

Complicaciones clínicas del tratamiento con opiodes.

Clinical complications of opioid addiction treatment.

Luis Sandí Esquivel¹, Hilda Castillo Araya².

1 Médico Psiquiatra, Atención de pacientes, Instituto Nacional sobre Alcoholismo y Farmacodependencia, San José, Costa Rica

2 Máster en terapia de familia, Atención a pacientes, Instituto Nacional sobre Alcoholismo y Farmacodependencia, San José, Costa Rica.

✉ Contacto de correspondencia: Luis Sandí Esquivel lsandi@iafa.go.cr

RESUMEN

La alta disponibilidad y el potente efecto analgésico ha hecho de los medicamentos opiodes una excelente alternativa para el tratamiento del dolor moderado y severo. Sin embargo, su potencial adictivo lo convierten un arma de doble filo; por un lado hacen mucho bien, pero, por otro, pueden dar al traste con el tratamiento médico del padecimiento base, amén de las complicaciones en todas las áreas de la vida del sujeto. El presente caso, de un paciente con drepanocitosis y una úlcera profunda en miembros inferiores, que desarrolla, sin darse cuenta y con el apoyo de toda la familia, una adicción a codeína, es un claro ejemplo de la complejidad terapéutica de un padecimiento físico crónico y el consumo de opiodes. El desarrollo involuntario de la adicción, las complicaciones exacerbadas en el padecimiento de fondo y el caos personal y familiar, hace patente la relevancia de un tratamiento especializado para la adicción a codeína.

Palabras clave: Opiodes, codeína, dependencia, adicción, ASI.

Cómo citar:

Sandí Esquivel, L., & Castillo Araya, H. Complicaciones clínicas del tratamiento con opiodes. Revista Ciencia Y Salud Integrando Conocimientos, 8(4). <https://doi.org/10.34192/cienciaysalud.v8i4.812>

ABSTRACT

The high availability and powerful analgesic effect have made opioid medications an excellent alternative for the treatment of moderate and severe pain. However, its powerful addictive potential makes it a double-edged sword; They do a lot of good, but on the other hand, it ruins the medical treatment of the underlying condition, in addition to complications in all cases. the areas of the subject's life. The present case, of a patient with sickle cell disease and a deep ulcer in the lower limbs, who developed, without realizing it, and with the support of the entire family, an addiction to codeine, is a clear example of the therapeutic complexity of a physical condition. chronic and opioid consumption. The involuntary development of addiction, exacerbated complications in the underlying condition and personal and family chaos the relevance of specialized treatment for codeine addiction is evident.

Recibido: 19/Jul/2024

Aceptado: 30/Oct/2024

Publicado: 13/Dic/2024

Keywords: Opioids, codeine, dependence, addiction, ASI.



INTRODUCCIÓN

El consumo de drogas, en general, constituye uno de los principales problemas de salud pública; en particular, el consumo de opioides, progresivamente adquiere mayor importancia por las catastróficas complicaciones del consumo de fentanilo. En muchos países se ha encontrado un aumento del consumo de opioides. En los Estados Unidos, la epidemia de opioides empezó hace 20 años y se ha extendido a muchos países (1,2), en el año 2020 se encontró una prevalencia del 3% para la población mayor de 15 años y de 4% para la población de 18 a 25 años (3). En Canadá, en el año 2019, en la población general de 15 años o más se encontró una prevalencia del último año del 14.2% (4). El consumo de fentanilo no farmacéutico y otras sustancias similares ha provocado un aumento drástico de las muertes por sobredosis (5,6), duplicadas del 2019 al 2021, ya que pasaron de 3007 a 6222. Además, una de cada cuatro muertes en adultos de 20 a 39 años son atribuidas a los opioides (7). La epidemia de opioides, con significativas consecuencias en morbilidad y mortalidad, ha ocurrido por el consumo de opioides de prescripción, heroína, el fentanilo sintético y otros opioides (8).

En Costa Rica, en la VII Encuesta en Hogares, realizada por el Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia, en el año 2022, en la población de 18 a 70 años se encontró que, en los últimos 30 días, el consumo activo de opioides sin prescripción de 0.9%, tiene una proporción igual para hombres y mujeres y la edad más frecuente de primera ocasión de consumo fue a los 20 años. En los últimos doce meses refirió consumo el 1.8%. A lo largo de la vida se encontró una prevalencia del 3%; de estos, por codeína fueron el 66.5%, tramadol el 26.1%, morfina el 4.7%, metadona 3.2%, oxycodona el 2.2%, fentanilo el 16% y otros el 1.6% (9).

En los servicios de tratamiento para consumo de drogas también se ha hecho evidente el consumo de opioides. En el Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia, en el año 2017, en la consulta externa de atención a pacientes se atendieron 44 pacientes, mientras que en el año 2022 aumentó a 177 pacientes (400%) (comunicación personal con la Unidad de Registros Médicos). En las oenegés acreditadas por el IAFA en el país, en el año 2022, se internaron 2824 personas, 11 de ellas (un 0.38%) fueron por opiáceos; el 63% eran hombres; la mayoría, un 72%, estaban en el rango de edad entre los 30 y 60 años.

Los estudios locales e internacionales obtienen datos de los opioides de origen farmacéutico y de prescripciones médicas, sin embargo, no hay un registro confiable del consumo de opioides ilícitos. La mayoría de las muertes y complicaciones graves, a los que hacen referencia los medios de comunicación internacional, provienen, sobre todo, del uso de opioides ilícitos, principalmente fentanilo.

Los opioides son drogas depresoras extraídas de la amapola (morfina, codeína), o se producen de manera semisintética (heroína, oxycodona, hidrocodona) o sintética (fentanil, metadona, tramadol), y son utilizadas principalmente para aliviar el dolor. Cuando se utilizan de manera apropiada son excelentes para suprimir el dolor y mejoran sustancialmente la calidad de vida. Su mecanismo de acción está relacionado con la activación de receptores nociceptivos que ocasionan alivio del dolor, pero también son potentes para producir sensación de bienestar, relajación y euforia. Si las dosis son altas, la inhibición de neuronas noradrenérgicas en el Locus Ceruleus ocasiona somnolencia, sedación, coma y muerte (7,8).

El uso prolongado de opioides, inevitablemente, se asocia con el desarrollo de dependencia que se manifiesta como tolerancia y la necesidad de aumentar la dosis para obtener el mismo efecto. Las personas que desarrollan dependencia agravan los síntomas de abstinencia y el dolor empeora cuando disminuye o suprime la dosis usual al acostumbrar los circuitos del dolor a altos niveles de opiáceos. Los síntomas de abstinencia incluyen ansiedad extrema, agitación, irritabilidad, náusea, diarrea, vómito, dolores musculares, calambres abdominales, bostezos, escalofríos, insomnio y disforia (10). La mayoría de los pacientes que reciben opioides de prescripción médica los utilizan de manera adecuada, aunque, desarrollen dependencia mantienen las dosis estables. Si la accesibilidad no es posible en el sistema de salud, lo obtienen en mercados paralelos ilícitos.

Sin embargo, algunos pacientes, sobre todo si tienen antecedentes de adicción a otras drogas o enfermedades mentales serias, con suma facilidad abusan del consumo, lo cual, por un mecanismo de desregulación

neuroquímica, en que están involucrados los circuitos del dolor, placer, estrés, memoria, aprendizaje, control, toma de decisiones y regulación de la conducta, llegan a perder el control, consumen de manera irreprímible, compulsiva, en grandes cantidades y con un aumento significativo de la dosis. Este tipo de comportamiento cumple las características de una conducta adictiva, donde prima la pérdida de control, alteración de sano juicio e incapacidad para detener la conducta, la cual conlleva a severas repercusiones familiares, sociales, laborales y legales. Para fines clínicos y jurídicos es esencial diferenciar una adicción, dado que, fenomenológicamente, son dos entidades clínicas diferentes, con implicaciones clínicas, terapéuticas y jurídicas diferentes (11).

El uso inapropiado de opioides, principalmente de carácter adictivo, tiene profundas implicaciones físicas y emocionales en todos los aspectos de la vida del paciente. Cuando, además, existe un padecimiento de fondo, físico o mental, se alteran, se complican y agravan los padecimientos de base, lo que dificulta de sobremanera su adecuado diagnóstico y tratamiento. La presentación de este caso clínico tiene como objetivo ejemplarizar como la adicción puede enmascarar un padecimiento físico de fondo y trastocar profundamente la recuperación de una enfermedad física, amén de las complicaciones que conlleva la conducta adictiva.

Caso clínico

Paciente masculino de 36 años, casado, sin hijos, desempleado, con grado universitario incompleto, vecino de un distrito de San José, que acude por cuenta propia para tratamiento de abuso de la codeína. No tiene antecedentes de consumo de otras drogas ni enfermedades mentales previas. Su funcionamiento social, académico y familiar previo fue muy adecuado.

Padece de drepanocitosis desde hace 25 años. Desde hace 15 años desarrolló una úlcera grande, de tamaño de un palmo en pierna izquierda. Ha estado en tratamiento con dermatólogo y con curaciones continuas, sin embargo, agotó las opciones terapéuticas con ozono, cámara hiperbárica y múltiples especialistas. La úlcera no lograba cerrar, el dolor persistía y era cada vez peor. Además, por las infecciones frecuentes hubo un uso excesivo de antibióticos que conllevó a la pérdida de la audición hace 3 años.

Desde hace 15 años utilizaba el Arcedol (acetaminofen 500 mg, codeína 30 mg), el cual aumentó progresivamente hasta desarrollar un consumo crónico de 70 pastillas diarias (2100 mg), de manera compulsiva e incontrolable. El consumo adquirió claramente características adictivas, consumo descontrolado en grandes cantidades y cada vez más, en un intento de paliar el dolor y aliviar los síntomas de supresión. El uso masivo de opioides fue trastocando progresivamente todas las demás funciones cerebrales, y, por tanto, su capacidad para cuidar apropiadamente de su calidad de vida y los cuidados de la úlcera.

Por la gravedad de la situación hace dos años intentaron reducir el acerdol con 16 gotas de tramal tres veces al día y gabapentina, sin embargo, la situación base, el dolor y los síntomas supresivos, persistían de manera intensa. En consecuencia, continuó utilizando el tramal, y paralelamente el Arcedol sin indicación médica a dosis supratrapéuticas. A mayor cantidad de opiodes, más supresión, más dolor y mayor deterioro de su funcionalidad, lo que, involuntariamente, conllevaba a un aumento de la dosis de opioides y la necesidad incuestionable del medicamento para aliviarse.

Como parte del proceso de evaluación interdisciplinaria se utilizó el ASI- CR2 como instrumento estandarizado para medir el nivel de afectación del paciente en diferentes áreas. Se encontró el área médica muy afectada por la drepanocitosis y la úlcera complicada que ameritaba tratamiento continuo. Tenía varias crisis de drepanocitosis al año, tratamiento regular en hematología y curaciones regulares de su úlcera. En el área sociofamiliar prevaleció el sedentarismo, malas relaciones interpersonales, abandono de vida socio relacional y enclaustramiento. Con respecto al empleo/finanzas, por la sordera abandonó los estudios de ingeniería, y tampoco, en esa precaria condición de salud, podía trabajar. La situación económica familiar se complicó de sobremanera por múltiples préstamos durante varios años para adquirir la codeína. La familia tenía la clara convicción de que era un tratamiento esencial que había que adquirir como fuera, por lo que le ayudaba a

adquirirlo en mercados paralelos, pese a las limitaciones económicas de la familia. En la evaluación psicológica prevalecieron los síntomas de ansiedad, tristeza, apatía, depresión, desesperación, irritabilidad y desesperanza.

El área más afectada fue la del consumo de drogas, con un consumo prolongado, con un aumento progresivo de las dosis, ingesta compulsiva, ansias incontrolables por consumir, preocupación constante por la próxima dosis, síntomas de supresión severos, múltiples intentos infructuosos para controlar o suspender el medicamento, abandono de actividades que otrora fueron importantes, incapacidad para seguir los cuidados y tratamientos indicados. Todos estos síntomas son características de una conducta adictiva, donde la persona ha perdido el control y siente la necesidad imperiosa e irrefrenable por consumir, so pena de un sufrimiento físico y emocional indecible. Pese a que prevalecían estos síntomas, durante mucho tiempo el paciente ni la familia tenía consciencia de que había un trastorno por consumo de opioides. Todos reforzaban continuamente, de manera involuntaria, la conducta aditiva.

En la gestación y mantenimiento de esta enfermedad adictiva participaron, de manera muy activa, la madre del paciente y su pareja. La gravedad de la enfermedad, la úlcera complicada y la pérdida funcional, social y afectiva, y, todavía más, la intensidad del dolor y del sufrimiento obligó a todos a buscar la codeína como única alternativa para aliviarse.

Toda la familia terminó profundamente afectada, en una clara codependencia, donde las personas cercanas giraban alrededor del paciente para adquirir el medicamento y para asistirlo, o bien, para que no consumiera, asumiendo un rol de policía familiar que afectó seriamente la calidad de las relaciones familiares.

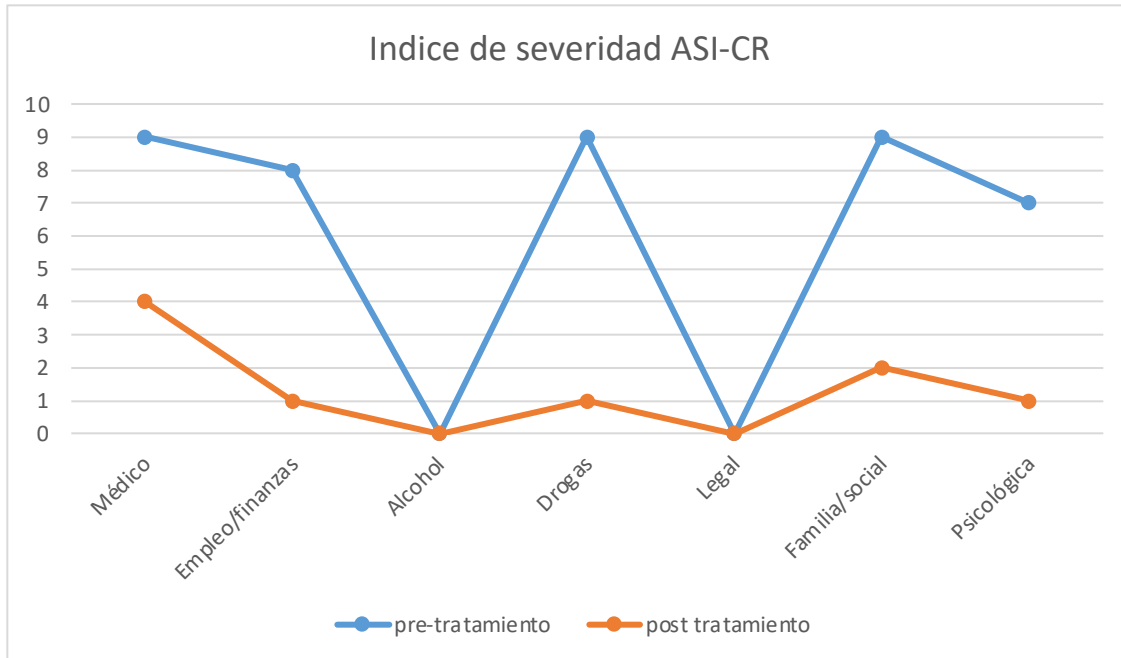
En estas circunstancias la participación de la familia en el proceso terapéutico fue de suma importancia, ya que permitió tener información cruzada de la veracidad de la información, así como, establecer una red de apoyo y contención para alcanzar los objetivos terapéuticos.

En la severidad y complejidad física, emocional y familiar de este trastorno se estableció un plan de tratamiento que buscaba, en primer lugar, la suspensión inmediata de la codeína y una deshabituación de los opioides a base de metadona con una disminución progresiva, y tratamiento con amitriptilina para ayudar a paliar el dolor y favorecer el tratamiento del estado de ánimo, la ansiedad y el insomnio. Y, lo más importante, cambios sustanciales en su estilo de vida; se le ayudó a regular el sueño, la alimentación, la actividad física y el cuidado personal y la motivación para realizar lo que a él le gusta, escribir.

Para tal fin, el programa incluía control médico psiquiátrico semanal hasta la deshabituación total y luego mensual. Psicoterapia y terapia social individual y familiar e incorporación intensiva en el programa de los doce pasos para trabajar la aceptación de su enfermedad, un camino de recuperación y herramientas para evitar la recaída. Tuvo muy buena adherencia al tratamiento y cumplió a cabalidad las recomendaciones terapéuticas. Se incorporó a laborar, retomó actividades que le apasionaban como la escritura de un libro de su autoría, reforzó la lectura, mejoró la alimentación, la calidad de sueño y la rutina de actividades diarias. Su mejoría le permitió hacerse las curaciones sin tener que acudir a los opioides. La estabilidad lograda se reflejó, también, en el bienestar familiar.

Con el fin de evaluar los cambios después del tratamiento, a los dos años y medio, se aplicó nuevamente el ASI- CR 2. En el gráfico 1 se observa en detalle los hallazgos al principio del tratamiento y en el proceso de recuperación, es evidente la mejoría significativa en todas sus áreas de su vida.

Gráfico 1.



Fuente: elaboración propia, julio 2024

La conducta adictiva es una enfermedad multidimensional que afecta todas las áreas del funcionamiento en la vida del consumidor, y, además, el bienestar de la familia. La evaluación con el ASI al inicio demostró, con claridad meridiana, la gravedad de la situación médica, de consumo de codeína, sociofamiliar y emocional. La evaluación posterior, en el proceso de recuperación, evidenció, de manera objetiva, la notable mejoría con una intervención interdisciplinaria con el paciente y su contexto.

En este caso clínico queda evidente como el trastorno por consumo de opioides no hace más que reflejar un trasfondo personal, físico, emocional y familiar, donde el síntoma cardinal, el dolor, no es más que una señal. Por tanto, el tratamiento, sin lugar a dudas, tiene que ser integral, multidisciplinario y a largo plazo.

Discusión

La prescripción de opioides ha variado sustancialmente en las tres últimas décadas, ha aumentado la disponibilidad y accesibilidad a estos medicamentos, lo cual, se asocia a mayor probabilidad del desarrollo de tolerancia, dependencia y adicción. El país cuenta con una amplia oferta de servicios para alivio del dolor, además de que, cualquier profesional en salud puede prescribirlos. El consumo de opioides cuando se prolonga por más de ocho semanas aumenta considerablemente el riesgo de desarrollar una dependencia o una adicción.

En nuestro contexto, lo usual con respecto al consumo de opioides, es su uso por una enfermedad física de base que, por sus buenos resultados en cuanto al alivio del dolor, por una parte, y, por otra, los beneficios colaterales con respecto a la experiencia de sensación de bienestar o alivio del dolor emocional, pero, sobre todo, como es el caso del paciente descrito, el alivio inmediato de los síntomas de supresión obliga necesariamente al consumo continuo.

En este caso, en particular, se dio una complicidad clínica con la familia, la cual, consciente del dolor que implicaban las curaciones aceptaba y favorecía el consumo de codeína, al extremo de buscar los medios económicos para mantener una dosis continua y creciente de codeína. Paradójicamente a más codeína,

más dolor, más intensos los síntomas de supresión y, en consecuencia, cada vez más codeína hasta llegar a dosis altísimas. El paciente y la familia terminaron atrapados en un círculo vicioso de consumo y síntomas desagradables que no tenía fin, la única de manera viable de aliviarse era el consumo del medicamento en grandes cantidades.

Como es habitual en los pacientes que desarrollan un consumo adictivo o descontrolado de opioides, prima la incompreensión, la indiferencia, el rechazo y hasta la agresión por parte del personal de salud. La inquina todavía es mayor en virtud de los malos resultados de los tratamientos médicos y la actitud demandante y desesperada del paciente. El personal tratante creía que el paciente se lastimaba adrede para provocar más dolor y obtener más codeína. La madre, de manera contundente, aseguraba que nunca se autolesionó para obtener más medicación. Es evidente, sin lugar a dudas, que, se hace necesario la búsqueda alterna de opioides para aliviar el dolor. Un paciente en estas condiciones es un incordio, ya que, el sistema de salud convencional, no tiene las condiciones para su adecuado manejo.

Es bien sabido, de acuerdo a la evidencia científica, que el mayor riesgo de desarrollar un trastorno por consumo de opioides (TCO), valga decir, un consumo abusivo, dependencia o adicción, está relacionado con la presencia de alteraciones mentales y antecedentes de adicción. Trastornos mentales severos como trastorno afectivo bipolar, trastorno ansioso depresivo, trastornos de personalidad, o bien, heridas emocionales profundas asociadas a experiencias de vida traumáticas que han sido enquistadas por la represión, establecen condiciones de vulnerabilidad psicológica, que hacen del consumo una experiencia de alivio emocional más que de alivio físico.

Los opioides actúan en los receptores opioides endógenos y nociceptivos para favorecer la liberación de encefalinas, endorfinas y dinorfinas que se traduce en analgesia, sedación, miosis, reducción de la motilidad intestinal, supresión de la tos, reducción de síntomas ansiosos y depresivo. Los opioides, al igual que cualquiera droga que tenga un efecto de refuerzo positivo, actúan en el cerebro medio activando el sistema dopaminérgico mesolímbico en el área tegmental ventral y el núcleo accumbens, con proyecciones a la corteza prefrontal y la amígdala, para provocar profundas alteraciones en múltiples neurocircuitos. La activación de receptores opioides en los circuitos cerebrales que regulan el dolor y el placer inhibe la liberación de ácido gama amino butírico (GABA) aumenta la liberación de dopamina, que se traduce en euforia y ansiólisis (12).

El consumo prolongado conlleva al desarrollo de tolerancia, que genera la necesidad de dosis cada vez mayores para lograr el mismo efecto. El sistema se habitúa a reaccionar con dosis altas de opioides. En un intento de ajustar el funcionamiento cerebral por el exceso de opioides se desarrolla un mecanismo de neuroadaptación (alostasis) para lograr equilibrio en el desequilibrio, que lo hace a base de varios neurotransmisores como dinorfinas y factor liberador de corticotrofina. Se produce un estado emocional negativo caracterizado por disforia, ansiedad, desesperación, anhedonia, insomnio. La intensidad de esta experiencia dolorosa provoca inevitablemente la desesperación por consumir más opioides, cómo única salida para el alivio.

Otro efecto neuroquímico potente de los opioides es su capacidad para inhibir neuronas noradrenérgicas, que parten, sobre todo, del locus ceruleus con proyección a muchas áreas del cerebro medio y corteza prefrontal. Esta acción causa respiración lenta, sedación, hipotensión, que el sistema trata constantemente de compensar; la supresión de opioides se traduce en taquicardia, irritabilidad e hipertensión. Otros síntomas molestos, sumados a los gastrointestinales, náusea, diarrea y vómito, provocan la necesidad de consumo inmediato (13,14).

La experiencia de placer no sólo es por el efecto de recompensa, sino que, puede ser más intenso por su capacidad para aliviar el dolor emocional por su efecto ansiolítico y estimulante. Por el alivio del dolor físico y emocional y por la experiencia de placer, el consumo de opioides adquiere una relevancia suprema. Y, cuando experimenta la dolorosa supresión, la posibilidad de no tener el medicamento se traduce en una amenaza para la vida del paciente, de ahí que haga cualquier cosa a su alcance para lograr su dosis. Sin lugar a dudas, es un trastorno físico y mental que supera con creces las capacidades y voluntad del sujeto para controlarlo.

En la prevención de estos trastornos es esencial la psicoeducación respecto a las capacidades adictivas de estos medicamentos, así como, la detección e intervención temprana cuando aparecen los síntomas de dependencia o adicción, y, si se ha desarrollado un trastorno por consumo de opioides buscar la intervención especializada dada los buenos resultados del tratamiento.

Esperamos que la presentación de este caso clínico sea un espacio para la toma de conciencia y la reflexión respecto a las complicaciones del uso de opioides, pero, sobre todo, a la importancia de la detección, la evaluación, el tratamiento adecuado, el seguimiento, el trabajo en red y la participación de los recursos comunitarios como el programa de los doce pasos.

Declaración de conflicto de intereses

Se declara que ninguno de los autores presenta algún conflicto de interés por el artículo.

Declaración de financiamiento

La publicación no presentó ningún medio de financiamiento.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jones CM, Bekheet F, Park JN, Alexander GC. The evolving overdose epidemic: synthetic opioids and rising stimulant-related harms. *Epidemiol Rev.* 2020;42(1):154-166. doi:10.1093/epirev/mxaa011. Citado febrero 2024.
2. Marion R, Emile J, K Charles, Fouilhé N, Revol B. 2022. The opioid epidemic: a worldwide exploratory study using the WHO pharmacovigilance database.SSA. Society for the study of addiction. <https://doi.org/10.1111/add.160813>.Citado febrero 2024.
3. Substance Abuse and Mental Health Services Administration. (2021). Key substance use and mental health indicators in the United States: Results from the 2020 National Survey on Drug Use and Health (HHS Publication No. PEP21-07-01-003, NSDUH Series H-56). Rockville, Maryland.: Center for Behavioral Health Statistics and Quality, Substance Abuse and Mental Health Services Administration. Citado febrero 2024.
4. Canadian Pain Task Force. (2020). Working together to better understand, prevent and manage chronic pain: What we heard. Ottawa, Ont.: Health Canada. // Citado abril 2024.
5. Statistics Canada. (2021). Canadian Alcohol and Drugs Survey (CADS): Summary of results for 2019. Ottawa, Ont.: Health Canada. <https://www.canada.ca/en/health-canada/services/canadian-alcohol-drugs-survey/2019-summary.html>. Citado abril 2024.
6. Palamar JJ, Ciccarone D, Rutherford C, Keyes KM, Carr TH, Cottler LB. Trends in seizures of powders and pills containing illicit fentanyl in the United States, 2018 through 2021. *Drug Alcohol Depend.* 2022;234:109398. doi:10.1016/j.drugalcdep.2022.109398. Citado abril 2024.
7. Shaleesa Ledlie, David N.jurrlink, Mina Tradous, Muhammad Mundani, J. Michael Paterson and Tana Gomes. (2024). Opioids related deaths between 2019 and 2021 across 9 Canadian provinces and territories.196 (14) E469-476. Doi: <https://doi.org/10.1503/cmaj.231339>. Citado mayo 2024.
8. Els C., Jackson T. D., Kunyk D., Lappi V. G., Sonnenberg, B., Hagtvedt, R., ... Straube, S. (2017). Adverse events associated with medium- and long-term use of opioids for chronic non-cancer pain: An overview

of Cochrane Reviews. The Cochrane Database of Systematic Reviews, 10, Article CD012509. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD012509.pub2> . Citado mayo 2024.

9. Instituto sobre Alcoholismo y Farmacodependencia. 2022. Encuesta nacional sobre consumo de drogas. Departamento de investigación. Costa Rica. Citado mayo 2024. <https://repositorio.binasss.sa.cr/repositorio/handle/20.500.11764/4558>
10. American Psychiatric Association. (2013). Diagnostic and statistical manual of mental disorders (5th ed.). Washington, D. C.: Author. <https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>. Citado junio 2024.
11. Sandí L, Castillo H. 2021. La conducta aditiva, un trastorno de inhabilitación mental. *Rev. Ciencias Sociales*, 171:109-118. ISSN Impreso: 0482-5276, ISSN electrónico: 2215-2601. Citado junio 2024.
12. Chartoff EH, Connery HS. It's MORe exciting than mu: crosstalk between mu opioid receptors and glutamatergic transmission in the mesolimbic dopamine system. *Front Pharmacol*. 2014; 5: 1-21. Citado junio 2024.
13. Mazei-Robison MS, Nestler EJ. Opiate-induced molecular and cellular plasticity of ventral tegmental area and locus coeruleus catecholamine neurons. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2012; 2(7): 1-16. Citado junio 2024.
14. Pergolizzi JV, Raffa RB, Rosenblatt MH. Opioid withdrawal symptoms, a consequence of chronic opioid use and opioid use disorder: current understanding and approaches to management. *J Clin Pharm Ther*. 2020; 45(5): 892-903. Citado junio 2024.