

ORIGINALES

Cambios cardiovasculares y neuropsicológicos durante la desintoxicación de heroinómanos a base de clonidina

J. Camí, S. de Torres, A. Solé, D. Guerra, H. Rodríguez y B. Ugena

*Servicio de Farmacología Clínica. Hospital General de Ntra. Sra. del Mar.
Universidad Autónoma. Barcelona*

Cambios cardiovasculares y neuropsicológicos durante la desintoxicación de heroínómanos a base de clonidina

J. Camí, S. de Torres, A. Solé, D. Guerra, H. Rodríguez y B. Ugena

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital General de Ntra. Sra. del Mar. Universidad Autónoma. Barcelona

Se presenta la experiencia recogida en un estudio abierto con 15 heroínómanos que iniciaron y finalizaron la desintoxicación intrahospitalaria mediante clonidina, de forma estrictamente comparable. Los toxicómanos al ingreso presentaban un estado hipotensivo que no se potenció por la administración de clonidina, exceptuando un claro descenso de la frecuencia cardiaca durante los tres primeros días de desintoxicación. Conforme avanzaba la desintoxicación y se reducía la dosis diaria de clonidina, las constantes cardiovasculares volvían a la normalidad. Tras la supresión de clonidina la frecuencia cardiaca se siguió incrementando a pesar de que los pacientes no manifestaron signo alguno de abstinencia (prueba de la naloxona). Mientras que han sido suficientes nueve días de desintoxicación para demostrar cambios significativos en la memoria, fluidez verbal y atención, no se han observado cambios suficientes en el grado de ansiedad. Se discute el que a una ansiedad situacional se sume una somatización debida a los cambios cardiovasculares. Finalmente se considera la conveniencia de reservar la clonidina para su utilización exclusiva en medio hospitalario.

Cardiovascular and neuropsychological changes during detoxification of heroin addicts with clonidine

The results from an open study of 15 heroin addicts in whom intrahospital detoxification with clonidine was thoroughly carried out are reported. On admission, addicts showed arterial hypotension, which was not enhanced by clonidine; only a clear reduction in heart rate was seen during the first 3 days of detoxification. As detoxification proceeded and daily clonidine dosage was reduced cardiovascular parameters returned to normal. After clonidine discontinuation, heart rate still rose in spite of the absence of any sign of withdrawal syndrome (naloxone test). Whereas 9 days of detoxification have been sufficient to show significant change in memory, verbal fluency and attention, enough significant change in the degree of anxiety has not been observed. The possibility that somatization due to cardiovascular changes is added to situational anxiety is discussed. Finally, the need to use clonidine exclusively within the hospital is suggested.

Med Clin (Barc) 1984; 82: 429-432

Correspondencia: Dr. J. Camí. Servicio de Farmacología Clínica. Hospital General de Ntra. Sra. del Mar. Paseo Marítimo, s/n. Barcelona-3

Manuscrito aceptado el 22-7-1983.

La desintoxicación farmacológica tiene como objetivo fundamental el tratamiento de la dependencia física, uno de los principales componentes de la toxicomanía por heroína. La desintoxicación farmacológica es sólo una parte del tratamiento global de esta toxicomanía; en este sentido, la desintoxicación se considera como una parte secundaria del tratamiento aunque imprescindible para poder abordar posteriormente el tratamiento de la dependencia psicológica, que puede durar meses y años, y cuya persistencia es la causa de la mayoría de recaídas. Ya desde los años treinta, un grupo de investigadores norteamericanos encabezados por Kolb y Himmelsbach¹ desarrollaron diversos sistemas de evaluación del grado de abstinencia, analizaron su evolución, establecieron el principio de la dependencia cruzada y demostraron que sólo los opioides y sustancias relacionadas eran buenos sustitutos de la heroína para contrarrestar las manifestaciones de la privación. Hacia los años sesenta, Martin y Jasinski² demostraron, primero en el animal de experimentación y luego en estudios clínicos, la existencia de dos etapas en el síndrome de abstinencia: una abstinencia aguda inicial, que para el caso de la heroína dura unas dos semanas y tiene su máximo de trastornos físicos y psicológicos de tipo rebote entre las 24-48 horas posteriores a la última autoadministración, y una abstinencia prolongada o tardía con una duración de, por lo menos, unas 26 semanas. Así, el tratamiento de desintoxicación se dirige a paliar fundamentalmente las manifestaciones de la abstinencia aguda, a base de la sustitución de la heroína por un opioide análogo por vía oral (generalmente metadona), subsecuente estabilización del paciente con el mencionado sustituto y posterior reducción gradual de la dosis hasta el punto en que puede abandonarse la medicación oral sin que el enfermo presente graves alteraciones de abstinencia, por ejemplo, sin que desarrolle alteraciones tras la administración de naloxona, antagonista específico.

TABLA 1
Diseño de la pauta de desintoxicación

Peso del paciente (kg)	Consumo de heroína (g/día)	Dosis total diaria de clonidina (mg)									
		Día 1	Día 2	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6	Día 7	Día 8	Día 9	Día 10
≤ 55	≤ 1/4	0,60	0,90	0,90	0,75	0,60	0,45	0,30	0,15	—	—
≤ 55	> 1/4 < 1	0,75	1,05	0,90	0,75	0,60	0,45	0,30	0,15	—	—
≤ 55	≥ 1	0,90	1,20	1,05	0,90	0,75	0,60	0,45	0,30	0,15	—
> 55	≤ 1/4	0,75	1,05	0,90	0,75	0,60	0,45	0,30	0,15	—	—
> 55	> 1/4 < 1	0,90	1,20	1,05	0,90	0,75	0,60	0,45	0,30	0,15	—
> 55	≥ 1	0,90	1,30	1,20	1,05	0,90	0,75	0,60	0,45	0,30	0,15

TABLA 2
Cambios neuropsicológicos

Prueba psicométrica	Parámetro	Valor control (percentiles)	Valor promedio preingreso (percentiles)	Valor promedio posdesintoxicación (percentiles)
MAI	Memoria inmediata	29,75	25,91	38,26
	Memoria de fijación	33,65	24,45	42,30
	Memoria de evocación	5,3 *	5,0 *	5,47*
PMA-F Toulouse-Pieron	Fluidez verbal	56,48	19,95	34,87
	Atención	87,01	29,75	50,53

* Puntos.

Estudios más recientes en el animal de experimentación han sentado las bases de la existencia de una conexión fisiológica en el *locus coeruleus* del sistema nervioso central entre la neurotransmisión endorfinérgica y la noradrenérgica, de tal forma que los signos observados en la abstinencia a opioides serían en gran medida la expresión de una hiperactividad noradrenérgica, resultado a su vez de una paralela alteración de los sistemas endorfinérgicos³. Basados en esta hipótesis, Gold y Pottash⁴ han demostrado recientemente la utilidad clínica de la clonidina (antihipertensivo que actúa como agonista alfa₂ presináptico), como sustituto eficaz y alternativo en el tratamiento de la desintoxicación, y han establecido inicialmente las pautas de su utilización. En diversos ensayos clínicos⁵ se ha demostrado que la clonidina no sólo puede revertir de forma efectiva la abstinencia que presentan los pacientes dependientes crónicos de dosis elevadas de metadona (casos de hasta 100 mg diarios) sino que también es útil para efectuar en estos enfermos una rápida desintoxicación (8-15 días). De todas formas no se dispone de mucha experiencia sobre la eficacia de la clonidina en heroínómanos ya que la mayoría de estudios clínicos se han efectuado en pacientes procedentes de programas de mantenimiento con metadona; por este motivo interesa conocer la evolución del rendimiento neuropsicológico durante la desintoxicación de heroínómanos a base de clonidina. Por otra parte, es conocido que los pacientes toxicómanos cumplen criterios de hipotensión durante la adicción, que se debe a los efectos crónicos de la heroína. En este sentido es necesario establecer la seguridad de la administración de un fármaco antihipertensivo como la clonidina en el

tratamiento de desintoxicación, especialmente en lo relativo a las alteraciones cardiovasculares.

Material y método

Esta investigación ha tenido lugar en la Unidad de Toxicomanías dependiente del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital General de Ntra. Sra. del Mar y se ha realizado en aquellos pacientes que, de forma voluntaria, han ingresado para desintoxicación en régimen de internamiento. La Unidad de Toxicomanías utiliza indistintamente metadona o clonidina para la desintoxicación farmacológica; en este sentido, durante 1982 se han realizado 89 tratamientos de estas características. En el presente trabajo se recoge la experiencia recogida en un estudio abierto con 15 pacientes que iniciaron y finalizaron la desintoxicación mediante clonidina, de forma estrictamente comparable.

Criterios de exclusión y medicación concomitante. Los criterios de exclusión para el uso de clonidina fueron la presencia de toxicomanía mixta con alcohol, reacción de ortostatismo al ingreso y/o antecedentes de alteraciones cardiovasculares paralelas a la propia toxicomanía (por ejemplo, endocarditis bacteriana y miocardiopatía). La única medicación concomitante que se administró durante la desintoxicación fueron hipnóticos (flunitrazepam) según demanda del paciente antes de dormir y neurolepticos (levomepromazina) según prescripción facultativa, todo ello siempre por vía oral.

Registro de los efectos indeseables y evaluación de la abstinencia. Con el fin de evaluar la eficacia de la clonidina como sustituto de la heroína así como recoger los efectos indeseables atribuibles a la medicación, diariamente y durante todo el curso de la desintoxicación el equipo de enfermería de la unidad rellenó una hoja individual estructurada en donde se recogieron los datos relativos a estos aspectos. Al finalizar la estancia y con el fin de confirmar el tratamiento de la dependencia física, se administró a cada paciente una dosis única de 0,4 mg de naloxona por vía subcutánea y a los 30 minutos se procedió al eventual registro de los trastornos de abstinencia.

Evaluación de la ansiedad y de los cambios neuropsicológicos. Para la evaluación de la ansiedad se utilizó el cuestionario de autoadministración MAS de Taylor⁶ que, si bien no evalúa con fidelidad la ansiedad de estado, es un buen instrumento para la medida de los cambios en la ansiedad de rasgo. Se utilizó el cuestionario MAS adaptado al castellano por el Departamento de Psicología Médica de la Universidad Autónoma de Barcelona y partiendo de un baremo de

17,34 ± 6,08 puntos a partir de una muestra control comparativa realizada por nuestro servicio. Las funciones cognitivas investigadas fueron la memoria, la fluidez verbal y la capacidad de concentración y atención. Para la memoria se utilizó el cuestionario MAI de Cordero Pando⁷ y cuyos baremos de control se establecen en 29,7 ± 23,6 percentiles para la memoria inmediata, en 33,6 ± 26,4 percentiles para la memoria de fijación y en 5,3 ± 0,71 puntos para la memoria de evocación. La fluidez verbal se evaluó a través del cuestionario PMA-F⁸ adaptado por TEA (SA) en 1979 y cuyo baremo obtenido en nuestro control fue de 56,48 ± 27,99 percentiles. La atención y capacidad de concentración se evaluó a través del cuestionario Toulouse-Pieron⁹ adaptado por M. Yela de TEA (SA) en 1978; para esta prueba, el baremo obtenido en nuestra muestra control fue de 87,1 ± 20,22 percentiles. En todos los casos estas pruebas se practicaron 24 o 48 horas antes del ingreso a la Unidad de Toxicomanías (preingreso) y tras la finalización de la pauta farmacológica de desintoxicación (posdesintoxicación).

Pauta de desintoxicación y cambios cardiovasculares. La pauta de desintoxicación se diseñó partiendo de una estancia media de los pacientes de unos 12 días. Según la historia toxicológica y el peso del paciente se estableció la pauta tipo (tabla 1), que comporta la reducción gradual de la dosificación durante un período aproximado de unos nueve días. En la tabla 1 debe tenerse presente, por una parte, que la dosis total diaria de clonidina que se especifica se repartió en tres tomas (9, 16 y 23 horas) y, por otra, que el primer día de la desintoxicación, día de ingreso, la administración de la medicación se inició al mediodía. En cuanto al registro de los cambios cardiovasculares, las constantes de presión arterial sistólica y diastólica y la frecuencia cardiaca se midieron siempre en posición supina y una hora después de la administración de clonidina. Los valores control de referencia son el resultado promedio de practicar tres evaluaciones durante el preingreso en tres días distintos.

Resultados

Curso de la desintoxicación. Todos los pacientes estudiados completaron la desintoxicación sin problemas sustanciales de abstinencia (puntuación inferior al 40 % en nuestra escala) aunque la mayoría (13/15, 86 %) presentaron efectos indeseables tipo postración, abatimiento y sedación, especialmente durante los tres primeros días de ingreso; la totalidad de los pacientes desarrollaron sequedad de boca. En cuanto a la medicación concomitante, la demanda de hipnóticos fue irregular y no evaluable; el 33,3 % (5/15) fueron tratados con levomepromazina oral, lo cual produjo mayores efectos sedantes aunque no ocasionó diferencias en lo relativo a los cambios cardiovasculares con respecto al resto del grupo estudiado. Tras finalizar la pauta de desintoxicación, la prueba con naloxona fue negativa en todos los casos.

TABLA 3

Cambios cardiovasculares durante la desintoxicación (valores reales promedio de 15 pacientes)

Día de la desintoxicación	Dosis promedio diaria de clonidina en (mg)*	Mañana		Noche	
		Presión arterial sistólica/diastólica (mmHg, $\bar{X} \pm ES$)	Frecuencia cardiaca (lat/min, $\bar{X} \pm ES$)	Presión arterial sistólica/diastólica (mmHg, $\bar{X} \pm ES$)	Frecuencia cardiaca (lat/min, $\bar{X} \pm ES$)
Control** preingreso	—	107,66 \pm 3,37/60,33 \pm 2,69	74 \pm 3,28	—	—
1	0,68 \pm 0,020	—	—	99,33 \pm 2,92/59,33 \pm 2,66	70,57 \pm 3,66
2	0,89 \pm 0,022	91,33 \pm 2,20/52,66 \pm 2,06	59,73 \pm 2,36	95,66 \pm 2,62/55,66 \pm 1,61	61,86 \pm 2,92
3	0,79 \pm 0,037	97,00 \pm 3,30/50,66 \pm 2,48	64,60 \pm 3,28	100,66 \pm 3,41/51,33 \pm 2,36	63,46 \pm 4,46
4	0,71 \pm 0,049	91,35 \pm 3,03/56,66 \pm 2,32	66,27 \pm 2,87	100,00 \pm 2,63/60,66 \pm 1,18	66,00 \pm 3,49
5	0,56 \pm 0,042	96,00 \pm 2,45/56,66 \pm 1,26	72,53 \pm 3,48	102,33 \pm 3,30/60,66 \pm 2,06	67,46 \pm 2,84
6	0,48 \pm 0,028	94,00 \pm 2,59/53,66 \pm 1,98	70,93 \pm 2,19	104,66 \pm 2,46/56,66 \pm 2,10	72,66 \pm 2,96
7	0,40 \pm 0,029	103,66 \pm 3,43/51,33 \pm 2,74	77,86 \pm 3,21	107,30 \pm 3,12/55,33 \pm 2,15	74,00 \pm 3,57
8	0,32 \pm 0,016	103,00 \pm 3,10/56,66 \pm 2,70	77,60 \pm 3,97	101,66 \pm 2,34/59,33 \pm 1,82	74,53 \pm 3,00
9	0,18 \pm 0,018	106,66 \pm 4,13/57,33 \pm 1,82	80,66 \pm 2,42	102,33 \pm 3,48/59,33 \pm 2,28	80,53 \pm 3,62
10	0,150	103,93 \pm 2,63/52,86 \pm 2,20	81,14 \pm 3,60	107,00 \pm 2,66/60,00 \pm 2,18	84,80 \pm 4,33
11	—	114,66 \pm 3,10/60,00 \pm 1,69	88,13 \pm 3,46	112,33 \pm 4,30/60,66 \pm 3,71	83,73 \pm 3,86
12	—	115,21 \pm 2,55/66,43 \pm 2,25	95,69 \pm 3,96	111,66 \pm 4,10/65,83 \pm 2,87	93,45 \pm 5,03

* Dosis total de clonidina repartida en tres tomas; el día de ingreso se inició la medicación por la tarde.

** Los valores de preingreso relativos a las constantes cardiovasculares son resultados promedio tras practicar tres evaluaciones en tres días distintos.

TABLA 4

Cambios cardiovasculares en porcentajes según los valores iniciales

Día de la desintoxicación	Incremento de la presión arterial (porcentaje, $\bar{X} \pm ES$)		Incremento de la frecuencia cardiaca (porcentaje, $\bar{X} \pm ES$)	
	Mañana	Noche	Mañana	Noche
1	—	-6,89 \pm 3,28 0,086 \pm 5,03	—	-7,08 \pm 3,68
2	-14,13 \pm 3,11**** -10,71 \pm 4,65*	-9,96 \pm 3,73** -5,19 \pm 4,99	-18,21 \pm 3,38****	-15,55 \pm 3,22****
3	-8,60 \pm 4,46 -13,11 \pm 6,50 -13,55 \pm 4,39***	-4,95 \pm 4,68 -11,21 \pm 6,96 -5,80 \pm 3,80	-11,51 \pm 4,69*	-13,61 \pm 5,41*
4	-2,95 \pm 6,48 -9,88 \pm 3,09***	3,27 \pm 4,89 -3,99 \pm 3,74	-8,70 \pm 4,94	-8,95 \pm 5,59
5	-3,10 \pm 5,52 -12,09 \pm 2,43****	3,33 \pm 6,40 -1,54 \pm 3,70	-0,05 \pm 5,58	-7,55 \pm 3,99
6	-9,65 \pm 3,84* -3,00 \pm 3,38	-3,78 \pm 5,13 0,95 \pm 4,10	-2,69 \pm 3,00	-0,30 \pm 4,31
7	-14,04 \pm 4,10*** -2,86 \pm 4,47	-10,21 \pm 3,97* -3,61 \pm 4,26	6,51 \pm 4,00	-0,36 \pm 4,73
8	-2,06 \pm 7,84 0,18 \pm 4,64	0,48 \pm 4,50 4,41 \pm 3,20	6,15 \pm 5,16	1,88 \pm 3,56
9	-3,22 \pm 3,80 -2,09 \pm 2,80	-2,77 \pm 5,78 0,95 \pm 4,33	10,89 \pm 4,19*	10,66 \pm 5,44
10	-10,24 \pm 5,12 7,98 \pm 4,32	1,50 \pm 4,93 5,64 \pm 4,86	10,95 \pm 5,95	16,19 \pm 5,88**
11	1,94 \pm 5,00 7,54 \pm 4,76	2,25 \pm 6,45 1,93 \pm 5,79	21,07 \pm 5,29***	14,84 \pm 5,84*
12	11,53 \pm 5,74	10,75 \pm 7,74	30,53 \pm 5,99****	23,62 \pm 6,85***

*p < 0,05 **p < 0,02; ***p < 0,01; ****p < 0,001

Ansiedad y cambios neuropsicológicos. En líneas generales se observó una recuperación sustancial de la memoria inmediata ($p < 0,001$), una mejora de la fluidez verbal ($p < 0,001$), así como un incremento en la capacidad de atención y concentración ($p < 0,001$) (tabla 2). En cambio destacó la inexistencia de cambios estadísticamente significativos del parámetro ansiedad medido a través del cuestionario MAS entre el preingreso y la posdesintoxicación.

Cambios cardiovasculares. En la tabla 3 se describen los cambios en la presión arterial y la frecuencia cardiaca observados diariamente por la mañana y por la noche durante la desintoxicación; obsérvese que durante el preingreso los toxicómanos presentaron unas cifras tensionales

que cumplían criterios de hipotensión: sistólica 107,66 \pm 3,37 y diastólica 60,33 \pm 2,69. En la tabla 4 se registran los mismos cambios pero expresados en porcentajes de variación según las cifras de preingreso. Aplicando la prueba de la t apareada en estas variaciones se observa como al inicio de la desintoxicación se produjeron descensos de la presión arterial sistólica sólo de forma significativa en las medidas de la mañana y durante los primeros días, para luego invertirse al final de la desintoxicación; a pesar de que se observa el mismo perfil en el registro nocturno de la presión arterial, la importancia estadística de estos cambios no es relevante, como sucede con los registros de la mañana. No obstante, cuando se analizan los cambios en la frecuencia

cardiaca, se aprecia que, tanto por la mañana como por la noche, aparece una bradicardia muy notable durante los tres primeros días de la desintoxicación, frecuencia cardiaca que se va acercando a las cifras iniciales conforme disminuye la pauta de clonidina, para luego incrementarse notablemente y de forma significativa a partir del décimo día, cuando ya se ha abandonado totalmente la medicación. En la figura 1 se reflejan estos cambios de forma gráfica.

Discusión

De acuerdo con la información obtenida, la desintoxicación intrahospitalaria a base de clonidina se completó en todos los casos de forma satisfactoria. El principal inconveniente o característica del uso de clonidina en la desintoxicación fue la postración, abatimiento y sedación que presentaron la mayoría de pacientes durante los tres primeros días de ingreso, así como el estado hipotensivo aparente. Ello diferencia claramente la clonidina de la metadona en el tratamiento de desintoxicación. Otros efectos indeseables tipo sequedad de boca ni desaparecieron, por tolerancia, durante el corto espacio de tiempo en que se utilizó la clonidina, ni tampoco ocasionaron malestar sustancial a los enfermos. Debe también reseñarse que no se observaron complicaciones hipotensivas en el 33,3 % de los pacientes que fueron tratados concomitantemente con levomepromazina oral. Los toxicómanos, bajo los efectos de la heroína, se presentan para la desintoxicación con unas cifras tensionales bajas con respecto a la normalidad. La supresión de la heroína sin la aplicación de ningún tipo de tratamiento daría lugar a la aparición del síndrome de abstinencia que se caracteriza por la presentación de efectos rebote, entre los que destaca el aumento de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca, fenómenos atribuibles a las manifes-

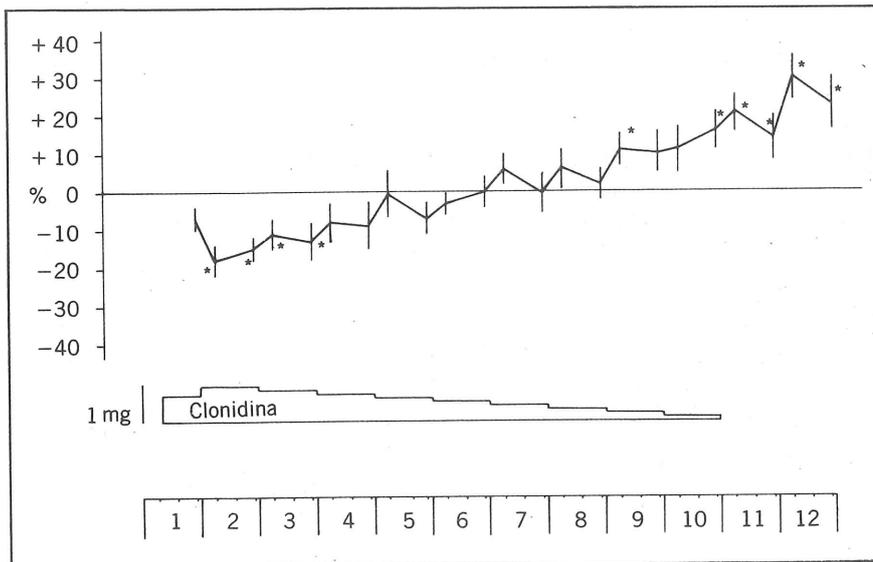


Fig. 1. Cambios de la frecuencia cardiaca, expresados en porcentaje de variación $\bar{X} \pm ES$ según cifras control (ordenadas), durante doce días de desintoxicación a base de clonidina (abscisas).

taciones de hiperactividad noradrenérgica. La administración de clonidina contrarresta esta eventual hiperactividad sin que necesariamente ocasione graves problemas hipotensivos, excepto la disminución del 15 % de la frecuencia cardiaca durante los tres primeros días de la desintoxicación. A lo largo de la desintoxicación, y mientras se procede a la gradual reducción de la dosis diaria de clonidina, los valores tensionales y del pulso tienen tendencia a aproximarse a las cifras de normalidad. Tras la supresión de la clonidina y al cabo de 48 horas la frecuencia cardiaca siguió aumentando a pesar de que los pacientes no manifestaron signo alguno de abstinencia; es posible que en este corto espacio de tiempo, el organismo del toxicómano no haya podido adaptarse completamente y ello sea el reflejo de una hiperactividad noradrenérgica residual. En ningún caso el fenómeno es atribuible a un efecto rebote de la cloni-

dina ya que no ha habido tiempo suficiente para una eventual adaptación. Mientras los nueve días de desintoxicación son suficientes para demostrar cambios significativos en la memoria, fluidez verbal y capacidad de atención y concentración, en cambio, no se observan diferencias en el parámetro ansiedad. Cabe considerar que ante la ansiedad situacional previa a la salida se suma una aparente taquicardia posdesintoxicación como factor contribuyente de somatización, todo ello en pacientes acostumbrados durante meses y años a un estado hipotensivo. Por este motivo hemos iniciado un nuevo estudio con el fin de establecer si estas modificaciones también prevalecen tras la desintoxicación a base de metadona. Basados en el registro de los trastornos de abstinencia, la clonidina es una alternativa a la metadona útil y eficaz en el tratamiento intrahospitalario de desintoxicación. Siempre que se tengan bien

presentes los criterios de exclusión que se han utilizado en este estudio, la clonidina puede ser también útil para el tratamiento de la abstinencia de aquellos heroínómanos que ingresan en un hospital general por complicaciones orgánicas asociadas. Pero de acuerdo con los cambios cardiovasculares que se han observado, consideramos que el manejo de esta sustancia requiere la supervisión constante de la presión arterial y de la frecuencia cardiaca, por lo que no recomendamos su utilización para la desintoxicación ambulatoria. En nuestra opinión creemos conveniente reservar la clonidina para su utilización exclusiva por personal experimentado y sólo en condiciones que permitan su estricta vigilancia, como es el medio hospitalario.

Agradecimiento

Los autores agradecen la colaboración de T. Amell, I. Collet, A. Gordi, R. Mata e I. Tort, enfermeras de la Unidad de Desintoxicación, sin la ayuda de las cuales el presente trabajo no hubiera sido posible.

BIBLIOGRAFIA

1. Kolb MR, Himmelsbach CK. Clinical studies of drug addiction. III. A critical review of the withdrawal treatments with method of evaluating abstinence syndromes. *Am J Psychiatry* 1938; 94: 759-797.
2. Martin WR, Jasinski DR. Physiological parameters of morphine dependence in man-tolerance, early abstinence, protracted abstinence. *J Psychiatry Res* 1969; 7: 9-17.
3. Aghajanian GK. Tolerance of *locus coeruleus* neurons to morphine and suppression of withdrawal response by clonidine. *Nature* 1978; 276: 186-188.
4. Gold MS, Pottash AC. The neurobiological implications of clonidine HCl. *Ann NY Acad Sci* 1981; 362: 191-202.
5. Lal H, Fielding S. *Psychopharmacology of clonidine*. Nueva York: Alan R. Liss Inc., 1981.
6. Taylor J. A personality scale of manifest anxiety (MAS) *J Abnorm Psychol* 1953; 48: 285-290.
7. Cordero Pando A. *Test de memoria auditiva inmediata*. Madrid: TEA SA, 1978.
8. Thurstone LL. *Test de aptitudes mentales primarias*. Madrid: TEA SA, 1979.
9. Tolousse E, Pieron H. *Prueba perceptiva y de atención*. Madrid: TEA SA, 1978.