



## Opioids: Pharmacology and Epidemiology

## Farmacología y Epidemiología de Opioides

Cardoso-Ortiz, J.<sup>1#</sup>, López-Luna, M. A.<sup>1#</sup>, Lor, K. B.<sup>2</sup>, Cuevas-Flores, M. R.<sup>1</sup>,  
Flores de la Torre, J. A.<sup>1</sup>, Covarrubias, S. A.<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>Unidad Académica de Ciencias Químicas, Universidad Autónoma de Zacatecas "Francisco García Salinas",  
Carretera Zacatecas-Guadalajara Km 6, Ejido la Escondida C.P 98160, Zacatecas, Zacatecas, México.

<sup>2</sup>Pharmacy School, Medical College of Wisconsin, 8701 Watertown Plank Rd. Milwaukee,  
WI 53226. Milwaukee, Estados Unidos de America.

<sup>#</sup>Authors contributed equally./<sup>#</sup>Los autores contribuyeron igualmente.

**Cite this paper/Como citar este artículo:** Cardoso-Ortiz, J., López-Luna, M. A., Lor, K. B., Cuevas-Flores, M. R., Flores de la Torre, J. A., Covarrubias, S. A. (2020). Opioids: Pharmacology and epidemiology. *Revista Bio Ciencias* 7, e955. doi: <https://doi.org/10.15741/revbio.07.e955>



### ABSTRACT

Opioids have been used for many years as the most effective analgesics for pain management. This work discloses the pharmacological classification, therapeutic uses, health risks and adverse reactions of opioids as medicines, setting out the paradigm of using this type of drug to control pain. However, they have become a health problem in distinct countries, as they have a high addictive potential under certain circumstances. In addition to their use against pain, opioids are also employed as antidiarrheal, antitussive and for the treatment of diverse symptomatology. Despite the adverse effects, misuse and abuse of opioids, they are still considered as indispensable in pain therapy. Currently pharmaceutical research is

### RESUMEN

Desde hace muchos años, los opioides son los analgésicos más utilizados y efectivos para el tratamiento del dolor. Este trabajo da a conocer la clasificación farmacológica, usos terapéuticos, riesgos a la salud y reacciones adversas de los opioides como medicamentos, planteando el paradigma del usar este tipo de fármacos para el control del dolor. Sin embargo, su uso se ha convertido en un problema de salud en distintos países ya que en ciertas circunstancias tienen un alto potencial de causar adicción. Además de su uso contra el dolor, los opioides son utilizados como antidiarreicos, antitusivos y para el tratamiento de diversas sintomatologías. A pesar de los efectos adversos, del mal uso y abuso de los opioides, se consideran imprescindibles en la terapia contra el dolor. Actualmente las investigaciones farmacéuticas trabajan en la búsqueda constante de nuevos fármacos con efectos menos severos y con potencia analgésica.

### Article Info/Información del artículo

Received/Recibido: March 04<sup>th</sup> 2020.

Accepted/Aceptado: September 12<sup>th</sup> 2020.

Available on line/Publicado: October 09<sup>th</sup> 2020.

### \*Corresponding Author:

Covarrubias, Sergio Abraham. Universidad Autónoma de Zacatecas, Unidad Académica de Ciencias Químicas, Carretera Zacatecas-Guadalajara Km 6, Ejido la Escondida C.P 98160, Zacatecas, Zacatecas, México. Phone: +52 669 1966 412. E-mail: [sergiohernandezcovarrubias@gmail.com](mailto:sergiohernandezcovarrubias@gmail.com); <https://www.uaz.edu.mx/>

### PALABRAS CLAVE

Dolor, Opioides, Adicción, Epidemia.

working on the constant development for new drugs with less severe effects and a high analgesic potency.

## KEY WORDS

Pain, Opioid, Addiction, Epidemic.

## Introduction

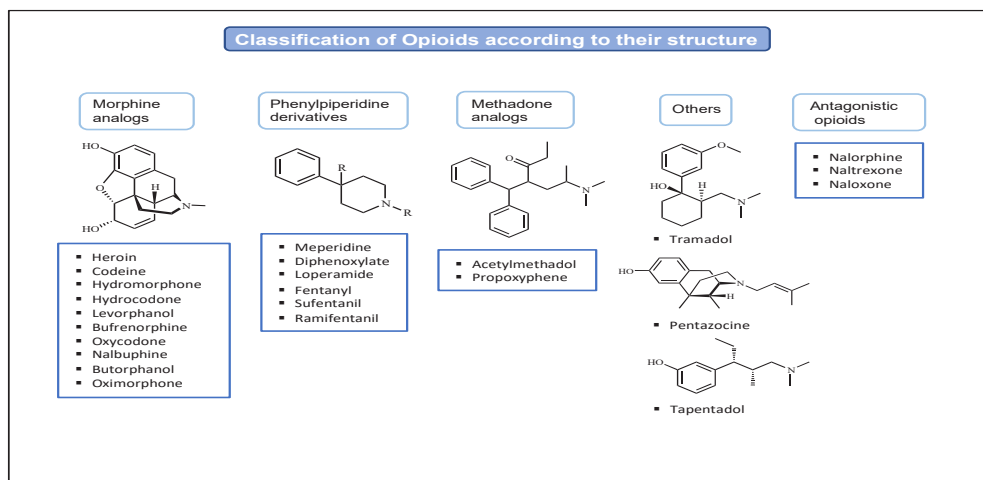
Pain is a symptom of most of chronic clinic pathological processes, being opioids widely used in the last decade for its management (Cooper *et al.*, 2017; Raub & Vettese, 2017). The term opioid refers to compounds with a structural relation with products found in opium, to date, more than eighty alkaloids of this type have been described, most of them with therapeutic properties. In that regard, morphine is one of the most used opiate alkaloids for pain management, and present in higher proportion (4-21 %) in the juice of the opium poppy in comparison with other alkaloids as noscapine, codeine, thebaine, papaverine and narceine (Khademi *et al.*, 2016; Mesa-Vanegas, 2017).

The term opiate is used to refer to compounds originating from opium, while an opioid is an endogenous or exogenous

## Introducción

El dolor es un síntoma de la mayoría de los procesos patológicos clínico crónico, siendo los opioides ampliamente utilizados en la última década para su tratamiento (Cooper *et al.*, 2017; Raub & Vettese, 2017). El término opioide se refiere a los compuestos con relación estructural a productos encontrados en el opio, a la fecha se han descrito más de 80 alcaloides de este tipo, la mayoría de ellos con propiedades terapéuticas. Al respecto, la morfina es uno de los alcaloides opiáceos más utilizados para el tratamiento del dolor, y presente en mayor proporción (4-21 %) en el jugo de la amapola real en comparación con otros alcaloides como noscapina, codeína, tebaína, papaverina y narceína (Khademi *et al.*, 2016; Mesa-Vanegas, 2017).

El término opiáceo se utiliza para referirse a los compuestos procedentes del opio, mientras que un opioide es una sustancia endógena o exógena que tiene un efecto análogo al de la morfina. Debido a que desde hace 50 años, es posible obtener sustancias completamente sintéticas (Figura 1), casi sin relación química con la morfina pero con efectos similares a esta. Los fármacos opioides constituyen un grupo de fármacos que se caracterizan por poseer afinidad selectiva por los receptores opioides centrales y periféricos, inhibiendo la transmisión de entrada nociceptiva y la percepción del dolor (Pedrero-Pérez *et al.*, 2020).



**Figure 1. Principal opioids of clinical interest according to their chemical structure.**  
(Modified from Devereaux *et al.*, 2018).

**Figura 1. Clasificación de los principales opioides de interés clínico en función a su estructura química.**  
(Modificado de Devereaux *et al.*, 2018).

substance which has an analogous effect to that of the morphine, because it is possible to obtain totally synthetic substances since 50 years (Figure 1), almost without chemical relation with morphine but with similar effect to it. Opioid drugs constitute a group of drugs characterized by having a selective affinity for central and peripheral opioid receptors inhibiting the transmission of nociceptive input and pain perception (Pedrero-Pérez *et al.*, 2020).

The analgesic effect of opioids is obtained when agonists bind to specific receptors coupled to G protein, located in the brain and the spinal cord. Research on the study of opioid receptors pointed at these ones as a good option for chronic and neuropathic pain management, as well as depression and anxiety (Van Rijn *et al.*, 2013). Other works reported that opioid receptors were related to cancer progression, such as mu receptor (MOR) expression, associated to hepatocellular carcinoma (Chen *et al.*, 2018).

#### Opioid receptors

There are three main categories of opioid receptors, described in Table 1, which are found in diverse sites of the Central Nervous System (CNS) and other tissues, all are members of the G-protein-coupled receptors family and show a significant homology of amino acids sequences. Of the three categories, opioids are especially headed towards MOR receptors (Galligan & Sternini, 2016). The diverse pharmacological effects

El efecto analgésico de los opioides se debe a la unión de agonistas a receptores específicos acoplados a proteína G, localizados en el cerebro y la médula espinal. Investigaciones sobre el estudio de los receptores opioides señalan a estos como una buena opción para el tratamiento de dolor crónico y neuropático, así como también para depresión y ansiedad (Van Rijn *et al.*, 2013). Otros trabajos reportan que receptores opioides están relacionados en la progresión del cáncer, como la expresión del receptor mu (MOR) asociados a carcinoma hepatocelular (Chen *et al.*, 2018).

#### Receptores opioides

Existen tres clases principales de receptores de opioides, descritos en la Tabla 1, los cuales se encuentran en diversos sitios del sistema nervioso central (CNS) y otros tejidos, todos son miembros de la familia de receptores acoplados a la proteína G y muestran homología significativa de secuencias de aminoácidos. De las tres clases existentes los opioides se dirigen principalmente a los receptores MOR (Galligan & Sternini, 2016). Los diversos efectos farmacológicos de los opioides se deben a que estos pueden actuar con diferentes potencias como agonista, agonista parcial o antagonista en más de una clase de subtipo de receptor (Álvarez & Farré, 2005).

Cuando un receptor opioide resulta activado por su ligando, se inicia la cascada de pasos relacionados con su proteína G. Inicialmente, el receptor cambia de forma

**Table 1.**  
**Function and location of opioid receptor subtypes**

**Tabla 1.**  
**Función y localización de los subtipos de receptores opioides**

Receptor	Function	Location of opioid receptors
<b>Mu (MOR) <math>\mu</math></b>	Spinal, supra-spinal analgesia, sedation, inhibition of respiration, decreased intestinal transit rate, regulation of hormone and neurotransmitter secretion.	Brain: (Thalamus, caudate, amygdala, raphe nuclei, gray matter, hippocampus), dorsal horn, peripheral terminals, small intestine.
<b>Delta (DOR) <math>\delta</math></b>	Supra-spinal and spinal analgesia; regulation of the secretion of hormones and neurotransmitters	Brain (cortex, amygdala, hypothalamus, midbrain), spinal cord
<b>Kappa (KOR) <math>\kappa</math></b>	Supra-spinal and spinal analgesia; psychotomimetic effects; decreased gastrointestinal transit	Brain (cortex, thalamus, hypothalamus, gray matter, black matter, caudate, and putamen)

(Modified from Galligan & Sternini, 2016).

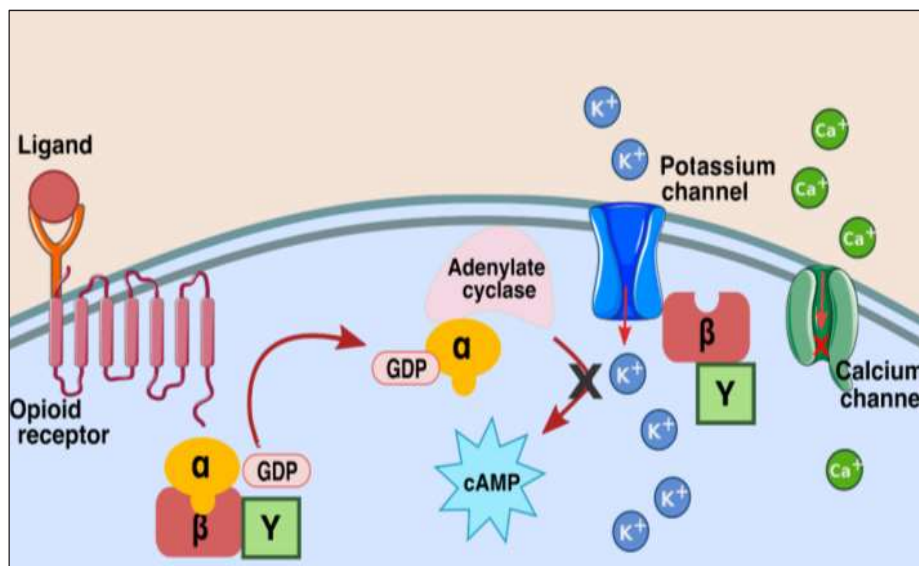
(Modificado de Galligan & Sternini, 2016).

of opioids are due to the fact that they can act with different potency as agonist, partial agonist or antagonist in more than one category of receptor subtype (Álvarez & Farré, 2005).

When an opioid receptor results inactive by its ligand, the signaling cascade associated to its G protein begins. Initially, the receptor changes shape and interacts with the G protein in the intracellular side. Then, the "α" subunit of the G protein exchanges a GDP molecule (diphosphate guanosine) for a GTP molecule (triphosphate guanosine), which causes its separation of the "β" and "γ" subunits. Then, the "α" subunit is spread towards the membrane until finding its target. This can lead to the binding with the adenylate-cyclase enzyme, with the resulting inhibition of the production of the cAMP (cyclic adenosine monophosphate) second messenger and the affectation of a series of signaling cascades promoting neuronal excitability that regulate genes expression and phosphatases and kinases activity.

e interactúa con la proteína G en el lado intracelular. Luego, la subunidad "α" de la proteína G intercambia una molécula de GDP (guanósín difosfato) por una de GTP (guanósín trifosfato), lo cual provoca su separación de las subunidades "β" y "γ". Después, la subunidad "α" se difunde a través de la membrana hasta encontrar su blanco. Esto puede conllevar a la unión con la enzima adenilato-ciclase, con la consecuente inhibición de la producción del segundo mensajero AMPc (adenosín monofosfato-cíclico) y la afectación de una serie de cascadas de señalización que promueven la excitabilidad neuronal, que regulan la actividad de genes y la actividad de fosfatasa y quinasas.

De igual manera, la subunidad "α" de la proteína G puede cambiar la función de un canal iónico, por ejemplo, incrementando la conductancia del canal de potasio (generando hiperpolarización y disminución de la duración del potencial de acción) o disminuyendo la entrada de calcio a través de canales voltaje-dependientes, reduciendo así la liberación de neurotransmisores, en la Figura 2 se ilustran de manera esquemática esos efectos. Vistas en conjunto,



**Figure 2. Signaling cascade mediated by G protein-coupled metabotropic receptors.**  
(Source: Own).

**Figura 2. Cascada de señalización mediada por receptores metabotrópicos acoplados a proteína G.**  
(Fuente: Propia).

Similarly, the "α" subunit of the G protein can change the function of an ionic channel, for instance, increasing the conductance of the potassium channel (generating hyperpolarization and decrease of the duration of the action potential) or decreasing the entry of calcium through voltage-gated ion channels, thus reducing the release of neurotransmitters. These effects were schematically illustrated in Figure 2. Altogether, these actions drive to a reduction of neuronal excitability, with the resulting diminution of the nociceptive information traffic in the pain pathway and the respective analgesia management. After a while, GTP is converted into GDP, therefore the system turns back to its initial inactivation state, with the re-association of the three G protein subunits.

### Neuroanatomy of addiction

Opioid receptors are widely distributed through the body and expressed in different cell types, including the peripheral and CNS, immune system cells, adrenal medulla and gonads, explaining the wide range of secondary effects and its capacity of modulating both physiological and psychological processes (Kibaly *et al.*, 2019).

As mentioned in the previous section, the analgesic effect of opioids is mediated by MOR receptors, specifically the mu/delta-opioid receptor, which results relevant from the neuroanatomical perspective, since brain regions regulating pain perception (periaqueductal gray, thalamus, cingulate cortex, insular cortex) and the region of emotional responses induced by pain (amygdala) contain high levels of these receptors. Moreover, another region with a high MORs expression are those associated with the experience of pleasure or reward when consuming opioids as ventral tegmental area and the nucleus accumbens.

Opioids also produce changes at the brain level in regions associated to cognitive functions, such as hippocampus, temporal and parietal cortices, driving to an attention and memory deficit and alterations in behavior, these neuronal disorders can affect the adhesion to pharmacological treatments (D'Souza, 2019). Finally, MORs are also located in the ventrolateral bulb, explaining why opioids are able to cause respiratory depression (Volkow *et al.*, 2018). MOR receptors distribution was illustrated in Figure 3 in different brain regions.

todas estas acciones conllevan a una reducción de la excitabilidad neuronal, con la consecuente disminución del tráfico de información nociceptiva en la vía del dolor y el respectivo logro de analgesia. Luego de un tiempo, el GTP es convertido en GDP, con lo cual el sistema retorna a su estado inicial de inactivación, con la reasociación de las tres subunidades de la proteína G.

### Neuroanatomía de la adicción

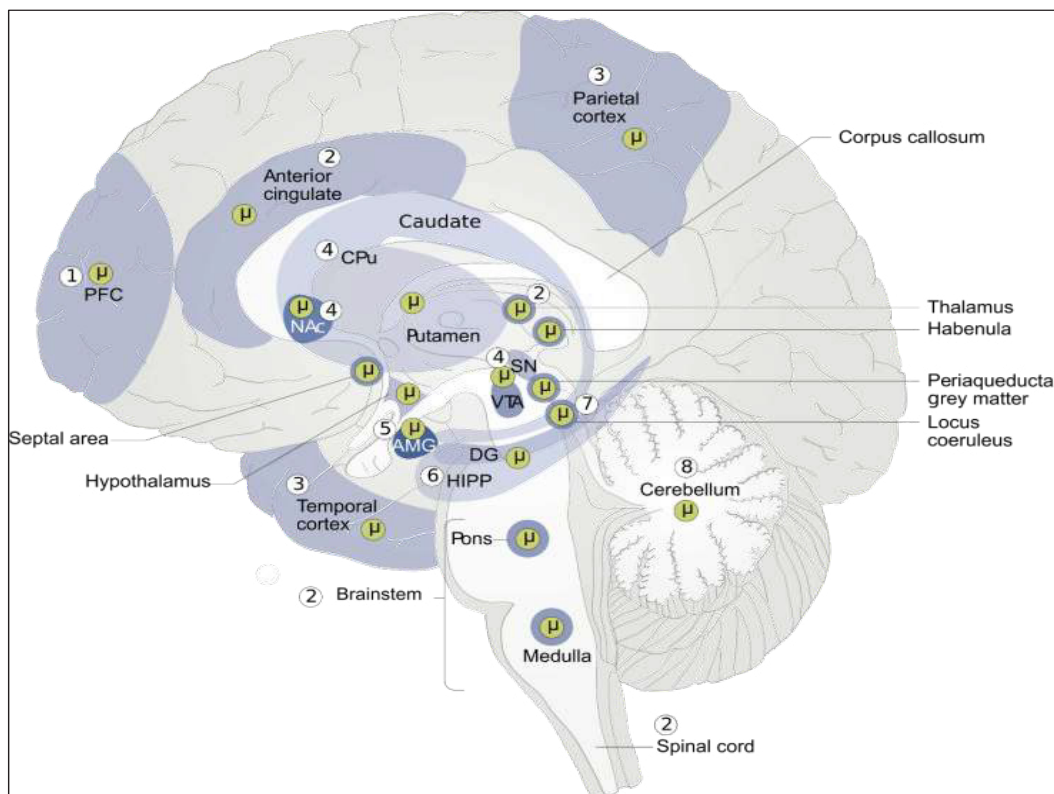
Los receptores opioides están ampliamente distribuidos a través del cuerpo y expresados en diferentes tipos de células, incluyendo el CNS y periférico, células del sistema inmune, médula suprarrenal y las gónadas. Lo cual explica la amplia gama de efectos secundarios y su capacidad de modular diferentes procesos tanto fisiológicos como psicológicos (Kibaly *et al.*, 2019).

Como se mencionó en la sección anterior, el efecto analgésico de los opioides es mediado por los receptores MOR, en específico el receptor para opioides mu/delta, lo cual resulta relevante desde el punto de vista neuroanatómico debido a que las regiones cerebrales que regulan la percepción del dolor (sustancia gris periaqueductal, tálamo, corteza cingulada, ínsula) y la región de respuestas emocionales inducidas por el dolor (amígdala) contiene altos niveles de estos receptores. Además, otra de las regiones con una alta expresión de MORs son aquellas relacionadas con la experiencia del placer o recompensa a la hora de consumir opioides como el área tegmental ventral y el núcleo accumbens.

Los opioides también producen cambios a nivel del cerebro en las regiones asociadas a funciones cognitivas como el hipocampo, corteza temporal y parietal, que conducen a un déficit de atención, memoria, y alteraciones en el comportamiento, estos trastornos neuronales pueden afectar la adherencia a los tratamientos farmacológicos (D'Souza, 2019). Finalmente, los MORs se localizan también en el bulbo ventrolateral, lo cual explica por qué los opioides son capaces de ocasionar depresión respiratoria (Volkow *et al.*, 2018). En la Figura 3 se ejemplifican la distribución de los receptores MOR en las diferentes regiones del cerebro.

### Analgesia y efectos secundarios

La activación de los receptores opioides produce una analgesia profunda mediada por un efecto presináptico y postsináptico combinados. Presinápticamente, los analgésicos opiáceos actúan sobre aferentes nociceptivas primarias (inhibición de los canales de calcio), dando como



**Figura 3. Distribución de los receptores MOR en la corteza cerebral. Los opioides activan receptores ubicados en la corteza cerebral como los receptores  $\mu$  (MOR), que desempeñan una variedad de funciones.**

1) el control en la ingesta de alimentos y medicamentos esta regulado por MORs ubicados en la corteza prefrontal (CPF); 2) La activación de MOR en el cíngulo anterior, el tálamo, tronco encefálico y médula espinal pueden inducir analgesia, respiración lenta y relajación; 3) La percepción sensorial puede verse influenciada por MOR en los lóbulos parietal y temporal; 4) La motivación, el deseo y el aprendizaje disociativo implican la estimulación de MOR en el núcleo accumbens (NAc), núcleo caudado, putamen caudado (PC), área tegmental ventral (ATV) y sustancia negra (SN); 5) la amígdala (AMIG) se requiere para el aprendizaje condicionado y la respuesta emocional; 6) La activación de MOR en el hipocampo (HIP) puede alterar el aprendizaje y neurogénesis; 7,8) MOR está presente tanto en el locus coeruleus como en el cerebelo, estructuras importantes en el estrés y la abstinencia de drogas (modificado de Kibaly *et al.*, 2019).

**Figure 3. Distribution of MOR receptors in the cerebral cortex. Opioids activate centrally located receptors, such as the  $\mu$ -opioid peptide receptor (MOR), that play a variety of roles in brain function.**

1) Control of food and drug intake is regulated by MOP in the prefrontal cortex (PFC); 2) analgesia, slow breathing and relaxation can be induced by the activation of MOP in the anterior cingulate, thalamus, brainstem nuclei, and spinal cord 3) sensory perception can be influenced by MOP in parietal and temporal cortices; 4) motivation, desire and associative learning involve stimulation of MOP in the nucleus accumbens (NAc), caudate-putamen (CPU) nuclei, ventral tegmental area (VTA) and substantia nigra (SN); 5) MOP is expressed in the amygdala (AMG), which is required for emotional conditioned learning and responses; 6) MOP activation in the hippocampus (HIPP) can alter learning and neurogenesis; 7,8) and MOP is present in both the locus coeruleus, a structure important in stress and drug withdrawal, and the cerebellum. (Modified from Kibaly *et al.*, 2019).

#### Analgesia and secondary effects

Opioid receptors activation produces a deep analgesia mediated by a combined presynaptic and postsynaptic effect. At the presynaptic level, opiate analgesics act on primary nociceptive afferents

resultado la liberación reducida de neurotransmisores tales como la sustancia P y el glutamato implicados en la transmisión nociceptiva. Postsinápticamente, los analgésicos opiáceos inhiben directamente la actividad neuronal al hiperpolarizar las membranas celulares a través de la apertura de los canales de potasio (Galligan &

(inhibition of calcium channels), resulting in a reduced neurotransmitters release, such as P substance and glutamate, involved in nociceptive transmission. At the post-synaptic level, opiate analgesics directly inhibit neuronal activity by hyperpolarizing cell membranes through the opening of potassium channels (Galligan & Sternini, 2016). The type of interaction with these receptors (excitation or inhibition) determines the distinct actions of opioid drugs and their adverse effects.

Considering the aforementioned, each individual probably has different receptor quantities and subtypes. In addition to analgesia, opiates have other therapeutic practical uses, such as antitussive and anti-diarrheal ones, due to the reduction of the gastrointestinal tract motility under the action of exogenous opioid agonists in the enteric nervous system (Farmer *et al.*, 2019; Lee & Hasler, 2016).

Due to the wide distribution of opiate receptors, both inside and outside of the nervous system, opioid analgesics also produce a wide spectrum of adverse effects including euphoria, dysphoria, sedation, respiratory depression, constipation, suppression of endocrine systems, cardiovascular disorders, such as prolongation of the QT interval, convulsions, nausea, vomits, miosis and dry mouth; though the scope of these adverse effects can differ among individual opiates according to the dose or in combination with benzodiazepines or antidepressants (Soleimanpour *et al.*, 2016). In this regard, the combination with benzodiazepines results especially dangerous, since these last ones have been evidenced to be able to strengthen the effect of respiratory depression caused by opioids. In the United States of America (USA), it has been calculated that there is a comorbidity with the use of benzodiazepines in 30 % of deaths related with an opioid overdose (Sun *et al.*, 2017).

Another secondary effect of the chronic use of opioid analgesics is an imbalance in the physiological hormonal action or endocrinopathy, thus resulting in the development of hypogonadism in both sexes, contributing to sexual impairment, through the diminution of libido and causing infertility (Gudin *et al.*, 2015). In addition to the effect of opioids in their related receptors and in signaling pathways, these compounds also introduce multiple cellular and behavioral adaptations, which were dealt with in the following sections.

Sternini, 2016). El tipo de interacción con estos receptores (excitación o inhibición) determina las distintas acciones de los fármacos opioides y sus efectos adversos.

Tomando en cuenta lo anterior, probablemente cada individuo tenga diferentes cantidades y subtipos de receptor. Además de la analgesia los opiáceos tienen otros usos terapéuticos prácticos como antitussivo y anti-diarréico, debido a la reducción de la motilidad del tracto gastrointestinal por la acción de agonistas opioides exógenos en el sistema nervioso entérico (Farmer *et al.*, 2019; Lee & Hasler, 2016).

Debido a la amplia distribución de receptores opiáceos tanto dentro como fuera del sistema nervioso, los analgésicos opioides también producen un amplio espectro de efectos adversos que incluyen euforia, disforia, sedación, depresión respiratoria, estreñimiento, supresión de sistemas endocrinos, trastornos cardiovasculares como prolongación del intervalo QT, convulsiones, náuseas, vómitos, prurito, miosis y boca seca; aunque el alcance de estos efectos adversos puede diferir entre los opiáceos individuales según la dosis o en combinación con benzodiazepinas o antidepresivos (Soleimanpour *et al.*, 2016). Al respecto, resulta especialmente peligrosa la combinación con benzodiazepinas debido a que hay evidencias que las últimas pueden potenciar el efecto de depresión respiratoria causado por los opioides, en USA se calcula que en el 30 % de las muertes relacionadas con la sobredosis de opioides existe una comorbilidad con el uso de benzodiazepinas (Sun *et al.*, 2017).

Otro efecto secundario del uso crónico de los analgésicos opioides es un desbalance en la acción hormonal fisiológica o endocrinopatía, lo que puede traer como consecuencia el desarrollo de hipogonadismo en ambos sexos, contribuyendo al deterioro de la función sexual, mediante la disminución del libido y ocasionando infertilidad (Gudin *et al.*, 2015). Además del efecto de los opioides en sus receptores afines y en las cascadas de señalización, estos compuestos también inducen múltiples adaptaciones a nivel celular y de comportamiento, las cuales se abordan en las siguientes secciones.

#### **Desarrollo de tolerancia y adicción**

La tolerancia a una droga específica es una respuesta fisiológica reversible a la persistencia y presencia de agonistas en varios receptores dentro del CNS, la mayoría de las veces como resultado del uso de opioides,

### Development of tolerance and addiction

The tolerance to a specific drug is a physiological response to the persistence and presence of agonists in various receptors in the CNS, most of the time as a result of the use of opioids, benzodiazepines or alcohol (Gil-Martín *et al.*, 2014). The term tolerance indicates an adaptation to the effects of a medicine, conducting to a diminution of its effects despite the consumption of a constant dose or concentration. The tolerance is a consequence expected by long-term therapies, particularly to high doses, where the MO-DOR heteromer is involved in mediate the tolerance in humans (Portoghese *et al.*, 2017). It is important to distinguish the short-term or “acute” tolerance that develops within minutes or various hours, from a long exposure at high opioids concentrations, which, on the contrary, produces a higher tolerance than the intermittent exposure (Morgan & Christie, 2011). An individual exposed for some time to opioids shows a certain level of tolerance, and if the drug is suddenly moved away, abstinence symptoms appear, whose importance depends on the dose and duration of the exposure to it, such situation does not mean an addiction state by itself. The American Society of Addiction Medicine (ASAM) points out that opioids addiction is characterized by a loss of control on the consumption of drugs, being possibly caused by the environmental social factor (Juurlink & Dhalla, 2012), other factors involved are genetic variations and/or epigenetic alterations (Hancock *et al.*, 2018). At the genetic scale, addiction risks to opioids are associated to alterations in genes of potassium channels (KCNC1 y KCNG2), to an auxiliary protein of glutamate receptor (CNIH3), as well as a variant of the opioids receptor gene (OPRM1), which is the most studied gene to understand the addiction to opiates codifying for the  $\mu$  receptor (OPRM1) used for binding to opioids (Berrettini, 2017).

### Physiological component

The chronic administration of opioids drives to the development of a dependence state, a condition in which the cessation of the use of opioids or the administration of an antagonist of the opioid receptor (naloxone, naltrexone) results in the incidence of symptoms of withdrawal syndrome. Since opioids represent an inhibitory signal transduction for the cell, they increase signaling to compensate and return to the normal function. Eliminating the inhibitory signal results in an over-activation of the cellular pathways affected, driving to a variety of symptoms caused by

benzodiazepinas o alcohol (Gil-Martín *et al.*, 2014). El término tolerancia denota adaptación a los efectos de un medicamento que conduce a una disminución de sus efectos a pesar de consumir una dosis o concentración constante. La tolerancia es una consecuencia esperada por terapias de largo plazo, particularmente a altas dosis, donde el heterómero MO-DOR está implicado en mediar la tolerancia en humanos (Portoghese *et al.*, 2017). Es importante distinguir la tolerancia a corto plazo o “aguda” que se desarrolla en cuestión de minutos o varias horas, por el contrario, una exposición larga a altas concentraciones de opioides producirá una mayor tolerancia que la exposición intermitente (Morgan & Christie, 2011). Todo individuo expuesto durante algún período a los opioides muestra cierto grado de tolerancia, y si el fármaco se retira en forma súbita, aparecen síntomas de abstinencia, cuya gravedad depende de la dosis y duración de la exposición al mismo, tal situación no implica por sí misma un estado de adicción. La Sociedad Americana de Medicina de la Adicción (ASAM, por sus siglas en inglés) señala que la adicción a los opioides se caracteriza por una pérdida de control sobre el consumo de drogas pudiendo ser el causante el factor social ambiental (Juurlink & Dhalla, 2012), otros factores involucrados son variaciones genéticas y/o alteraciones epigenéticas (Hancock *et al.*, 2018). A nivel genético los riesgos de adicción a los opioides están asociados a alteraciones en los genes de canales de potasio (KCNC1 y KCNG2), a una proteína auxiliar del receptor glutamato (CNIH3), así como una variante del gen del receptor de opioides (OPRM1), que es el gen más estudiado para entender la adicción a opiáceos que codifica para el receptor  $\mu$  (OPRM1) que sirve de unión a los opioides (Berrettini, 2017).

### Componente fisiológico

La administración crónica de opioides conducirá al desarrollo de un estado de dependencia, condición en la cual el cese del uso de opioides o la administración de un antagonista del receptor opioide (naloxona, naltrexona), dará como resultado la aparición de los síntomas del síndrome de abstinencia. Debido a que los opioides son una señal inhibitoria para la célula, estas aumentarán la señalización para compensar y regresar a la función normal. La eliminación de la señal inhibitoria dará como resultado una sobreactivación de las vías celulares afectadas que conduce a una variedad de síntomas causados por la sobreactivación de la corteza somatomotora y del sistema nervioso autónomo (Schaefer *et al.*, 2017).



the over-activation of the somatomotor cortex and the autonomous nervous system (Schaefer *et al.*, 2017).

At the organic systems scale, withdrawal syndrome appears through an increase in autonomous stimuli, such as nervousness, hyperalgesia, hyperthermia, hypertension, diarrhea and pupil dilatation. As affective symptoms, withdrawal causes dysphoria, anxiety and depression. Such phenomena are considered very aggressive and make the person consuming the drug making a greater effort to avoid the withdrawal.

The repeated supraphysiological stimulation of the dopaminergic system, produced by continuous opioids consumption, can induce changes in brain plasticity, which result in a diminution of the inhibitory control on the seeking behavior and consuming of substances that can become compulsive. In that regard, miRNAs expression in the brain plays an important role in the regulation of the memory and of the aggressive and impulsive behavior, where a diminution of miR-190b, miR-28a, miR-340, miR-219a and miR-491 expression has been demonstrated in the amygdala, which is associated to an impulsive behavior (Quinn *et al.*, 2018).

#### **Social and behavioral component**

Reward positive effects of opioids are considered as the essential component for starting to use it for recreational purposes. The stimulus to acquire the drug causes seeking behaviors of the substance, occurring in spite of the physical, emotional and social damages caused to the drug addict, therefore the obsession or addiction to acquire and use the drug is considered as a reflect of an addiction state. About the reasons why some people develop addiction and others do not, some studies indicate that it is a combination of genetic predisposition and environmental and social factors (Eitan *et al.*, 2017). The dilemma of opioids analgesics is that they are indispensable medicines to relieve determined types of chronic pains, but at the same time, they can lead to cause great suffering to people developing addiction and/or overdose.

Addicts to an opioid medicine that quit consuming the drug can experience severe withdrawal symptoms that begin as early as a few hours after the drug was last taken. These symptoms include: pain in muscles and bones, problems to sleep, diarrhea, vomits, shivers,

Al nivel de sistemas orgánicos, el síndrome de abstinencia se manifiesta por un incremento en los estímulos autónomos como agitación, hiperalgesia, hipertermia, hipertensión, diarrea y dilatación pupilar, a nivel de síntomas afectivos la abstinencia ocasiona disforia, ansiedad, y depresión. Tales fenómenos se consideran muy agresivos y motivan a la persona que consume el fármaco a realizar mayor esfuerzos para evitar la abstinencia.

La estimulación suprafisiológica repetida del sistema dopaminérgico, producida por el consumo continuo de opioides, puede inducir cambios en la plasticidad del cerebro lo cual resulta en una disminución del control inhibitorio sobre la conducta de búsqueda y consumo de sustancias, que puede llegar a ser compulsiva. Al respecto a nivel cerebral la expresión de miRNAs juega un papel importante en la regulación de memoria y del comportamiento agresivo e impulsivo, donde se ha demostrado una disminución de la expresión de miR-190b, miR-28a, miR-340, miR-219a, y miR-491 en la amígdala, lo cual se asocia a una conducta impulsiva (Quinn *et al.*, 2018).

#### **Componente social y de comportamiento**

Los efectos positivos de recompensa de los opioides se consideran el componente fundamental para el inicio de su uso recreativo. Cuando el estímulo para adquirir la droga ocasiona conductas de búsqueda de la sustancia que ocurre a pesar de los daños físicos, emocionales, y sociales del fármaco dependiente, entonces la obsesión o compulsión para adquirir y utilizar la droga se considera un reflejo de un estado de adicción. Sobre las razones de por qué algunas personas desarrollan adicción y otras no, algunos estudios indican que es una combinación de predisposición genética y factores ambientales y sociales (Eitan *et al.*, 2017). El dilema de los analgésicos opioides es que son medicamentos imprescindibles para aliviar determinados tipos de dolor crónicos, pero al mismo tiempo pueden llegar a causar un gran sufrimiento a las personas que desarrollan adicción y/o sobredosis.

Las personas adictas a un medicamento opioide que dejan de consumir la droga pueden experimentar síntomas graves de abstinencia que comienzan apenas unas pocas horas después de haber consumido la droga por última vez. Estos síntomas incluyen: dolores en músculos y huesos, problemas para dormir, diarrea y vómitos, escalofríos, movimientos incontrolables de las piernas y deseos intensos de consumir la droga (Sandí-Brenes & Sandí-Esquivel, 2016).

uncontrolled leg movements and intense drug craving (Sandí-Brenes & Sandí-Esquivel, 2016).

### Opioid consumption in United States

Presently, USA suffers from an epidemic of opioids overdose, more than 33,000 deaths are attributed to the illicit and licit consumption of these drugs (Manchikanti *et al.*, 2018). In 2015, 40.5 million people were addicted to legally or illegally prescribed opioids, with a daily mortality rate of 91 persons by overdose (Degenhardt *et al.*, 2019). From 1999 to 2015, it has been estimated that 15,000 deaths occurred due to the abuse of these substances and in 2016, more than 64,000 deaths due to overdose have been reported, including 15,000 by heroin and more than 20,000 by synthetic opioids, such as fentanyl. As indicated by the previous numbers, the increase in deaths due to overdose has been accelerated for the last few years and could even cause a reduction of population life expectancy (Guardia-Serecigni, 2018; Volkow *et al.*, 2018).

The main cause of the epidemic in the use of opioids is due to the fact that more narcotic medicines are consumed in USA than in any other nation in the world. The International Narcotics Control Board (INCB), a division of the United Nations (UN), estimates that pharmaceutical companies in 2011 produced more than 75 tons oxycodone per year, compared to the 11.5 tons produced in 1999, from which more than 80 % is consumed in USA (Milani & Scholten, 2011).

In the specific case of USA, the Center of Disease Control and Prevention (CDC) affirms that 20 % of people receiving an initial prescription for 10 days of opioids analgesics, will keep on using drugs over a year or including in a lifetime. In addition, they recognize that the simultaneous consumption of opioids analgesics and benzodiazepines quadruplicates the risk of death due to overdose, compared to the consumption of opioids only (Becker *et al.*, 2008).

The volume of prescribed opioids reached its maximum point in 2011 with 240 thousand of millions of milligrams of morphine equivalents and decreased of 29 % at 171 thousand of millions in 2017, in response to higher regulations, awareness, education and to responsible opioid prescription. This trend contrasts with the increase corresponding to the treatment strategy adopted through drug-assisted therapies for the dependence on opioids use,

### Consumo de opioides en Estados Unidos

USA sufre actualmente de una epidemia de sobredosis de opioides, más de 33,000 muertes son atribuidas al consumo ilícito y lícito de estos fármacos (Manchikanti *et al.*, 2018). En el año 2015, 40.5 millones de personas eran dependientes de opioides de forma legal prescritos o ilegal, con una defunción diaria de 91 personas por sobredosis (Degenhardt *et al.*, 2019). Se estima que durante el periodo de 1999-2015 ocurrieron 15,000 muertes debido al abuso de estas sustancias y en el 2016 se reportaron más de 64,000 decesos por sobredosis, que incluyen 15,000 por heroína y más de 20,000 por opioides sintéticos como el fentanilo. Como lo indican las cifras anteriores el aumento de muertes por sobredosis se ha acelerado en los últimos años e incluso podría ocasionar una reducción de la expectativa de vida de la población (Guardia-Serecigni, 2018; Volkow *et al.*, 2018).

La causa principal de la epidemia en el uso de opioides se debe a que en USA se consumen más medicamentos narcóticos que cualquier otra nación del mundo. La Junta Internacional de Fiscalización de Estupefacientes (INCB), una división de la organización de las naciones unidas (UN), estima que las empresas farmacéuticas en 2011 produjeron más de 75 toneladas al año de oxycodona, en comparación con las 11.5 toneladas producidas en 1999, de los cuales más del 80 % se consume en los USA (Milani & Scholten, 2011).

En el caso específico de USA, el Centro de Prevención y Control de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés) afirma que un 20 % de las personas que reciben una prescripción inicial para 10 días de analgésicos opioides, seguirá tomando los fármacos más allá de un año o incluso de por vida. Además reconocen que el consumo simultáneo de analgésicos opioides y benzodiazepinas cuadruplica el riesgo de muerte por sobredosis, en comparación con el consumo solo de opioides (Becker *et al.*, 2008).

El volumen de opioides recetados alcanzó su punto máximo en 2011 con 240 mil millones de miligramos de equivalentes de morfina y ha disminuido en un 29 % a 171 mil millones en 2017, en respuesta a mayores regulaciones, conciencia, educación y a la prescripción responsable de opioides. Esta tendencia contrasta, con el aumento correspondiente de la estrategia adoptada de tratamiento mediante terapias asistidas por medicamentos para la dependencia del uso de opioides, en la cual se observa que del 2015 al 2017 casi se ha duplicado de 44,000 a 82,000 tratamientos por mes (IQVIA, 2018). Datos recientes muestran que 62 % de muertes esta relacionados con el consumo de drogas ilícitas y el 38 % de muertes relacionados con medicamentos prescritos (Jozef Š & Henrieta Š, 2019).

in which a duplication of treatments per month from 44,000 to 82,000 was observed from 2015 to 2017 (IQVIA, 2018). Recent data show that 62 % of deaths were related to the consumption of illicit drugs and 38 % of deaths were related to prescribed medicines (Jozef Š & Henrieta Š, 2019).

Due to this problem, for some years, the government and health institutions have looked for strategies to put an end to this epidemic of consumption and abuse of opioids, forcing them to reassess and examine policies that restrict the therapy with opioids to patients depending on arbitrary thresholds; and encourage the commitment of doctors and health personnel to help all patients to gain access to assistance based on evidence for pain and disorders for the use of substances, through drug-assisted therapies. The Federal Drug Administration (FDA) encouraged medical-assisted treatment, which has derived into the first steps towards the action against the inappropriate use of opioids (Urman\_et al, 2019), it is reported that the therapy with opioids decreases in 2.9 millions of treatments per month at the end of 2017, while medical assisted treatment increased drastically (IQVIA, 2018).

The American Medical Association (AMA) keeps urging doctors to make decisions of sensible and informed prescriptions to reduce the risk of damages related to opioids, but recognizes that, for some patients, opioids therapy can be medically necessary and appropriate, even when doses higher than the recommended by some entities are prescribed (AMA, 2019). Although the opioids crisis is highly related to the use of these substances with therapeutic purposes, from 2013 the use of synthetic opioids was increased through the illegal market, mainly fentanyl and its different types of analogous. The afore-mentioned results are important in the Mexican context, so they will be discussed further.

#### **Use and abuse of opioids in México**

Fortunately, the consumption of opium and its derivatives has not been quantitatively important in the Mexican society, despite that the production of opium poppy has never stopped in Mexico. The most affected zone corresponds to the northern border of the country, where the heroin flow never stops and the consumption mainly occurs among marginalized populations of this geographical zone, although it is important to mention that this circumstance could change in the next years, increasing the consumption of these substances among the general population,

Debido a este problema, desde hace algunos años el gobierno y las instituciones de salud han buscado estrategias para poner fin a esta epidemia de consumo y abuso de opioides, obligándoles a reevaluar y revisar las políticas que restringen la terapia con opioides a los pacientes en función de umbrales arbitrarios; e incentivar el compromiso de los médicos y personal de salud para comprometerse a ayudar a todos los pacientes a acceder a la atención basada en evidencia para el dolor y los trastornos por uso de sustancias, mediante terapias asistidas por medicamentos. La FDA ha incentivado el tratamiento médico asistido, lo que ha derivado en los primeros pasos hacia el combate del uso indebido de opioides (Urman\_et al, 2019), se reporta que la terapia con opioides disminuyó en 2.9 millones de tratamientos por mes a fines de 2017, mientras que los tratamientos con asistencia médica aumentaron drásticamente (IQVIA, 2018).

La Asociación Americana Médica (AMA, por sus siglas en inglés) continúa instando a los médicos a tomar decisiones de prescripción juiciosas e informadas para reducir el riesgo de daños relacionados con los opioides, pero reconoce que, para algunos pacientes, la terapia con opioides, incluso cuando se prescribe a dosis superiores a las recomendadas por algunas entidades, puede ser médicamente necesaria y apropiada (AMA, 2019). Aunque la crisis de opioides está muy relacionada con el uso de estas sustancias con motivos terapéuticos, a partir del 2013 se incrementó el uso de opioides sintéticos obtenidos a través del mercado ilegal, principalmente el fentanilo y sus diferentes tipos de análogos. Lo anterior resulta muy importante en el contexto mexicano por lo cual se discutirá más adelante.

#### **Uso y abuso de opioides en México**

Afortunadamente el consumo del opio y de sus subproductos no ha sido cuantitativamente importante en la sociedad mexicana, a pesar de que la producción de amapola nunca se ha detenido en México. La zona más afectada corresponde a la franja fronteriza del norte del país, en donde el flujo de heroína no se detiene nunca y el consumo ocurre principalmente entre las poblaciones marginalizadas de esa zona geográfica, aunque es importante mencionar que esta circunstancia podría cambiar en los próximos años incrementándose el consumo de estas sustancias entre la población general, la modernidad del uso de redes sociales ayuda al aumento en el consumo de drogas entre los usuarios, una mayor intención conductual para imitar comportamientos de salud riesgosos.

Dada la localización geográfica de México y siendo un país de tránsito de población de Centro y Sudamérica hacia

the modernity of social networks use helps increase drugs consumption among users, a higher behavioral intention to imitate risky health behaviors.

Due to the geographical location of Mexico and being a transit country of population from Central- and South-America to USA, a similar trend in opioids consumption to the one presented in USA is expected, mainly in the states adjacent to this country. A study performed among the population on both sides of the border showed an increase in the prevalence of drugs use in the migrating population (Borges *et al.*, 2016). However, among the general population of Mexico, contrary to USA and Canada, the medical use of opioids is low and it has been estimated that the coverage only fulfills 36 % of the population requiring this type of analgesics (Ling *et al.*, 2011).

In spite of the low percentage of opioids consumption compared to other illegal drugs (0.1 %) (ENCODAT, 2017), an ascendant trend is observed, which could be increased in the next few years, due to a series of factors, such as a higher demographical movement between USA and Mexico, the increase of diseases requiring a more effective pain management, the inclusion of opioids in health systems and insurances, the change in laws regarding the medical use of opioids and the illegal production of synthetic opioids (WHO, 2017; Armenian *et al.*; 2018).

With respect to the inclusion of opioids into Mexican health public systems, some modifications in the requirements have been performed from 2014 for its prescription in palliative pain treatment, therefore, in the Secretary of Health, treatments with buprenorphine, morphine, oxycodone and tramadol have been authorized, which are found in the basic table of medicines for analgesia in the 2019 Universal Catalog of Health Services (CNPSS, 2019). In addition, the FDA requested to move oxymorphone hydrochloride away from its medication list, a morphine derivative used as a sedative before surgeries and as an auxiliary in anxiety treatment (FDA, 2017), therefore its introduction in Latin-American countries could be in the spotlight of pharmaceutical companies.

Another important factor to consider is the abuse of synthetic opioids, although up to date, its use is lower compared with other illegal drugs. In that regard, a high quantity of fentanyl is produced illegally in Mexico, which is mainly allocated to USA, in addition to the fact that criminal organizations established in Mexico make the

USA, se esperaría una tendencia semejante en el consumo de opioides a la presentada en USA, principalmente en los estados conlindantes con ese país. Un estudio llevado a cabo entre la población en ambos lados de la frontera, muestra un aumento en la prevalencia sobre el uso de drogas en la población migrante (Borges *et al.*, 2016). Sin embargo, en la población general de México, a diferencia de USA y Canadá, el uso médico de opioides es bajo y se estima que la cobertura solo satisface el 36 % de la población que necesita este tipo de analgésicos (Ling *et al.*, 2011).

A pesar del bajo porcentaje de consumo de opioides comparado con otras drogas ilegales (0.1 %) (ENCODAT, 2017), se aprecia una tendencia ascendente, la cual podría incrementarse en los próximos años debido a una serie de factores como un mayor movimiento demográfico entre USA y México, el aumento de enfermedades que demandan un tratamiento más eficaz del dolor, la inclusión de opioides en los sistemas y seguros de salud, el cambio en las leyes con respecto al uso médico de opioides y a la producción ilegal de opioides sintéticos (WHO, 2017; Armenian *et al.*; 2018).

Respecto a la inclusión de los opioides a los sistemas de salud pública mexicanos, a partir del 2014 ha habido algunas modificaciones en los requisitos para su prescripción en cuidado paliativo del dolor, por lo que en la Secretaría de Salud se han autorizado tratamientos con buprenorfina, morfina, oxycodona y tramadol, los cuales se encuentran en el cuadro básico de medicamentos para analgesia en el catálogo universal de servicios de salud del 2019 (CNPSS, 2019). Aunado a lo anterior, la FDA, solicitó retirar de su lista de medicamentos al clorhidrato de oximorfona, un derivado de la morfina utilizado como sedante antes de cirugías y como un auxiliar en el tratamiento de ansiedad (FDA, 2017), por lo que su introducción en los países latinoamericanos podría estar en la mira de las farmacéuticas.

Otro factor importante a tomar en cuenta es el abuso de opioides sintéticos, aunque a la fecha todavía su uso es menor comparado con otras drogas ilegales. Al respecto en México se produce de manera ilegal una gran cantidad de fentanilo, el cual está destinado principalmente a los USA, además de que organizaciones criminales establecidas en México facilitan la introducción de fentanilo producido en China a USA a través de la frontera noroeste de nuestro país (Armenian *et al.*, 2018). Por lo anterior, en un futuro cercano podría esperarse un repunte en el consumo ilegal de fentanilo y otros análogos en México, que aunado a

introduction of fentanyl produced in China into USA easier, through the northwestern border of our country (Armenian *et al.*, 2018). For the aforementioned, an upturn in the illegal consumption of fentanyl and others analogous could be expected in the near future in Mexico, which, in addition to the inclusion of opioids in the basic table of the health system, could lead to a similar epidemic to the one presently lived in USA.

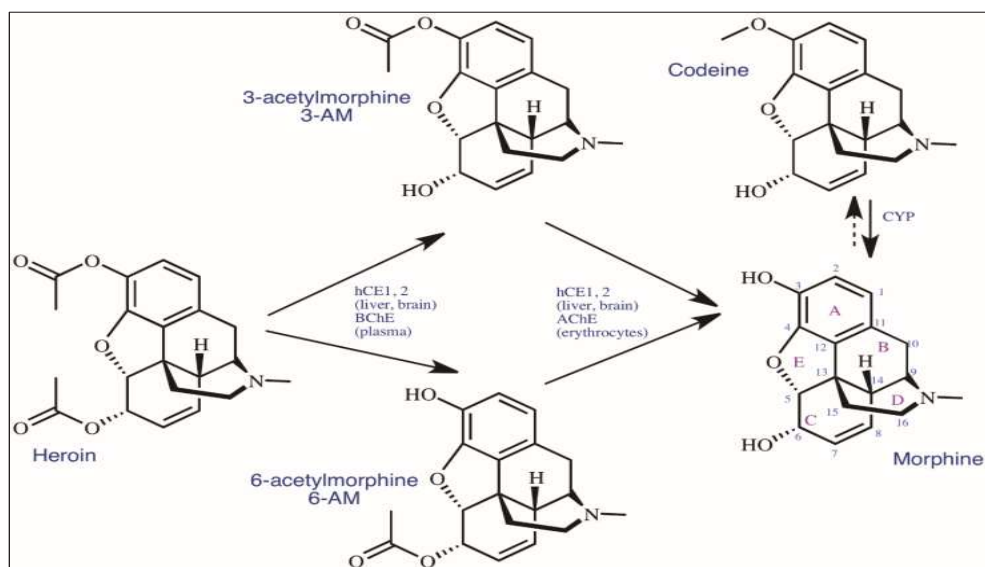
#### Pharmacotherapy in opioid addiction

The prevailing opioid crisis has required understanding the main treatments of opioids addiction and the chemical and neuromolecular detoxification (Kaski *et al.*, 2019). Heroin is metabolized enzymatically and spontaneously by an *in vivo* hydrolysis/deacetylation of 3-acetylmorphine (3-AM) and 6-acetylmorphine (6-AM), then both compounds to morphine; shown in Figure 4, being these ones the active metabolites, since they present a higher affinity to MOR receptors. This chemical knowledge allows using 6-AM as a biomarker of the identification of heroin in the organism, due to heroin having a very short half-life (2-4 minutes approx.). Codeine is transformed by the cytochrome P450 enzyme (Meyer

la inclusión de opioides en el cuadro básico del sistema de salud podría llevar a una epidemia similar a la que viven actualmente en USA.

#### Farmacoterapia en la adicción de opioides

La crisis prevaleciente de opiáceos ha requerido la necesidad de comprender los principales tratamientos de la dependencia de opioides y desintoxicación a nivel químico y neuromolecular (Kaski *et al.*, 2019). La heroína se metaboliza enzimática y espontáneamente por una hidrólisis/deacetilación *in vivo* a 3-acetilmorfina (3-AM) y 6-acetilmorfina (6-AM) luego ambos compuestos a morfina (Figura 4), siendo estos los metabolitos activos, ya que presentan una mayor afinidad a los receptores MOR; estos conocimientos químicos nos permiten utilizar 6-AM como un biomarcador de la identificación de heroína en el organismo debido a que la heroína tiene un tiempo de vida muy corto (aproximadamente 2-4 min). La codeína, es transformada por la enzima citocromo P450, a morfina (Meyer *et al.*, 2015; Dinis-Oliveira, 2019). Se estima que la eficacia de las farmacoterapias para controlar la adicción de opioides es de un 60-70 % (Crist *et al.*, 2018). Los medicamentos más utilizados son metadona, buprenorfina



**Figura 4. Ruta metabólica de heroína, codeína y morfina. hCE – carboxilesterasa humana; BChE – butirilcolinesterasa; CYP – citocromo P450**  
(Fuente: Propia).

**Figure 4. Metabolic pathway of heroin, codein and morfine. hCE – human carboxylesterase; BChE – butyrylcholinesterase; CYP – cytochrome P450**  
(Source: Own).

*et al.*, 2015; Dinis-Oliveira, 2019). The effectiveness of pharmacotherapies to control opioids addiction is estimated at 60-70 % (Crist *et al.*, 2018). The most used medicines are methadone, buprenorphine and naloxone or naltrexone, pharmacotherapies targeted to OPRM1 receptor (Fonseca & Torrens, 2018).

The response to the treatment depends on the genes regulating the synthesis, metabolism and transport of neurotransmitters involved in the behaviour of opiates consumption. Pharmacogenetic studies demonstrated that methadone clearance can be regulated by variants in cytochrome P450 (CYP) 2B (CYP2B6) and CYP3A4\*22, enzymes metabolizing methadone (Csajka *et al.*, 2016), this is a tool which would allow dosifying properly the pharmacotherapy, in a personalized, safe, optimized and targeted way, taking into account ethnic and environmental factors and genetic polymorphism (Berrettini, 2017; Eissenberg & Aurora, 2019). Other studies have demonstrated that individuals with OPRM1 A118G polymorphism respond correctly to treatment with naltrexone, these findings can determine that the response to a pharmacotherapy of the patient requires less dose of naltrexone to produce the expected therapeutical effect, avoiding toxicity related to high doses of treatment, including death in the worst cases (Taqi *et al.*, 2019).

## Conclusion

In spite of the addictive nature of opioids, they are indispensable in pain management therapies, especially in moderate to severe pain treatment, being the most effective and used analgesics up to date. However, their psychotropic effects make them particularly vulnerable to misuse and abuse. In USA, they became a public health issue, in such an extent that they have been categorized as an epidemic. In Mexico, we are not exempt from this concern, since there is a potential risk of an increase in the use and abuse of opioids, mainly due to: 1) the constant population mobility among Mexico, USA and Canada; 2) the incorporation of these drugs into health systems; 3) the illegal use of synthetic opioids. Therefore, scientific research is essential for the development of new analgesic drugs, without addictive effects and less severe adverse reactions. Nonetheless, new strategies have to be developed as well to allow facing issues that could originate from the increase of the use of prescribed and not prescribed opioids, such as the case of pharmacotherapy, which has shown good results for controlling opioids addiction.

y naloxona o naltrexona, farmacoterapias dirigidas al receptor OPRM1 (Fonseca & Torrens, 2018).

La respuesta al tratamiento depende de los genes que regulan la síntesis, metabolismo y transporte de neurotransmisores involucrados en el comportamiento del consumo de opiáceos. Estudios farmacogenéticos demuestran que el aclaramiento de metadona puede ser regulado por variantes en el citocromo (CYP) CYP2B6 y CYP3A4\*22, enzimas metabolizadoras de la metadona (Csajka *et al.*, 2016); esto es una herramienta que ayudaría a dosificar adecuadamente la farmacoterapia de forma personalizada segura, eficaz, optimizada y dirigida, tomando en cuenta los factores etnicos, ambientales y polimorfismos genéticos (Berrettini, 2017; Eissenberg & Aurora, 2019). Otros estudios han demostrado que individuos con polimorfismo de OPRM1 A118G responden bien al tratamiento con naltrexona, estos hallazgos puede determinar que la respuesta a una farmacoterapia del paciente requiere de menor dosis de naltroxona para producir el efecto terapéutico deseado evitando la toxicidad relacionada con altas dosis de tratamiento e incluso la muerte en los peores casos (Taqi *et al.*, 2019).

## Conclusión

A pesar de la naturaleza adictiva de los opioides, son imprescindibles en la terapia contra el dolor, especialmente en el tratamiento de dolor moderado a severo, siendo hasta la fecha los analgésicos más efectivos y usados. Sin embargo, sus efectos psicotrpicos los hacen particularmente vulnerables al mal uso y abuso. En Estados Unidos se ha convertido en un problema de salud pública de tal magnitud que se ha catalogado como epidemia. En México, no estamos exentos de este problema pues existe el riesgo potencial de un incremento en el uso y abuso de opioides debido principalmente a 1) la constante movilidad de población entre México, Estados Unidos y Canadá; 2) la incorporación de estos fármacos en los sistemas de salud; 3) el uso ilegal de opioides sintéticos. Por lo que resulta fundamental la investigación científica para el desarrollo de nuevos fármacos con potencia analgésica, sin efectos adictivos y reacciones adversas menos severas. Sin embargo, también se debe trabajar en el desarrollo de estrategias que permitan afrontar los problemas que pudieran derivarse del aumento en el uso de opioides prescritos y no prescritos, como el caso de la farmacoterapia la cual ha mostrado buenos resultados para controlar la adicción de opioides.

## Acknowledgments

To the Autonomous University of Zacatecas for publication support. To the graphic designer Jesús Juvencio Ramírez Espinoza for his help in editing Figure 3.

## Agradecimientos

A la Universidad Autónoma de Zacatecas por el apoyo para la publicación de este artículo. Al diseñador gráfico Jesús Juvencio Ramírez Espinoza por su ayuda en la edición de la Figura 3.

## References

- Álvarez, Y. & Farré, M. (2005). Farmacología de los opioides. *Adicciones*, 17: 21-40. <https://www.redalyc.org/pdf/2891/289122022016.pdf>
- American Medical Association [AMA]. (2019). Physicians' progress toward ending the nation's opioid epidemic. <https://www.end-opioid-epidemic.org/wp-content/uploads/2019/06/AMA-Opioid-Task-Force-2019-Progress-Report-web-1.pdf>
- Armenian, P., Vo, K. T., Barr-Walker, J. and Lynch, K. L. (2018). Fentanyl, fentanyl analogs and novel synthetic opioids: A comprehensive review. *Neuropharmacology*, 134: 121-132. <https://doi.org/10.1016/j.neuropharm.2017.10.016>
- Becker, W. C., Sullivan, L. E., Tetrault, J. M., Desai, R. A. and Fiellin, D. A. (2008). Non-medical use, abuse and dependence on prescription opioids among U. S. adults: Psychiatric, medical and substance use correlates. *Drug and Alcohol Dependence*, 94: 38–47. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2007.09.018>.
- Berrettini, W. (2017). A brief review of the genetics and pharmacogenetics of opioid use disorders. *Dialogues in clinical neuroscience*, 19(3): 229–236. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5741106/>
- Borges, G., Cherpitel, C. J., Orozco, R., Zemore, S. E., Wallisch, L., Medina-Mora, M. E. and Breslau, J. (2016). Substance use and cumulative exposure to American society: Findings from both sides of the US-Mexico border region. *American Journal of Public Health*, 106(1): 119–127. <https://doi.org/10.2105/AJPH.2015.302871>
- Chen, D. T., Pan, J. H., Chen, Y. H., Xing, W., Yan, Y., Yuan, Y. F. and Zeng, W. A. (2019). The mu-opioid receptor is a molecular marker for poor prognosis in hepatocellular carcinoma and represents a potential therapeutic target. *British Journal of Anaesthesia*, 122(6): e157-e167. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2018.09.030>
- Comisión Nacional de Protección Social en Salud [CNPSS]. (2019). Servicios de Salud y Medicamentos Comprendidos por el Sistema–2019 del Acuerdo de Coordinación para la Ejecución del Sistema de Protección Social en Salud (SPSS). Secretaría de Salud. [http://www.documentos.seguro-popular.gob.mx/dgss/Anexo\\_I\\_2019\\_Publicación.pdf](http://www.documentos.seguro-popular.gob.mx/dgss/Anexo_I_2019_Publicación.pdf) [Last Checked: January 15<sup>th</sup> 2020].
- Cooper, T. E., Fisher, E., Gray, A. L., Krane, E., Sethna, N., Van Tilburg, M. A. L., Zernikow, B. and Wiffen, P. J. (2017). Opioids for chronic non-cancer pain in children and adolescents. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7: 1–23. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012538.pub2>
- Crist, R. C., Clarke, T. K. and Berrettini, W. H. (2018). Pharmacogenetics of Opioid Use Disorder Treatment. *CNS Drugs*, 32(4): 305–320. <https://doi.org/10.1007/s40263-018-0513-9>
- Csajka, C., Crettol, S., Guidi, M. and Eap, C. B. (2016) Population Genetic-Based Pharmacokinetic Modeling of Methadone and its Relationship with the QTc Interval in Opioid-Dependent Patients. *Clinical Pharmacokinetics*, 55: 1521–1533. <https://doi.org/10.1007/s40262-016-0415-2>
- D'Souza, M. S. (2019) Brain and Cognition for Addiction Medicine: From Prevention to Recovery Neural Substrates for Treatment of Psychostimulant-Induced Cognitive Deficits. *Front Psychiatry*, 10: 509. <https://doi.org/10.3389/fpsy.2019.00509>
- Degenhardt, L., Grebely, J., Stone, J., Hickman, M., Vickerman, P., Mashall, B. D. L., Bruneau, J., Altice, F. L., Handerson, G., Rahimi-Movaghar, A. and Larney, S. (2019). Global patterns of opioid use and dependence: harms to populations, interventions, and future action. *Lancet*, 394(10208): 1560–1579. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32229-9](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32229-9)
- Devereaux, A. L., Mercer, S. L. and Cunningham, C. W. (2018). DARK Classics in Chemical Neuroscience: Morphine. *ACS Chemical Neuroscience*, 9: 2395–2407. <https://doi.org/10.1021/acscemneuro.8b00150>

- Dinis-Oliveira, R. J. (2019). Metabolism and metabolomics of opiates: A long way of forensic implications to unravel. *Journal of Forensic and Legal Medicine*, 61: 128–140. <https://doi.org/10.1016/J.JFLM.2018.12.005>
- Eissenberg, J. C. & Aurora, R. (2019). Pharmacogenomics: What the Doctor Ordered? *Missouri medicine*, 116(3): 217–225. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6690297/>
- Eitan, S., Emery, M. A., Bates, M. L. S. and Horrax, C. (2017). Opioid addiction: Who are your real friends? *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 83: 697–712. <https://doi.org/10.1016/J.NEUBIOREV.2017.05.017>
- Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco [ENCODAT]. (2017). Encuesta Nacional de Consumo de Drogas, Alcohol y Tabaco 2016-2017: Reporte de Drogas. Ciudad de México: Secretaría de Salud. [https://drive.google.com/file/d/1zIPBiYB3625GBGIW5BX0TT\\_YQN73eWhR/view](https://drive.google.com/file/d/1zIPBiYB3625GBGIW5BX0TT_YQN73eWhR/view)
- Farmer, A. D., Drewes, A. M., Chiarioni, G., Giorgio, R., O'Brien, T., Morlion, B. and Tack, J. (2019). Pathophysiology and management of opioid-induced constipation: European expert consensus statement. *United European Gastroenterology Journal*, 7(1): 7–20. <https://doi.org/10.1177/2050640618818305>
- Food and Drug Administration [FDA]. (2017). FDA requests removal of Opana ER for risks related to abuse. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-requests-removal-opana-er-risks-related-abuse> [Last Checked: January 1<sup>st</sup> 2020].
- Fonseca, F. & Torrens, M. (2018). Pharmacogenetics of Methadone Response. *Molecular diagnosis & therapy*, 22(1): 57–78. <https://doi.org/10.1007/s40291-017-0311-y>
- Galligan, J. & Sternini, C. (2017). Insights into the Role of Opioid Receptors in the GI Tract: Experimental Evidence and Therapeutic Relevance. In: *Gastrointestinal Pharmacology, Springer Cham ed*, 239: 363–378. [https://doi.org/10.1007/164\\_2016\\_116](https://doi.org/10.1007/164_2016_116)
- Gil-Martín, A., Moreno García, M., Sánchez-Rubio-Fernández, J. and Molina-García, T. (2014). Hiperalgia asociada al tratamiento con opioides. *Revista de La Sociedad Española Del Dolor*, 21(5): 259–269. <https://doi.org/10.4321/s1134-80462014000500005>
- Guardia-Serecigni, J. (2018). Overdose epidemic linked to the prescription of opioid analgesics in the United States. *Adicciones*, 30(2): 87–92. <https://doi.org/10.20882/adicciones.936>
- Gudin, J. A., Laitman, A. and Nalamachu, S. (2015). Opioid Related Endocrinopathy. *Pain Medicine*, 16: S9–S15. <https://doi.org/10.1111/pme.12926>
- Hancock, D. B., Markunas, C. A., Bierut, L. J. and Johnson, E. O. (2018). Human Genetics of Addiction: New Insights and Future Directions. *Current psychiatry reports*, 20(2): 8. <https://doi.org/10.1007/s11920-018-0873-3>
- IQVIA. Institute for Human Data Science (2018), Medicine Use and Spending in the U.S.: A Review of 2018 and Outlook to 2022. [https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/medicine-use-and-spending-in-the-us-a-review-of-2017-and-outlook-to-2022.pdf?\\_id=1585172972723](https://www.iqvia.com/-/media/iqvia/pdfs/institute-reports/medicine-use-and-spending-in-the-us-a-review-of-2017-and-outlook-to-2022.pdf?_id=1585172972723) . [Last Checked: April 1<sup>st</sup> 2020].
- Jozef, Š & Henrieta, Š. (2019). Comparative study of fatal consequences of illicit and prescription drugs use/abuse in Bratislava and its vicinity. *Soud Lek*, 64(3): 35–38. <http://www.cspatologie.cz/docs/1042-s-fulltext.pdf>
- Juurlink, D. N. & Dhalla, I. A. (2012). Dependence and Addiction During Chronic Opioid Therapy. *Journal of Medical Toxicology*, 8(4): 393–399. <https://doi.org/10.1007/s13181-012-0269-4>
- Kaski, S. W., Brooks, S., Wen, S., Haut, M. W., Siderovski, D. P., Berry, J. H., Lander, L. R. and Setola, V. (2019). Four single nucleotide polymorphisms in genes involved in neuronal signaling are associated with Opioid Use Disorder in West Virginia. *Journal of opioid management*, 15(2): 103–109. <https://doi.org/10.5055/jom.2019.0491>
- Khademi, H., Kamangar, F., Brennan, P. and Malekzadeh, R. (2016). Opioid therapy and its side effects: A review. *Archives of Iranian Medicine*, 19(12): 870–876. <https://doi.org/10.1616/1912/aim.0010>
- Kibaly, C., Xu, C., Cahill, C. M., Evans, C. J. and Ping-Yee, L. (2019). Non-nociceptive roles of opioids in the CNS: Opioids' effects on neurogenesis, learning, memory and affect. *Nature Reviews Neuroscience*, 20(1): 5–18. <https://doi.org/10.1038/s41583-018-0092-2>
- Lee, A. A. & Hasler, W. L. (2016). Opioids and GI Motility-Friend or Foe?. *Current Treatment Options in Gastroenterology*, 14(4): 478–494. <https://doi.org/10.1007/s11938-016-0112-0>
- Ling, W., Mooney, L. and Hillhouse, M. (2011). Prescription opioid abuse, pain and addiction: Clinical issues and implications. *Drug and Alcohol Review*, 30(3): 300–305. <https://doi.org/10.1111/j.1465-3362.2010.00271.x>



- Manchikanti, L., Sanapati, J., Benyamin, R. M., Atluri, S., Kaye, A. D. and Hirsch, J. A. (2018) Reframing the Prevention Strategies of the Opioid Crisis: Focusing on Prescription Opioids, Fentanyl, and Heroin Epidemic. *Pain Physician*, 21(4): 309–326. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30045589>
- Mesa-Vanegas, A. M. (2017). Una visión histórica en el desarrollo de fármacos a partir de productos naturales. *Revista Mexicana de Ciencias Farmacéuticas*, 48(3): 16–27. <https://www.redalyc.org/pdf/579/57956616003.pdf>
- Meyer, M. R., Schütz, A. and Maurer, H. H. (2015). Contribution of human esterases to the metabolism of selected drugs of abuse. *Toxicology Letters*, 232(1): 159–166. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2014.10.026>
- Milani, B. & Scholten, W. (2011). The world medicines situation 2011. Génova: WHO Publications. [https://www.who.int/medicines/areas/policy/world\\_medicines\\_situation/WMS\\_ch19\\_wAccess.pdf](https://www.who.int/medicines/areas/policy/world_medicines_situation/WMS_ch19_wAccess.pdf)
- Morgan, M. M. & Christie, M. J. (2011). Analysis of opioid efficacy, tolerance, addiction and dependence from cell culture to human. *British Journal of Pharmacology*, 164(4): 1322–1334. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.2011.01335.x>
- Pedrero-Pérez, E., Morales-Alonso, S., Álvarez-Crespo, B. and Benítez-Robredo, M. (2020). Consumo de fármacos opiáceos en la ciudad de Madrid: factores sanitarios y sociodemográficos asociados. *Adicciones*, <http://dx.doi.org/10.20882/adicciones.1335>
- Portoghese, P. S., Akgün, E. and Lunzer, M. M. (2017). Heteromer Induction: An Approach to Unique Pharmacology?. *ACS chemical neuroscience*, 8(3): 426–428. <https://doi.org/10.1021/acscchemneuro.7b00002>
- Quinn, R. K., James M. H., Hawkins, G. E., Brown, A. L., Heathcote, A., Smith, D. W., Cairns, M. J. and Dayas, C. V. (2018). Temporally specific miRNA expression patterns in the dorsal and ventral striatum of addiction-prone rats. *Addiction Biology*, 23:631–42. <https://doi.org/10.1111/adb.12520>
- Raub, J. N. & Vettese, T. E. (2017). Acute Pain Management in Hospitalized Adult Patients with Opioid Dependence: A Narrative Review and Guide for Clinicians. *Journal of Hospital Medicine*, 12(5): 375–379. <https://doi.org/10.12788/jhm.2733>
- Sandí-Brenes, S. & Sandí-Esquivel, L. (2016). Dependencia a tabaco y su tratamiento. *Revista Clínica Escuela de Medicina UCR-HSJD*, 6(1): 87–92. [https://doi.org/10.15517/rc\\_ucr-hsjd.v6i1.23068](https://doi.org/10.15517/rc_ucr-hsjd.v6i1.23068)
- Schaefer, C. P., Tome, M. E. and Davis, T. P. (2017). The opioid epidemic: a central role for the blood brain barrier in opioid analgesia and abuse. *Fluids and Barriers of the CNS*, 14(32). <https://doi.org/10.1186/s12987-017-0080-3>
- Soleimanpour, H., Safari, S., Shahsavari Nia, K., Sanaie, S. and Alavian, S. M. (2016). Opioid Drugs in Patients with Liver Disease: A Systematic Review. *Hepatitis Monthly*, 16(4). <https://doi.org/10.5812/hepatmon.32636>
- Sun, E. C., Dixit, A., Humphreys, K., Darnall, B. D., Baker, L. C. and Mackey, S. (2017). Association between concurrent use of prescription opioids and benzodiazepines and overdose: Retrospective analysis. *BMJ*, j760. <https://doi.org/10.1136/bmj.j760>
- Taqi, M. M., Faisal, M. and Zaman, H. (2019). OPRM1 A118G Polymorphisms and Its Role in Opioid Addiction: Implication on Severity and Treatment Approaches. *Pharmacogenomics and personalized medicine*, 12: 361–368. <https://doi.org/10.2147/PGPM.S198654>
- Urman, R. D., Böing, E. A., Khangulov, V., Fain, R., Nathanson, B. H., Wan, G. J., Lovelace, B., Pham, A. T. and Cirillo, J. (2019). Analysis of predictors of opioid-free analgesia for management of acute post-surgical pain in the United States. *Current Medical Research and Opinion*, 35(2): 283-289. <https://doi.org/10.1080/03007995.2018.1481376>
- Van Rijn, R. M., DeFriel, J. N. and Whistler, J. L. (2013). Pharmacological traits of delta opioid receptors: pitfalls or opportunities? *Psychopharmacology*, 228(1): 1–18. <https://doi.org/10.1007/s00213-013-3129-2>
- Volkow, N., Benveniste, H. and McLellan, A. T. (2018). Use and Misuse of Opioids in Chronic Pain. *Annual Review of Medicine*, 69(1): 451-465. <https://doi.org/10.1146/annurev-med-011817-044739>
- World Health Organization [WHO]. (2017). Curbing prescription opioid dependency. *Bulletin of the World Health Organization*. 95: 318-319. <https://doi.org/10.2471/BLT.17.020517>