



TEMA 4-2016: Dependencia a opioides y su tratamiento



Hospital San Juan de Dios, San José, Costa Rica. Fundado en 1845

ISSN
2215-2741

Recibido: 28/11/2015
Aceptado: 24/12/2015

Dra. Sofía Sandí Brenes¹
Dr. Luis Sandí Esquivel²

¹ Médico General. Correo electrónico: drasofiasandi@gmail.com

² Médico Especialista en Psiquiatría. IAFA. Correo electrónico: leduardo56@gmail.com

RESUMEN

Los opioides, usados médicamente para el control del dolor, poseen efecto analgésico, depresor del sistema nervioso central (CNS), y también tienen el potencial de causar euforia.⁽¹⁾ Su uso continuo puede crear dependencia, que se caracteriza por un fuerte deseo de consumir la sustancia, deterioro de la capacidad para controlar su uso y consumo persistente a pesar de las consecuencias perjudiciales conexas.⁽²⁾ La dependencia a opioides es una enfermedad crónica, con frecuentes recaídas, asociada con tasas de morbilidad y mortalidad significativamente aumentadas.

PALABRAS CLAVE

Opioides, dependencia, tratamiento, psiquiatría.

ABSTRACT

Opioids, used medically for pain relief, have analgesic and central nervous system depressant effects, as well as the potential to cause euphoria. Its sustained use can create dependence, that characterizes with a strong desire to consume the substance, damage in the capacity to regulate its use, and the persistent opioid use despite the harmful consequences.

KEY WORDS

Opioids, dependence, treatment, psychiatry.

INTRODUCCIÓN

Los opioides son sustancias psicoactivas naturales o sintéticas que actúan en uno de los tres principales sistemas receptores opioides (mu, kappa, delta)⁽¹⁾. Los opioides se extraen de la planta adormidera (*Papaver somniferum*) y han sido utilizados por milenios para uso medicinal y recreativo⁽³⁾. Es común que los términos opioide



y opiáceo se utilicen indiscriminadamente, sin embargo, opiáceo es una subclase de opioide, constituido por compuestos alcaloides que ocurren naturalmente en la planta de adormidera, como la morfina y codeína. Existen además opioides semi-sintéticos como la oxycodona y la hidrocodona, y opioides sintéticos como el fentanil y la metadona ⁽¹⁾.

Los factores de riesgo que se asocian a un incremento en el uso inapropiado de los analgésicos opioides cuando son prescritos para manejo del dolor crónico incluyen: trastorno por abuso de sustancias, historia familiar de abuso de sustancias, enfermedad mental asociada, historia de problemas legales o encarcelamiento, raza blanca, edad menos de 40-45 años ⁽⁴⁾.

Se estima que hay aproximadamente 15 millones de personas en el mundo que tienen dependencia a los opioides. La mayoría de esas personas consume heroína producida y fabricada de forma ilícita, aunque hay un porcentaje cada vez mayor que consume opioides sujetos a prescripción médica. Si bien existen tratamientos eficaces para luchar contra la dependencia de los opioides, únicamente el 10% de las personas que necesitan tratamiento lo recibe ⁽²⁾. En Estados Unidos, se estimó en el año 2013 que 4.8 millones de personas (1.8% de las personas mayores de 12 años) habían usado heroína en algún momento de sus vidas; 289,000 (0,1%) reportaron haberla usado en el último mes. El consumo de heroína en Estados Unidos ha incrementado desde el año 2000, y a esto se ha asociado un incremento de muertes relacionadas a sobredosis de heroína, con 8257 muertes reportadas en el año 2013 ⁽¹⁾.

En Costa Rica también ha ocurrido un aumento en el consumo de analgésicos opioides. La Dirección de Drogas Estupefactivas y Psicotrópicas del Ministerio de Salud, reportó un aumento significativo en los últimos 10 años en el consumo de opioides en el sector de salud público y privado. El consumo de ampollas de morfina de 15 mg aumentó de 584097 en el año 2003 a 883573 en el 2011; mientras que la cantidad de tabletas de acción prolongada pasó de 90950 a 178470 en el mismo período ⁽⁵⁾.

La cantidad de pacientes atendidos en el Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia de Costa Rica por consumo de opioides muestra también un aumento significativo en los últimos años. El servicio de atención a pacientes reportó que por consumo de opioides se atendieron 26

pacientes en el año 2006, 98 en el 2008 y 70 en el 2010. Específicamente por tramadol, se atendió un paciente en el 2006, 4 en el 2008 y 11 en el 2010 ⁽⁶⁾.

DISCUSIÓN

Mecanismo de acción

Los tres distintos tipos de receptores opioides (mu, kappa y delta), pertenecen a la categoría de receptores acoplados al sistema de proteína G, con sus característicos siete segmentos transmembrana. El estímulo de los receptores opioides ocasiona una serie de eventos intracelulares. La proteína Gi, y quizá otros mediadores intracelulares, disminuyen la actividad de la adenilato ciclasa; el descenso en la producción de AMP cíclico produce apertura de canales de potasio y bloqueo de canales de calcio, con la consiguiente hiperpolarización celular. El resultado es un descenso en la liberación de neurotransmisores. La transducción, transmisión y percepción del estímulo doloroso se reducen cuando se activan los receptores opioides en las estructuras involucradas en esa vía, tales como las neuronas aferentes, el tracto espinotalámico, los núcleos talámicos, el sistema límbico y la corteza cerebral. Además, los opioides también activan las vías descendentes inhibitorias del dolor, que se inician en la sustancia gris periacueductal en la médula rostro-ventral. El resultado combinado de esas acciones es una elevación del umbral del dolor.

El dolor suele acompañarse de respuestas emocionales tales como ansiedad, miedo y angustia. A través de su interacción con receptores en el sistema límbico, los analgésicos opioides alteran también estas respuestas, por lo que la capacidad para tolerar el dolor también aumenta ⁽⁷⁾.

Farmacocinética

La gran cantidad de opioides existentes impide la explicación de la farmacocinética de cada uno de ellos, sin embargo se pueden hacer algunas generalizaciones importantes. La mayoría de los opioides tienen volúmenes de distribución de 1 a 10 L/kg, lo que hace imposible la eliminación de una cantidad significativa de la droga por hemodiálisis. El acople a proteínas es variable (de 89% para metadona a 7,1% para hidrocodona) y



se eliminan por medio del riñón. Muchos opioides son metabolizados por el hígado a metabolitos activos, por ejemplo hidrocodona es metabolizada a hidromorfina por el citocromo CYP2D6, y morfina es metabolizada a morfina-6-glucoronido⁽⁸⁾.

A nivel cerebral, se han identificado tres clases de opiáceos endógenos: endorfinas, dinorfinas y encefalinas. Las endorfinas participan en la transmisión neural y la supresión del dolor. Se liberan naturalmente en el organismo cuando un individuo sufre una lesión física y explican en parte, la ausencia de dolor en las lesiones agudas⁽⁹⁾.

Neurobiología de la dependencia

Anormalidades cerebrales que resultan del abuso de los opioides, son las causas subyacentes para el desarrollo de la dependencia y la adicción a los opioides. Dependencia se refiere a la necesidad imperiosa de continuar el consumo de opioides para evitar el síndrome de abstinencia, y adicción es el complejo fenómeno neurobiológico determinado por una irrefrenable necesidad de consumir y consumo compulsivo al iniciar el contacto con la droga.

Muchos factores, tanto individuales como ambientales, tienen influencia en si una persona en particular quien experimenta con opioides va a continuar utilizándolos durante suficiente tiempo para desarrollar una dependencia o una adicción⁽¹⁰⁾. La dependencia de opiáceos no se limita a las clases socioeconómicas bajas, aunque su incidencia sea superior en estos grupos que en las más altas. Los factores sociales asociados a la pobreza urbana probablemente contribuyen a la dependencia de opiáceos. Aproximadamente el 50% de los consumidores urbanos de heroína son hijos de padres solteros o divorciados, y proceden de familias en las que al menos otro miembro presenta un trastorno relacionado con sustancias. Los niños de estos entornos muestran un alto riesgo de dependencia de opiáceos, en especial si también se observan signos de problemas conductuales en la escuela o de trastorno de conducta.

Aproximadamente el 90% de los individuos con dependencia de opiáceos presenta un trastorno psiquiátrico adicional. Los más frecuentes son el trastorno de depresión mayor, los trastornos por

consumo de alcohol, el trastorno antisocial de la personalidad y los trastornos de ansiedad⁽⁹⁾.

Para aquellos quienes continúan el consumo, la habilidad de los opioides de proveer intensos sentimientos de placer es una razón crítica. Cuando la heroína, oxicodona, o cualquier otro opiáceo viaja a través del flujo sanguíneo hasta el cerebro, los químicos se unen a proteínas especializadas (receptores *mu*) en la superficie de las neuronas sensitivas a los opioides. La unión de estos químicos con los receptores, desencadena los mismos procesos bioquímicos a nivel cerebral que recompensa a las personas con sentimientos de placer cuando realizan actividades que promueven funciones básicas de la vida, como comer y mantener relaciones sexuales. Los opioides se prescriben terapéuticamente para alivio del dolor, pero cuando los opioides activan estos procesos de recompensa en la ausencia de dolor significativo, pueden motivar el uso repetido de la droga simplemente por placer.

Uno de los circuitos cerebrales que se activa por los opioides es el sistema de recompensa mesolímbico. Este sistema genera señales en una parte del cerebro llamada área tegmental ventral (ATV), que resulta en la liberación de dopamina en el núcleo accumbens. La liberación de dopamina en el núcleo accumbens causa sentimientos de placer. Otras áreas del cerebro crean memorias que asocian estos sentimientos placenteros con circunstancias y ambientes en los cuales ocurren. Estas memorias, llamadas asociaciones condicionadas, generalmente llevan a la insidia (deseo irrefrenable por consumir) por drogas cuando el individuo que abusa (o abusaba) de opioides se reencuentra con personas, lugares, o cosas, que lo llevan a buscar más droga a pesar de muchos obstáculos.

Particularmente en las etapas tempranas del abuso, la estimulación que producen los opioides en el sistema de recompensa del cerebro es la razón primaria por la que algunas personas consumen la droga repetidamente. Sin embargo, con el tiempo se produce una compulsión por el uso de opioides, que va más allá del uso por placer. Esta compulsión aumentada está relacionada a tolerancia y dependencia⁽¹⁰⁾.

Tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia

La tolerancia no se desarrolla de manera uniforme a todas las acciones de los opiáceos. En algu-



nas puede ser tal, que se requieren dosis cien veces más altas para producir el efecto original⁽⁹⁾. Desde un punto de vista clínico, el síndrome de abstinencia a opioides es uno de los factores más poderosos que llevan a la dependencia y a conductas adictivas. Exposición repetida a dosis cada vez más altas de opioides, alteran el cerebro de manera que éste funcione relativamente normal cuando la droga está presente, y anormalmente cuando no está. Dos resultados clínicamente importantes de esta alteración son la tolerancia (necesidad de consumir cada vez dosis mayores de la droga para conseguir el mismo efecto) y dependencia (susceptibilidad a los síntomas de abstinencia). El síndrome de abstinencia ocurre solamente en pacientes que hayan desarrollado tolerancia.

La tolerancia ocurre porque las neuronas que tienen receptores opioides, gradualmente se vuelven menos sensibles a la estimulación opioide. Por ejemplo, se necesita más cantidad de un opioide para estimular las neuronas del área tegmental ventral (ATV) del sistema de recompensa mesolímbico para liberar la misma cantidad de dopamina en el núcleo accumbens. Por ende, se necesita más opioide para producir una sensación placentera comparable con aquella obtenida en episodios previos de uso de la droga. La dependencia a opioides y algunos de los síntomas del síndrome de abstinencia más angustiantes para los pacientes, resultan de cambios en otros importantes sistemas a nivel cerebral, incluyendo el locus cerúleo. Las neuronas en el locus cerúleo producen noradrenalina, y la distribuye a otras partes del cerebro donde estimula la vigilia, respiración, presión arterial, estado de alerta, entre otras funciones. Cuando las moléculas opioides se unen a los receptores μ en las neuronas del locus cerúleo, suprimen la liberación de noradrenalina por parte de las neuronas, lo que resulta en somnolencia, enlentecimiento de la respiración, presión arterial baja, entre otros. Sin embargo, con la exposición repetida a opioides, las neuronas del locus cerúleo se ajustan por medio de un incremento en su nivel de actividad. Posterior a este incremento, cuando llegue a haber presencia de opioides, su impacto supresivo se va a ver contrarrestado por la actividad aumentada de las neuronas, lo que resulta en liberación de una cantidad cercana a la normal de noradrenalina, lo que causa que el paciente se sienta relativamente normal. Cuando no hay opioides presentes para suprimir la actividad

aumentada de las neuronas del locus cerúleo, las neuronas liberan cantidades excesivas de noradrenalina, lo que va a producir nerviosismo extremo, ansiedad, calambres musculares y diarrea⁽¹⁰⁾.

La tolerancia y la dependencia física y psicológica a los opioides usualmente ocurre luego de tres semanas de uso diario. Una mayor tolerancia se crea cuando el usuario disminuye el intervalo entre cada uso y aumenta la dosis para alcanzar la euforia. No se desarrolla tolerancia para los efectos mióticos o la constipación⁽¹¹⁾.

Los signos y síntomas del síndrome de abstinencia pueden comenzar de 6 a 12 horas posteriores a la última dosis de un opioide de acción corta, y 24 a 48 horas luego de la cesación de metadona. Los síntomas del síndrome de abstinencia típicamente alcanzan su pico entre las 24 y 48 horas de su inicio, pero pueden persistir por varios días con agentes de acción corta y hasta dos semanas con metadona. Los pacientes en síndrome de abstinencia generalmente presentan disforia, inquietud, angustia, desesperación, rinorrea, epífora, mialgias y artralgias, náusea, vómito y diarrea. Algunos o todos estos síntomas pueden estar presentes, y la severidad depende de la tolerancia del individuo a los opioides y el tiempo que lleve en abstinencia.

El examen físico de un paciente en síndrome de abstinencia se caracteriza por midriasis, bostezo frecuente, aumento en los sonidos intestinales y piloerección. Si el paciente se encuentra en severo sufrimiento, la frecuencia cardíaca, la presión arterial, y la frecuencia respiratoria pueden estar aumentadas. Puede haber hipotensión si hay depleción de volumen por vómitos y diarrea. La temperatura es normal y, con excepción de casos muy severos, el estado mental se encuentra preservado⁽³⁾.

Farmacoterapia en el síndrome de abstinencia

En general, la discontinuación abrupta de opioides no se recomienda debido a la extrema ansiedad y malestar que experimentan los usuarios con un cese abrupto de la droga⁽¹¹⁾. La metadona es un opiáceo sintético, sustitutivo de la heroína, que puede administrarse por vía oral. Cuando se administra a adictos para reemplazar la sustancia de abuso habitual, suprime los síntomas de abstinencia. Una dosis diaria de 20 a 80 mg basta para estabilizar al paciente, aunque se han empleado dosis de hasta 120 mg/día. La duración de la



acción supera las 24 horas, por lo que es adecuada una única dosis diaria.

Se puede utilizar también buprenorfina, un agonista opioide, el cual en una dosis de 8 a 10 mg/día parece reducir el consumo de heroína. También es efectiva administrada tres veces por semana, por su lenta disociación de los receptores opioides. Tras la administración repetida, atenúa o bloquea los efectos subjetivos de los opioides parenterales, como la heroína o la morfina ⁽⁹⁾.

Farmacoterapia de mantenimiento

Los pacientes que lograron abstinencia a opioides por medio de desintoxicación médicamente supervisada u otros métodos, generalmente requieren tratamientos a largo plazo para prevenir las recaídas. El tratamiento a largo plazo se puede dar de diferentes formas, entre las cuales está el tratamiento con agonistas opioides (metadona, buprenorfina), tratamiento con antagonistas opioides (naltrexona) y tratamiento psicosocial, en el cual las intervenciones se dan en conjunto con la medicación.

El tratamiento con agonistas opioides suprime la insidia y los síntomas de abstinencia, y bloquea los efectos agudos de otros opioides. El tratamiento con un agonista opioide a una dosis apropiada permite al paciente volver a tener un estilo de vida productivo, un comportamiento social adecuado y capacidad para resolución de problemas que frecuentemente surgieron con el tiempo como parte del abuso de opioides. Aunque los pacientes tratados con metadona y buprenorfina son físicamente dependientes a la medicación, típicamente no tienen el patrón ni la severidad de los problemas de comportamiento asociados con la adicción a heroína o a opioides farmacológicos.

La metadona es un agonista opioide de acción larga, que se une y ocupa los receptores *mu*, de esta forma previene los síntomas del síndrome de abstinencia por 24 horas o más, reduce la insidia por opioides y, manteniendo niveles altos de tolerancia a los opioides, reduce los efectos de euforia por el uso subsecuente de opioides ilícitos. La dosis de metadona varía ampliamente entre los pacientes, y las dosis no correlacionan bien con los niveles sanguíneos. Como se mencionó anteriormente, una dosis baja de metadona (20-30 mg/día) puede atenuar el síndrome de

abstinencia a opioides, pero usualmente no es tan efectiva para suprimir la insidia y bloquea los efectos de otros opioides. La dosis puede ser titulada con incrementos de 5 a 10 mg cada 3 a 5 días, hasta que se alcance una dosis de 60 a 80 mg/día ⁽¹⁰⁾. Las dosis más altas producen supresión completa de la insidia por opioides.

En pacientes sin complicaciones adictivas con otras drogas, sin complicaciones mentales y básicamente con dependencia física a opioides, pueden beneficiarse de una deshabitación a corto plazo. Una vez estabilizado el síndrome de supresión, se puede suspender de manera lenta con una reducción de 2,5 mg cada semana, y se potencian otras alternativas como antidepresivos duales y ansiolíticos, además de cambios en su estilo de vida. Si por el contrario, es una conducta adictiva severa, complicada con otros padecimientos y múltiples recaídas, lo más prudente es mantener el tratamiento con metadona por un período prolongado de 6 meses a 3 años.

La recaída es común en pacientes quienes discontinúan el tratamiento antes de los 2 años, y muchos pacientes se han visto beneficiados por tratamiento de mantenimiento con metadona de por vida ⁽¹⁰⁾. Durante el embarazo, metadona es la primera línea de tratamiento en mujeres con abuso de opioides, una dosis estable reduce las fluctuaciones en los niveles opioides maternos que pueden ocurrir con el uso de opioides ilícitos, y esta estabilidad reduce el estrés en el feto. Entre los efectos adversos más comunes se incluye constipación, somnolencia leve, sudoración excesiva y edema periférico ⁽¹²⁾.

La buprenorfina, un agonista parcial a los receptores *mu*, (no disponible en Costa Rica) reduce el uso de opioides ilícitos cuando es usada a largo plazo en pacientes con dependencia a opioides. Se comercializa como tabletas sublinguales que pueden o no contener naloxona. Aunque es un agonista parcial, su alta afinidad por el receptor *mu* hace que pueda desplazar agonistas opioides completos del receptor y así precipitar la abstinencia. La dosis típica de inicio de buprenorfina-naloxona es de 4mg/1mg vía sublingual. Posterior a 2 horas de observación, si los síntomas del síndrome de abstinencia persisten, se pueden administrar de 2 a 4 mg adicionales. Al día siguiente, el paciente deberá recibir una dosis igual al total que recibió el primer día. Si se observa persistencia de síntomas, se puede incrementar la dosis en intervalos de 4 mg, hasta un máximo de 16 mg (16/4 mg de buprenorfina-naloxona).



Entre los efectos adversos más frecuentes se encuentran sedación, cefalea, náusea, constipación e insomnio.

El tratamiento con antagonistas opioides previene que los usuarios experimenten intoxicación con opiáceos o dependencia fisiológica con el uso subsecuente de los mismos, y por ende refuerza la abstinencia.

El uso de naltrexona es un antagonista opioide, no debe ser utilizado previo a que el paciente haya completado una desintoxicación médicamente supervisada, ya que puede causar síntomas de abstinencia inmediatos en aquella persona que tiene una dependencia física activa. La dosis oral es de una tableta de 50 mg diaria, y una estrategia para mitigar posibles efectos adversos cuando se inicia el tratamiento es usar 25 mg diarios por los primeros tres días. Los efectos adversos reportados son náusea, cefalea, mareo o fatiga (12).

CONCLUSIONES

La dependencia y adicción a opioides deben ser entendidas como enfermedades crónicas, de la misma forma que la hipertensión, esquizofrenia y diabetes. Tal como en dichas enfermedades, una cura para la adicción es improbable y son esperables recaídas frecuentes, sin embargo un tratamiento a largo plazo puede limitar los efectos adversos de la enfermedad y mejorar el funcionamiento diario del paciente. Las intervenciones farmacológicas para la dependencia a opioides son altamente efectivas, sin embargo, dada la complejidad biológica, psicológica y social de la enfermedad, deben ser acompañadas de tratamiento psicosocial. El conocimiento por parte del médico de las bases neurobiológicas de la dependencia a opioides, puede facilitar la comprensión del comportamiento y problemas del paciente, y de esta forma establecer metas y un tratamiento óptimo.

BIBLIOGRAFÍA

1. Strain E. *Opioid use disorder: Epidemiology, pharmacology, clinical manifestations, course, screening, assessment, and diagnosis*. Uptodate, 2015.
2. Organización Mundial de la Salud. Información sobre la sobredosis de opioides. En:

http://www.who.int/substance_abuse/information-sheet/es/

3. Stolbach A Hoffman R. *Opioid withdrawal in the emergency setting*. Uptodate, 2015.
4. Becker W Starrels J. *Prescription drug misuse: Epidemiology, prevention, identification, and management*. Uptodate, 2015.
5. Saborío F. 2013 *Drogas estupefacientes y psicotrópicas*. Dirección de regulación de la salud. Ministerio de Salud de Costa Rica.
6. Molina D. Datos estadísticos de atención a pacientes del IAFA, 2011.
7. Arguedas J. *Analgésicos opioides*. Actualización medica periódica, noviembre 2002, 42-44.
8. Stolbach A, Hoffman R. *Acute opioid intoxication in adults*. Uptodate, 2015.
9. Sadock Sadock Ruiz. *Sinopsis de psiquiatría: Ciencias del comportamiento/Psiquiatría clínica*. Decimoprimer edición, 2015. 659-666.
10. Kosten T George T. *The neurobiology of opioid dependence: implications for treatment*. Science and practice perspective julio 2002; 1(1):13-20.
11. Weaver M, Hopper J. *Medically supervised opioid withdrawal during treatment for addiction*. Uptodate, 2015.
12. Strain E. *Pharmacotherapy for opioid use disorder*. Uptodate, 2015.

CONFLICTOS DE INTERES

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.