

Uso de buprenorfina en la desintoxicación del mantenimiento con metadona

Buprenorphine use in methadone maintenance detoxification treatment

GARCÍA CABEZA, A. y GONZÁLEZ RODRÍGUEZ, A.

Psiquiatras. Hospital Psiquiátrico de Madrid. España.

RESUMEN: *Objetivo:* Este trabajo evalúa la eficacia y tolerancia del uso de buprenorfina en la desintoxicación de pacientes en programa de mantenimiento con metadona (PMM).

Material y métodos: Se estudiaron 17 adictos a opiáceos (criterios DSM IV-TR) en mantenimiento con metadona que ingresaron en la Unidad de Desintoxicación del Hospital Psiquiátrico de Madrid, para desintoxicarse de dicha sustancia.

Resultados: El 88% de los pacientes finalizó con éxito la desintoxicación; que tuvo una duración media de 12,2 días.

Conclusiones: La reducción de la dosis inicial de metadona a 15 mg/día y su sustitución por dosis flexibles de buprenorfina, de 0,9-1,5 mg/día, con una bajada gradual posterior en función de los síntomas de abstinencia, controló el síndrome de abstinencia a metadona, redujo el uso simultáneo de otras medicaciones y evitó los efectos secundarios.

PALABRAS CLAVE: Metadona. Desintoxicación. Buprenorfina.

ABSTRACT: *Objective:* This work evaluates the efficacy and tolerance in the use of buprenorphine in methadone maintenance detoxification treatment.

Material and methods: the results of buprenorphine used on 17 opiate addicts (DSM IV-TR criteria) in a methadone maintenance program, who

entered the Detoxification Unit of Psychiatric Hospital of Madrid, were analyzed.

Results: 88% patients finished the detoxification successfully. Its mean length was 12.2 days.

Conclusions: Reducing the initial dose of methadone to 15 mg/day and later substituting it with variable doses of buprenorphine, from 0.9 mg to 1.5 mg/day, and gradually discontinuing it completely according to the abstinence symptoms observed, appears to successfully limit the abstinence syndrome. At the same time, the need for other medications is reduced and side effects are seldom experienced.

KEY WORDS: Methadone. Detoxification. Buprenorphine.

Introducción

El uso de la buprenorfina, un agonista parcial μ , se ha propuesto en el tratamiento de la desintoxicación de opiáceos, debido a sus efectos parecidos a la morfina capaces de suprimir los signos físicos y síntomas de abstinencia, incluso el *craving*, con la ventaja añadida de que al tratarse de un agonista parcial, los síntomas resultantes de su supresión pueden resultar más tolerables^{1,2}.

Esta técnica ha demostrado ser tan eficaz o más que la clonidina en los estudios que comparan su uso en la desintoxicación de heroína, con menores efectos secundarios, menor uso de medicaciones concurrentes y mucha mejor tolerancia³⁻¹⁰.

El uso de buprenorfina en la desintoxicación de personas en programa de mantenimiento con metadona (PMM), está menos estudiado, pero la escasa bi-

Correspondencia:

ANA GONZÁLEZ RODRÍGUEZ
Hospital Psiquiátrico de Madrid
Carretera de Colmenar, km 13,800
28049 Madrid. España.
E-mail: agr@amaseg.comg

bliografía disponible parece demostrar la superioridad de la buprenorfina con respecto a la clonidina en la reducción de signos y síntomas de abstinencia cuando se utiliza sustituyendo la metadona una vez reducida la dosis a 10 mg/día. La sustitución de metadona por buprenorfina cuando se utilizan dosis mayores de la primera (40-60 mg/día), no parece controlar el síndrome de abstinencia con la misma eficacia^{11,12}. Janiri et al¹² utilizan la vía intramuscular (i.m.) a dosis máxima de 0,9 mg/día (durante el primero y segundo días), la reduce en dos fases (0,45 mg, tercer día y 0,15 mg, cuarto día) y la suprime al quinto día^{11,12}.

El final de la terapia sustitutiva con metadona no entraña riesgo vital en personas sanas, sin embargo, el malestar que provoca, hace que las tasas de abandono y de recaída tras su terminación sean elevadas¹³. Aunque suele ser fácil disminuir la dosis de metadona hasta 20 mg/día, bien de forma rápida o mejor aún de forma conservadora, es difícil reducirla más, porque los síntomas leves de abstinencia y las sensaciones subjetivas de malestar subsiguientes (ansiedad, *craving*, depresión, irritabilidad, disforia)¹⁴ pueden condicionar un temor a la falta de droga, lo que Hall¹⁵ denominó fobia a la abstinencia de opiáceos, y el abandono del tratamiento.

El objetivo de este trabajo es comprobar la eficacia, tolerancia y pautas de dosificación de buprenorfina en la desintoxicación de pacientes en PMM que ingresaron en la Unidad de Desintoxicación del Hospital Psiquiátrico de Madrid, para abandonar la metadona con o sin otras dependencias asociadas.

Material y método

Un total de 17 pacientes que ingresaron desde enero de 2000 a marzo de 2001 en la Unidad de Toxicomanías del Hospital Psiquiátrico de Madrid para desintoxicación de metadona y que aceptaron verbalmente su participación en el estudio fueron incluidos en un ensayo simple ciego con una dosis flexible de buprenorfina.

Los enfermos fueron diagnosticados con criterios DSM IV-TR y evaluados con un protocolo en el que se recogían variables sociodemográficas, antecedentes médicos y familiares, historia de consumo, consumos durante el mes previo al ingreso para desintoxicación y tratamientos recibidos durante el mismo.

Estos datos se recogieron a través de entrevistas clínicas con el paciente, una entrevista familiar al ingreso y los informes de derivación. Los datos de consumo al ingreso se contrastaron con detecciones urina-

rias de tóxicos. Para homogeneizar las dosis de benzodiazepinas se convirtieron los consumos a su equivalencia en diazepam¹⁶.

Las características sociodemográficas de la muestra se relacionan en la tabla 1. La droga de dependencia inicial fue la heroína en 16 de los 17 enfermos; en el resto fue el alcohol. El 50% de ellos utilizó la vía intravenosa como forma inicial de uso y la edad de inicio de la droga principal se situó en 18,65 años (desviación estándar [DE], 4,18; rango, 12-28). A lo largo de la historia de drogadicción 16 pacientes habían consumido cocaína, 10 benzodiazepinas y 12 alcohol, al menos en grado de abuso.

En el momento del ingreso, además de la dependencia de metadona, 2 pacientes cumplían criterios de dependencia de alcohol; 1 de benzodiazepinas y alcohol, 1 de benzodiazepinas, cocaína y alcohol; 2 de benzodiazepinas y cocaína; 1 de otros opiáceos distintos de la metadona (heroína y dihidrocodeína). Además, 4 pacientes cumplían criterios para abuso de cocaína, tres de los cuales abusaban además de heroína. Tres pacientes recibían tratamiento con benzodiazepinas. Sólo 4 enfermos consumían como única droga la metadona.

Tabla 1. Características de la muestra

Edad (años)	34,0 (DE, 6,01)
Sexo	
Varón	70,6%
Mujer	29,4%
Estado civil	
Soltero	52,9%
Casado/en pareja	29,4%
Separado/divorciado	11,8%
Convivencia	
Solo	11,8%
Familia de origen	17,6%
Familia propia	52,9%
Otros	17,6%
Estudios	
Sin estudios	35,3%
Graduado escolar	35,3%
FP/BUP/COU	29,4%
Situación laboral	
En activo	11,8%
Desempleado	58,9%
Incapacidad laboral permanente	29,4%
Antecedentes	
Infección por VIH	47,1%
Infección por VHC	82,4%
Infección por VHB	52,9%
Historia familiar de dependencia	47,1%
Antecedentes penales	58,8%

VIH: virus de la inmunodeficiencia humana; VHB: virus de la hepatitis B; VHC: virus de la hepatitis C.

La dosis media de consumo de alcohol en el último mes de los 4 pacientes que dependían de él fue de 127,5 gr/d (DE, 49,91; rango, 80-180); de los siete pacientes que tomaban benzodiazepinas la dosis, expresada en su equivalencia en mg de diazepam, era 153,57 mg/día (DE 164,58; rango, 15-500); los 4 pacientes que dependían de cocaína consumían una dosis de aproximadamente un gramo, y el paciente dependiente de heroína asociaba idéntica cantidad de ésta a la metadona.

Desde el punto de vista psiquiátrico, dos pacientes tenían diagnóstico de trastornos del eje I distintos de los relacionados con el consumo: uno afectivo y otro psicótico.

La dosis media inicial de metadona al ingreso era de 56,89 mg/día (DE, 12,83; rango, 27-80) y llevaban una media de 22,76 meses en un programa de mantenimiento de metadona (DE, 17,02; rango, 1-72).

Todos los pacientes fueron asignados a un protocolo flexible de desintoxicación con buprenorfina. La dosis inicial de metadona fue reducida hasta 15 mg, a razón de 10-15 mg/día durante los primeros días y 5 mg/día desde los 25 mg. Posteriormente se sustituyó la metadona por una dosis flexible de buprenorfina entre 0,9 mg y 1,5 mg/día repartida en dos dosis i.m. a las 9:00 y 16:00 h. La dosis de buprenorfina fue reducida de forma progresiva a lo largo de los 5 días siguientes a razón de 0,15-0,3 mg/día.

Se evaluaron los síntomas de abstinencia, desde el día de inicio del tratamiento con buprenorfina hasta al menos los dos días posteriores a su suspensión, en dos momentos del día a las 9:00 y a las 15:00 h, antes de la dosis correspondiente de buprenorfina. Para ello se utilizó una escala de abstinencia de opiáceos que incluía una subescala con 8 síntomas objetivos (rino-rra, temblor, sudoración, bostezos, piloerección, vómitos, diarrea y lagrimeo) y otra con 8 subjetivos (deseos de consumo, ansiedad, inquietud, insomnio, dolor, anorexia, náusea y escalofríos), cada uno de ellos puntuados con una escala Linkert con rango de 1 a 4 (ausente a intenso).

Las normas de funcionamiento de la unidad se mantuvieron inalteradas¹⁷. Así cualquier medicación relacionada con la desintoxicación, distinta de la buprenorfina, se administró enmascarada y fue prescrita en función de los síntomas del paciente.

Se realizó estadística descriptiva y se estudió la relación entre la intensidad de los síntomas de abstinencia con variables cuantitativas mediante el coeficiente de correlación de Spearman y categóricas mediante la prueba de la χ^2 . Los datos fueron analizados con el paquete estadístico SPSS.

Resultados

Quince de los 17 enfermos finalizaron con éxito la desintoxicación. La duración media de la misma fue 12,29 días (DE, 2,97; rango, 7-20). Los dos pacientes que abandonaron el estudio, lo hicieron al segundo y tercer días de tratamiento con buprenorfina, uno de ellos puntuó como intenso en los ítems de ansiedad, deseos de consumo e inquietud el día del alta; el resto de ítems y todos los del otro enfermo fueron nada o leve.

Once pacientes recibieron una dosis inicial de 0,9 mg, 5 enfermos 1,2 mg y el resto 1.5. En tres pacientes hubo que prolongar el tratamiento con buprenorfina un sexto día y en un cuarto se mantuvo 0,15 mg durante 5 días más.

Las tablas 2 y 3 reflejan la peor evaluación diaria de las dos realizadas para los síntomas objetivos y subjetivos, respectivamente, durante ocho días (los cinco o seis en tratamiento con buprenorfina y los dos o tres posteriores). En un paciente se mantuvo durante diez días el tratamiento por la persistencia de síntomas de abstinencia. El control de los síntomas objetivos fue excelente, no apareciendo en ninguna evaluación signos intensos y siendo excepcionales los moderados. Peores resultados se obtuvieron en los subjetivos, sin embargo el porcentaje de pacientes que puntuaban nada-leve en cualquiera de los síntomas evaluados y en cualquier momento, se sitúa siempre por encima del 50% (9/17 en la evaluación de la ansiedad el primer día de tratamiento es el peor de los porcentajes).

No se encontraron relaciones estadísticamente significativas entre el grado de intensidad de los distintos síntomas y las variables estudiadas.

Además del tratamiento con buprenorfina durante la desintoxicación, 8 enfermos requirieron el uso de clonidina (dosis media: 0,28 mg/día; DE, 0,158; rango, 0,15-0,45), 14 con benzodiazepinas (media, 34,28 mg/d; DE, 27,73; rango, 15-120), 7 hipnóticos; 8 neurolépticos sedantes; 5 analgésicos; 1 propranolol y 4 vitaminoterapia.

Discusión

El análisis de los resultados debe tomarse con cautela dada la dificultad para compararlos con otros estudios, ya que la mayoría de ellos utilizan la buprenorfina para desintoxicar la adicción a heroína y, sólo los estudios de Janiri et al¹² y Banys et al¹¹, se refieren a la desintoxicación de personas en PMM. Estos últimos no explicitan algunos detalles de la forma de adminis-

Tabla 2. Síntomas objetivos de abstinencia

Síntomas objetivos/días	1.º	2.º	3.º	4.º	5.º	6.º	7.º	8.º
Rinorrea	Nada 13 Leve 3 Moderado 1	Nada 14 Leve 2	Nada 15 Leve 1	Nada 14 Leve 1	Nada 14 Leve 1	Nada 14 Leve 1	Nada 15 Leve	Nada 15 Leve
Temblor	Nada 12 Leve 4 Moderado 1	Nada 12 Leve 3	Nada 13 Leve 1 Moderado 2	Nada 13 Leve 1 Moderado 1	Nada 11 Leve 3 Moderado 1	Nada 12 Leve 1 Moderado 2	Nada 12 Leve 1 Moderado 2	Nada 12 Leve 2 Moderado 1
Sudoración	Nada 12 Leve 2 Moderado 3	Nada 11 Leve 5 Grave 1	Nada 13 Leve 3	Nada 13 Leve 2	Nada 13 Leve 2	Nada 15	Nada 14 Leve 1	Nada 13 Leve 1 Moderado 1
Bostezos	Nada 13 Leve 2 Moderado 2	Nada 13 Leve 3	Nada 15 Leve 1	Nada 13 Leve 1 Moderado 1	Nada 13 Leve 2	Nada 14 Leve 1	Nada 13 Leve 2	Nada 14 Leve 1
Piloerección	Nada 13 Leve 1 Moderado 3	Nada 13 Leve 1 Moderado 2	Nada 13 Leve 3	Nada 14 Leve 1	Nada 12 Leve 3	Nada 13 Leve 2	Nada 13 Leve 2	Nada 12 Leve 3
Vómitos	Nada 16 Moderado 1	Nada 14 Leve 2	Nada 14 Leve 2	Nada 14 Leve 1	Nada 14 Leve 1	Nada 14 Leve 1	Nada 14 Moderado 1	Nada 15
Diarrea	Nada 15 Leve 2	Nada 14 Leve 2	Nada 14 Leve 2	Nada 15	Nada 14 Moderado 1	Nada 14 Leve 1	Nada 14 Moderado 1	Nada 15
Lagrimo	Nada 13 Leve 3 Moderado 1	Nada 11 Leve 5	Nada 15 Leve 1	Nada 14 Leve 1	Nada 14 Leve 1	Nada 13 Leve 2	Nada 13 Leve 2	Nada 13 Leve 1 Moderado 1

tracción de la buprenorfina. Por otra parte, a la hora de valorar la eficacia de la desintoxicación con buprenorfina frente a la convencional, reduciendo progresivamente la dosis de metadona hasta su supresión y administrando clonidina y fármacos inespecíficos dependiendo de los síntomas, se compara con datos previos y no con controles del propio estudio.

Como se ha mencionado anteriormente, no existe un acuerdo en la dosis, la forma y el tiempo de reducción ni la vía de administración. Se decidió reducir la dosis de metadona hasta 15mg/día antes de la sustitución por buprenorfina, una dosis inferior a la alcanzada por Banyas et al¹¹ (35-50 mg/día) y ligeramente superior a la de Janiri et al¹² (10 mg/día), porque en nuestra experiencia previa, ése era el umbral a partir del cual aparecían síntomas de abstinencia difíciles de tratar a pesar del empleo de medicación. La determinación de utilizar la buprenorfina i.m., a diferencia de la mayoría de los autores, se debió a la facilidad para administrarla de forma enmascarada, de acuerdo a las normas de la unidad y, únicamente, planteó problemas en el caso de un paciente con fobia a las inyecciones que declinó entrar en el estudio. La mayoría precisó una dosis máxima similar a la empleada por Janiri et

al¹² el primer día (0,9 mg i.m.), pero muy inferior a las administradas por otros autores (hasta 17 mg/36 h vía oral [v.o.])³. La administración se realizó en un régimen parecido al utilizado por Umbrich et al⁶, de una o dos dosis diarias, habitualmente una a partir del tercer día. La pauta siempre fue decreciente, aunque no de forma preestablecida como en el caso de Cheskin et al³ y O'Connor et al⁵, sino de forma flexible en función de la tolerancia del paciente. Como en otros trabajos^{3,5,12}, en la mayoría de los pacientes la buprenorfina se había suprimido antes del quinto día y sólo en un caso fue necesario prolongar su administración hasta el décimo día, como estaba establecido en la pauta de Nigam et al⁴. La duración media total de la desintoxicación, 12,29 días, supone una reducción de casi el 40% de la duración media previa sin usar buprenorfina, aproximadamente 20 días. Esta duración es superior a la encontrada en los estudios mencionados, pero se explica porque la mayoría de esos estudios se realizaron en adictos a heroína y el único que se realizó con metadona contabilizaba la duración del tratamiento a partir del momento que ésta se sustituyó por buprenorfina y no el período previo de reducción de dosis.

Tabla 3. Síntomas subjetivos de abstinencia

Síntomas subjetivos/días	1.º	2.º	3.º	4.º	5.º	6.º	7.º	8.º
Consumiría	Nada 14 Grave 3	Nada 12 Leve 1 Grave 3	Nada 11 Leve 1 Moderado 2 Grave 2	Nada 13 Grave 2	Nada 14 Grave 1	Nada 11 Leve 1 Moderado 2	Nada 12 Leve 1 Moderado 1	Nada 14 Grave 1
Ansiedad	Nada 6 Leve 3 Moderado 6 Grave 2	Nada 5 Leve 7 Moderado 2 Grave 2	Nada 4 Leve 8 Moderado 3 Grave 1	Nada 7 Leve 3 Moderado 5	Nada 8 Leve 4 Moderado 2	Nada 7 Leve 7 Moderado 1	Nada 9 Leve 3 Moderado 2	Nada 11 Moderado 4
Inquietud	Nada 8 Leve 5 Moderado 2	Nada 5 Leve 6 Moderado 4 Grave 1	Nada 6 Leve 8 Moderado 1 Grave 1	Nada 9 Leve 4 Moderado 2	Nada 5 Leve 9 Moderado 1	Nada 7 Leve 7 Moderado 1	Nada 8 Leve 3 Moderado 3 Grave 1	Nada 10 Leve 2 Moderado 3
Insomnio/uso de hipnóticos	Nada 12 Moderado 2 Grave 3	Nada 10 Leve 2 Moderado 1 Grave 2	Nada 12 Leve 1 Moderado 2 Grave 1	Nada 7 Leve 2 Moderado 3 Grave 2	Nada 9 Leve 2 Moderado 3 Grave 1	Nada 9 Leve 2 Moderado 2 Grave 2	Nada 8 Leve 5 Moderado 1 Grave 1	Nada 10 Moderado 3 Grave 2
Dolor o calambres	Nada 10 Leve 4 Moderado 3	Nada 8 Leve 3 Moderado 4 Grave 1	Nada 10 Leve 2 Moderado 3	Nada 8 Leve 3 Moderado 3 Grave 1	Nada 7 Leve 4 Moderado 3 Grave 1	Nada 8 Leve 4 Moderado 3	Nada 6 Leve 7 Moderado 2	Nada 9 Leve 4 Moderado 2
Anorexia	Nada 9 Leve 2 Moderado 4 Grave 2	Nada 9 Leve 3 Moderado 2 Grave 2	Nada 8 Leve 5 Moderado 2 Grave 1	Nada 11 Leve 4	Nada 11 Leve 3 Moderado 1	Nada 12 Leve 3	Nada 11 Leve 3 Moderado 1	Nada 13 Leve 1
Náusea	Nada 14 Leve 2	Nada 14 Leve 1 Moderado 1	Nada 12 Leve 2 Moderado 1	Nada 13 Leve 1 Moderado 1	Nada 14 Leve 1	Nada 13 Leve 1 Moderado 1	Nada 12 Moderado 3	Nada 13 Moderado 1 Grave 1
Escalofríos	Nada 9 Leve 3 Moderado 4 Grave 1	Nada 10 Leve 1 Moderado 4	Nada 11 Leve 3 Moderado 2	Nada 10 Leve 2 Moderado 2 Grave 1	Nada 11 Leve 3 Moderado 1	Nada 10 Leve 3 Moderado 1	Nada 11 Leve 2 Moderado 2	Nada 9 Leve 4 Moderado 1 Grave 1

En cuanto a la intensidad de los síntomas, los hallazgos del presente trabajo coinciden con los de estudios previos que demuestran que los síntomas subjetivos de abstinencia a opiáceos siempre son más intensos que los objetivos, independientemente de las escalas que se utilicen para medirlos¹⁸. Pese a ello, resulta llamativo que en ningún momento de la desintoxicación se considerara intenso alguno de los 8 síntomas objetivos de abstinencia, salvo el temblor en un paciente el segundo día. También lo es que más del 50% de los pacientes consideraran, globalmente, sus síntomas de abstinencia inapreciables o leves a lo largo de toda la desintoxicación y que el deseo de consumo fuera catalogado como moderado-intenso sólo por el 23,5% al tercer día. Antes y después, ese porcentaje siempre se mantuvo por debajo del 12%. El síntoma valorado como intenso de forma más persistente fue la ansiedad, que alcanzó la valoración de moderada-intenso en el 47% de los pacientes el primer día. Le si-

gue la anorexia, que fue considerada moderada-intensa en el 35% de los pacientes el primer día. Estos resultados son similares a los obtenidos por otros autores^{3,4,6,9}, incluyendo el realizado por Janiri et al¹² en personas en PMM, en el sentido que la buprenorfina parece reducir el síndrome de abstinencia en la desintoxicación de opiáceos, incluida la metadona. Sin embargo, en el caso de la desintoxicación de personas en mantenimiento con metadona, parece necesario reducir la dosis de ésta antes de su sustitución por buprenorfina para que sea eficaz la supresión de los síntomas. No parece que la supresión de la dosis de mantenimiento de metadona y sustitución directa por buprenorfina controle igualmente bien los síntomas de abstinencia. En el estudio de Banyts et al¹¹, se sustituirían directamente dosis de mantenimiento de metadona (35-60 mg/día) por buprenorfina (0,3-1,8 mg/día); ninguno de los 15 participantes consiguió finalizar el estudio y todos volvieron a la dosis previa de metadona.

La terminación de la desintoxicación de más del 88% de los drogodependientes, implica una tasa de retención alta, incluso superior a la comunicada por otros autores (65-83%), y una reducción de los fracasos terapéuticos observados hasta entonces. Sólo dos de los 17 pacientes abandonaron el estudio. Uno presentaba intensos síntomas de abstinencia en el momento del alta (ansiedad, deseos intensos de consumo e inquietud) y el otro puntuó nada o leve tanto en síntomas subjetivos como objetivos. Este último podría corresponder a lo que Hall¹⁵ denominó fobia a la abstinencia de opiáceos.

No se registraron efectos adversos por el uso de buprenorfina, lo que claramente supone un avance respecto a la frecuente hipotensión, mareo y boca seca secundaria al uso de clonidina.

Finalmente, mencionar que se redujo considerablemente el uso de medicaciones concomitantes. Las más utilizadas fueron los fármacos ansiolíticos e hipnóticos, pero debe tenerse en cuenta que de los 17 pacien-

tes, seis cumplían criterios de dependencia de benzodiazepinas y/o alcohol, por lo que en este 35% el uso de benzodiazepinas estaba destinado al tratamiento de su abstinencia. Se utilizó clonidina en el 47% de los pacientes, pero se hizo de forma puntual y a dosis muy bajas (0,28mg/día).

Conclusión

La buprenorfina parece eficaz en la desintoxicación de personas en programas de mantenimiento con metadona, cuando la dosis de metadona se reduce hasta 15 mg/día. El régimen de dosis flexibles de buprenorfina, de 0,9-1,5 mg/día, en una o dos dosis y la bajada gradual en función de los síntomas de abstinencia, parecen suficientes para controlar el síndrome de abstinencia a metadona, reducir el uso simultáneo de otras medicaciones y evitar efectos secundarios. La administración por vía i.m. fue bien tolerada.

Bibliografía

1. Nath RP, Upton RA, Everhart ET, Cheung P, Joens RT, Mendelson JE. Buprenorphine pharmacokinetics: relative bioavailability of sublingual tablet and liquid formulations. *J Clin Pharmacol* 1999;39:619-23.
2. Gowing L, Ali R, White J. Buprenorphine for the management of opioid withdrawal (Cochrane Review). *The Cochrane Library*, Issue 3, 2000. Oxford: Update Software.
3. Cheskin LJ, Fudala PJ, Johnson RE. A controlled comparison of buprenorphine and clonidine for acute detoxification from opioids. *Drug Alcohol Depend* 1994;36:115-21.
4. Nigam AK, Ray R, Tripathi BM. Buprenorphine in opiate withdrawal: a comparison with clonidine. *J Subst Abuse Treat* 1993;10:391-4.
5. O'Connor PG, Carroll KM, Shi JM, Schottenfeld RS, Kosten TR, Rounsaville BJ. Three methods of opioid detoxification in primary care setting. A randomized trial. *Ann Intern Med* 1997;127:526-30.
6. Umbricht A, Montoya ID, Hoover DR, Demuth KL, Chiang CT, Preston KL. Naltrexone shortened opioid detoxification with buprenorphine. *Drug Alcohol Depend* 1999;56:181-90.
7. Diamant K, Fischer G, Schneider C, Lenzinger E, Pezawas L, Schindler S, et al. Outpatient opiate detoxification treatment with buprenorphine. *Eur Addict Res* 1998;4:198-202.
8. Kosten TR, Kleber HD. Buprenorphine detoxification from opioid dependence: a pilot study. *Life Sciences* 1988;42:635-41.
9. Liu ZM, Cai ZJ, Wang XP, Ge Y, Li CM. Rapid detoxification of heroin dependence by buprenorphine. *Acta Pharmacol Sin* 1997;18:112-4.
10. Vignau J. Preliminary assessment of a 10-day rapid detoxification programme using high dosage buprenorphine. *Eur Addict Res* 1998;4(Suppl 1):29-31.
11. Banys P, Clark HW, Tusel DJ, Sees K, Stewart P, Mongan L, et al. An open trial of low dose buprenorphine in treating methadone withdrawal. *J Subst Abuse Treat* 1994;11:9-15.
12. Janiri L, Mannelli P, Persico A, Serretti A, Tempesta E. Opiate detoxification of methadone maintenance patients using lefetamine, clonidine and buprenorphine. *Drug Alcohol Depend* 1994;36:139-45.
13. Mattick RP, Hall W. Are detoxification programmes effective? *Lancet* 1996;347:97-1000.
14. Kolb L, Himmelsbach CK. Clinical studies of drug addiction. III. A critical review of withdrawal treatments with method of evaluating abstinence syndromes. *Am J Psychiatry* 1988;94:759-99.
15. Hall SM. The abstinence phobias: links between substance abuse and anxiety. *Int J Addict* 1984;19:613-31.
16. Kaplan HI, Sadock BJ. *Pocket Handbook of Psychiatric Drug Treatment*. Baltimore: Williams and Wilkins, 1993.
17. González Rodríguez A, García Cabeza I. Variación del perfil de consumo de sustancias en la unidad de desintoxicación del Hospital Psiquiátrico de Madrid: 1994-1999. *Revista de la Asociación Española de Neuropsiquiatría* 2002;81:87-98.
18. Fundala Pj, Jaffe JH, Dax EM, Jonson RE. Use of buprenorphine in the treatment of opioid addiction. II. Physiologic and behavioural effects of daily and alternate-day administration and abrupt withdrawal. *Clin Pharmacol Ther* 1990;47:525-34.