

## Factores neurobiológicos y conductuales que influyen en el proceso de recaída de los pacientes heroínómanos correctamente desintoxicados

Miguel Casas  
*Universidad de Santiago de Compostela*

*Las frecuentes recaídas que sufren los pacientes heroínómanos correctamente desintoxicados pueden ser atribuidas a factores causales externos al individuo, tales como conflictiva familiar, dificultades laborales, medio ambiente degradado y hostil, etc., o bien, a factores endógenos de entre los que cabe destacar la existencia de una enfermedad por disfunción del sistema opioide, la aparición de síndromes de abstinencia retardados y/o condicionados y la presencia de trastornos psíquicos concomitantes.*

*Palabras clave: Trastorno por dependencia de opiáceos, procesos de recaída, disfunción del sistema opioide, síndrome de abstinencia tardío, síndrome de abstinencia condicionado, trastornos psíquicos concomitantes.*

*The relapse in toxic habits that usual show detoxified heroin patients can be due to external factors, as for example, familial problems, troubles at work, hostile environment, etc., or to endogenous factors as an opioid system dysfunction illness, protracted and conditioned withdrawal syndromes and psychopathology.*

*Key words: Drug Dependence, Relapse, Opioid System Dysfunction, Protracted Withdrawal Syndrome, Conditioned Withdrawal Syndrome, Simultaneous Psychopathology.*

Las frecuentes recaídas en el consumo de opiáceos que sufren los pacientes heroínómanos correctamente desintoxicados son, sin lugar a dudas, los procesos que más desorientan y desmotivan al profesional que trabaja en el campo de las drogodependencias debido, principalmente, a que su aparición es impredecible e incontrolable lo que impide, la mayoría de las veces, poder prevenir sus efectos.

En el paciente abstinentemente la recaída acostumbra a crear un gran desconcierto, especialmente si ocurre después de haber seguido sofisticados y costosos programas de tratamiento, provocándole cuadros de gran ansiedad, miedo y desesperación que pueden contribuir a potenciar el efecto farmacológico del tóxico y a facilitar la reinstauración del cuadro de dependencia. En la familia del drogodependiente, las primeras recaídas son vividas con sorpresa y decepción, no exentas de agresividad hacia el paciente y los sucesivos equipos terapéuticos que lo van atendiendo, las siguientes son recibidas con fatalismo y, finalmente, con el paso del tiempo, se adopta una actitud de resignación. Para la población general, sin contacto directo con afectados, las recaídas suponen un proceso incomprensible que es considerado como resultante de la débil personalidad del adicto, de probables conflictos familiares subyacentes, o bien, de la incapacidad legisladora-represiva de la sociedad actual. Como es natural, ninguna de estas vivencias o actitudes, relacionadas con los procesos de recaída de los pacientes heroínómanos, contribuye a facilitar la comprensión del fenómeno ni a ayudar al individuo que los sufre.

Para intentar efectuar una aproximación objetiva al extraordinariamente numeroso y complejo grupo de factores que pueden provocar o mediatizar, el inicio de un proceso de recaída es imprescindible, ante todo, delimitar qué se entiende por «éxito terapéutico» y por «recaída». Si se es muy estricto, siguiendo determinadas tendencias o escuelas actuales, y por éxito terapéutico sólo se acepta la abstinencia total, y para el diagnóstico de recaída, haciéndola sinónimo de reanudación del hábito tóxico, se considera suficiente la presencia de un solo y aislado consumo de opiáceos, habrá que convenir que, si bien desde un punto de vista semántico estas definiciones son correctas, la *praxis* diaria con estos pacientes aconseja utilizar definiciones menos rígidas que permitan programar actuaciones terapéuticas más operativas y realistas, contribuyendo, con ello, a facilitar la instauración de un progresivo proceso de rehabilitación.

En la actualidad y desde un punto de vista estrictamente sanitario, la dependencia de opiáceos es considerada como una enfermedad crónica recidivante, por lo que progresivamente disminuye entre los profesionales la utilización del término «curación», al no poder asegurar, prácticamente nunca, que el paciente ha abandonado total y definitivamente la dependencia. Este término es sustituido por los de «compensación» y «abstinencia de larga duración» que, indicando asimismo que el sujeto ya no consume tóxicos, permiten una más fácil elaboración de una posible recaída. El «éxito terapéutico» no es pues sinónimo de «curación», sino que pacientes, familiares y personal tratante deben aceptar como grandes logros «éxitos parciales» que conduzcan a periodos de abstinencia cada vez más prolongados, evitando el error de considerar como un fracaso que invalida todo el proceso terapéutico anterior, la aparición de recaídas esporádicas o incluso, el de consumos continuados durante un corto periodo de tiempo si el

paciente sigue vinculado a un centro terapéutico y controla la marginalización de su conducta.

Ello obliga a reconsiderar el significado práctico del término recaída y a diferenciarlo muy claramente de la acepción que lo hace sinónimo de reanudación continuada del hábito tóxico. Determinados profesionales y colectivos sociales tienden a considerar que un paciente abstinentes ha sufrido una «recaída» cuando efectúa uno o varios consumos del tóxico del que anteriormente había sido dependiente. Sin embargo, el consumo puntual o esporádico de opiáceos no implica, forzosamente, el reinicio del consumo compulsivo continuado ni muchísimo menos, la reanudación de la dependencia acompañada de desestructuración global de la conducta. Es extremadamente raro que un paciente efectúe el proceso terapéutico sin tener ningún contacto con el tóxico, de tal manera que, actualmente, tiende a considerarse que estos episodios de consumo, si son breves y esporádicos, no deben ser interpretados como un fracaso del tratamiento instaurado, sino que tienen que ser elaborados como una fase más del largo proceso terapéutico que conducirá a una forma de vida abstinentes y autónoma. Por lo tanto, si se utiliza el término recaída como sinónimo de consumo puntual de opiáceos en un paciente desintoxicado, sin que ello implique reanudación de la dependencia, deberá desdramatizarse el término y explicar su real significado al paciente y a la familia para evitar confusiones que les puedan desmotivar y hacer dudar de la efectividad del tratamiento. Si por el contrario, se emplea como sinónimo de reanudación de la conducta adictiva, no deberá utilizarse nunca para designar episodios aislados de consumo dentro de una satisfactoria evolución terapéutica del paciente.

Son múltiples los factores que pueden facilitar o provocar una reanudación de la dependencia, debiendo ser individualizados y caracterizados para cada paciente en particular si se desea programar un tratamiento de prevención de recaídas efectivo. Sin embargo, tienden a aceptarse, en general, dos grandes grupos de factores precipitantes: los que son externos al individuo, destacándose la fácil disponibilidad de la sustancia objeto de dependencia, la pertenencia a grupos sociales consumidores, el medio ambiente degradado y hostil, etc., y los que se presentan ligados a las propias características físicas y de personalidad del sujeto adicto. Sin pretender restar importancia a los «factores exógenos», debe resaltarse la progresiva relevancia que van adquiriendo los «factores endógenos» en la mayoría de los trabajos de investigación que, actualmente, se ocupan de estudiar el fenómeno de las recaídas.

Pueden distinguirse cuatro grandes grupos de factores endógenos que facilitan la aparición de recaídas recurrentes en un paciente heroínómano abstinentes:

1. Existencia previa de una enfermedad por disfunción del sistema opioide (EDSO).
2. Presencia de un síndrome de abstinencia tardío.
3. Aparición de un síndrome de abstinencia condicionado a estímulos internos o externos.
4. Presencia de trastornos psíquicos concomitantes.

Se revisan a continuación estos cuatro grupos de factores. Antes, sin embargo, es preciso insistir en la premisa de que para valorar los diversos fenóme-

nos que van a influir en el proceso de recaída de un paciente drogodependiente es absolutamente necesario controlar que, previamente, el tratamiento de desintoxicación haya sido realizado correctamente.

### Existencia previa de una enfermedad por disfunción del sistema opioide (EDSO)

Desde que a principios de la década de los años 70 se descubre, con gran sorpresa, la existencia de receptores para la morfina y la heroína en el SNC (Simon y cols., 1973; Terenius, 1973) y que, a través de una lógica reflexión científica, se inicia la búsqueda de ligandos endógenos específicos para estos receptores, dando lugar al aislamiento e identificación, en primer lugar, de las encefalinas (Hughes y cols., 1975; Pasternak y Snyder, 1975), de las endorfinas seguidamente y ya, en la actualidad, de un gran número de lo que se ha venido en denominar, en general, péptidos opioides (para revisión Pasternak, 1988), las neurociencias han venido delimitando y caracterizando paulatinamente un nuevo sistema de neurotransmisión-neuromodulación denominado Sistema Opioide. Este Sistema parece intervenir en la mayoría de los procesos de regulación y homeostasis del organismo, desempeñando, asimismo, un importante papel en el desarrollo de la conducta sexual, la vida afectiva y en el mantenimiento de las funciones cognitivas superiores (para revisión Olson y cols., 1989). El adecuado funcionamiento del complejo organismo humano parece exigir, pues, una ajustada regulación del Sistema Opioide.

Con la descripción de este sistema de neurotransmisión-neurorregulación el mundo científico aceptó rápidamente la formulación de la dependencia de opiáceos como una «enfermedad exógena» producida por un tóxico —la heroína— que actuando sobre determinadas estructuras orgánicas —los receptores opioides— desencadena una serie de cambios en los sistemas reguladores del SNC —inhibición, a través de un mecanismo de retroalimentación del correcto funcionalismo del sistema opioide— en un proceso facilitado desde el exterior del organismo —medio ambiente degradado y marginal— que aboca a una serie de cambios fisiopatológicos y conductuales que transforman a un individuo «sano» en uno «enfermo»: el paciente dependiente de opiáceos.

La sociedad en general, y los organismos legisladores en particular, recibieron con beneplácito esta visión medicalizada de la adicción a la heroína dado que permitía justificar muchas de las actuaciones preventivo-terapéutico-legales que se estaban desarrollando a principios de la década de los años 80, y que podrían resumirse en los siguientes puntos: el problema fue centrado en la existencia de la *noxa* externa, es decir, en el tóxico, por lo que el primer objetivo debía ser el disminuir su fácil disponibilidad; se consideraba que si se conseguía que no existiera heroína en el mercado ilegal, desaparecería el problema. Ligada a la acción represiva encaminada a controlar el tráfico de estupefacientes, la sociedad debía actuar, simultáneamente, sobre los grupos marginales y las bolsas de pobreza que eran el caldo de cultivo ideal donde se propagaba esta drogodepen-

dencia. Por último, a aquéllos individuos que ya habían contraído la «enfermedad» se les debía aplicar un tratamiento de desintoxicación lo más medicalizado posible, con el fin de que su sistema opioide reanudara rápidamente el «funcionalismo normal» al carecer del aporte externo de opiáceos.

A principios de la década de los años 90 el panorama parece mucho más complejo y se han conseguido muy pocos logros reales, a no ser el de una mayor comprensión científica del problema y una regulación más efectiva y racional del tratamiento de estos pacientes a partir de la consideración de la dependencia de opiáceos como una enfermedad «exógena».

La constatación de que solamente una minoría de los individuos que tienen contacto con la heroína, a veces con múltiples e importantes consumos, desarrollan un cuadro de dependencia a pesar de estar, todos ellos, igualmente expuestos a similares situaciones familiares y ambientales adversas y a una fácil disponibilidad de opiáceos (Powell, 1973; Hunt, 1977; Watking y McCoy, 1980; Harding y Zinberg, 1983), ha obligado a examinar la posibilidad de que existieran unos factores predisponentes «endógenos» que propiciaran y facilitaran el desarrollo de la dependencia. En un principio estos factores fueron buscados en unas especiales características de la personalidad de estos pacientes (para revisión Tejero y Casas, 1991) que les abocaría continuamente a conductas psicopáticas y ordálicas. Posteriormente, se sumó a ello la posibilidad de la existencia de trastornos psicopatológicos previos (para revisión Casas, 1991b) que explicaran el consumo de opiáceos como una forma de automedicación. Sin embargo, y a pesar de ser ciertos y determinantes estos condicionantes para algunos pacientes, no toda la población toxicómana los presentaba, por lo que había que buscar algún otro tipo de factor endógeno que facilitara la aparición del proceso de dependencia.

La reflexión científica, para algunos quizás excesivamente mecanicista, que cada vez va tomando mayor carta de naturaleza en este campo de investigación, es la de que cualquier sistema orgánico, por el solo hecho de existir, puede estar sujeto a alteraciones genéticas o a trastornos producidos por enfermedades infecciosas, sistémicas, tóxicas, etc., que dañen su funcionalismo normal. Para todos los sistemas de neurotransmisión conocidos en la actualidad, se describen enfermedades psíquicas o neurológicas que afectan a un mínimo del 1 % de la población general. Si todos los sistemas cerebrales presentan disfunciones asociadas a enfermedades psíquicas y neurológicas graves, no existe ninguna razón lógica que nos permita pensar que el sistema opioide no puede enfermar. Antes al contrario, al ser un sistema extraordinariamente complejo y controlando tan gran variedad de funciones psíquicas y orgánicas, las posibilidades de disfunción serán, seguramente, mayores que las de los sistemas de neurotransmisión clásicos. Si ello es así, habrá que convenir que para los trastornos relacionados con una hipofunción de este sistema, el tratamiento ideal sería el forzar la síntesis y liberación de opioides, o bien, tratamientos sustitutivos encaminados a suplir el déficit endógeno. Dado que el primer tipo de tratamiento no es posible realizarlo en la actualidad, el único tratamiento posible sería la administración de opiáceos exógenos (Casas, 1991a).

Por lo tanto, un individuo afecto de EDSO que hubiera tomado contacto

con opiáceos y los hubiera empezado a consumir de forma continuada como medicación para el autotratamiento (Khantjian, 1985, 1986, 1989) de la disregulación de su sistema opioide, se beneficiaría muy poco de un tratamiento reglado de desintoxicación y mucho menos de un programa de prevención de recaídas de tipo conductual. Su trastorno endógeno le abocará, repetidamente, a buscar la automedicación que necesita a través de nuevos consumos de opiáceos legales o ilegales, que desde el punto de vista familiar y social serán contemplados como nuevos procesos de recaída.

### Presencia de un síndrome de abstinencia tardío

Cuando se analizan las posibles complicaciones que puede presentar un paciente que desea interrumpir el consumo de opiáceos, aparece siempre en primer lugar, y de forma preferente, el síndrome de abstinencia agudo. Este cuadro clínico despierta tanta preocupación y miedo en el paciente adicto y ha suscitado tantas discusiones técnicas y de divulgación que, muchas veces y en numerosos ambientes, incluso sanitarios, se ha llegado a confundir y a exagerar la importancia real que tiene en el proceso de dependencia.

Como situación opuesta, se encuentran escasísimas referencias bibliográficas de un cuadro clínico mucho menos aparatoso que el síndrome de abstinencia agudo, aunque no por ello menos importante para la futura evolución del paciente, que aparece inmediatamente después del proceso de desintoxicación y que puede prolongarse durante largo tiempo: el Síndrome de Abstinencia Tardío.

Este síndrome fue descrito inicialmente por Himmelsbach en 1942. Sin embargo, quien profundizó en su estudio y delimitó la sintomatología característica fue W.R. Martin en una serie de trabajos desarrollados entre 1963 y 1977. Curiosamente, a partir de 1977 desaparecen casi por completo las referencias a este síndrome en la literatura científica, coincidiendo ello con la eclosión de las hipótesis más medicalizadas sobre la etiopatogenia del trastorno por dependencia de opiáceos que, tras la descripción del sistema opioide, pretendieron «curar» la enfermedad a través de su manipulación farmacológica. Cuando la efectividad real de los tratamientos de desintoxicación, ya sea con opiáceos o con agonistas alfa-2 adrenérgicos, y de los programas de mantenimiento con antagonistas opiáceos, se ha demostrado muy limitada, han vuelto a revisarse las antiguas hipótesis de trabajo que centraban su interés en el estudio de las posibles alteraciones orgánicas resultantes del consumo de heroína que pudieran contribuir a la recaída de estos pacientes (Jones y cols., 1983; Martin, 1984; Casas, 1991c).

El síndrome de abstinencia tardío se define como un conjunto de disregulaciones del sistema nervioso vegetativo, de los procesos de homeostasia y analgesia y de las funciones psíquicas básicas que, con una duración que oscila entre meses y años, interfieren en la capacidad del paciente heroínómano desintoxicado para desarrollar y mantener una vida saludable y autónoma. El paciente se queja de algias difusas de aparición y localización variable, de astenia inmotivada

da, de falta de adecuación de la respuesta ventilatoria y cardíaca al esfuerzo, de dificultades en la termorregulación, de humor disfórico con tendencia a la hipotimia, de dificultades en la atención, concentración, abstracción y memoria, etc., todo ello con una intensidad de presentación muy variable y sin que los exámenes médicos rutinarios puedan detectar patología orgánica. El individuo abstinente padeciendo este síndrome se encuentra, pues, en una situación altamente desfavorable para efectuar un adecuado proceso de reinserción, al no poder seguir un ritmo normal de aprendizaje ni mantener, fácilmente, una actividad laboral continuada. Las expectativas que ilusoriamente mantienen familias y terapeutas inexpertos respecto de una rápida incorporación del paciente desintoxicado a una vida social normal, quedan limitadas por la realidad de la existencia de un déficit psico-orgánico de larga duración que interfiere directamente en la recuperación del individuo. El no reconocimiento y aceptación de este síndrome puede hacer pensar a familiares y terapeutas que el paciente desintoxicado tiene «poca motivación» para reinsertarse, es «muy variable de carácter», tiene «poca fuerza de voluntad», etc., forzándole a aceptar responsabilidades y actividades que favorecerán, al fracasar, sentimientos auto y heteroagresivos que conducirán a una fácil reanudación de los hábitos tóxicos.

### **Aparición de un síndrome de abstinencia condicionado a estímulos internos y externos**

Es perfectamente conocido el hecho de que un paciente heroínómano que ha seguido un tratamiento de deshabitación de larga duración alejado del medio ambiente en que ha desarrollado su dependencia, tiene un alto riesgo de volver a iniciar consumos de opiáceos al reintegrarse a su vida cotidiana. Ello parece ser debido a un proceso en el que tiene gran importancia la aparición de un síndrome de abstinencia agudo sin que medien previos nuevos consumos de heroína, de condicionamiento pauloviano realizado entre los efectos reforzadores positivos —sedación, sensación de bienestar, etc.— y negativos —supresión del *craving* y del síndrome de abstinencia— del consumo de heroína y de los estímulos que habitualmente rodean al individuo durante el proceso de búsqueda y autoadministración del tóxico (O'Brien y cols., 1977; Mucha, 1987). En un individuo que está consumiendo, la aparición de sintomatología de abstinencia al cesar los efectos de la heroína se convierte en un estímulo aversivo que desaparece con la nueva toma de opiáceo, consumo que aporta, además, las sensaciones placenteras buscadas por el adicto (Mucha *et al.*, 1982 y 1986). La continua repetición de esta secuencia genera un proceso de condicionamiento clásico en el que estímulos externos —familia, pareja, traficante, amigos, barrio, etc.— o internos —manifestaciones orgánicas del miedo, de la ansiedad, etc.— previamente neutros, se convierten en estímulos condicionados capaces de generar, al ser presentados al individuo abstinento, la secuencia completa de sintomatología de abstinencia y búsqueda compulsiva del tóxico que finaliza, normalmente, en un nuevo consumo. En este proceso de condicionamiento se ha propuesto la participación

del sistema dopaminérgico a través de los fenómenos de hipersensibilidad de los receptores de las vías nigroestriatales y mesolímbicas inducidas por los opiáceos (Martin y Takemori, 1987; Casas y cols., 1988). La constatación de que el condicionamiento de estas señales internas y externas es resistente al proceso de olvido, dado que sus efectos pueden aparecer después de años de alejamiento del paciente del medio ambiente en que desarrolló la dependencia, y muy sensible al proceso de extinción, ha propiciado el que se promueva el tratamiento de los pacientes heroinómanos en su medio ambiente habitual, evitando, en lo posible, desplazamientos terapéuticos a medios geográficos o culturales extraños para ellos.

### **Presencia de trastornos psíquicos concomitantes**

Un gran porcentaje de pacientes drogodependientes presentan patología psíquica concomitante larvada, que acostumbra a manifestarse con gran intensidad en el momento de la desintoxicación y que interfiere directamente en su proceso de deshabitación y reinserción (para revisión Mirin, 1984; Alterman, 1985; Casas, 1991b). No ha sido resuelto todavía el interrogante formulado respecto a si son los trastornos psíquicos los que desencadenan las conductas de abuso y dependencia de sustancias psicoactivas o es el consumo prolongado de estas sustancias lo que provoca cuadros psiquiátricos de origen tóxico. Probablemente coexistan las dos posibilidades. Sin embargo, la constatación de que los opiáceos son sustancias que poseen propiedades farmacológicas de tipo antipsicótico, antidepressivo y ansiolítico muy valorables, por lo cual han sido ampliamente utilizados en psiquiatría antes de 1952, año en que se inicia la era psicofarmacológica, han hecho pensar en la posibilidad de que una de las formas de inicio de la dependencia de opiáceos fuera un proceso de automedicación utilizado por estos pacientes como tratamiento para sus trastornos psicopatológicos subyacentes.

Reconocida la alta prevalencia de las distintas entidades nosológicas psiquiátricas, que pueden alcanzar un porcentaje superior al 1 % de la población general en los trastornos psicóticos y del 15 % en los cuadros que tienen su origen en trastornos ansiosos y afectivos, la posibilidad de que en determinados ambientes marginales el paciente entre antes en contacto con los opiáceos que con un psiquiatra que valore su cuadro clínico, es muy elevada. En ambientes más normativos en los que la patología psiquiátrica puede existir de forma más controlada socialmente o bien ser negada por la familia debido a la habitual estigmatización de las enfermedades mentales, es también posible que los adolescentes afectados entren en contacto con sustancias psicoactivas ilegales antes de que se solicite la ayuda de un profesional.

La mejoría subjetiva que puede experimentar el paciente con el primer consumo de opiáceos puede ser tan espectacular que inicie inmediatamente un cuadro de consumo continuado y, por lo tanto, de dependencia. El cuadro clínico psiquiátrico se verá afectado, de esta manera, en su totalidad. Variará el inicio de presentación de la sintomatología, que muchas veces quedará enmascarada

por la marginalización de la conducta originada por el consumo ilegal; se modificará la patoplastia observable; la evolución del cuadro clínico será variable y tórpida y, por último, la respuesta al tratamiento, pocas veces resultará satisfactoria.

Una vez el individuo con patología psíquica subyacente ha entrado en contacto con los opiáceos y ha iniciado conductas de automedicación, será prácticamente imposible convencerlo de que acepte un tratamiento psicofarmacológico reglado, dado que los efectos indeseables de estos medicamentos —anticolinérgicos, extrapiramidales, sexuales— son tan molestos en comparación con el efecto de la heroína, que pocas veces acepta el cambio.

Cuando este paciente es desintoxicado, acostumbra a volver a presentar sintomatología psiquiátrica que, normalmente, se intenta controlar con psicofármacos. Por ello es muy difícil conseguir que se integren en programas de deshabituación y reinserción. El recuerdo de los efectos reforzadores positivos y negativos de la heroína propiciará el que reinicien consumos esporádicos muy rápidamente, que derivarán habitualmente hacia la reanudación de la dependencia.

## REFERENCIAS

- Alterman, A.I. (1985). *Substance Abuse and Psychopathology*. New York: Plenum Press.
- Casas, M., Guix, T., Prat, G., Ferré, S., Cadafalch, J. & Jane, F. (1988). Conditioning of rotational behaviour after the administration of a single dose of apomorphine in rats with unilateral denervation of the dopaminergic nigrostriatal pathway: Relevance to drug addiction. *Pharmacol. Biochem. & Behav.*, 31, 605-609.
- Casas, M. (1991a). Trastorno por dependencia de opiáceos: la hipótesis de la automedicación y su repercusión en el debate sobre la legalización de la heroína. *JANO*, 943, 11-12.
- Casas, M. (1991b). *Trastornos psíquicos en las toxicomanías*. Vol. I. Barcelona: Ediciones en Neurociencias.
- Casas, M. (en prensa). El síndrome de abstinencia tardía. En M. Casas (Ed.), *Trastornos Psíquicos en las Toxicomanías*. Vol. II. Barcelona: Ediciones en Neurociencias.
- Harding, W.M. y Zinberg, N.E. (1983). Occasional opiate use. In Nancy K. Mello (Ed.). *Advances in Substance Abuse*. Greenwich, Connecticut, USA: JAI Press.
- Himmelsbach, C.K. (1942). Clinical studies of drug addiction. Physical dependence, withdrawal and recovery. *Arch. Int. Med.*, 69, 766-772.
- Hughes, J., Smith, T.W., Kosteritz, H.W., Fothergill, L.A., Morgan, B.A. & Morris, H.R. (1975). *Nature*, 258: 577-579.
- Hunt, L.G. (1977). Prevalence of active heroin use in the United States. In J.E. Rittenhouse (Ed.). *The Epidemiology of Heroin and other Narcotics*. NIDA Research Monograph, n° 16, DHEW Publication n° (ADM) 78-559. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, pp. 61-86.
- Jones, A.W., Neri, A. & Ånggård, E. (1983). Prolonged excretion of morphine in rats during protracted abstinence: lack of effect of naltrexone. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, 224 (2), 419-423.
- Khantzian, E.J. (1985). The self-medication hypothesis of addictive disorders: Focus on heroin and cocaine dependence. *American Journal of Psychiatry*, 142 (1), 1259-1264.
- Khantzian, E.J. (1986). A contemporary psychodynamic approach to drug abuse treatment. *American Journal of Drug and Alcohol Abuse*, 12 (3), 213-222.
- Khantzian, E.J. (1989). From theory to practice: The planned treatment of drug users. *The International Journal of the Addictions*, 24 (4), 351-383.
- Martin, W.R., Sikler, A., Eades, C.G. & Pescor, F.T. (1963). Tolerance to and physical dependence on morphine in rats. *Psychopharmacologia*, 4, 247-260.
- Martin, W.R., Hewett, B.B., Baker, A.J. & Haertzen, C.H. (1977). Aspects of the psychopathology and pathophysiology of addiction. *Drug and Alcohol Dependence*, 2, 185-202.
- Martin, W.R. (1984). Relationship of biological influences on the subjective states of addicts. In G. Serban (Ed.), *The Social and Medical Aspects of Drug Abuse*. New York: Spectrum Publications.

- Martin, W.R. & Takemori, A.E. (1986). Modification of the development of acute opiate tolerance by increased dopamine receptor sensitivity. *The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, *241* (1), 48-55.
- Martin, W.R. & Jasinski, D.R. (1969). Physiological parameters of morphine dependence in man—tolerance, early abstinence, protracted abstinence. *J. Psychiat. Res.*, *7*, 9-17.
- Mirin, S.M. (1984). *Substance Abuse and Psychopathology*. The Monograph Series of American Psychiatric Press, Inc. Washington. U.S.A.
- Mucha, R.F., van der Kooy, D., O'Shaughnessy, M. & Bucenieks, P. (1982). Drug reinforcement studied by the use of place conditioning in rat. *Brain Research*, *243*, 91-105.
- Mucha, R.F., Gritti, M.D. & Kim, C. (1986). Aversive properties of opiate withdrawal studied in rats. *N.I.D.A. Res. Monogr.*, *75*, 567-570.
- Mucha, R.F. (1987). Is the motivational effect of opiate withdrawal reflected by common somatic indices of precipitated withdrawal? A place conditioning study in the rat. *Brain Research*, *418*, 214-220.
- O'Brien, C.P., Testa, T., O'Brien, T., Brady, J.P. & Wells, B. (1977). Conditioned narcotic withdrawal in humans. *Science*, *195*: 1000-1002.
- Olson, G.A., Olson, R.D. & Kastin, A.J. (1989). Endogenous opiates. *Peptides*, *10*, 1253-1280.
- Pasternak, G.W. & Snyder, S.H. (1975). Identification of novel high affinity opiate receptor binding in rat brain. *Nature*, *253*, 563-565.
- Pasternak, G.W. (1988). *The opiate receptors*. The Humana Press Inc. USA.
- Pert, C.B., Pasternak, G.W. & Snyder, S.H. (1973). Opiate agonists and antagonists discriminated by receptor binding in brain. *Science*, *182*, 1359-1361.
- Powell, D.H. (1973). Occasional heroin users: a pilot study. *Arch. Gen. Psychiatry*, *28*, 586-594.
- Simon, E.J., Hiller, J.M. & Edelman, I. (1973). Stereospecific binding of the potent narcotic analgesic H-*etorphine* to rat brain homogenates. *Proc. Natl. Acad. Sci., USA* *70*, 1947-1949.
- Stimson, G.V. & Oppenheimer, E. (1982). *Heroin Addiction. Treatment and control in Britain*. London: Tavistock Publications Ltd.
- Tejero, T. y Casas, M. (1991). Trastornos de personalidad en pacientes dependientes de opiáceos. En M. Casas (Ed.), *Trastornos psíquicos en las toxicomanías*. Vol. I., (pp. 142-168). Barcelona: Ediciones en Neurociencias.
- Terenius, L. (1973). Characteristics of the «receptor» for narcotic analgesics in synaptic plasma membrane fractions from rat brain. *Acta Pharmacol. Toxicol.*, *33*, 377-384.
- Watkins, W.M. & McCoy, C.B. (1980). Drug use among urban Appalachian youths. In *Drug Abuse Patterns among Young Polydrug Users and Urban Appalachian Youths*, NIDA Services Research Report, DHHS Publication n° (ADM) 80-1002. Washington, D.C.: U.S. Government Printing Office, pp. 17-34.