



FACULTAD DE FARMACIA
UNIVERSIDAD COMPLUTENSE

TRABAJO FIN DE GRADO

**PAPEL DE LA FARMACIA COMUNITARIA EN
EL TRATAMIENTO DE LAS ADICCIONES A
DROGAS DE ABUSO Y FÁRMACOS**

Autor: Marta Carballo de la Cal

D.N.I.: 05442126G

Tutor: Rubén Martín Lázaro

Convocatoria: Junio 2019

ÍNDICE

1. RESUMEN.....	2
2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES	2
2.1 Situación actual del consumo de drogas.....	2
3. OBJETIVOS	3
4. METODOLOGÍA	3
5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN	4
5.1 Origen del opio y derivados opiáceos.....	4
5.2 Farmacología de los opioides endógenos	5
5.3 Mecanismo de adicción de las drogas opiáceas.....	6
5.4 Tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia en opiáceos	7
5.5 Intoxicación aguda por opiáceos o sobredosis	8
5.6 Prescripción de opiáceos y su uso como sustancias de abuso	10
5.7 Tratamiento.....	10
5.7.1 Tratamiento de las sobredosis por opiáceos.....	11
5.7.2 Tratamiento de la adicción de opiáceos	12
5.8 Papel del farmacéutico en el control del uso de opioides y la terapia de deshabitación.....	14
6. CONCLUSIONES.....	15
7. BIBLIOGRAFÍA.....	16

1. RESUMEN

El tratamiento con opioides conlleva un riesgo asociado debido al desarrollo de tolerancia y dependencia por parte del paciente. La perspectiva de que un opioide se convierta en una droga de abuso necesita un abordaje desde diferentes puntos y la intervención de distintos profesionales. En el tratamiento de desintoxicación del sujeto nace la necesidad de establecer un vínculo de confianza, favoreciendo así la consciencia y beneficios del proceso. Esta función recae, entre otros, en el farmacéutico, el profesional sanitario encargado tanto de dispensar la medicación como de realizar el seguimiento farmacoterapéutico correspondiente.

2. INTRODUCCIÓN Y ANTECEDENTES

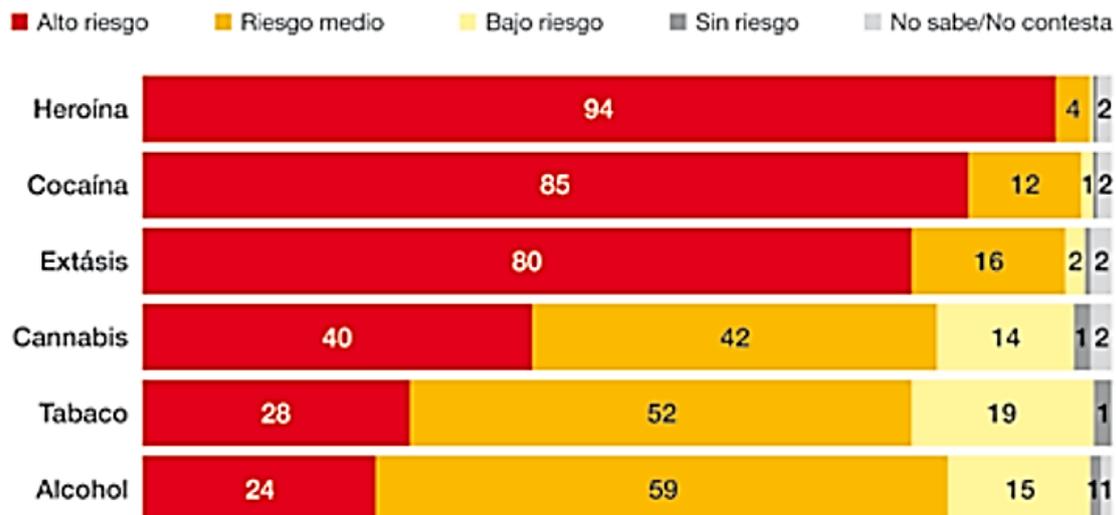
2.1 Situación actual del consumo de drogas

El consumo de drogas de abuso es un problema social y de salud que se ha extendido mundialmente. En la actualidad, las drogas de mayor consumo son el alcohol y el tabaco junto con los hipnosedantes, seguidas del cannabis, estimulantes anfetamínicos, cocaína, opiáceos y, por último, drogas inyectables.¹ Aunque las estadísticas indiquen este orden de preferencia de consumo, hay una tendencia al policonsumo siendo el alcohol y el cannabis las principales sustancias usadas para ello. La finalidad es contrarrestar el efecto estimulante o depresor que puede producir la sustancia, por ejemplo, mezclando cocaína con alcohol y opiáceos con cocaína, o potenciar su efecto, tomando cocaína con estimulantes anfetamínicos se consigue mayor estimulación. Sin embargo, muchos desconocen que esta práctica empeora su salud.²

La población que suele recurrir a la toma de drogas son los jóvenes y adultos en edad productiva. La edad promedio de inicio varía según la sustancia, de manera que el cannabis, el alcohol y el tabaco se encuadran en el ámbito juvenil entre los 14 y 18 años, por otra parte, la heroína, las anfetaminas, así como drogas inyectables se asocian a adultos mayores de 30 años. Respecto al sexo, la mayor parte de consumidores son hombres -excepto en el caso de los hipnosedantes y opiáceos donde las mujeres encabezan la lista- además de presentar un porcentaje superior de signos de abuso o dependencia.^{1, 3, 4}

Los motivos que llevan a las personas a consumir estas sustancias pueden ser variados: diversión, evasión de problemas personales o laborales, conflictos familiares e incluso estrés. A pesar de las circunstancias, un factor determinante a la hora de abusar de drogas es el ambiente de consumo que rodea al sujeto.^{5, 6}

El consumo prolongado conlleva una dependencia física y psicológica, especialmente en opiáceos, de forma que la persona no podrá desenvolverse adecuadamente en el ámbito familiar, social y laboral, quedando al margen de la sociedad. En estos casos se observa una anulación de la personalidad que puede conducir a trastornos mentales severos (la heroína que puede inducir psicosis, característica de la esquizofrenia), o incluso desarrollar conductas delictivas motivadas por la búsqueda de drogas o lo que se conoce como *craving*. Las complicaciones médicas van a estar determinadas por la sustancia de abuso y la vía de administración. En el caso de drogas inyectadas por vía parenteral existe un alto de riesgo de adquirir VIH y Hepatitis B y C porque los consumidores suelen compartir jeringuillas.^{1, 3, 5} En la Gráfica 1 se observa el riesgo para la salud que presenta cada sustancia de abuso.



Gráfica 1. Riesgo de las drogas para la salud percibido por las personas expresado en porcentaje

Los opiáceos muestran la dualidad de poder comportarse como fármacos o drogas de abuso. Se ha visto que estos compuestos tienen el inconveniente de producir como efectos secundarios tolerancia y dependencia; aun así, se pretende demostrar que el beneficio supera al riesgo, ya que son efectos que se pueden controlar siempre y cuando se tengan conocimientos suficientes acerca del uso de dichas sustancias. El farmacéutico es el profesional sanitario que mejor puede llevar a cabo esta función ejerciendo el seguimiento farmacoterapéutico, prestando apoyo y la atención farmacéutica adecuada.

3. OBJETIVOS

- Poner de manifiesto una mayor coordinación y comunicación entre los profesionales sanitarios mostrando sus beneficios en el abordaje del tratamiento de las adicciones.
- Explicar la importancia del papel del farmacéutico en el control y seguimiento farmacoterapéutico de las terapias con opiáceos, además del tratamiento de deshabituación a los mismos para evitar recaídas o abandonos de la terapia.
- Proponer la implicación del farmacéutico en el proceso de rehabilitación de las personas drogodependientes llevado a cabo en los CAIDs, con el objetivo de conseguir un mayor acercamiento que facilite la recuperación de estos.
- Disminuir la morbimortalidad asociada al mal uso de opiáceos.

4. METODOLOGÍA

Este proyecto se ha realizado, principalmente, de acuerdo con una revisión bibliográfica centrada en la extracción de información procedente de publicaciones de artículos científicos, así como de libros. Se han utilizado Guías de Práctica Clínica, las cuales establecen protocolos de cómo llevar a cabo el tratamiento de rehabilitación de las adicciones a opiáceos teniendo en cuenta las características del paciente, su situación clínica, sustancia consumida, dosis y tiempo de consumo. Los motores de búsqueda han sido Google Chrome, Google Académico, Dialnet, Pubmed y Catálogo Cisne. Las

palabras que han permitido llegar a esas fuentes de datos son: opiáceos, depresión respiratoria, opioid addiction treatment, methadone y farmacia comunitaria.

Parte de la información analizada se ha obtenido de organismos oficiales, entre ellos, el Plan Nacional sobre drogas del Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social, la Organización Mundial de la Salud (OMS), la base de datos de CIMA asociada a la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), el National Institute on Drug Abuse (NIH), el Servicio Riojano de Salud y el Plan Regional de Adicciones de Castilla-La Mancha.

Finalmente, con el objeto de conocer la realidad de los Centros de Apoyo Integral a Drogodependientes (CAID), especializados en la deshabituación de adicciones a drogas de abuso, se realizó una visita a aquel que está ubicado en Alcalá de Henares, contando con el testimonio de enfermeros que han aportado su experiencia en estos centros enseñándonos el funcionamiento y el papel que desempeña cada profesional en el proceso de rehabilitación, además de las terapias que llevan a cabo con los pacientes adictos a opiáceos.

5. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

5.1 Origen del opio y derivados opiáceos

El opio es un extracto del látex, un exudado que se obtiene de la planta *Papaver somniferum*, comúnmente conocida como adormidera o amapola real, por incisiones en las cápsulas del fruto verde, cuando empieza a ponerse amarillo. Al realizar el corte, se deja fluir el látex un día para su posterior recogida, produciéndose la coagulación que hará que la sustancia, en un principio blanca, se ennegrezca por la oxidación.⁷

Los principios activos presentes son principalmente alcaloides (10-20%), de los que destacan 2 tipos: con núcleo fenantreno (morfina, codeína y tebaína) y con núcleo bencilisoquinolina (papaverina y noscapina). En la actualidad se conocen 20 alcaloides extraídos del opio.^{7,8}

La morfina es el alcaloide más importante y abundante. Es un agonista de los receptores de opioides, presentando gran afinidad por los de tipo μ . Se une de manera reversible y selectiva inhibiendo la síntesis de la sustancia P, péptido relacionado con la percepción del dolor. Presenta buena absorción a través de las vías clásicas oral e intravenosa y es capaz de atravesar la barrera hematoencefálica (BHE). Sus efectos principales son a nivel del sistema nervioso central (SNC) y del sistema gastrointestinal produciendo depresión de la percepción nociceptiva, sedación, euforia, depresión respiratoria (principal causa de muerte por intoxicación con opiáceos), depresión del reflejo tusígeno, miosis y disminución de la motilidad gastrointestinal ocasionando estreñimiento. Otras acciones son la liberación de histamina por parte de mastocitos dando lugar a broncoconstricción e hipotensión, bradicardia y retención urinaria. Se emplea en el tratamiento y prevención del dolor postoperatorio y crónico intenso en enfermedades terminales como el cáncer metastásico.^{7,8,9}

La codeína es un agonista de los receptores μ . Se absorbe bien por vía oral y atraviesa la BHE. Se metaboliza en el hígado a morfina, el metabolito activo. Produce los mismos efectos que la morfina, pero con menor intensidad. Se usa como antitusígeno de acción central para tos improductiva, ya que deprime el reflejo de la tos, y también se emplea en analgesia menor.⁹

A partir de estos compuestos naturales se ha realizado la síntesis de derivados opiáceos con el fin de mejorar sus efectos analgésicos y reducir la adicción. Con este

propósito se desarrolló la heroína, un derivado semisintético formado por acetilación de las posiciones 3 y 6 de la morfina. Se metaboliza en el hígado a 6-monoacetilmorfina (6-MAM), la cual a su vez se transforma en morfina. Tanto la heroína como la 6-MAM son más liposolubles que la morfina atravesando con más eficacia la BHE y ejerciendo efectos analgésicos más potentes que los mostrados por la morfina. Sin embargo, se vio que producía adicción y dependencia graves, lo cual llevó a su ilegalización. Es la principal droga de abuso dentro de los opiáceos. Se consume por vía oral (siendo esta la menos usada por su baja la biodisponibilidad porque sufre efecto de primer paso hepático), nasal, intravenosa o fumada. El aumento de los números de casos de SIDA ha condicionado la vía de administración, prefiriéndose la fumada a la intravenosa.¹⁰

Un compuesto de síntesis es el fentanilo y sus análogos, entre ellos el sufentanilo, empleados, por ejemplo, como anestésicos y analgésicos postoperatorios. Son agonistas de los receptores μ . El fentanilo es 100 veces más potente que la morfina como analgésico, y el sufentanilo 1000 veces más, aunque son de acción corta. Se administran por vía intravenosa para anestesia y vía transdérmica, empleando parches, o vía bucal como analgésicos. Presentan gran potencial adictivo y tolerancia. Son muy liposolubles atravesando con facilidad la BHE. En el caso de estos fármacos, la depresión respiratoria se inicia más rápidamente.^{9, 11}

La meperidina es un análogo estructural de la morfina obtenido a partir de síntesis orgánica. Es el agonista predominante de los receptores μ con efectos similares a la morfina. Se usa como analgésico pudiendo producir efectos secundarios como la sedación, depresión respiratoria y euforia, al igual que la morfina. Se puede administrar por medio de vía oral, aunque el inicio de acción es más rápido por vía subcutánea o intramuscular. La mayor eficacia de este fármaco se consigue utilizando la vía parenteral.⁹

En la actualidad, los opiáceos empleados con fines ilegales son la heroína, morfina, codeína, fentanilo, metadona y meperidina.⁹

5.2 Farmacología de los opioides endógenos

Los péptidos opioides endógenos son los neurotransmisores que actúan como ligandos naturales de los receptores de opioides. Los principales son las encefalinas (Leu-encefalina y Met-encefalina), endorfinas (β) y dinorfinas (A y B). Se encuentran distribuidos en plasma, liberados por la hipófisis y las glándulas suprarrenales, o en el SNC (encéfalo, medula espinal y líquido cefalorraquídeo), liberados por los sistemas neuroaxiales. Al unirse a los receptores producen efectos analgésicos.⁹

Los receptores de opioides son metabotrópicos y están acoplados a proteínas G. Se encuentran ampliamente distribuidos en el encéfalo y localizaciones periféricas como macrófagos, linfocitos, tejido vascular y cardíaco, sistema digestivo y pulmón. Tiene localización sináptica y presináptica. Hay 3 tipos principales de receptores que son μ (μ), δ (delta) y κ (kappa), divididos a su vez en diferentes subtipos.⁹

En los receptores μ , la interacción con un agonista da lugar a la apertura de los canales de potasio (K^+) produciéndose una hiperpolarización de la membrana postsináptica. Se dividen en μ_1 (asociados con la analgesia) y μ_2 (responsables de la depresión respiratoria, euforia, sedación y dependencia).¹¹

El tipo de receptor δ puede ser δ_1 y δ_2 . Al unirse un agonista se inhibe la adenilciclase disminuyendo el AMPc, un segundo mensajero. Este mecanismo se ha relacionado con la dependencia y adicción. Las células para equilibrar dicha deficiencia van a producir AMPc, de forma que cuando se retiran los fármacos opiáceos los niveles tan elevados de AMPc inducen el síndrome de abstinencia.¹¹

Por último, entre los receptores k encontramos los k_1 , k_2 , k_3 . La unión de un agonista provoca el cierre de los canales de calcio (Ca^{2+}) dando lugar a un efecto analgésico porque la membrana postsináptica es menos excitable.¹¹

El mecanismo de acción es el siguiente: al activarse los receptores de opioides, la proteína G acoplada a ellos, inhibe la enzima adenilato ciclasa que sintetiza AMPc, un segundo mensajero y, a su vez, se inactiva la proteína quinasa A, encargada de fosforilar una serie de proteínas, sucediéndose una cascada de señales que lleva a la disminución de la liberación de neurotransmisores asociados a impulsos nerviosos nociceptivos.¹²

Los principios activos obtenidos del opio y sus derivados de síntesis tienen analogía estructural con los péptidos opioides endógenos pudiendo interactuar con los receptores de opioides de manera similar, ejerciendo sus efectos correspondientes según se comporten como agonistas o antagonistas.

5.3 Mecanismo de adicción de las drogas opiáceas

Los trastornos adictivos son enfermedades crónicas y recidivantes que tienen su origen en el sistema nervioso central. Se caracterizan por la búsqueda compulsiva de drogas, alteración del autoconsumo y periodos de recaída, aunque conlleve efectos nocivos. La adicción aparece cuando se utiliza una sustancia mantenida en el tiempo. El consumo de drogas inicialmente presenta un carácter voluntario que da lugar a modificaciones cerebrales sobre circuitos de recompensa relacionados con el placer, fomentando el desarrollo de dicho trastorno. Hay dos vías nerviosas ubicadas en el cerebro que componen dichos circuitos de recompensa, a saber: la vía mesolímbica, afectada por todas las drogas de abuso y principal vía asociada con la adicción, que está relacionada con la gratificación emocional además de motivacional, y la vía mesocortical asimilada con la cognición, el razonamiento y el pensamiento. Ambas se inician en el área tegmental ventral, punto de origen de las neuronas dopaminérgicas de estos circuitos.^{13, 14}

El principal neurotransmisor en estas vías es la dopamina. Este mensajero químico está implicado en procesos emocionales, como el placer, motivacionales y respuestas conductuales que sugieren repetir una acción. Las sustancias de abuso van a aumentar la biodisponibilidad de dopamina o la actividad de las neuronas dopaminérgicas en el cerebro, reforzando los circuitos de recompensa, lo que lleva a un drogodependiente a establecer un patrón de consumo. Por lo tanto, se van a comportar como reforzadores positivos de estas vías. En el caso de los opiáceos, al interactuar con los receptores μ , localizados en el área tegmental ventral, van a incrementar la frecuencia de liberación de dopamina de las neuronas dopaminérgicas.^{13, 14}

Hay 3 factores que determinan que un sujeto sea adicto: farmacológicos, genéticos y ambientales. Los farmacológicos dependen del tipo de sustancia que se administra, los genéticos indican que hay cierta susceptibilidad individual a las drogas y los ambientales se vinculan con el estrés y los estímulos condicionados. El estrés promueve la adquisición y conservación de conductas reforzadoras relacionadas con las drogas, lo que condiciona la aparición de recaídas. En cuanto a los estímulos condicionados, se comportan como agentes reforzadores no farmacológicos que pueden desencadenar el consumo de drogas.¹³

Uno de los principales problemas que traen consigo las adicciones es la mayor probabilidad de desarrollar psicosis como la esquizofrenia, originada por una hiperactivación de la vía mesolímbica vinculada a un exceso de dopamina. Este circuito nervioso es la diana de la mayoría de neurolépticos, pero al estar alterada por el uso de drogas dificulta el tratamiento.^{14, 15}

5.4 Tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia en opiáceos

La tolerancia es un proceso de adaptación biológica mediante el cual la intensidad de acción de un fármaco a una dosis repetida se ve disminuida cuando se administra de manera crónica, por lo que precisa un aumento de la dosis para conseguir la misma intensidad de efecto. Los opiáceos son susceptibles a desarrollar tolerancia farmacodinámica que consiste en adaptaciones del organismo por cambios en los receptores, de segundos mensajeros y otros sistemas de neurotransmisión. También producen tolerancia cruzada porque un opiáceo es capaz de dar lugar a tolerancia a otras sustancias del mismo grupo farmacológico. Este fenómeno es fundamental a la hora de generar dependencia, ya que supone cambios neurológicos que exigen mayores dosis de sustancia con el fin de alcanzar los efectos placenteros deseados y no producirse el síndrome de abstinencia al cesar las tomas.⁸

La dependencia se define como el estado psíquico y físico que sufre una persona derivado de la toma prolongada de fármacos. La dependencia psíquica consiste en cambios en el comportamiento caracterizados por la búsqueda compulsiva y consumo de la sustancia para obtener satisfacción y no experimentar los efectos derivados de su privación. La dependencia física es la necesidad fisiológica que desarrolla el cuerpo frente a una sustancia para poder desempeñar sus funciones correctamente.¹⁶

Respecto a los opiáceos, la administración prolongada de los mismos sugiere una serie de cambios compensatorios llevados a cabo por el cuerpo, que instauran los procesos de tolerancia y dependencia. Estos cambios consisten en un aumento de los niveles y actividad de moléculas implicadas en el mecanismo de acción de los receptores opioides (mayor actividad de la enzima adenilato ciclasa, aumento de AMPc, incremento de la función de la proteína quinasa A), modificación de factores de transcripción, desensibilización de receptores y disminución del número de ellos por la continua estimulación y alteración de otros sistemas de neurotransmisión, principalmente a nivel del locus coeruleus. En cuanto a esta localización cerebral del locus coeruleus, origen de las fibras noradrenérgicas del cerebro y lugar de alta densidad de receptores de opioides, es responsable de las manifestaciones observadas durante el síndrome de abstinencia por una hiperactividad noradrenérgica.^{11, 13, 14, 16}

El síndrome de abstinencia es la manifestación de síntomas y signos de la dependencia que presenta una persona hacia una sustancia derivada de su privación. Los opiáceos son las sustancias por excelencia que muestran una expresión acentuada de este problema, por ello su retirada brusca o la administración de antagonistas opioides que cesen su efecto desarrollan este trastorno. Está condicionado por la sustancia, la cantidad y el tiempo de consumo. La heroína es el compuesto que presenta las manifestaciones de manera más exacerbada las cuales aparecen a las 8 horas tras su supresión. Se expresa como un estado emocional negativo que cursa según muestra la Tabla 1^{16, 17}:

Grado I	Grado II	Grado III	Grado IV
Aparece a las 8 horas	Aparece a las 12 horas	Aparece entre las 18-24 horas	Aparece entre las 24-36 horas
	Los síntomas de grado I incrementados en intensidad, mas:	Los síntomas de grado II incrementados en intensidad, mas:	Los síntomas de grado III incrementados en intensidad, mas:
<ul style="list-style-type: none"> • Bostezos • Lagrimeo • Sudoración • Rinorrea • Ansiedad 	<ul style="list-style-type: none"> • Midriasis • Piloerección • Espasmos musculares • Flashes frío/calor • Mialgias • Artralgias • Anorexia 	<ul style="list-style-type: none"> • Hipertensión • Taquicardia • Hipertermia • Inquietud • Náuseas • Insomnio 	<ul style="list-style-type: none"> • Facies febril • Vómitos • Diarreas • Eyaculación espontánea • Orgasmo

Tabla 1. Manifestaciones del síndrome de abstinencia aguda a heroína

Este síndrome se explica a nivel fisiológico por una serie de mecanismos que derivan de las adaptaciones celulares que conducen a la hipersensibilización de los receptores. Hay una marcada hiperactividad noradrenérgica junto con la mayor descarga de las neuronas presentes en el locus coeruleus. Así mismo, el consumo prolongado de drogas trae consigo un mayor efecto inhibitorio de las neuronas GABAérgicas sobre las dopaminérgicas del área tegmental ventral y serotoninérgicas ubicadas en el núcleo del rafe provocando una disminución de su actividad en esta etapa de abstinencia. Junto a estos cambios, se está investigando el óxido nítrico por el posible papel que desempeña en la conducta de la persona propia del síndrome de abstinencia, lo cual indica que en un futuro se impulse la investigación de fármacos con esta diana cuya finalidad sería paliar los síntomas.^{13, 17}

Es importante conocer el grado de tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia que presenta una persona a los opiáceos, ya que son factores que van a condicionar el modo de conducir el tratamiento de deshabitación.

5.5 Intoxicación aguda por opiáceos o sobredosis

La toma de una dosis excesiva de opiáceos desencadena un cuadro de intoxicación aguda que produce la llamada “triada por sobredosis de opioides” caracterizada por una disminución del nivel de consciencia, miosis y depresión respiratoria que conduce a la muerte. Otros signos que la acompañan son bradicardia, hipotensión arterial, hipotermia, cianosis, convulsiones y edema pulmonar que complica la depresión respiratoria.^{10, 18}

Los factores de riesgo que determinan que una persona pueda sufrir una sobredosis son variados:

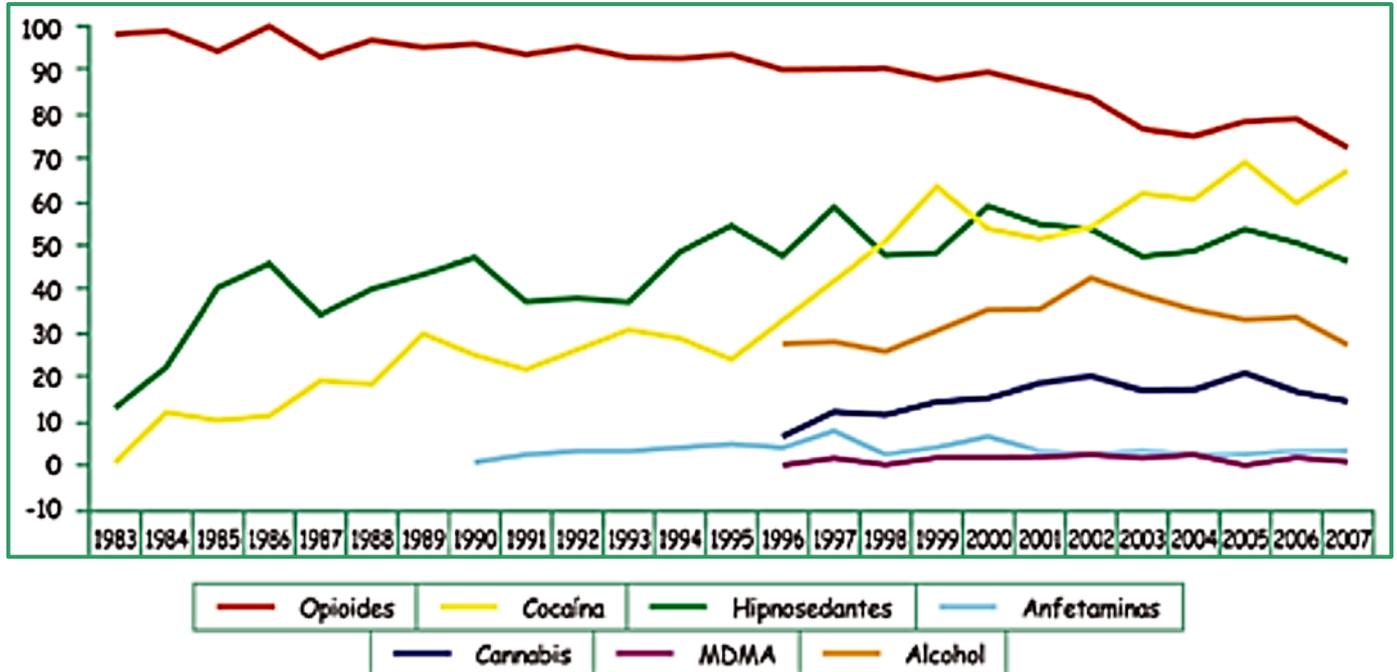
- La dependencia, y especialmente, la tolerancia reducida tras un largo periodo sin consumir por rehabilitación, estancia en la cárcel o suspensión de la terapia.
- Haber experimentado anteriormente otras sobredosis.
- Uso de la vía parenteral, que a su vez aumenta las posibilidades de contraer enfermedades infecciosas como el VIH o hepatitis B y C (sobre todo durante un tiempo prolongado).
- Concomitancia de otras patologías infecciosas, pulmonares o hepáticas.

- Opioides ilegales o aquellos obtenidos por receta médica tomando mayor dosis que la prescrita.
- Mezcla con otros depresores del SNC como el alcohol o benzodiazepinas, los cuales han demostrado ser las sustancias más consumidas asociadas a muerte por sobredosis de opiáceos.
- En el caso de la heroína, es muy típica la adulteración con otras drogas o aditivos que complican la intoxicación aguda además de dificultar el tratamiento de rehabilitación.

La principal causa de muerte por opiáceos es la depresión respiratoria. Este fenómeno es producido por la activación de receptores opioides, en particular del tipo μ , localizados en el centro respiratorio del tronco cerebral. Tiene lugar más rápidamente si el consumo excesivo de droga se ha producido por vía intravenosa y es más probable que ocurra con sustancias liposolubles, capaces de atravesar la BHE como la heroína. Debido a las graves consecuencias que acarrea, es imprescindible establecer rápidamente el tratamiento adecuado que revierta dicho efecto.^{10, 19}

Las sobredosis por opiáceos son más comunes en heroinómanos, por la facilidad que presenta la heroína de alcanzar el cerebro y actuar en el centro respiratorio. A pesar de ello, en la actualidad, el creciente número de sobredosis producidas, en particular, por opiáceos adquiridos bajo prescripción médica ha despertado las alarmas del ámbito sanitario poniendo en marcha proyectos para prevenir y tratar la sobredosis.²⁰

Como podemos observar en el Gráfico 2, los opioides son las sustancias que mayor riesgo de sobredosis presentan, de ahí que sea importante conocer el correcto manejo de éstos.



Gráfica 2. Evolución de la proporción de muertes por reacción aguda a sustancias psicoactivas en cuyos análisis toxicológicos se detecta cada droga. España 1983-2007.

5.6 Prescripción de opiáceos y su uso como sustancias de abuso

Uno de los principales motivos por el que las personas acuden a los centros sanitarios es el dolor. Los analgésicos opioides fueron aprobados por la FDA y la OMS en 1986 para el tratamiento del dolor agudo y crónico severo. Estos medicamentos precisan de receta médica para su dispensación. Desde 1990 ha habido un aumento de la prescripción de opiáceos para tratar el dolor debido a que otras terapias no eran eficaces; y, consecuentemente, del número de sobredosis y trastornos derivados de su uso. La adquisición de estos medicamentos a través de recetas alcanzó su punto máximo en 2011, momento desde el cual se restringió la prescripción. Al tener un menor acceso a opioides recetados, las personas recurren a la toma de aquellos ilícitos como la heroína para evitar el síndrome de abstinencia, controlar el dolor o tratar el trastorno por uso de opioides. A pesar de ello, hoy en día sigue siendo un problema sanitario que también afecta a otros ámbitos de la vida. Por este motivo nace la necesidad de establecer un control del uso adecuado de opioides para evitar desencadenar los posteriores efectos fatales o pasar a consumir drogas ilegales.^{6, 21, 22}

A la hora de realizar una prescripción se debe diferenciar el dolor crónico de una conducta de búsqueda de sustancias controladas con fines ilegítimos. Hay que tener en cuenta que cada persona presenta diferentes niveles de tolerancia y requieren dosis variables de opioides. Para recetar adecuadamente estos medicamentos hay que realizar una evaluación exhaustiva del paciente, planificar la terapia, intentado que sea a corto plazo, y hacer un seguimiento farmacoterapéutico.^{6, 21}

A menudo las personas que recurren a los opiáceos recetados para hacer un uso indebido son individuos integrados en la sociedad y que padecen dolor crónico. En el caso de personas que consumen opiáceos ilegales como la heroína, son mayoritarios y pertenecen a grupos marginales. La obtención de estos medicamentos resulta más fácil y segura que conseguir drogas ilícitas. Además, en muchos casos, los opiáceos están cubiertos por la seguridad social sin ocasionar costes a los individuos que los adquieren. Hay diferentes maneras por las que los adictos obtienen opiáceos: diferentes recetas de distintos médicos para que se las dispensen en varias farmacias, recurrir a medicación que ha sido prescrita a algún familiar o amigo, incluso llegando a robarlas a personas que les fueron prescritas, de establecimientos médicos, farmacias y puntos de fabricación y/o distribución de estas sustancias. En el caso de drogas ilegales, las adquieren en la calle por parte de narcotraficantes.^{6, 18}

A medida que las agencias de control de drogas restringen el uso de medicamentos recetados, los adictos recurren a drogas ilícitas y viceversa. Su objetivo es satisfacer el deseo de consumir droga con tal de evitar el síndrome de abstinencia.⁶

5.7 Tratamiento

El uso de opiáceos para llevar a cabo una terapia farmacológica del dolor tiene el peligro de convertirse en droga de abuso por no tomar correctamente la medicación. A ello se suma la heroína, opiáceo ilegal que se consume como droga de abuso. Vistos los problemas que conllevan estos medicamentos es necesario conocer los efectos secundarios para evitar que puedan ir a más y desencadenar graves problemas como son la adicción, la dependencia y la sobredosis que puede terminar en muerte. Con este fin, se pretende mostrar la importancia del tratamiento de las sobredosis y la rehabilitación de los opiáceos como drogas de abuso para reducir la morbimortalidad y/o mejorar la calidad de vida. Así nacen los programas de mantenimiento con metadona, de intercambio de jeringuillas y la adaptación de los recursos asistenciales, en particular del farmacéutico.

5.7.1 Tratamiento de las sobredosis por opiáceos

La sobredosis por opiáceos requiere atención sanitaria de urgencia. Su tratamiento se lleva a cabo fundamentalmente en hospitales. En primer lugar, es necesario identificarla para actuar. Se debe realizar un análisis de orina con el fin de detectar morfina o derivados que indiquen que estamos ante una intoxicación aguda por opiáceos. Es importante conocer si el usuario ha consumido otras sustancias que hayan ayudado a desencadenar esta situación para tratarlas en conjunto.¹⁷

Se establece un control de las constantes vitales comprobando la vía aérea, la ventilación y la circulación. Se mide la consciencia con la escala de Glasgow puntuando una serie de parámetros (ritmo cardíaco, respuesta a estímulos verbales, respiración, etc.) de manera que mayor puntuación indica más alto nivel de consciencia. A continuación, se procede a comentar la terapia farmacológica donde disponemos de diferentes alternativas.¹⁷

La naloxona fue el primer antagonista puro y competitivo de receptores opioides que se descubrió. Se trata de un derivado semisintético de la morfina. Es el antídoto de rescate más aceptado ante una sobredosis por opiáceos, ya que consigue revertir la depresión respiratoria y de manera parcial o total la del SNC. Presenta afinidad por los tres tipos principales de receptores opioides, de forma que cuando interacciona con ellos aumenta la frecuencia respiratoria, hace que la presión arterial vuelva a sus valores normales y la sedación, así como los efectos euforizantes, producto de la acción de agonistas opiáceos, desaparece. El inconveniente de este medicamento es que su tiempo de acción es corto y produce síndrome de abstinencia en sujetos dependientes. Se administra vía intravenosa o intramuscular porque sufre efecto de primer paso hepático que disminuye su biodisponibilidad. La vía intravenosa es más usual para tratar la depresión respiratoria al tener un rápido inicio de acción, en cambio, la vía intramuscular tiene un inicio de acción más tardío que la anterior, pero más mantenida en el tiempo y solo se usa cuando la intravenosa no sea posible. Se comienza administrando por vía intravenosa 0,4 mg cada dos minutos (concentración máxima de 2 mg en sangre) hasta conseguir una respiración adecuada. Por vía intramuscular se pueden administrar las dosis comprendidas en el mismo intervalo. En cualquier caso, una vez administrados 10 mg, si no hay mejoría debe sospecharse de otras patologías o sustancias distintas a los opiáceos que hayan desencadenado este proceso.^{8, 23, 24}

Existe la posibilidad de usar fármacos no opioides que consiguen revertir el efecto respiratorio derivado de la acción de agonistas opiáceos. En el centro de la respiración se localizan multitud de receptores relacionados con el ritmo respiratorio y que no afectan a la analgesia. Es el caso de los receptores de serotonina o AMPA que una vez activados regulan la respiración, de manera que al interaccionar con agonistas aumentan la frecuencia respiratoria. Es interesante destacar la ketamina, antagonista de los receptores NMDA. En estudios recientes, se ha observado su acción estimulante sobre la respiración solo en presencia de hipoventilación ocasionada por opioides, lo cual indica que la ketamina interacciona con redes respiratorias, sensibles a la presión de dióxido de carbono (CO₂) asociadas con opioides.¹⁹

Finalmente, tiene gran importancia un compuesto denominado GAL021, actualmente en investigación, que actúa sobre los cuerpos carotídeos. Se trata de dos órganos localizados en la bifurcación de la arteria carotídea que cuentan con la presencia de células glómicas de tipo 1 las cuales son quimiorreceptores periféricos que detectan los cambios de presión de oxígeno, presión de dióxido de carbono y pH en la sangre. Están conectados con el centro respiratorio del cerebro de manera que ante cualquier anomalía en la composición de la sangre lo comunican a éste para que lo corrija. Los

canales de potasio que contienen estas células parecen jugar un papel clave en la transmisión de mensajes ya que una situación de hipoxemia inhibe el flujo de iones K^+ , despolarizándose la membrana, lo que permite la afluencia de iones Ca^{2+} a través de canales de calcio voltaje dependientes. GAL021 bloquea los canales de K^+ simulando una hipoxemia que estimula el centro respiratorio dando lugar a hiperventilación. Con los resultados obtenidos, en la actualidad se ha llegado a la conclusión de que resulta ser un excelente estimulador de la respiración en situaciones de depresión respiratoria producida por la dosis excesiva de opiáceos sin que desencadene el síndrome de abstinencia, a diferencia de la naloxona que sí lo hace. Aun así, falta realizar estudios que comprueben su seguridad.¹⁹

5.7.2 Tratamiento de la adicción de opiáceos

El proceso de desintoxicación de opiáceos requiere un tiempo variable que depende de la persona, pero en general, es un proceso largo que cuenta con la intervención y ayuda de personal cualificado para llevar a cabo una rehabilitación adecuada. En Madrid existen los Centros de Apoyo Integral a Drogodependientes (CAIDs) de la Agencia Antidroga de la Comunidad de Madrid, especializados en la desintoxicación y rehabilitación de las drogas de abuso, además de la reinserción en la sociedad de los pacientes. Cuentan con un equipo de profesionales de distintos ámbitos que van a llevar a cabo un abordaje intensivo y global que abarca actividades psicoterapéuticas, ocupacionales, socioeducativas y médico-sanitarias.^{25, 26}

El primer paso imprescindible para lograr el éxito en la terapia es que la persona drogodependiente acepte que sufre una enfermedad y acceda a su tratamiento voluntariamente, siendo consciente del transcurso de la curación con sus posibles recaídas.¹⁷

Recepción y entrevista. En primer lugar, los pacientes son recibidos por el centro y sometidos a una entrevista acerca de su historia de consumo (anamnesis). Esto incluye sustancias tomadas, dosis, periodo que lleva consumiendo, situación personal, motivos que han impulsado su conducta de consumo, entorno de consumo y si recibe algún tipo de apoyo por parte de familiares o amigos. A continuación, es citado con un médico y un psicólogo.¹⁷

Diagnóstico. El médico realiza una exploración clínica que incluye un análisis de orina para detectar la presencia de opiáceos junto a otras drogas de abuso, además de pruebas diagnósticas para detectar enfermedades concomitantes como el SIDA o Hepatitis B o C con el fin de instaurar un tratamiento conjunto. Aun así, cuando se instaura el tratamiento farmacológico se realizan periódicamente análisis de orina para corroborar la adherencia al tratamiento y que no se han producido recaídas. Se valora el grado de tolerancia, dependencia y síndrome de abstinencia apoyándose en escalas o entrevistas validadas. El psicólogo analiza su situación personal, económica, social y familiar, con lo que evalúa junto con el médico su internación en un centro hospitalario para adictos donde el tratamiento será más intenso, o continuar la rehabilitación en el CAID incluyéndole en un grupo de terapia psicológica que se adapte a la persona según sus circunstancias y necesidades.^{17, 10}

Terapia psicológica. Las estrategias de intervención psicológica son una parte fundamental del proceso de rehabilitación para alcanzar el éxito terapéutico. Son llevadas a cabo por psicólogos, educadores sociales, terapeutas ocupacionales y cuentan con la colaboración e implicación de los enfermeros y médicos del centro, lo que ayuda a conocer mejor a sus pacientes. Las terapias individuales buscan analizar la situación del sujeto y profundizar en él para establecer pautas específicas en el proceso de curación. La

terapia grupal es la más utilizada y tiene como finalidad mostrar el impacto de las drogas de abuso en la vida de los miembros que conforman el grupo, expresar los sentimientos, necesidades y motivos por los que consumen haciendo visible el efecto negativo de las drogas con el objeto de empatizar entre ellos y motivar el cambio de conducta ayudándoles a no tener recaídas. La terapia familiar es un elemento clave del tratamiento y en ocasiones los familiares son integrados en el tratamiento para facilitar la desintoxicación y servir de apoyo. Con estas actividades se busca establecer un nuevo estilo de vida que los lleve a reinsertarse en la sociedad. Se ha observado que la terapia continuada mejora la adherencia del tratamiento motivando al paciente para alcanzar el éxito terapéutico.^{17, 27, 28, 29}

Tratamiento farmacológico. Se han desarrollado fármacos que ayudan a paliar los síntomas del síndrome de abstinencia y revertir la adicción que sufre el paciente por opiáceos. Hay un amplio abanico de opciones terapéuticas para abordar esta enfermedad en función de la situación clínica de la persona.

La metadona es el tratamiento de desintoxicación de primera línea. Es un agonista opiáceo sintético de los receptores de tipo μ con potencia superior y acciones farmacológicas semejantes a la morfina como la analgesia. Presenta la ventaja de administrarse por vía oral una vez al día, acumulándose en los tejidos desde donde se distribuye, con una semivida larga. No produce euforia, previene los síntomas de abstinencia, bloquea los efectos negativos de los opioides ilícitos y disminuye el deseo de consumir droga. El tratamiento con metadona ha demostrado ser eficaz disminuyendo el uso ilícito de opiáceos, la transmisión de hepatitis B y C, reducir la mortalidad asociada a las sobredosis y mejorar la calidad de vida del paciente y familiares. Por este motivo se han establecido los Programas de Mantenimiento con Metadona. Ayuda a mejorar el estado de salud físico y psíquico ocasionado por la dependencia de los opioides. La administración prolongada de metadona da lugar a dependencia e incluso tolerancia, por ello no se puede suprimir directamente sin haber reducido la dosis progresivamente. A veces, la metadona se puede vender con fines ilícitos y provocar muertes por depresión respiratoria derivada de una sobredosis en personas no incluidas en programas de mantenimiento, por lo que debe regularse el suministro de ésta a los pacientes.^{17, 22, 29, 30, 31}

A pesar de que la metadona se utiliza como primer escalón en la terapia de deshabitación de opiáceos, existen otras alternativas indicadas para personas que no toleren correctamente la metadona ni estén obteniendo mejoras. Con este propósito nace la buprenorfina, un agonista semisintético parcial de los receptores de opioides. La afinidad de este fármaco por el receptor μ es mayor que por el resto. Su acción agonista se refleja en los efectos propios de los receptores μ y en menor medida δ , sin embargo, ejerce una acción antagonista sobre los receptores κ que no está clara con los estudios que se han realizado hasta la actualidad. Disminuye los síntomas del síndrome de abstinencia y produce analgesia, pero no produce euforia ni sedación propias de los opioides. Puede dar lugar a depresión respiratoria por sobredosis, aunque en menor medida que la metadona. Para que esto no ocurra, se administra junto a naloxona aumentando su seguridad. Hay evidencias de que tomar buprenorfina disminuye el uso ilegal de opioides.^{17, 22, 27, 32}

La naltrexona es otra opción terapéutica. Es un antagonista opiáceo, pero no puro, ya que presenta una baja actividad agonista dando lugar a miosis. La afinidad por los receptores opiáceos es mayor que la morfina y tiene la capacidad de desplazar a otros opiáceos unidos al receptor. Bloquea los efectos euforizantes, desapareciendo la conducta de búsqueda de droga y consigue restaurar los circuitos de recompensa del cerebro. No se puede usar tras la retirada del agonista opiáceo ya que desencadenaría un fuerte

síndrome de abstinencia, por lo que el sujeto tiene que estar varios días libres de opioides antes de iniciar el tratamiento con naltrexona. Ha demostrado ser útil en las etapas finales de desintoxicación en pacientes que desean la abstinencia completa.^{8, 17, 27, 28}

Dosificación de metadona. La mayor parte de drogodependientes tienden al policonsumo y muchas veces las drogas están adulteradas, por lo que el médico con los análisis conoce la cantidad aproximada de opioides que ha consumido para poder instaurar la dosis adecuada de metadona. Hay que tener en cuenta que cuanto mayor sea la dependencia, habrá que aumentar más la dosis. Se comienza pautando una dosis de metadona semejante a la del opiáceo consumido, por ejemplo 1 mg de metadona equivale a 4 mg de morfina o 2 mg de heroína. La dosis de metadona se va variando hasta que se consiga la estabilización del paciente.⁸ Si la persona no mejora y manifiesta síntomas del síndrome de abstinencia se debe aumentar la dosis, pero en caso contrario, si presenta mejorías se va reduciendo paulatinamente la dosis. En general, la dosis de mantenimiento suele ser entre 60-100 mg/día, pero como hemos comentado anteriormente depende de la situación clínica del paciente. En pacientes con dosis superiores a 80 mg/día se puede reducir a la semana 10 mg, en pacientes con dosis entre 40 y 80 mg/día se recomienda bajar 5 mg a la semana y en aquellos que tomen 40 mg/día se disminuye 2,5 mg cada semana. A medida que la dosis recibida disminuye, la reducción semanal de la cantidad debe ser menor porque de lo contrario hay mayores posibilidades de desatar el síndrome de abstinencia.^{29, 31}

Dispensación de metadona en oficina de farmacia. Cada año el Plan Regional de Drogas informa a los Colegios Oficiales de Farmacéuticos (COFs) y a los centros prescriptores, la relación de oficinas de farmacia acreditadas que se han acogido al Programa de Mantenimiento con Metadona en cada comunidad. En Madrid, cada CAID se encarga de derivar a los pacientes a la farmacia correspondiente. En concreto, el médico rellena la hoja de acreditación de la farmacia con los datos correspondientes entregándosela en mano al farmacéutico titular en una reunión donde estén presentes el médico, el farmacéutico y el usuario. Las oficinas de farmacia desempeñan varias funciones: elaboración de metadona -aquellas que dispongan de la certificación de adscripción al nivel 2 o superior para la elaboración de fórmulas magistrales y preparados oficinales-, seguimiento de los stocks de dicha medicación, responsabilización de la distribución y registro de toda la información vinculada a la metadona. La medicación, prescrita en receta de estupefacientes, se da al paciente una o dos veces por semana, excepto al principio del tratamiento que se hace diariamente para establecer un mejor control sobre la adherencia. Para garantizarla, el sujeto debe ingerir la medicación en presencia del farmacéutico, registrándose en la hoja de control de la administración de metadona. La atención se realiza en privado respetando la intimidad y confidencialidad, pero de manera natural a pesar de que son un tipo especial de pacientes. Al final del mes, el farmacéutico debe contactar con el responsable del paciente del CAID para informarle acerca del progreso.^{26, 33}

5.8 Papel del farmacéutico en el control del uso de opioides y la terapia de deshabituación

El farmacéutico se encarga de optimizar la prescripción de opioides junto a otros profesionales sanitarios, prestando especial atención a los pacientes que tengan riesgo de desarrollar dependencia (aquellos que tienen prescritas altas dosis de opiáceos o dosis más bajas durante un tiempo prolongado, los que toman metadona o buprenorfina, los que han estado mucho tiempo sin consumir y/o aquellos que presentan historia de sobredosis). Deberá realizar un seguimiento farmacoterapéutico prestando especial

atención a los posibles síntomas y conductas alarmantes de adicción, para evitar que empeoren. Tiene la capacidad de regular la dispensación de estos medicamentos, revisando las recetas para comprobar que tienen validez legal. La atención farmacéutica es una cualidad exclusiva del farmacéutico que puede servir como herramienta para disminuir las complicaciones derivadas de la terapia con opiáceos y la morbilidad que tienen asociados.^{33, 34}

La dependencia a opiáceos es una enfermedad crónica y recidivante que necesita la colaboración de diferente personal cualificado implicado en el proceso de deshabituación. El farmacéutico como experto del medicamento, es quien debe supervisar la medicación que recibe el paciente, proporcionarle toda la información relacionada con la enfermedad y el tratamiento que recibe, avisándole de los riesgos que conlleva y de las interacciones farmacológicas.³³

Cuando el paciente es derivado a la oficina de farmacia, el farmacéutico estará frecuentemente en contacto directo con él cuando recoja la medicación, siendo el momento idóneo para realizar la atención farmacéutica requerida. Es aconsejable realizar una ficha que recoja los datos relativos a cada persona e ir incluyendo en ella las observaciones durante cada día que el paciente acuda a la farmacia.³⁴

En vista de que el farmacéutico no tiene una involucración directa en el CAID como el resto de los profesionales responsables de la terapia del paciente se propone su inclusión en las actividades realizadas en el centro, como, por ejemplo, en la intervención psicológica, de tal forma que permita conocer al paciente y un mayor acercamiento al mismo. Esta integración permite una mejor comunicación y coordinación con el resto del personal que participan en la rehabilitación.

6. CONCLUSIONES

- El farmacéutico es uno de los profesionales sanitarios que debe estar al cargo del control del tratamiento de personas que toman opiáceos recetados para paliar el dolor. Debe controlar su terapia farmacológica para evitar que haya un mal uso de la medicación que pueda derivar en adicción.
- La implicación del farmacéutico en la terapia de deshabituación de drogas de abuso llevada a cabo en los CAIDs debe ser mayor: abarcando más, facilitando la comunicación con otros profesionales que formen parte de la terapia, lograr un acercamiento con el paciente que permita conocer su situación y crear un vínculo de confianza motivando el cambio de estilo de vida además de mejorar la adherencia al tratamiento de desintoxicación.
- La correcta atención farmacéutica puede evitar las complicaciones derivadas del uso de opiáceos, disminuyendo la morbilidad asociada a estas sustancias.

7. BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Delia Cristina Hernández. Tratamiento de las adicciones en Colombia. Revista colombiana de psiquiatría. 2010; 39: 156S-170S.
- ² Observatorio Europeo de las Drogas y las Toxicomanías. España: informe del país sobre drogas 2017. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad; 2017.
- ³ UNODC. Informe Mundial de Drogas 2018: crisis de opioides, abuso de medicamentos y niveles récord de opio y cocaína.
- ⁴ Nota de prensa: se estabilizan los consumos de todas las drogas excepto del tabaco y del cannabis. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.
- ⁵ Delegación del Gobierno para el Plan Nacional sobre Drogas. Estrategia nacional sobre adicciones 2017-2024. Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social.
- ⁶ Charles V. Preuss; Arun Kalava; Kevin C. King. Prescription of Controlled Substances: Benefits and Risks.
- ⁷ Luis Bravo Díaz, Elisa Marhuendo Requena. Adormidera. Farmacognosia. Elsevier; 2006. p. 13-19.
- ⁸ C. Pérez-Accino Picatoste, A. Velasco Martín. Farmacodependencia. Farmacología clínica y terapéutica médica. McGraw-Hill; 2004. p. 97-100.
- ⁹ Laurence L. Brunton Bruce A. Chabner Bjrön C. Knollmann. Bases farmacológicas de la terapéutica. 12th ed. McGraw-Hill; 2011.
- ¹⁰ Della Puppa T, Gallo C, Mencías E. Sustancias de abuso. Manual de toxicología básica. En: Emilio Mencías Rodríguez, Luis Manuel Mayero Franco, editores. Diaz de Santos; 2000. p. 387-393.
- ¹¹ Rosa María Claramunt Vallespi, María Pilar Cabildo Miranda, Consuelo Escolástico León, José Antonio Jiménez Guerrero, Dolores Santa María Gutiérrez. Fármacos y medicamentos. Madrid: UNED; 2005.
- ¹² A. Valdivielso Serna. Dolor agudo, analgesia y sedación en el niño (IIIa): farmacocinética y farmacodinamia de los analgésicos opioides. Anales españoles de pediatría. 1998; 48 (4): 429-440.
- ¹³ J. Pineda-Ortiz, M. Torrecilla-Sesma. Mecanismos neurobiológicos de la adicción a drogas. Elsevier. 1999; 1 (1): 1-72.
- ¹⁴ Olga Valverde, Rafael Maldonado. Neurobiología de la adicción a opiáceos. Adicciones. 2005; 17 (2): 41-56.
- ¹⁵ Richard J. Frances. Esquizofrenia y Adicción. Revista de Toxicomanías. 1998; 14.
- ¹⁶ Fabio de Jesús Alzate García. Síndrome de abstinencia de opioides . Medellín; 2011.

-
- ¹⁷ Juan José Fernández Miranda, César Pereiro Gómez. Guía para el tratamiento de la dependencia de opiáceos. Socidrogalcohol. 2007.
- ¹⁸ Organización Mundial de la Salud. Información sobre la sobredosis de opioides. 2014.
- ¹⁹ M.H. Algera, J. Kamp, R. van der Schrier, M. van Velzen, M. Niesters, L. Aarts, A. Dahan, E. Olofsen. Opioid-induced respiratory depression in humans: pharmacokinetic-pharmacodynamic modelling of reversal. British Journal of Anaesthesia. 2018.
- ²⁰ NIDA. La heroína . National Institute on Drug Abuse; 2018.
- ²¹ Verástegui E., Plancarte R., Domínguez J., Burgos R., Arrieta O., Campillo C., Celis M., la-Llata M., Halabe J., Islas S., Jasso L., Lifshitz A., Moreno M., Reyes A., Ruiz-Argüelles G., Soda A., Sotelo J.. Recomendaciones para la prescripción segura de opioides en el manejo del dolor crónico no oncológico. Gaceta médica de México: 2018; 154 (4): 532-533.
- ²² Michael S. Toce, Peter R. Chai, Michele M. Burns, Edward W. Boyer. Pharmacologic Treatment of Opioid Use Disorder: A Review of Pharmacotherapy, Adjuncts, and Toxicity. Journal of Medical Toxicology: 2018; 14 (4): 306-322.
- ²³ Esteban Suárez, Federico Suárez, Santiago Suárez. Manual de farmacología médica. 1ª ed. Argentina: Corpus; 2006.
- ²⁴ CIMA. Naloxona B. Braun 0,4 mg/ml solución inyectable o para perfusión. AEMPS: 2008.
- ²⁵ Servicios e información salud. Atención en adicciones. Comunidad de Madrid.
- ²⁶ Agencia Antidroga. Pliego de prescripciones técnicas para la gestión del servicio público en régimen de concesión denominado “Centros de Atención Integral a Drogodependientes (CAID)”. Comunidad de Madrid: 2014.
- ²⁷ NIDA. Principios de tratamientos para la drogadicción: una guía basada en las investigaciones. National Institute on Drug Abuse; 2010.
- ²⁸ MedlinePlus. Tratamiento para el abuso y adicción de opioides. NIH; 2018.
- ²⁹ Jeff Ward, James Bell, Richard P. Mattick, Wayne Hall. Terapia de mantenimiento con metadona para la dependencia de opiáceos. Revista de Toxicomanías. 1998; 16.
- ³⁰ Laurence L. Brunton, John S. Lazo, Keith L. Parker. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 11th ed. Colombia: McGraw-Hill; 2006.
- ³¹ Arantza Sansivens, Inmaculada Rivas, Eva Faure, Trinidad Muñoz, Manuela Rubio, Daniel Fuster, Jordi Tor, Robert Muga. Características de los pacientes adictos a la heroína admitidos en un programa de tratamiento con metadona. Medicina Clínica. 2014; 142 (2): 53-58.

³² M. D. Baño Rodrigo. Tratamiento de sustitución con buprenorfina (Subutex ®): modelo de aplicación de una experiencia piloto en la Comunidad de Madrid. Trastornos adictivos. 2003; 5 (4): 291-367.

³³ SESCAM. Programa de dispensación de metadona en oficinas de farmacia . Consejería de Sanidad, Dirección General de Salud Pública y Consumo; 2018

³⁴ Gallego, C., Ferreira, F.J., Lorenzo, S. El farmacéutico comunitario como pieza importante en el seguimiento de pacientes tratados con opioides: las dos caras de una misma moneda. OFIL. 2016; 26(4): 332-33.