvious from the earliest days of naltrexone therapy that compliance would be greatly improved if naltrexone could be produced in the form of a *depot* injection or implant.

Animal studies of suitable preparations of naltrexone took place as early as the mid-1970s (Sullivan and Kalkwarf, 1976) and by the early 1980s, human studies showed that it was not difficult to make *depot* injections or micro-implants of naltrexone that would deliver therapeutic blood levels for periods of weeks or even months (Chiang et al, 1984). Several pharmaceutical companies are developing depot

Ya a principios de la década de 1970, se llevaron a cabo estudios en animales con preparaciones adecuadas de naltrexona (Sullivan and Kalkwarf, 1976) y, a principios de la década de 1980, los estudios en humanos demostraron que no era difícil fabricar *depots* o microimplantes de naltrexona capaces de liberar niveles terapéuticos en sangre para periodos de tiempo de semanas o incluso meses. (Chiang et al, 1984.). Varias compañías farmacéuticas están desarrollando preparaciones para *depots*, pero la mayor parte de los estudios actuales de Fase 3 parecen orientarse al potencial de la naltrexona en los tratamientos de alcoholismo (Volpicelli et al, 1992; Kranzler et al, 1998), más que en los tratamientos de adicción a los opiáceos (Comer et al, 2002). Incluso en el caso de que los implantes o *depots* de naltrexona sean comercialmente asequibles en dos o tres años, muchos médicos pueden sentirse poco proclives a su utilización al no existir, inicialmente, una licencia específica del producto para el tratamiento de dependencia a los opiáceos.

Conscientes de que era más que evidente que la naltrexona resultaba una droga efectiva si podía asegurarse el seguimiento del tratamiento y, de que las experiencias habían indicado su muy baja toxicidad, algunos médicos, incluyendo uno de los autores del presente trabajo, decidieron que se podía intentar producir un implante experimental de naltrexona. Éste podría ofrecerse a pacientes, convenientemente informados, que tuvieran dificultades en la práctica para ajustarse a programas con naltrexona oral o que no pudieran resistir la tentación de romper de vez en cuando la continuidad del tratamiento de naltrexona oral para consumir heroína, ya fuera por placer o para liberar su angustia. Se consideró alentador el hecho de que fueran los propios pacientes los que sugirieran que la disponibilidad de un implante haría mucho más fácil su tratamiento.

Los primeros implantes disponibles, en 1997, utilizaban formulaciones estándar de implantes que incorporaban generalmente un pequeño porcentaje de estearato de magnesio. Contenían un gramo de naltrexona en polvo comprimido. En la mejor tradición médica, otro profesional se ofreció voluntariamente como conejillo de indias para probar los implantes e informó no haber tenido complicaciones en el tejido local. Las primeras experiencias con los pacientes confirmaron que estos implantes eran bien tolerados, parecían producir los niveles de naltrexona en la sangre deseables desde el punto de vista terapéutico a lo largo de unas siete semanas, e incluso bloqueaban las mayores cantidades de heroína que los pacientes eran capaces de consumir. Algunos pacientes presentaron reacciones en el tejido de diversa consideración pero el suplemento de 10 mg de triamcinolona, incorporado en el propio implante o colocado a su alrededor en el momento del implante, parecían reducir estas reacciones considerablemente, tal como cabía esperar.

preparations but most of the current Phase 3 studies seem to be directed at the potential of naltrexone in alcoholism treatment (Volpicelli et al, 1992; Kranzler et al, 1998), rather than for treating opiate dependence (Comer et al, 2002). Even if naltrexone implants or depot injections become commercially available within two or three years, many doctors may be inhibited by the probable absence, initially, of a specific product licence for the treatment of opiate dependence.

Aware of the compelling evidence that naltrexone was an effective drug if compliance could be assured and that experience had shown it to be a drug of very low toxicity, some physicians, including one of the present authors, felt that there was a case for trying to produce an experimental implant of naltrexone. This could be offered to appropriately informed patients who found it difficult in practice to comply with oral naltrexone programmes or to resist the temptation to discontinue oral naltrexone occasionally in order that they could use heroin, either for pleasure or to relieve distress. It was encouraging that patients themselves suggested that the availability of an implant would make their treatment a lot easier.

The first implants to become available, in 1997, used standard implant formulations that generally incorporated a small percentage of magnesium stearate. They contained 1g of compressed naltrexone powder. In the best medical tradition, another physician volunteered to be a guinea pig for the implants and reported no local tissue complications. Early experience with patients confirmed that these implants were well tolerated, seemed to produce therapeutically desirable blood naltrexone levels for around seven weeks and blocked even the largest amounts of heroin that patients were able to use. Some patients did have tissue reactions of varying severity but the addition of 10 mg of triamcinolone, either incorporated in the implant or placed around it at the time of implantation, seemed to reduce reactions considerably, as one might expect.

Several studies of implanted or depot naltrexone have now been published and despite their continuing lack of official licensed status, this is perhaps an appropriate time to look at the results, especially as they are uniformly encouraging. In 1998, Foster and Brewer (1998) reported that naltrexone implants seemed able to prevent relapse completely during the first month after opiate detoxification, a finding confirmed more recently with a larger cohort (Foster, Brewer & Steele, 2003). Brewer and Gastfriend (1998) also showed that these implants could block 1000mcg of intravenous (i/v) fentanyl, equivalent to about half a gram of British street heroin. Götz and Partecke (2000) compared abstinence rates at 12 months in patients having oral or implanted naltrexone following the same detoxification and naltrexone induction procedure under general

Algunos de los estudios de implantes o *depots* de naltrexona acaban de ser publicados y, a pesar de la continua falta de un estatus de licencia oficial, quizá sea un buen momento para revisar sus resultados, especialmente porque éstos son siempre esperanzadores. En 1998, Foster y Brewer (1998) señalaron que los implantes de naltrexona parecían capaces de prevenir completamente las recaídas durante el primer mes después de una desintoxicación de opiáceos, un resultado recientemente confirmado con una cohorte más numerosa. (Foster, Brewer & Steele, 2003). Brewer and Gastfriend (1998) mostraron también que estos implantes podían bloquear 1000mcg de fentanil intravenoso (i/v), equivalente a medio gramo de heroína de la calle británica. Götz y Partecke (2000) compararon los índices de abstinencia a los doce meses en pacientes que habían tomado naltrexona por vía oral o implantada siguiendo la misma desintoxicación y el procedimiento de inducción de naltrexona bajo anestesia general en un hospital del estado. El 60% de los pacientes con implantes, en contraste con el 40% de los pacientes que solo tomaron naltrexona por vía oral, estaban aún libres de opiáceos a los doce meses, aunque no hay duda de que estas figuras deben ser interpretadas con cautela, porque el estudio no fue aleatorio. Sin embargo, aunque no se refleja de manera específica en el texto, parece que ningún paciente recayó durante el primer mes que siguió a la desintoxicación. Esta investigación no se conoce tan bien como debiera al haber sido publicada en alemán. No es necesario hacer hincapié sobre la injusticia del mundo académico respecto a los autores que no escriben en inglés; es algo que ya conocen los lectores de esta revista. Sin embargo, existen resultados muy similares en una publicación de Carreño (Carreño et al, en prensa). Waal et al (2003) han confirmado recientemente la producción de niveles de sangre terapéuticamente efectivos para una media de unas siete semanas (entre 40 y 80 días).

Muchos pacientes que tienen implantes de ciclo relativamente corto de primera generación eligen continuar con ellos hasta verse libres de opiáceos durante el tiempo suficiente para haber consolidado los hábitos de un rehabilitado (Foster et al. 2003; Brewer & Streel, 2003). Sin embargo, muchos adictos conocen perfectamente las trampas mentales que se ponen a sí mismos y las formas por las que se convencen de que, al haber estado libres de opiáceos durante dos o tres meses, quizá ya no necesiten el apoyo de la naltrexona. O algo peor, que al haberse comportado tan bien, consumir un poco de heroína de vez en cuando no puede hacerles daño. O incluso que merecen una pequeña recompensa farmacológica por su buena conducta. Estos escarceos casi siempre terminan con una vuelta al consumo habitual. La bebida controlada puede ser un resultado deseable para algunos alcohólicos (Salaspuro et al, 1991). Tenemos dudas de que esto sea apropiado para los adictos a la heroína.

anaesthetic at a state hospital. Sixty percent of implanted patients, as against 40% of patients having only oral naltrexone, were still opiate-free at 12 months but clearly these figures have to be interpreted with caution because the study was not randomised. However, although not specifically stated in the text, it appears that no patient relapsed during the first month after detoxification. This paper is not as well known as it should be because it was published in German. The unfairness of the world of academia to authors who do not write in English needs no emphasis for readers of this journal. However very similar results have been reported in a paper by Carreño (Carreño et al, in press). Waal et al (2003) have recently confirmed the production of therapeutically effective blood levels for an average of about 7 weeks (range 40 to 80 days).

Many patients who have the relatively short-acting first generation implants choose to have further implants until they have remained opiate-free for long enough for new opiate-free habits to become consolidated (Foster et al. 2003; Brewer & Streel, 2003). However, many addicts also have good insight into the "mind games" that they play with themselves and the ways in which they manage to persuade themselves that having been opiate-free for two or three months, perhaps they do not really need the support of naltrexone. Or, worse, that they have now done so well that using a little heroin now and again will not do much harm. Or alternatively, that they deserve a little pharmacological reward for their good behaviour. Such dabbling nearly always ends in a return to regular use. Controlled drinking may be an achievable treatment aim or outcome for some alcoholics (Salaspuro et al, 1991). We doubt whether it is ever appropriate for heroin addicts.

For this reason, attention was directed to producing implants with a longer duration of action. The pioneer in this field is undoubtedly Dr George O'Neil of Western Australia. Unusually for the field of addiction treatment, he brought to the task his background as a gynaecological surgeon and his expertise in plastics in his role as the designer of ingenious, low-technology medical devices suitable for use in third world conditions. By incorporating naltrexone microspheres into a biodegradable solid matrix, implants can be tailor-made for almost any desired duration. The matrix material, a polyglycolate or polylactate, is widely used both for absorbable sutures and for absorbable orthopaedic screws and splints and its safety and absorbability are very well documented. By varying the size of the microspheres and by covering them with a film of biodegradable plastic of varying thickness, both the rate of release and the duration of action can be easily adjusted. They are generally well-tolerated and there is no need for local corticosteroids at the time of insertion.

Por este motivo, la atención se centró en producir implantes de una mayor duración. El pionero en este campo es sin duda el doctor George O'Neil de Australia occidental. Aunque algo muy poco frecuente en el campo de los tratamientos a las adicciones, aportó a esta labor sus conocimientos como cirujano ginecológico y su experiencia en plásticos, como diseñador de ingeniosos instrumentos médicos de baja tecnología adecuados para las condiciones del tercer mundo. Mediante la incorporación de microesferas de naltrexona en una matriz sólida biodegradable, los implantes se pueden hacer a la medida para casi cualquier duración que se desee. El material matriz, un poliglicolato o polilactato, se usa con frecuencia para puntos de sutura y tornillos ortopédicos absorbibles, y su seguridad y capacidad de absorción están muy bien documentadas. Variando el tamaño de las microesferas y cubriendo éstas con una película de plástico biodegradable de distinto espesor, tanto el índice de liberación como la duración de la acción pueden ser fácilmente ajustados. Por lo general, son bien tolerados y no hay necesidad de añadir corticosteroides locales en el momento de la inserción.

Según la dosis de naltrexona que se implanta, es posible obtener un bloqueo constante de los opiáceos durante períodos de hasta un año o más, sin necesidad de un implante que resulte estéticamente inaceptable por su tamaño. Hay autores que han descrito la utilización de implantes en distintas situaciones clínicas. Entre ellas se incluyen los médicos que abusan de los opiáceos con frecuentes recaídas en su historial (Hulse et al, 2003), adolescentes con ingresos repetidos en hospitales por sobredosis de opiáceos (Hulse, G. K., Tait, R. J., 2003) y mujeres embarazadas (O'Neill & Hulse, 2002; Hulse & O'Neill, 2002.). Puede destacarse así que la combinación de desintoxicación rápida e inducción de naltrexona durante el embarazo ha sido citado en varios casos, produciéndose unas veces de forma no intencionada y otras de forma premeditada (Pereira & Brewer, 1998; Hulse et al, 2001). Hasta el momento, no hay el menor indicio de que la rápida desintoxicación o la exposición a la naltrexona en el útero tengan importantes efectos adversos en el feto. De confirmarse este hecho, podría significar una revolución en el tratamiento de las embarazadas adictas a los opiáceos, ya que la gestación es a menudo un período de elevada motivación, incluso aunque ésta desaparezca con frecuencia poco después del parto. Ofrecer una desintoxicación rápida y humana durante la gestación, con posteriores implantes de naltrexona, puede reducir enormemente la necesidad actual de programas prolongados de desintoxicación de opiáceos en neonatos, en los que a menudo se necesitan varias semanas de cuidados intensivos del niño. También se puede conseguir una rápida desintoxicación unas pocas semanas después del parto, tras un corto período de mantenimiento de opiáceos. Greenberg et al (2002) desintoxicaron a dos niños menores de doce

Depending on the dose of naltrexone which is implanted, it is now possible to obtain consistent opiate blockade for periods of as long as a year or more without needing an implant which is so large as to be cosmetically unacceptable. Authors have described the use of implants in a number of clinical situations. These include opiate-abusing doctors with a history of frequent relapse (Hulse et al, 2003), adolescents with repeated hospital admissions for opiate overdose (Hulse, G. K., Tait, R. J., 2003) and pregnant women (O'Neill & Hulse, 2002; Hulse & O'Neill, 2002.). In passing, we may note that combined rapid detoxification and naltrexone induction during pregnancy has been reported in a number of cases, sometimes occurring unintentionally and sometimes by design. (Pereira & Brewer, 1998; Hulse et al, 2001) So far, there is no evidence that either rapid detoxification or exposure to naltrexone in utero have significant adverse effects on the foetus. If confirmed, this might truly revolutionise the management of pregnant opiate addicts since pregnancy is often a time of high motivation, even if that motivation often disappears soon after delivery. Offering rapid and humane detoxification during pregnancy followed by naltrexone implants might greatly reduce the present need for prolonged neonatal opiate withdrawal programmes, often requiring several weeks of neonatal intensive care. Alternatively, rapid detoxification could be done a few weeks after delivery following a short period of opiate maintenance. Greenberg et al (2002) uneventfully detoxified two children aged less than 12 months who had become opiate dependent following major surgery to correct cardiac defects.

Depot injections of naltrexone, usually employing polyglycolate-coated microspheres in suspension, give naltrexone levels in what is believed to be the therapeutic range for periods of about a month (Kranzler et al, 1998; Comer et al, 2002.). They are usually given by intra-muscular injection and no serious local tissue reactions have been reported. Another type currently under development can be given by subcutaneous injection (Bartus et al, 2003). Fortunately, despite warnings in the product information sheet, it seems clear that naltrexone has no clinically significant hepatotoxicity and can be given safely even in patients with serious existing liver disease. (Sax et al, 1994; Terg et al, 2002; Brewer & Wong, in press) Since many heroin addicts are positive for hepatitis B or C and have moderately abnormal liver functions, this finding is clinically very important.

Considering that naltrexone has been used since the early 1970s, remarkably little is known about the minimal levels needed to block clinically relevant amounts of opiates. Until recently, it had never been formally tested against heroin doses of more than

años que eran adictos a estas drogas después de haber sido operados por problemas cardíacos.

Los *depots* de naltrexona, que generalmente utilizan microesferas poliglicoladas en suspensión, proporcionan unos niveles de naltrexona en lo que se considera dosis terapéuticas para períodos de alrededor de un mes (Kranzler et al, 1998; Comer et al, 2002.). Normalmente se administran vía inyección intramuscular y no se conocen reacciones serias en el tejido local. Actualmente en desarrollo otro tipo de tratamiento administrado mediante una inyección subcutánea (Bartus et al, 2003). Afortunadamente, a pesar de las advertencias de los prospectos, parece evidente que la naltrexona no produce una hepatotoxicidad importante y puede administrarse sin problemas incluso en pacientes con enfermedades hepáticas graves (Sax et al, 1994; Terg et al, 2002; Brewer & Wong, en prensa) Puesto que muchos adictos a la heroína tienen hepatitis B o C y las funciones del hígado ligeramente alteradas, este hallazgo es clínicamente muy importante.

Si consideramos que la naltrexona viene utilizándose desde principios de la década de 1970, lo cierto es que sabemos muy poco sobre los niveles mínimos necesarios para bloquear clínicamente cantidades relativamente grandes de opiáceos. Hasta hace muy poco nunca se habían probado formalmente dosis de más de 25 mg. contra la heroína. Sin embargo, es obvio que el nivel más bajo de naltrexona que se alcanza entre dos administraciones orales diarias puede bloquear hasta 500 mg de heroína pura (diamorfina), cantidad que es, con toda probabilidad, mayor que la que el adicto más próspero y decidido puede consumir de una sola vez (Brewer, 2002). Afortunadamente, parece que incluso unos niveles sub-óptimos, insuficientes para bloquear los efectos euforizantes, pueden sin embargo bloquear la depresión respiratoria que es responsable de la muerte por sobredosis de opiáceos. (O'Neill 2003, presentación personal). Esta característica puede ayudar a reducir el número de muertes accidentales especialmente trágicas que ocurren cuando individuos que no han consumido esas drogas durante varios meses y que han perdido su tolerancia consumen heroína -especialmente vía intravenosa- (Strang et al, 2003).

Una pregunta frecuentemente planteada sobre los tratamientos con implantes de naltrexona es la siguiente: ¿qué ocurre cuando el paciente deja de tener implantes? A veces se presupone demasiado fácilmente que en cuanto el paciente deja de estar protegido por la naltrexona, la recaída se hace muy probable. Afortunadamente, tanto la experiencia clínica como la teoría psicológica indican que esto no es lo que suele ocurrir. Todas las adicciones tienen un gran componente comportamental, psicológico o de hábito. Algunas adicciones como, por ejemplo, la comida, el juego y el sexo, no tienen un reforzador farmacológico externo en absoluto, mientras que está claro que en la adicción al tabaco el componente comportamental puede ser muy poderoso;

25mg. However, it is clear that what are normally considered as trough levels of naltrexone after daily oral administration can block as much as 500mgs of pure heroin (diamorphine) which is probably more than even the most prosperous and determined addict is likely to use at any one time.(Brewer, 2002) Fortunately, it seems as if even sub-optimal levels, insufficient to block the euphoriant effects, will nevertheless block the respiratory depression which is responsible for death in opiate overdose.(O'Neill 2003, personal communication) This characteristic may help to reduce the number of especially tragic accidental deaths that occur when heroin is used – particularly by injection – by people who have been abstinent for many months and have lost their tolerance (Strang et al, 2003).

A question commonly asked about treatment with naltrexone implants is: What happens when the patient stops having implants? The implication is that as soon as the patient is not protected by naltrexone, relapse becomes very likely. Fortunately, both clinical experience and psychological theory suggest that this is not usually the case. All addictions have a large behavioural, psychological or "habitual" component. Some addictions, such as food, gambling and sex, have no external pharmacological reinforcer at all, while it is clear that in tobacco addiction, the behavioural component can be very powerful, hence the relatively low success rates of nicotine replacement therapy. However, right from the start, naltrexone was seen as an aid to reconditioning patients (Wickler, 1980) and that is how it works in practice. After returning to his normal environment, if a patient is able - thanks to a naltrexone implant - to walk past the dealers that he sees every day and to resist the cues and temptations that his normal social milieu will inevitably present, then there is a good chance that eventually this patient will stop automatically associating these cues and situations with heroin use. By practising abstinence in a real-life situation, patients can eventually change their self-image from that of a person who is likely to use in such situations to that of a person who is likely not to use (Murphy & Hoffman, 1993).

As we have pointed out before, learning to abstain successfully is very similar in principle to learning to speak a foreign language fluently (Brewer 1988, Brewer & Streel, 2003). It is not enough simply to know the foreign words, or the social and psychological techniques for resisting temptation. What matters is practice and the ability to use those words or techniques not just correctly and appropriately but *automatically*, without having to think about them. It appears that consistent opiate blockade with naltrexone can aid this acquisition of automaticity and we have suggested as a testable hypothesis that the outcome at 12 months after detoxification would be

de ahí el relativo poco éxito de las terapias de sustitución de nicotina. Sin embargo, desde el comienzo se vio la naltrexona como una ayuda para reacondicionar pacientes (Wickler, 1980) y así es como funciona en la práctica. Después de volver a su ambiente normal, si un paciente es capaz -gracias a un implante de naltrexona- de pasar de largo ante los traficantes que ve todos los días y de no rendirse a las tentaciones que su medio social habitual le va a presentar, existen muchas posibilidades de que este paciente deje de asociar automáticamente estos ejemplos y situaciones con el consumo de la heroína. Practicando la abstinencia en la vida real, los pacientes pueden incluso cambiar su propia imagen, y dejar de ser individuos con muchas probabilidades de consumir en esas situaciones para convertirse en individuos que probablemente no van a consumir (Murphy & Hoffman, 1993).

Como hemos señalado antes, aprender a abstenerse de consumir es, en principio, muy similar a aprender a hablar una lengua extranjera con fluidez (Brewer 1988, Brewer & Streele, 2003). No es suficiente conocer las palabras extranjeras o las técnicas sociales y psicológicas para resistir la tentación. Lo que importa es la práctica y la habilidad para emplear dichas palabras o técnicas no sólo correcta y adecuadamente sino también de forma automática, sin tener que pensar en ellas. Parece que el bloqueo constante de opiáceos con naltrexona puede ayudar a adquirir este automatismo y hemos sugerido como hipótesis probable que el resultado a los doce meses de una desintoxicación sería mejor tras un único implante de seis meses de duración que tras un único implante de sólo un mes de duración. Si éste fuera el caso, se vería claramente que esto no puede deberse al efecto farmacológico de la naltrexona, que podría haber sido eliminada antes de doce meses, sino más probablemente a la capacidad de ésta para facilitar y consolidar cambios cognitivos y de comportamiento durante un período de varios meses.

Este concepto de tratamiento al que nosotros sugerimos llamar "abstinencia antagónica-asistida" (Brewer and Streele, 2003, Streele and Verbanck, 2003) es muy posible que gane en importancia al estar desarrollándose antagonistas para el consumo abusivo de otras drogas. Ya existen antagonistas para el cannabis (e.g. Croci et al, 2003) y, aún en desarrollo, vacunas para la nicotina y la cocaína (Kosten & Biegel, 2002). En principio, se pueden producir anticuerpos monoclonales que bloqueen el efecto de casi cualquier droga (Brewer, 1990; Brewer, 2001). Ya se han utilizado con éxito en el tratamiento de la intoxicación con alcaloides digitálicos (Edelston et al. 2000) y antidepresivos tricíclicos (Heard et al, 1999). La cocaína tiene ciertos problemas porque no actúa a través de un único receptor y porque la cantidad se consume en gramos en vez de en miligramos, por lo que se requieren grandes cantidades de anticuerpos activos o pasivos. Lo mismo ocurre con el alcohol (una unidad = c10g) aunque se cuenta con un casi-anta-

better after a single implant lasting 6-months than after a single implant lasting only one month. If this were found to be the case, then clearly it could not be due to a pharmacological effect of the naltrexone, which would have worn off before 12 months, but most probably to the ability of naltrexone over a period of several months to facilitate and consolidate cognitive and behavioural changes.

This concept of treatment, which we have suggested should be called "Antagonist-Assisted Abstinence" (Brewer and Streele, 2003, Streele and Verbanck, 2003) is likely to become more important as antagonists for other drugs of abuse are developed. There already exist antagonists for cannabis (e.g. Croci et al, 2003) and, still in development, vaccines for nicotine and cocaine (Kosten & Biegel, 2002). In principle, monoclonal antibodies can be produced which will block the effect of almost any drug (Brewer, 1990; Brewer, 2001). They have already been used successfully in the treatment of poisoning with digitalis alkaloids (Edelston et al. 2000) and tricyclic antidepressants (Heard et al, 1999). Cocaine presents certain problems because it does not act through a single receptor and because the amount used is in grams rather than milligrams, requiring correspondingly large amounts of active or passive antibodies. The same applies even more to alcohol (one unit = c10g) but we have an effective quasi-antagonist in the form of disulfiram. Numerous studies show that while unsupervised disulfiram is virtually without any specific effect compared with placebo, the addition of effective supervision to a disulfiram programme is always followed by a very considerable increase in effectiveness compared with similar programmes using placebo, unsupervised disulfiram or no disulfiram. Disulfiram does not lend itself easily to pharmacologically active implantation because the normal daily dose, 200-300 mg at least, would require a very large implant. However, disulfiram is a pro-drug and the active metabolite DETC (diethylthiolcarbamate) sulfoxide appears to be effective in doses of a few milligrams and is thus a potential candidate for incorporation within an implant or depot preparation (Ningaraj et al, 1998).

Like oral naltrexone, implanted naltrexone should be seen as an extension and reinforcer of the therapeutic relationship rather than as a substitute for it. However, an encouraging number of patients seem to do very well with a minimum of psychosocial treatment (as opposed to support and encouragement) especially if they receive implants at a phase in their addictive career when they are ready to surrender their habit, perhaps after several years of stable methadone maintenance. Even in socially stable and rehabilitated patients the relapse rate following long-term methadone maintenance and voluntary detoxification is of the order of 50% (Ecklund, 1996) but much of this

gonista efectivo, el disulfirán. Numerosos estudios muestran que mientras el disulfirán no supervisado carece prácticamente de efectividad comparado con un placebo, la incorporación de una supervisión efectiva en un programa de disulfirán va siempre acompañada de un aumento más que considerable en la efectividad comparado con programas similares que utilicen placebo, disulfirán no supervisado o sin disulfirán. El disulfirán no se presta fácilmente a la implantación farmacológicamente activa porque la dosis diaria normal, de por lo menos 200-300mg, requeriría un implante muy grande. Sin embargo, el disulfirán es un profármaco y el metabolito activo DETC (dietiltiolcarbamato) sulfóxido parece ser efectivo en dosis de unos pocos miligramos, lo que le convierte, por lo tanto, en un candidato potencial para la incorporación dentro de un implante o un *depot* (Ningaraj et al, 1998)

Al igual que la naltrexona oral, la naltrexona implantada debe contemplarse como una extensión y un refuerzo de la relación terapéutica más que como un sustituto de la misma. Sin embargo, un número alentador de pacientes parece funcionar bien con un tratamiento psico-social mínimo (en contraposición al apoyo y al estímulo) especialmente cuando reciben implantes en una fase de su carrera adictiva en la que están dispuestos a abandonar su hábito, tal vez después de varios años de mantenimiento estable de metadona. Incluso en los pacientes socialmente estables y rehabilitados, el índice de recaída después del mantenimiento de metadona a largo plazo y de la desintoxicación voluntaria ronda el 50% (Ecklund, 1996), pero muchas de estas recaídas tienen lugar durante las semanas o meses que siguen a la desintoxicación, cuando el continuo síndrome de abstinencia puede causar un profundo malestar y resultar muy desmoralizador. Los implantes podían ser muy útiles para ayudar a los pacientes a superar este período especialmente vulnerable. Sin embargo, los programas rápidos o acelerados de desintoxicación e inducción de naltrexona deben de estar disponibles porque son claramente más efectivos y económicos (y probablemente más humanos) que la desintoxicación convencional para completar la desintoxicación e iniciar el tratamiento con naltrexona. (Laheij et al, 2000; Currie et al, 2000)

Durante los últimos cuarenta años, las demás áreas de la práctica médica se han visto transformadas gracias a las innovaciones farmacológicas o tecnológicas. Sólo la adicción ha permanecido, en la mayoría de los países, en un estado de casi completa inmovilidad, con muy pocos cambios en el menú de los tratamientos, si exceptuamos la disponibilidad de la buprenorfina y de la metadona. España ha sido un ejemplo para el resto del mundo en programas efectivos y humanos de desintoxicación y en el uso inteligente de la naltrexona. No sería de extrañar (y sería de lo más apropiado) que España se distinguiera, asimismo, en la investigación y en la práctica relacionada con los implantes de naltrexona.

relapsing takes place during the weeks or months after detoxification when persistent withdrawal symptoms can cause prolonged discomfort and demoralisation. Implants could be very helpful in helping patients to get through this particularly vulnerable period. However, rapid or accelerated detoxification and naltrexone induction programmes must be available because they are clearly far more effective and cost-effective (and probably more humane) than conventional detoxification for completing detoxification and initiating naltrexone treatment (Laheij et al, 2000; Currie et al, 2000).

All other areas of medical practice have been transformed by pharmacological or technological developments in the last 40 years. Only addiction has been almost in a state of suspended animation with little change in the treatment menu in many countries other than the availability of buprenorphine as well as methadone. Spain has set an example to the rest of the world in effective and humane detoxification programmes and in the intelligent use of naltrexone. It would not be surprising - and it would certainly be appropriate - if Spain were to become equally distinguished for research and practice involving naltrexone implants.

REFERENCIAS

- Azrin, N., Sissons, R., Meyer, S. R., Godley, M. (1982). Alcoholism treatment by disulfiram and community reinforcement therapy. *J Behav Ther Exp Psychiatry* 13, 105-112.
- Bale, R. N., Van Stone, W. W., Kuldau, J. M., Engelsing, T. M., Elashoff, R. M., Zarcone, V. P. Jr. (1980). Therapeutic communities vs methadone maintenance. A Prospective controlled study of narcotic addiction treatment: design and one-year follow-up. *Arch Gen Psychiatry*, 37, 179-193.
- Bartus, R. T., Emerich, D. F., Hotz, J., Blaustein, M., Dean, R. L., Perdomo, B., Basile, A. S. (2003). Vivitrex®, an injectable, extended-release formulation of naltrexone, provides pharmacokinetics and pharmacodynamic evidence of efficacy for 1 month in rats. *Neuropsychopharmacology*, 28, 1973-1982.
- Brahen, L., Henderson, R., Capone, T. (1984). Naltrexone treatment in a jail work-release program. *J Clin Psychol* 45, 49-52.
- Brewer, C., (1988). The management of opiate abuse; learning from other addictions. *J Drug Issues*, 18, 679-97
- Brewer, C., (1989). Resisting temptation: a psychological analysis. [Carta al director] *Br J Addiction*, 84, 1371-2
- Brewer, C. (1990). Combining pharmacological antagonists and behavioural psychotherapy in treating addictions: why it is effective but unpopular. *Br J Psychiatry*, 157, 34-40
- Brewer, C. (2001). Block and Parry: Long-acting antagonist drugs, which block the effects of heroin, cocaine, tranquillisers and even cannabis, may transform treatment within a few years. *Druglink*, 16, 24-26
- Brewer, C. (2002). Serum naltrexone and 6-beta-naltrexol levels from naltrexone implants can block very large amounts of heroin: a report of two cases. *Addict Biol*, 7: 321-323
- Brewer, C., Gastfriend, D. R. (1998). Rapid opioid detoxification. *JAMA*, 279, (23) 1872.
- Brewer, C., Streel, E. (2003). Learning the language of abstinence in addiction treatment: some similarities between relapse-prevention with disulfiram, naltrexone and other pharmacological antagonists and intensive "immersion" methods of foreign language teaching. *Subst Abus*, 24, 157-173.
- Brewer, C., Wong, V. S. Naltrexone: a case report of lack of hepatotoxicity in acute viral hepatitis, with a review of the literature. [en prensa] *Addict Biol*.
- Carreño, J. E., Alvarez, C. E., San Narciso, G. I., Bascaran, M. T., Cerceda, A., Bobes, J. (In press). Maintenance treatment with depot opioid antagonists in subcutaneous implants: an alternative in the treatment of opioid dependence. *Addict Biol*.
- Chan, K.Y. (1996). The Singapore naltrexone community-based project for heroin addicts compared with a drug-free community-based programme: the first cohort. *J Clin Foren Med*, 3, 87-92.
- Chiang, C. N., Hollister, L. E., Kishimoto, A., Barnett, G. (1984). Kinetics of naltrexone sustained-release preparation. *lin Pharmacol Ther* 36, 704-708.
- Comer, S., Collins, E., Kleber, H. D., Nuwayser, E., Kerrigan, J., Fischman, M. (2002). Depot naltrexone: long-lasting antagonism of the effects of heroin in humans. *Psychopharmacology*, 15, 351-60.
- Cornish, J., Metzger, D., Woody, G., Wilson, D., McLellan, T., Vandergrift, B., O'brien, C. (1997). Naltrexone pharmacotherapy for opioid dependent federal probationers. *J Subst Abuse Treat*, 14, 529-34.
- Croci T, Landi M, Galzin AM, Marini P (2003). Role of cannabinoid CB1 receptors and tumor necrosis factor-alpha in the gut and systemic anti-inflammatory activity of SR 141716 (Rimonabant) in rodent. *Br J Pharmacol*, 140:115-122.
- Currie J, Collins L, Mudaliar Y, Cox P, Gaunt L, Lutz P, Ward H. *Rapid induction onto naltrexone: a randomized clinical trial of anesthesia-assisted versus sedation-assisted techniques, and a comparison with conventional detoxification*. Western Sydney Area Health Service Drug and Alcohol Service – report to government of New South Wales. 2000.
- Eklund, C. Withdrawal from methadone maintenance treatment in Sweden. Introduction, Uppsala University Press; 1996. p. 9-10.
- Eddleston, M., Rajapakse, S., Rajakanthan et al. (2000). Anti-digoxin Fab fragments in cardiotoxicity induced by ingestion of yellow oleander: a randomised controlled trial. *Lancet*, 355, 967-972.
- Foster, J., Brewer, C., (1999). Naltrexone implants completely prevent early (one month) relapse after opiate detoxification. (Abstract) *Addict Biol* 4, 232.
- Foster, J., Brewer, C., Steele, T. (2003). 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*, 8, 211-217.
- Galanter, M. (1999). *Network therapy for alcohol and drug abuse*. London: Guilford Press.
- Gözl, J., Partecke, G. (2000). Katamnesticher entwicklung opiatabhängiger nach naltrexon-induzierten entzug unter narcose, naltrexongestutzter rückfallprophylaxe und ambulanter psychosozialer nachsorge. *Süchttherapie*, 1, 166-72.
- Greenberg, M. (2000). Ultra rapid opioid detoxification of two children with congenital heart disease. *J Addict Dis*. 19, 53-58.
- Heard, K., O'Malley, G., Dart, R. (1999) Treatment of amitriptyline poisoning with ovine antibody to tricyclic antidepressants. *Lancet*, 354, 1614-5.

- Hulse, G.K., O'Neill, G., Pereira, C., Brewer, C. (2001) Obstetric and neonatal outcomes associated with maternal naltrexone exposure. *Aust N Z J Obstet Gynaecol* 41, 1-5.
- Hulse, G. K., O'Neill, G. (2002). Using naltrexone implants in the management of the pregnant heroin user. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 42, 102-6.
- Hulse, G. K., O'Neill, G., Hatton, M., Paech, M. J. (2003). Use of oral and implantable naltrexone in the management of the opioid impaired physician. *Anaesth Intensive Care*, 31, 196-201.
- Hulse, G. K., Tait, R. J. (2003). A pilot study to assess the impact of naltrexone implant on accidental opiate overdose in high risk adolescent heroin users. *Addict Biology*, 8, 337-342.
- Kosten, T. R., Biegel, D. (2002). Therapeutic vaccines for substance dependence. *Expert Rev Vaccines*, 1, 363-71.
- Kranzler, H. R., Modesto-Lowe, V., Nuwayser, E. S. (1998). Sustained-release naltrexone for alcoholism treatment: a preliminary study. *Alcohol Clin Exp Res*, 22, 1074-79.
- Laheij, R. J. F., Krabbe, P. F. M., De Jong, C. A. J. (2000). Rapid heroin detoxification under general anaesthesia. *JAMA*, 283, 1143.
- Murphy, S., Hoffman, A. (1993). An empirical description of phases of maintenance following treatment for alcohol dependence. *J Subst Abuse*, 5, 131-143.
- Ningaraj, N. S., Schloss, J. V., Williams, T. D., Faiman, M. D. (1998) Glutathione carbamoylation with S-methyl N,N-diethylthiolcarbamate sulfoxide and sulfone. Mitochondrial low Km aldehyde dehydrogenase inhibition and implications for its alcohol-deterrent action. *Biochem Pharmacol* 55, 749-56.
- O'Neill, G., Hulse, G. K. (2002). A possible role for implantable naltrexone in the management of the 'high risk' pregnant heroin user. *Aust N Z J Obstet Gynaecol*, 42, 93-4.
- Okruhlica, L., Devinsk, F., Valentona, J., Klempova, D. (2002). Does therapeutic threshold of methadone concentration in plasma exist?. *Heroin Add Rel Clin Probl* 4, 29-36
- Onken, L., Blaine, J. D., Boren, J., (1997). Treatment for drug addiction: it won't work if they don't receive it. En: *NIDA Research Monograph No 165, Beyond the therapeutic alliance: keeping the drug-dependent individual in treatment*. 1-2.
- Pereira, C., Brewer, C. (1999). Rapid opiate detoxification under sedation during pregnancy. A report on 14 cases with one ten-year follow-up. *Addict Biology* (Abstract) 4, 229-243.
- Salaspuro, M., Keso, L. (1991). Alcoholism treatment according to the Minesota model. *Lancet*, 337 (8756):1550.
- Sax, D.S., Kornetsky, C., Kim, A. (1994). Lack of hepatotoxicity with naltrexone treatment. *J Clin Pharmacol*, 34, 898-901.
- Strang, J., McCambridge, J., Best, D., Beswick, T., Bearn, J., Rees, S., Gossop, M. (2003). Loss of tolerance and overdose mortality after inpatient opiate detoxification: follow up study. *B M J*, 326, 959-60.
- Streel, E., Verbanck, P. (2003). Ultra-rapid opiate detoxification: from clinical applications to basic science. *Invited Review Add Biol*, 8, 123-128.
- Sullivan, M., Kalkwarf, D. R. (1976). Sustained release of naltrexone from glyceride implants. *NIDA Res Monogr Jan*, 4, 27-32.
- Terg, R., Coronel, E., Sorda, J., Munoz, A. E., Fiador, J. (2002). Efficacy and safety of oral naltrexone treatment for pruritus of cholestasis, a crossover, double blind, placebo controlled study. *J Hepatol*, 37, 717-722.
- Volpicelli, J. R., Alterman, A. I., Hayashida, M., O'Brien, C. P. (1992). Naltrexone in the treatment of alcohol dependence. *Arch Gen Psychiatry*, 49, 876-880.
- Waal, H., Christophersen, A., Frogopsahl, G., Olsen, L., Morland, J. (2003) Implantasjon av naltrexonkapsler. *Tidsskr Nor Laegeforen*, 123, 1660-1.
- Washton, A. M., Gold, M. S., Pottash, A. C. (1984). Successful use of naltrexone in addicted physicians and business executives. *Adv Alcohol Subst Abuse*, 4, 98-96.
- Wickler, A. (1980). Opioid dependence: mechanisms and treatment. New York: Plenum Press.