



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO

---

---



**FACULTAD DE ODONTOLOGÍA**

MORFINA, DESOMORFINA Y KROKODIL.

**T E S I N A**

QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE

**C I R U J A N A   D E N T I S T A**

P R E S E N T A:

KARLA YAZMÍN SANDOVAL BARRERA

TUTOR: C.D. EDUARDO ANDRADE RODRÍGUEZ

ASESORA: C.D. MARÍA EUGENIA RODRÍGUEZ SÁNCHEZ

MÉXICO, D.F.

2014



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

*Gracias.....*

*A Dios por acompañarme y guiarme hasta este momento de mi vida.*

*A mis padres Victoria y Francisco por el apoyo, el amor, la confianza incondicional que me han brindado y por siempre creer en mí, a pesar de todos los obstáculos que se han presentado. Gracias por el inmenso sacrificio que ustedes realizaron para que yo pudiera culminar mis estudios profesionales. Pero sobre todo gracias por ser mis padres los amo.*

*A mis hermanas Betty, Paulina y Ruby que siempre me hacen pasar momentos divertidos y felices. Espero que siempre continuemos siendo tan unidas, son adorables y las amo.*

*A mi abuelita Angelina que en todo momento, me cuida y me enseñó a ser una mejor persona.*

*A mi tía Paty que siempre me escucho y estuvo ahí para darme los mejores consejos.*

*A Oscar Adrián por siempre brindarme tu amor, alegría, comprensión y estar ahí cuando lo necesité.*

*Al doctor Eduardo Andrade Rodríguez, a la doctora María Eugenia Rodríguez Sánchez y a la doctora Luz del Carmen González García por su tiempo, apoyo y guía para la elaboración de este trabajo, ya que sin su apoyo no hubiera sido posible muchas gracias.*

## ÍNDICE

<b>INTRODUCCIÓN.....</b>	<b>5</b>
<b>1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS.....</b>	<b>6</b>
1.1 Opio.....	6
1.2 Advenimiento de la morfina.....	9
1.3 Desomorfina.....	10
1.4 Krokodil.....	11
<b>2. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL.....</b>	<b>12</b>
2.1 Neuronas.....	12
2.2 Neuroglía del SNC.....	16
2.3 Sustancia gris y sustancia blanca.....	18
2.4 Sinapsis.....	19
2.5 Encéfalo.....	22
2.6 Médula espinal.....	25
<b>3. MECANISMOS DE LA ADICCIÓN.....</b>	<b>27</b>
3.1 Adicción.....	28
3.2 Dependencia.....	30
3.3 Tolerancia.....	33
3.4 Síndrome de abstinencia.....	34
<b>4. OPIOIDES.....</b>	<b>35</b>
4.1 Péptidos opioides endógenos.....	36
4.2 Receptores opioides.....	37
4.3 Mecanismos de acción de los opioides.....	39
4.4 Mecanismos presinápticos y postsinápticos.....	41
4.5 Clasificación de los fármacos opioides.....	43
<b>5. MORFINA.....</b>	<b>48</b>
5.1 Farmacodinamia.....	49
5.2 Farmacocinética.....	49
5.2.1 Absorción.....	49
5.2.2 Distribución, metabolismo y excreción.....	50
5.3 Acciones farmacológicas.....	51
5.4 Contraindicaciones y precauciones.....	54
<b>6. CODEÍNA.....</b>	<b>54</b>
6.1 Propiedades.....	55
6.2 Reacciones adversas.....	55
6.3 Precauciones y advertencias.....	56
6.4 Interacciones.....	56
6.5 Contraindicaciones.....	56
<b>7. DESOMORFINA.....</b>	<b>57</b>
<b>8. KROKODIL.....</b>	<b>58</b>
8.1 Producción de krokodil.....	65

8.2	Daños relacionados al uso de krokodil.....	67
8.3	Difusión geográfica y grado de utilización.....	70
8.4	Casos en México.....	71
8.5	Problemática en el tratamiento a farmacodependientes de krokodil...	72
	<b>CONCLUSIONES.....</b>	<b>75</b>
	<b>REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....</b>	<b>76</b>

## INTRODUCCIÓN

A lo largo de la historia de la humanidad se han utilizado diversas sustancias psicoactivas ya sea para uso médico o uso “recreacional”; sin embargo el abuso de estas sustancias ha repercutido en la salud de los consumidores y en el medio en que se desenvuelven.

Tanto el opio como sus derivados se aplicaron, como adyuvantes en el tratamiento del dolor, aunque con el paso del tiempo se observó, que provocaban alteraciones en las personas.

Posteriormente se elaboró otro fármaco, buscando disminuir los efectos adversos en los pacientes, que utilizaban estas sustancias para controlar su dolor. Desafortunadamente el potencial de dependencia de esta sustancia fue mucho mayor, por este motivo fue prohibida y retirada del mercado.

Pero recientemente, ha retomado fuerza dicho fármaco; ya que ha sido utilizado para fabricar nuevas sustancias o “drogas” como es el krokodil.

Quizás se piense que el uso de esta droga no es tan común en México y que su uso solo se remonta a ciertos países. Pero lo mismo se pensaba de las metanfetaminas y ahora en México se consumen mucho más de lo que se podría pensar.

Por esta razón exalto que el cirujano dentista deba, familiarizarse más en el conocimiento de las diferentes toxicomanías existentes, porque muchos de nosotros no sabemos identificar los efectos y procesos que conlleva el uso de alguna droga. Además de hacer notar la importancia de elaborar una historia clínica para discernir si nuestro paciente es consumidor de alguna sustancia psicoactiva y de esta forma poder brindarle, información necesaria para su rehabilitación, si así lo deseara el paciente.

# 1. ANTECEDENTES HISTÓRICOS

## 1.1 Opio

Las primeras evidencias del opio fueron hace 5000 años antes de Cristo, ya que en dicha época los sumerios cultivaban la amapola como parte de sus cultos religiosos. Además se le conocía con el nombre de la “planta de la alegría” por producir placer.

En Egipto 1500 a. C. los egipcios describieron las cualidades medicinales del opio extraído de la amapola. Casi al mismo tiempo en Tebas se produjo el “opio de Tebas” siglos más tarde se descubriría como un alcaloide más del opio y se le denominaría Tebaína. En el papiro de Ebers hace mención del opio al utilizarlo como ingrediente de una mezcla utilizada para la sedación de los niños.

En Grecia, propiamente en la isla de Samos fueron encontradas semillas de arcilla y marfil estas representaban a la amapola, estos vestigios datan del siglo VII antes de Cristo. El Nepente descrito por Homero en la Odisea (canto IV verso 221). Lo mencionaba como la bebida del olvido o mitigante del alma:

*“Entonces Helena, hija de Zeus, tuvo otro pensamiento, y en seguida mezcló con el vino que bebían, Nepentés, un bálsamo que hace olvidar los pesares. Quien bebiera esta mezcla no podrá en todo el día derramar una lágrima, igual si viera muertos a sus padres con sus propios ojos, que si ante él mataran con el bronce a un hermano o a un hijo querido. La hija de Zeus poseía ese precioso licor porque se lo había regalado Polidamna, mujer de Thos, nacida en Egipto, tierra fértil que produce muchos bebedizos, saludables unos y mortales otros”.<sup>1</sup>*

La biblia hace mención del opio en el libro de Jeremías capítulo 9 versículo 15 y en el capítulo 8 versículo 14; como agua envenenada. En el diccionario de Bucklan de la biblia hace referencia al agua envenenada como un producto del opio. En contraste a las otras descripciones del opio en estos escritos el opio fue dado como un castigo por parte de Dios hacia los hombres.<sup>2</sup>

Dioscórides (40-90 d.C) describió un jarabe obtenido del opio al cual llamo *Day –Kodium*.

En la civilización romana el opio tuvo gran importancia ya que simbolizaba el sueño y la muerte. Celso un médico romano que vivió en el primer siglo de la era cristiana, recomienda el uso del opio para aliviar el dolor, así como otras

formulaciones que contenían dicho ingrediente como sustancia fundamental. En ese momento el opio fue conocido también como *Lachryma papaveris*.

Galeno médico romano presente en el siglo II de nuestra era, refiere bastas atribuciones médicas al opio pero también comienza a observar que el uso excesivo del opio genera una adicción; como lo fue en el caso del emperador Antonio.

Los árabes llamaron al opio como *af-yun*, Avicena un reconocido médico árabe lo utilizó como un potente analgésico, anti diarreico y en enfermedades oculares. Esta sustancia se administraba por vía oral, rectal en el tratamiento de otalgias y artralgias. Avicena conocía la toxicidad del opio pero se cree que pudo morir de una sobredosis.

Filipo Aureolus Teofrasto Bombastus Paracelso médico y alquimista suizo que vivió entre 1493 y 1541, reintrodujo el uso del opio en Europa Occidental llamándolo "*la piedra de la inmortalidad*" aludió el término *láudano* el cual era una preparación a base de opio con vino blanco, azafrán, clavo, canela usado con fines medicinales patentado al término del siglo XIX.<sup>3</sup>



Figura 1. Láudano.<sup>4</sup>

Las más famosas mezclas de alcohol y opio fueron presentadas por Rousseau, médico personal de Luis XIV de Francia, que usaba alcohol al 60% con levadura de cerveza; y Thomas Sydenham (1624 - 1689) fue un médico inglés. Quien utilizó el opio en su láudano (vino de cereza, azafrán, clavo de olor y canela). Sydenham dijo en su frase conocida:

*"De los remedios que ha dado Dios al Hombre para aliviar su sufrimiento, ninguno es tan universal y eficaz como el opio".*

John Jones un médico de Londres en 1700 publicó un libro llamado *The Mysteries of Opium Reveald.* en esta publicación se hace una investigación más específica del opio así como sus riesgos al utilizarse de modo excesivo y sus efectos adversos.

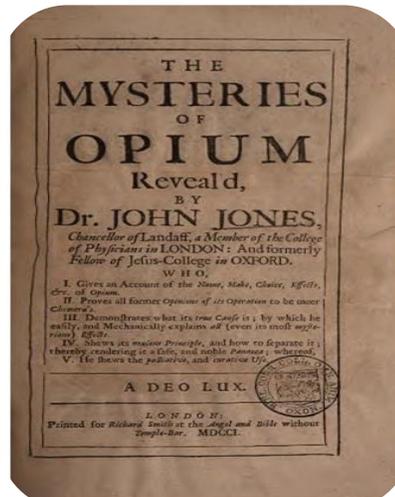


Figura 2. *The Mysteries of Opium Reveald.*<sup>5</sup>

Posteriormente se escribieron dos libros más sobre el opio. George Young publicó *The Treatise on Opium*, in 1750, y Samuel Crumpe publicó *The Inquiry into the Nature and Properties of Opium*, in 1793. En estas ediciones se discute la problemática de la adicción y algunos síntomas de abstinencia.

En 1808 William Collen en su libro *Tratado de Materia Médica* afirma que el opio tiene una gran actividad en el cerebro ya que suspende el flujo de mensajes de los nervios al cerebro y viceversa, por lo tanto no existe dolor ni irritación en todo el sistema nervioso.

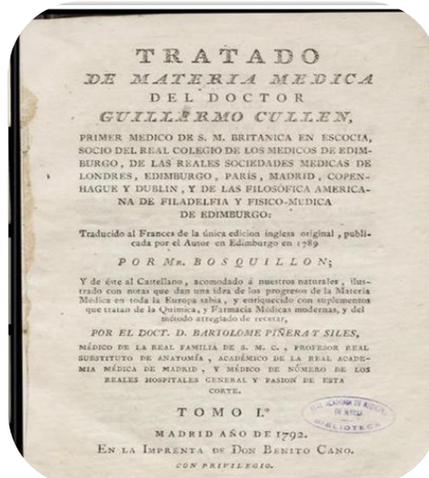


Figura 3. *Tratado de Materia Médica.*<sup>6</sup>

## 1.2 Advenimiento de la morfina

En el siglo XIX el joven Friedrich Wilhelm Sertürner (1783-1841) comenzó su trabajo en 1803 y publicó los primeros resultados en 1806 en la revista *Journal of Pharmacy* cuando informó del descubrimiento de un ácido que llamo ácido mecónico; posteriormente en 1816 el principio activo más importante del opio, la morfina cuyos cristales dieron lugar al "*principium somníferum*" (que Gay Lussac llamaría luego "morfina", por el dios griego Morfeo) que Osler llamó "La medicina de Dios" por que revolucionó la lucha contra el dolor, al igual que otros compuestos orgánicos obtenidos de las plantas, fueron llamados "alcaloide", término acuñado en 1818 por Wilhelm Meissner y se aplicó a los compuestos de origen vegetal con propiedades alcalinas, y que recuerdan la reacción de los minerales con carácter básico.

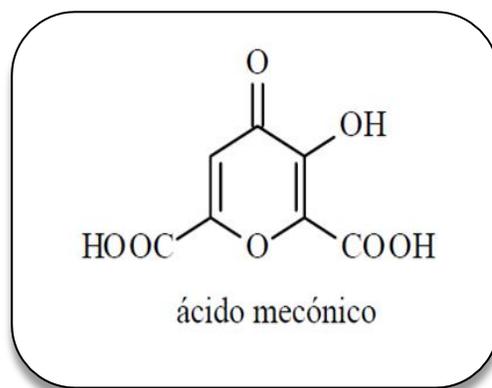


Figura 4. Estructura química del ácido mecónico.<sup>7</sup>

Ahora se sabe que la morfina es un derivado fenantreno que ejercen su acción en el sistema nervioso central. La codeína (metil-morfina) fue aislado por Robiquet en 1832.<sup>3</sup>

La Guerra de Secesión o Guerra Civil Estadounidense que fue durante 1861 y 1865 tuvo un gran auge el uso de opio y morfina ésta era utilizada por vía oral y por vía subcutánea en los soldados heridos en combate, como resultado se registraron varios casos de dependencia física, creando un problema social para los Estados Unidos. Los soldados británicos que lucharon en la guerra de Crimea también utilizaron morfina inyectable para ayudar a soportar las terribles condiciones del campo de batalla. Lo mismo

ocurrió con los soldados prusianos en la guerra de 1870 entre Francia y Alemania.<sup>3</sup>

### 1.3 Desomorfina

Es un análogo opioide fue sintetizado y patentado en Estados Unidos en 1932. La desomorfina difiere químicamente a partir de la morfina con respecto al grupo hidroxil secundario ausente y el doble enlace saturado; Fue creado con la intención de establecer una alternativa a la morfina en términos de tolerancia y adicción, se buscaba mejorar las propiedades y los efectos secundarios de la morfina (narcóticas, náuseas y depresión respiratoria). Por el contrario la desomorfina mostró un aumento del potencial de dependencia a comparación con la morfina. Así como otros opioides la desomorfina es un potente analgésico, sedante, relajante muscular, y con propiedades euforizantes.

La desomorfina se introduce en el mercado suizo en 1940 por la empresa Hoffman-La Roche, con el nombre comercial de Permonid sus presentaciones incluían ampollitas y supositorios. Era útil para el dolor posoperatorio debido a su acción rápida y a una baja tendencia a sufrir depresión respiratoria. A finales de 1952, Permonid fue retirado del mercado. Aunque en Suiza se siguió produciendo hasta 1981.<sup>8</sup>

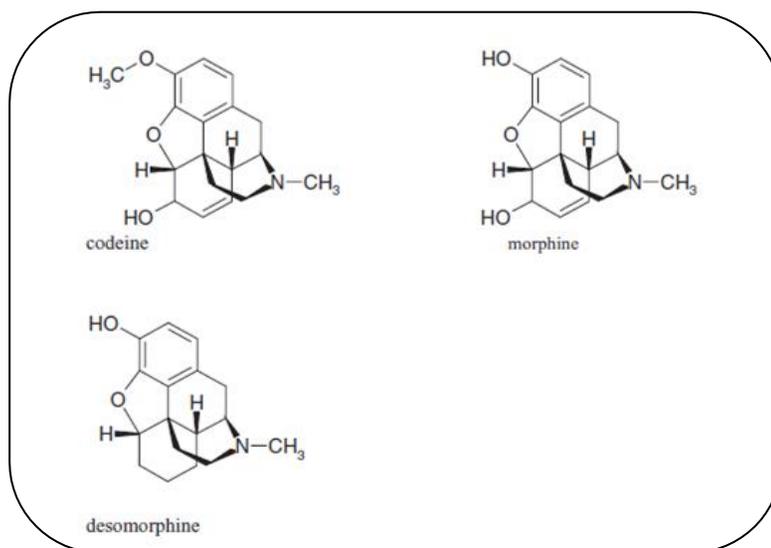


Figura 5. Estructura química de la codeína, morfina y desomorfina.<sup>8</sup>

## 1.4 Krokodil

Rusia, Ucrania y el resto de los países ex soviéticos comparten una larga historia de inyecciones producidas en el hogar opiáceos y estimulantes drogas que se remontan a antes de la desaparición de la Unión Soviética. Después de los cambios políticos de la década de 1990, la producción nacional de medicamentos inyectables se extendió rápidamente a través de la primera región de habla rusa. Desde finales de 1990, la heroína afgana fue reemplazada gradualmente por sustancias producidas en casa en muchas ciudades de Rusia y en los Estados Bálticos. Pero la heroína importada nunca llegó a ser ampliamente disponible en Ucrania y la práctica de la cocina casera seguía siendo común en las zonas urbanas y rurales, mientras que la producción nacional de anfetaminas aumentó notablemente.<sup>9</sup>

En los últimos tres a cinco años un número creciente de informes sugieren que las personas que se inyectan drogas en Rusia, Ucrania y otros países ya no utilizan opio en bruto como su material de partida, ahora hacen uso de medicamentos de venta libre que contenga codeína (por ejemplo Solpadeine, Codterpin o CODELAC). Según informes, la codeína se convierte en desomorfinina.

La droga se llama *magia de Rusia*, refiriéndose a su potencial de corta duración, aunque su nombre más común es Krokodil, (del ruso крокодил que significa "cocodrilo") debido a que provoca una coloración verdusca y una similitud de escamas en la piel de los usuarios debido a la gangrena del tejido. Fue reportado por primera vez en Siberia en 2002 posteriormente se extendió a otros lugares de Rusia y de Europa.<sup>10</sup>

En este punto, Rusia y Ucrania parecen ser los países más afectados por el uso de Krokodil, pero cada vez preocupa más su extensión por el mundo ya que ha llegado a diversos países de América.

## 2. SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

El sistema nervioso central (SNC) está formado por el encéfalo y la médula espinal. Se caracteriza por procesar diversas clases de información sensitiva aferente. Es también la fuente de los pensamientos, emociones y recuerdos. El SNC estimula a los músculos para que puedan contraerse y a las glándulas para que incrementen su secreción.

### 2.1 Neuronas

Las neuronas o células nerviosas son las responsables de la mayoría de las funciones del sistema nervioso, como la sensibilidad, el pensamiento, los recuerdos, el control de la actividad muscular y la regulación de la secreción glandular. Las neuronas tienen excitabilidad eléctrica esto es la capacidad de responder a un estímulo y convertirlo en un potencial de acción (estímulo eléctrico). Este potencial comienza como resultado del movimiento de los iones (sodio y potasio) entre el líquido intersticial y el interior de la neurona a través de canales iónicos específicos en su membrana plasmática. Una vez que ha iniciado, un impulso nervioso se desplaza rápidamente y con una amplitud constante.

La neurona consta de tres estructuras:

- 1. Cuerpo celular o soma (pericarión).** Contiene a todos los organelos celulares de la neurona desde el núcleo hasta los cuerpos de Nissl que son condensaciones del retículo endoplasmático rugoso; las proteínas que se forman en los cuerpos de Nissl sirven para reemplazar distintos elementos celulares utilizados en el crecimiento de las neuronas y la regeneración de los axones dañados en el SNP. En el citoesqueleto se encuentran las neurofibrillas conformadas por haces de filamentos intermedios que le dan forma y soporte a la célula. Los microtúbulos participan en el movimiento de materiales entre el cuerpo celular y el axón. Las fibras nerviosas son las proyecciones que surgen del cuerpo de la neurona. La mayor parte de las neuronas tienen dos tipos de prolongaciones: dendritas múltiples y un axón único.

2. **Dendritas** (*de déndron, árbol*) forman parte de la porción receptora o de entrada de una neurona. Por lo regular son cortas, en punta fina y con ramificaciones importantes.
3. **Axón** (*de áxon, eje*) es una proyección cilíndrica larga y delgada y se une al cuerpo celular en una elevación cónica denominada cono axónico. El segmento del axón más próximo al cono axónico es el segmento inicial; en la mayoría de las neuronas los impulsos nerviosos se inician en la unión entre el cono axónico y el segmento inicial, área que se denomina zona gatillo, en esta zona los impulsos se dirigen a lo largo del axón hasta su destino final.<sup>11</sup>

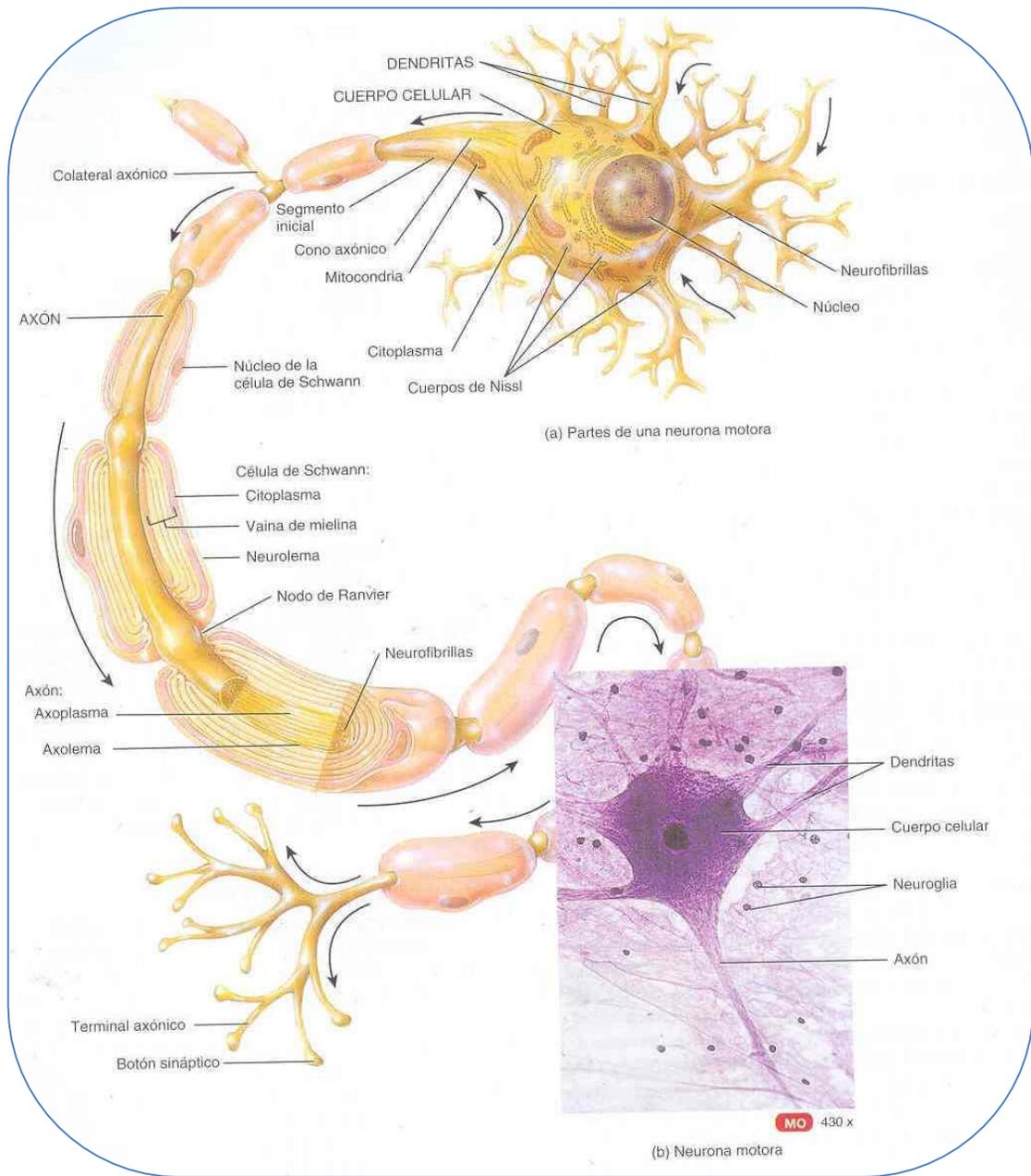


Figura 6. Componentes de una neurona.<sup>11</sup>

El axón y sus colaterales terminan en muchas prolongaciones que se denominan terminales axónicos o telodendrón, los extremos de estos terminales axónicos se ensanchan para formar estructuras que se les denomina botones sinápticos.

Las neuronas tienen una variada diversidad de formas y tamaños. Por su estructura se clasifican en: neuronas multipolares, unipolares y bipolares.

## Características de las neuronas multipolares y unipolares.<sup>11,12</sup>

Tipos de neuronas	Estructura	Función	Localización
<b>Multipolares</b>	Consta de varias dendritas, un cuerpo celular y un axón. Tanto la neuroglia como otras células de apoyo rodean a estas neuronas.	Transmiten información en forma de potenciales de acción. Almacenan la información y de alguna manera integran y evalúan los datos.	Cerebro, médula espinal y ganglios.
<b>Unipolares</b>	Constan de cuerpo celular y un axón.	Conducen potenciales de acción de la periferia al cerebro o a la médula espinal.	Ganglios, fuera del cerebro y de la médula espinal.
<b>Bipolares</b>	Tienen una dendrita principal y un axón	Neuronas sensoriales especializadas en la transmisión de las señales nerviosas procedentes de sentidos específicos.	En la retina del ojo, en el oído interno y en el área olfatoria del cerebro.

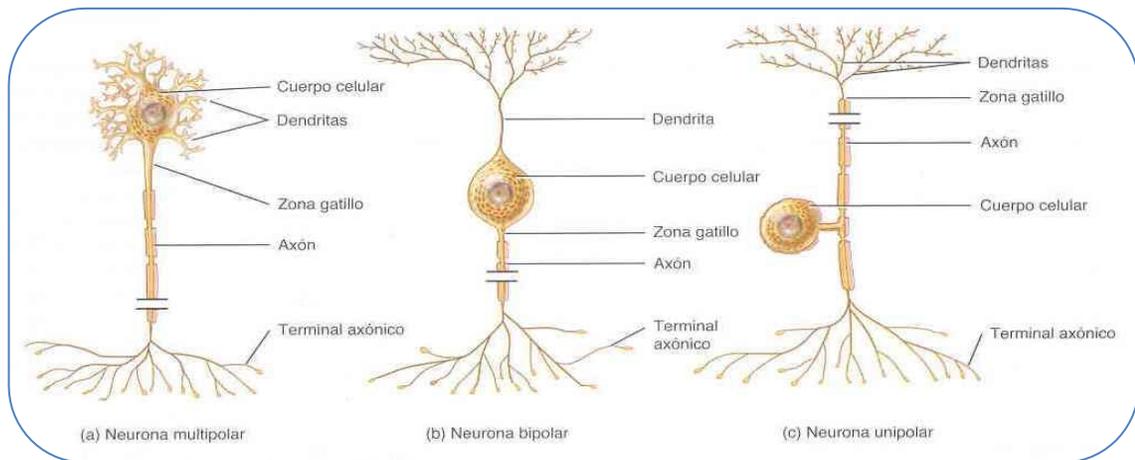


Figura 7. Clasificación estructural de las neuronas.<sup>11</sup>

## 2.2 Neuroglia del SNC

La neuroglia son células de soporte, en general las células gliales tienen un menor tamaño que las neuronas, pero son entre 5 y 50 veces más numerosas; sin embargo las células gliales no pueden propagar potenciales de acción pero pueden multiplicarse y dividirse en el sistema nervioso ya maduro.

Las células gliales del SNC se diferencian de acuerdo a su tamaño, sus prolongaciones citoplasmáticas y su organización intracelular en: astrocitos, oligodendrocitos, microglía y células endoteliales.

**Astrocitos** (*astro-*, de *astron*, astro y *-citos* de *kýtos*, cavidad) células de forma estrellada, tienen muchas prolongaciones celulares y son las más largas y numerosas de la neuroglia. Existen dos tipos:

*Astrocitos protoplasmáticos:* poseen un mayor número de prolongaciones cortas y ramificadas y se encuentran en la sustancia gris.

*Astrocitos fibrosos:* tienen gran cantidad de largas prolongaciones no ramificadas y se localizan en la sustancia blanca.

Las funciones de los astrocitos son: 1) Resistentes lo que les permite sostener a las neuronas. 2) Las proyecciones de los astrocitos que envuelven

a los capilares sanguíneos aíslan a las neuronas del SNC de diferentes sustancias nocivas, mediante la secreción de compuestos químicos. Las células endoteliales forman la barrera hematoencefálica que restringe el paso de sustancias entre la sangre y el líquido intersticial del SNC. 3) En el embrión los astrocitos secretan sustancias que regulan el crecimiento, la migración y la interconexión entre las neuronas cerebrales. 4) Los astrocitos contribuyen a mantener las condiciones químicas propicias para la generación de impulsos nerviosos. 5) También los astrocitos están involucrados en el aprendizaje y la memoria por medio de la influencia que ejercen sobre la formación de la sinapsis.<sup>11</sup>

**Oligodendrocitos** (oligo-de *óligos*, poco) son encargados de la formación y mantenimiento de la vaina de mielina que se ubica alrededor de los axones del SNC.

**Microglía** (micro- de *mikrós*, pequeño) células pequeñas con escasas prolongaciones que emiten numerosas proyecciones con forma de espinas. Su función primordial es fagocitar microorganismos y tejido nervioso dañado.

**Células endimarias** (*epéndimo*, vestidura superior) tienen una forma cuboide o cilíndrica y están distribuidas en una monocapa con microvellosidades y cilios. Estas células se ubican en los ventrículos cerebrales y el conducto central de la médula espinal. Su función consiste en monitorear la circulación del líquido cefalorraquídeo y también forman parte de la barrera hematoencefálica.

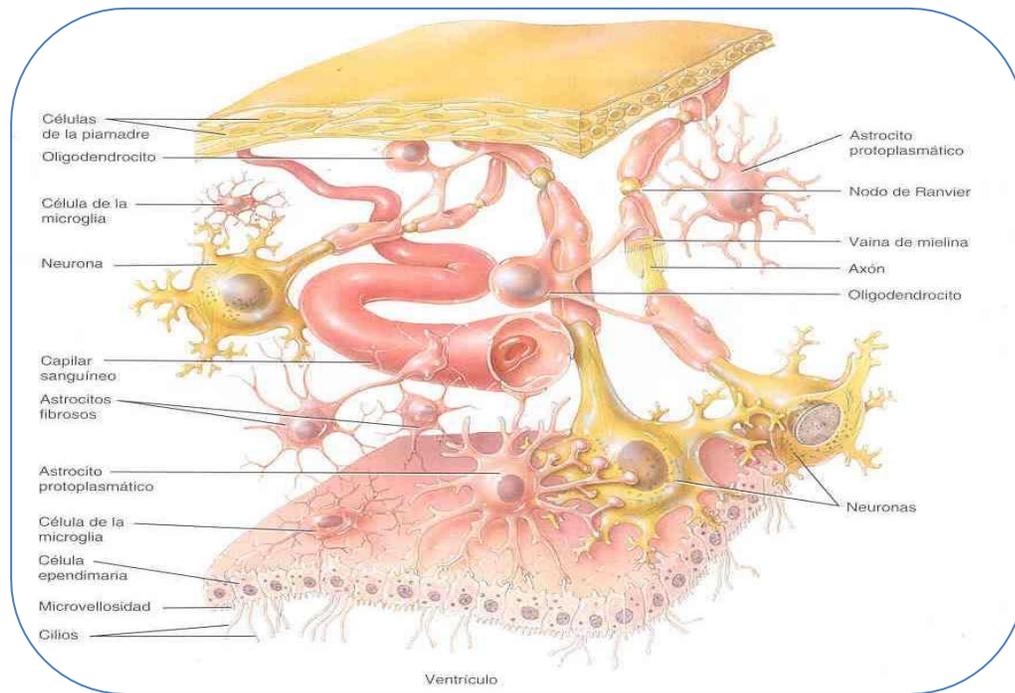


Figura 8. Neuroglia del sistema nervioso central.<sup>11</sup>

### 2.3 Sustancia gris y sustancia blanca

La sustancia blanca está constituida principalmente por axones mielínicos provenientes de muchas neuronas.

La sustancia gris contiene los cuerpos celulares de las neuronas, dendritas, axones amielínicos, terminales axónicos y neuroglia. Tiene un color grisáceo debido a los cuerpos de Nissl, y porque la mielina es escasa o nula en estas regiones.

En la médula espinal, la sustancia blanca envuelve a un núcleo interno de sustancia gris, que tiene forma de la letra H o de mariposa; por su parte la sustancia gris cubre la superficie de extensas porciones del encéfalo, el cerebro y el cerebelo. Muchos núcleos de sustancia gris se hallan en la profundidad del cerebro (se denomina núcleo a un grupo de cuerpos celulares neuronales ubicados dentro del SNC).<sup>11</sup>

## 2.4 Sinapsis

Es la unión entre dos células, es el lugar donde los potenciales de acción de una célula pueden causar la producción de potenciales en otra.

En la sinapsis entre neuronas, la neurona que envía la señal se llama neurona presináptica en promedio esta tipo de neurona se une con cerca de 1000 neuronas y la neurona que recibe el mensaje es la neurona postsináptica (esta tiene cerca de 10000 sinapsis). La mayor parte de las sinapsis se pueden clasificar en axodendríticas, axosomáticas y axoaxónicas. Y hay dos tipos de sinapsis eléctrica y química.

**Sinapsis eléctrica** los potenciales de acción se transmiten directamente entre células adyacentes a través de estructuras llamadas uniones comunicantes o en hendidura. Cada unión en hendidura contiene alrededor de cien conexones tubulares, que actúan como conductos para conectar directamente al citosol de las dos células. Las uniones de este tipo son frecuentes en el musculo liso visceral, el músculo cardiaco y el embrión en desarrollo. Dentro de las principales ventajas de esta sinapsis son: existe una comunicación más rápida y sincronización, un número importante de neuronas o de fibras musculares pueden producir potenciales de acción al mismo tiempo si es que están conectadas por uniones en hendidura.



Figura 9. Estructura de los canales en las uniones hendidas.<sup>13</sup>

**Sinapsis químicas** se da mediante neurotransmisores liberados por la neurona presináptica este neurotransmisor se difunde a través del líquido de la hendidura sináptica (espacio sináptico) y se une a receptores específicos en la membrana plasmática de la neurona postsináptica.

Una sinapsis química genera la transmisión de una señal de la siguiente manera:

1. Un impulso nervioso al botón o terminal sináptico de un axón presináptico.
2. Fase de despolarización el impulso nervioso abre los canales de  $\text{Ca}^{2+}$ , regulados por voltaje que están en la membrana plasmática de los bulbos sinápticos.
3. El aumento de la concentración de  $\text{Ca}^{2+}$  dentro de la neurona presináptica actúa como una señal que desencadena la exocitosis de las vesículas sinápticas. A medida que la membrana de las vesículas se fusionan con la membrana plasmática, las moléculas de neurotransmisores contenidos dentro de estas vesículas se liberan hacia la hendidura sináptica.
4. Las moléculas neurotransmisoras difunden a través de la hendidura sináptica y se unen a receptores de neurotransmisores localizados en la membrana plasmática de la neurona postsináptica.
5. La unión de las moléculas de neurotransmisor a sus receptores en los canales regulando por ligando causa la apertura de éstos y permite el flujo de determinados iones a través de la membrana.
6. A medida que los iones fluyen de los canales abiertos, se producen cambios de voltaje en la membrana. Dependiendo del tipo de iones que permita pasar el canal, el potencial postsináptico puede ser despolarizante o hiperpolarizante.
7. Cuando un potencial postsináptico despolarizante alcanza el umbral, desencadenará un potencial de acción.<sup>11</sup>

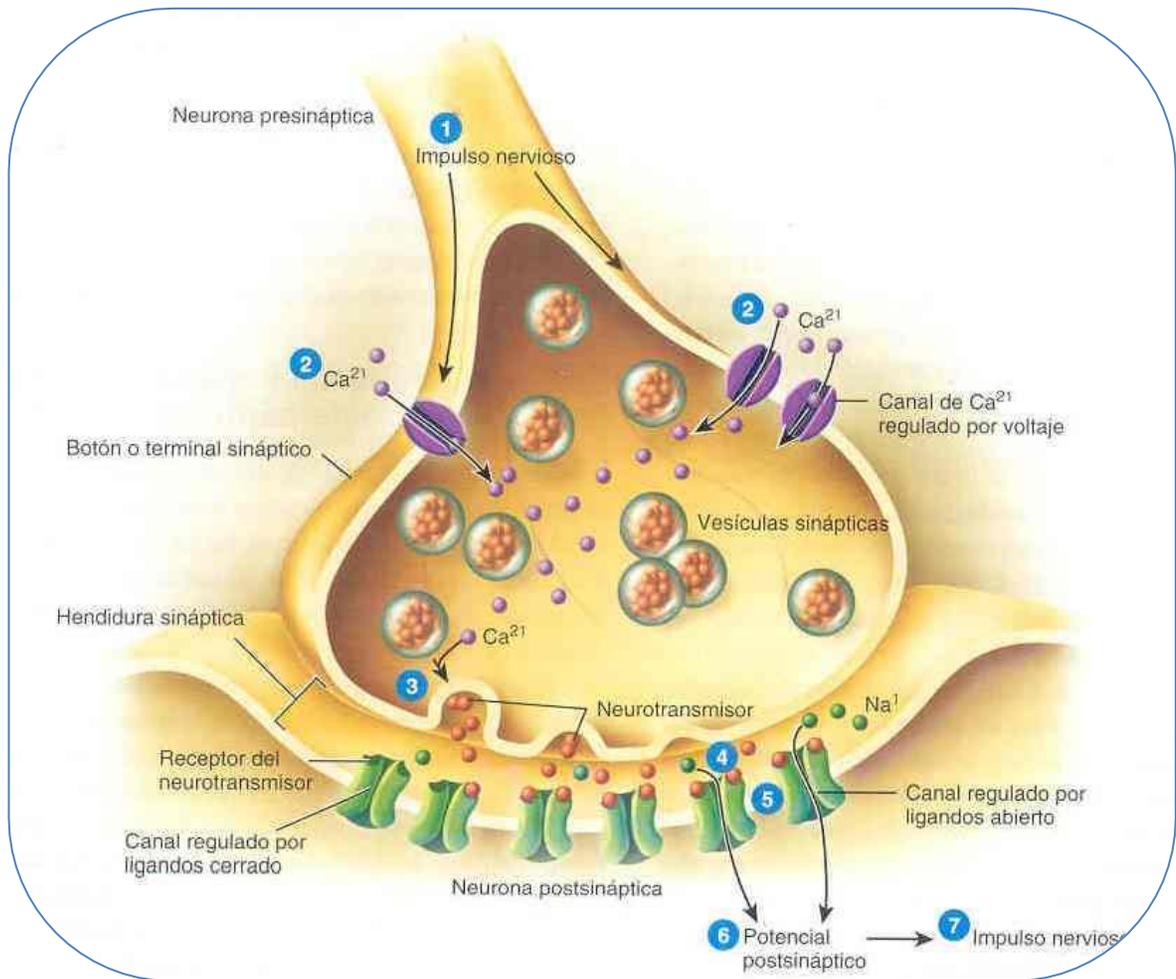


Figura 10. Sinapsis química.<sup>11</sup>

### a) Potenciales postsinápticos

Cuando el potencial de acción llega a los botones terminales presinápticos puede provocar dos tipos de reacciones en la neurona postsináptica dependiendo del tipo de neurotransmisor de la neurona presináptica:

**Potencial excitatorio postsináptico (PEPS)** es un incremento temporal en el potencial de membrana postsináptico causado por el flujo de iones cargados positivamente hacia dentro de la célula postsináptica. Los PEPS pueden también originarse por un descenso en el flujo de salida de

cargas positivas. El neurotransmisor más relacionado con los PEPS es el aminoácido glutamato.

**Potencial inhibitorio postsináptico (PIPS)** es una disminución temporal en el potencial de membrana postsináptica. La disminución causada por un flujo de iones negativos ( $\text{Cl}^-$ ) hacia la célula o por un incremento en la salida de iones positivos ( $\text{K}^+$ ) produce la hiperpolarización en la membrana postsináptica y disminuye la probabilidad de potencial de acción. El potencial de acción de la membrana presináptica hace la membrana más permeable para los iones de calcio que posibilitan la exocitosis de neurotransmisores. Los neurotransmisores se unen a los receptores postsinápticos lo que cambia la permeabilidad de los canales iónicos de cloro y de potasio. La entrada de los iones de cloro a la célula y la salida de los iones de potasio causan la disminución de la tensión y con esto detienen el potencial de acción.

Las moléculas inhibitoras más importantes son los aminoácidos. Entre ellos el ácido gamma-aminobutírico (GABA) funciona y se considera como el neurotransmisor inhibitor más importante.

## 2.5 Encéfalo

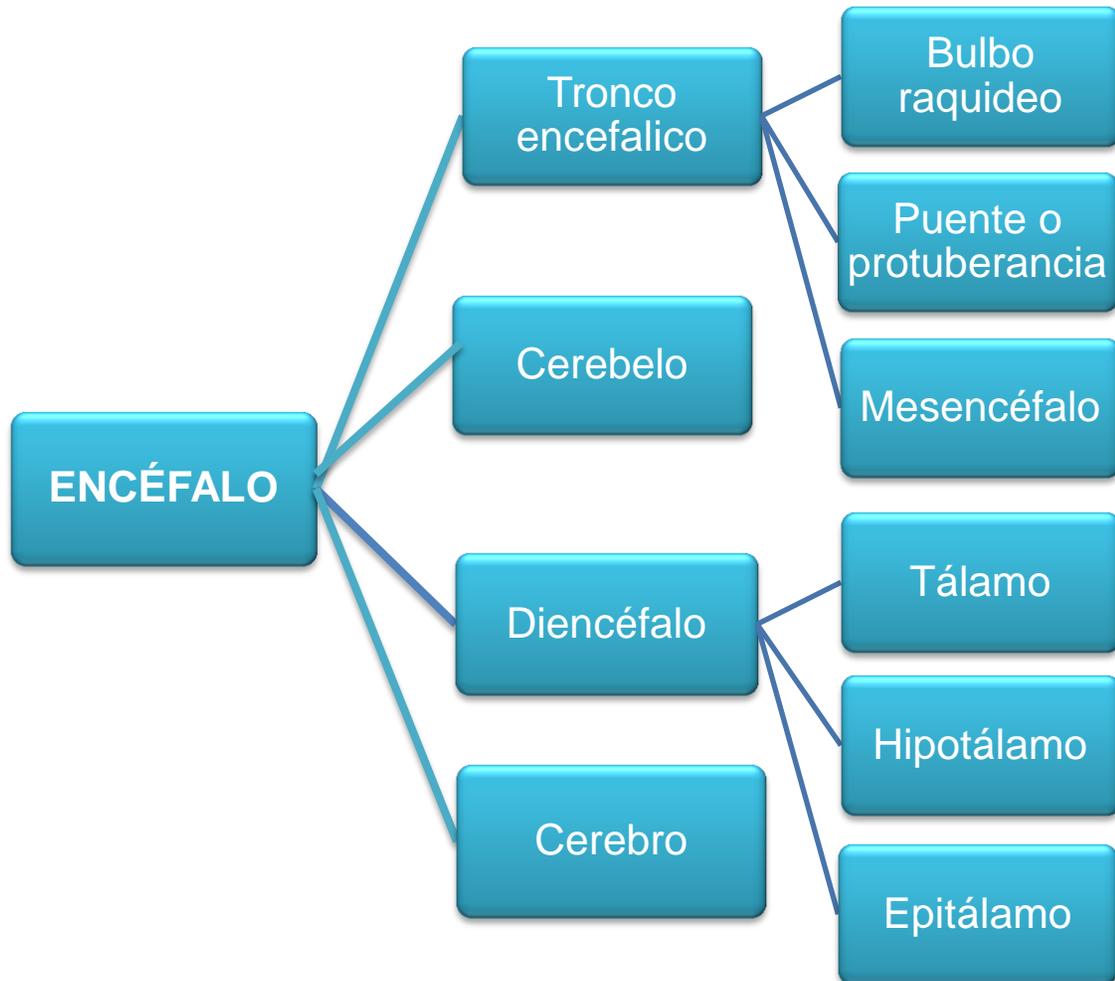
El encéfalo y la médula espinal derivan de una estructura tubular del ectodermo denominado tubo neural.

Dentro del cráneo se encuentran las meninges encargadas de proteger al encéfalo y a la médula espinal son tres y se denominan: aracnoides, duramadre y piamadre. Sin embargo, la duramadre craneal tiene dos capas y la duramadre espinal sólo una.

La barrera hematoencefálica (BHE) protege a las neuronas de sustancias nocivas y de microorganismos porque impide el paso de muchas sustancias de la sangre al tejido nervioso; la barrera hematoencefálica está formada por uniones estrechas que cierran el espacio entre las células endoteliales de los capilares encefálicos y por una membrana basal gruesa que los rodea. Algunas sustancias solubles en agua, como la glucosa, atraviesan la BHE por transporte activo; las sustancias liposolubles, como el oxígeno, el dióxido

de carbono, el alcohol y la mayor parte de los anestésicos, atraviesan fácilmente la barrera.<sup>11</sup>

### División anatómica del encéfalo. Fuente propia



#### Tronco encefálico

*Bulbo raquídeo*: reemplaza impulsos sensitivos y motores entre otras partes del encéfalo y la médula espinal. Centros vitales regulan la frecuencia cardiaca, el diámetro de los vasos sanguíneos y la respiración (junto con la protuberancia). Otros centros coordinan los reflejos de la deglución, el vómito, el hipo, la tos y el estornudo. Contiene los núcleos de los nervios craneales VIII a XII.

*Protuberancia (puente):* recibe impulsos de uno y otro lado del cerebelo y los que van de la médula al mesencéfalo. Contiene los núcleos de los nervios craneales V a VIII. Los centros neumotáxico y apneústico junto con el bulbo, intervienen en el control de la respiración.

*Mesencéfalo:* recibe aferencias motoras de la corteza cerebral al puente e impulsos sensitivos de la médula espinal al tálamo. El colículo superior coordina movimientos oculares en respuestas a estímulos visuales y otros estímulos y el colículo inferior coordina movimientos de la cabeza y el tronco en respuesta a estímulos auditivos. La mayor parte de la sustancia negra y del núcleo rojo contribuyen al control de los movimientos. Contienen los núcleos de los nervios craneales III y IV.

### **Cerebelo**

Compara los movimientos deseados con los que efectivamente se están realizando con el objeto de coordinar los movimientos finos y complejos. Regula la postura y el equilibrio. Es probable que participe en los procesos cognitivos y en el procesamiento del lenguaje.

### **Diencéfalo**

*Tálamo:* envía casi toda la información sensorial a la corteza cerebral. Suministra percepción del tacto grueso presión, dolor y temperatura. Tiene núcleos que intervienen en la planificación y el control de los movimientos.

*Hipotálamo:* controla e integra la actividad del sistema nervioso autónomo y de la glándula hipófisis. Regula los patrones de comportamiento y emocionales. Controla la temperatura corporal y regula la ingesta de alimentos y líquidos. Ayuda a mantener el estado de vigilia y establece los patrones normales de sueño. Produce las hormonas oxitocina y antidiurética.

*Epitálamo:* formado por la glándula pineal, que secreta melatonina, y por los núcleos habenuares.

### **Cerebro**

Las áreas sensitivas intervienen en la percepción de la información sensitiva; las áreas motoras controlan los movimientos musculares y las áreas de asociación modulan funciones más complejas como la memoria, la personalidad y la inteligencia. Los ganglios basales coordinan movimientos musculares automáticos grandes y regulan el tono muscular. El sistema

límico funciona en los aspectos emocionales del comportamiento relacionados con la supervivencia.

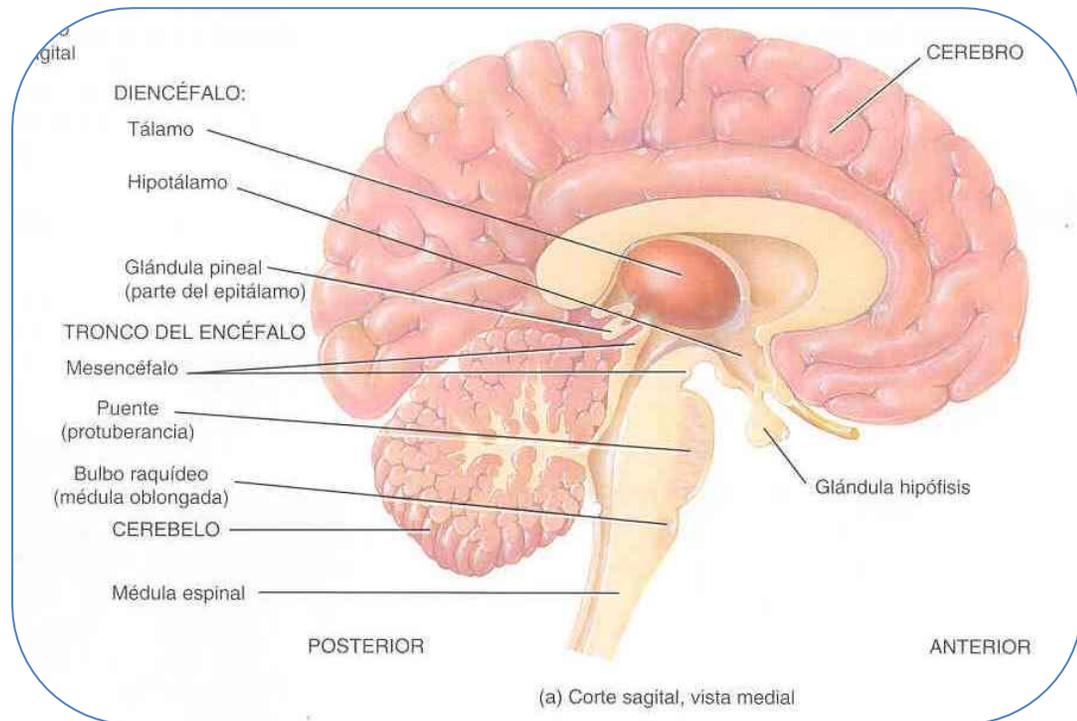


Figura 11. Encéfalo.<sup>11</sup>

## 2.6 Médula espinal

Es la porción del SNC que se encuentra alojada en el conducto vertebral, siguiendo sus inflexiones. Tiene una longitud media de 45cm (3 cm menos en el sexo femenino). Es muy importante para el funcionamiento total del sistema nervioso, pues es el principal vínculo de comunicación entre el cerebro y el SNP. Integra la información que en él entra y produce respuestas a través de mecanismos reflejos. Se extiende desde el agujero magno hasta el nivel de la segunda vértebra lumbar. Por tanto, es considerablemente más corta que la columna vertebral.

A cada lado de la médula emergen los nervios espinales mediante dos raíces: una ventral y otra dorsal. La porción de la médula que abarca la emergencia de un par de nervios se llama segmento o mielómero. Hay 33

segmentos medulares distribuidos en: ocho cervicales, doce torácicos, cinco lumbares, cinco sacros y tres coccígeos.<sup>12</sup>

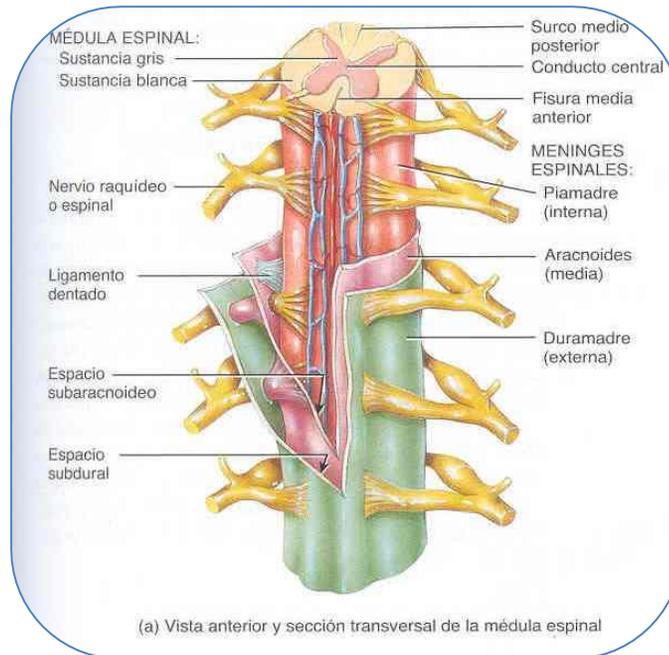


Figura 12. Médula espinal. Vista anterior y sección transversal.<sup>11</sup>

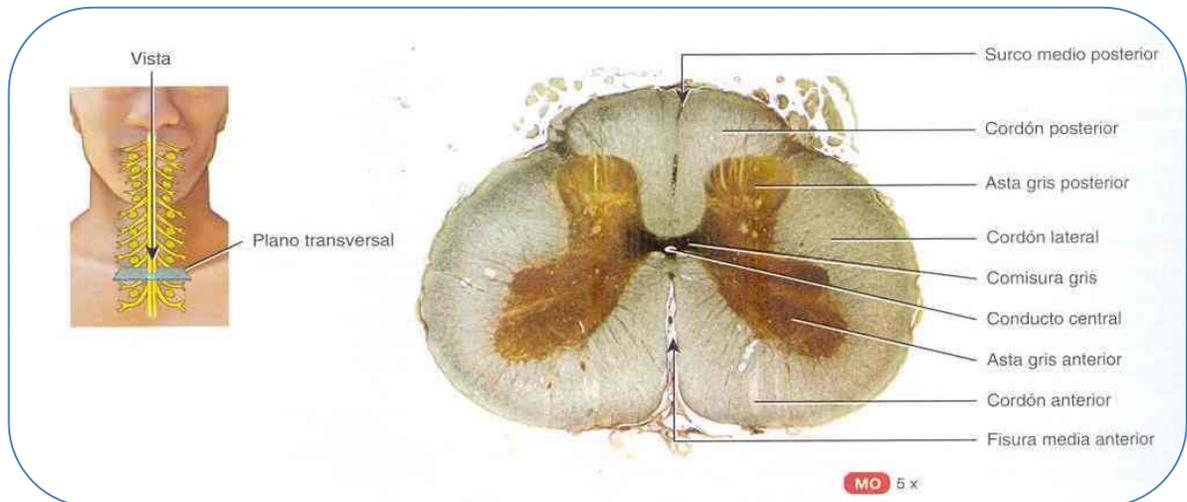


Figura 13. Sección transversal de la médula espinal torácica.<sup>11</sup>

### 3. MECANISMOS DE LA ADICCIÓN

En 1982, la OMS intentó delimitar cuáles eran las sustancias que producían dependencia y declaró como droga “aquellas con efectos psicoactivos (capaz de producir cambios en la percepción, el estado de ánimo, la conciencia y el comportamiento) susceptible a ser autoadministrada.”<sup>14</sup>

Clasificación de las drogas según la OMS <sup>14</sup>	
Grupo I	Opio y derivados naturales, semisintéticos o sintéticos (morfina, heroína, metadona...).
Grupo II	Psicodpresores: barbitúricos, benzodiazepinas y análogos.
Grupo III	Alcohol etílico.
Grupo IV	Psicoestimulantes mayores: cocaína, anfetaminas y derivados.
Grupo V	Alucinógenos: LSD, mescalina, psilocibina, etc.
Grupo VI	Cannabis y sus derivados (marihuana, hachís).
Grupo VII	Sustancias volátiles. Solventes como: gasolina, pegamentos, éter, óxido nitroso, etc.
Grupo VIII	Psicoestimulantes menores. Tabaco, cafeína, cola, cacao, etc.
Grupo IX	Drogas de diseño o síntesis.

**Hábito:** Este concepto se refiere al consumo de una sustancia porque hay adaptación a sus efectos. En el hábito existe el deseo de consumir pero se mantiene la dosis. Además, conseguir y consumir esta sustancia no supone una exigencia imperiosa.

**Drogodependencia.** Fue definida por primera vez por la OMS como estado de intoxicación periódica o crónica producida por el consumo repetido de una droga natural o sintética y caracterizada por:

- Deseo dominante para continuar tomando la droga y obtenerla por cualquier medio.
- Tendencia a incrementar la dosis.
- Dependencia física y generalmente psicológica con síndrome de abstinencia por retirada de la droga.
- Efectos nocivos para el individuo y la sociedad.

### 3.1 Adicción

Es una enfermedad que consta de la administración compulsiva recidivante de fármacos pese a sus consecuencias negativas, desencadenada por un deseo compulsivo que ocurre en respuesta a factores contextuales. La adicción es recalcitrante crónica y de recaídas irreducibles, muy difícil de tratar.<sup>15</sup>

La definición dada por Becaña y Cortés mencionan que la adicción es una enfermedad que se caracteriza por la necesidad imperiosa de realizar una determinada acción buscando placer, euforia o alivio de ciertas sensaciones displacenteras, aun sabiendo que a medio y largo plazo dicha conducta produce efectos negativos a diferentes niveles.<sup>16</sup>

La adicción se debe a la progresiva adaptación del cerebro a la exposición repetida a las drogas de abuso. Este complejo desorden cerebral generalmente se desarrolla a partir de una fase de iniciación, cuando la droga produce efectos gratificantes, placenteros y se consume de forma recreativa. A medida que el fármaco se utiliza en repetidas ocasiones, el control de la ingesta de drogas se puede perder, lo que lleva a la búsqueda compulsiva de drogas y el consumo.<sup>17</sup>

Las adicciones se presentan debido a diversas causas:<sup>14</sup>

Individuales	Familiares	Sociales
*Predisposición física. *Baja autoestima. *Poca tolerancia a la frustración. *Sentimientos de soledad *Estados depresivos. *Deseo de experimentar sensaciones “fuertes”	*Desintegración del núcleo familiar por separación, divorcio o muerte de alguno de los cónyuges. *Disfuncionalidad caracterizada por problemas de comunicación, mensajes contradictorios, rigidez en los roles, abandono afectivo o sobreprotección.	*Disponibilidad y fácil acceso a las sustancias psicoactivas. *Movimientos migratorios. *Transculturación. *Hacinamiento. *Pocas oportunidades para el empleo, la educación y la recreación.

Es importante mencionar que ninguno de los factores referidos es responsable directo del problema; es la relación que se presente entre ellos la que propicia o favorece que un individuo se inicie y/o se mantenga en el consumo de alguna droga. Será el propio individuo quien decida consumirla o no.

### **La adicción y el aprendizaje**

La repetición del uso de una sustancia psicoactiva induce al aprendizaje que se expresa en un nivel celular, fisiológico y conductual. Para que una experiencia única quede en la memoria debe ser intensa; de lo contrario, debe ser lo suficientemente repetida, para que se formen esas memorias se tienen que producir fenómenos de plasticidad sináptica, dependientes de la llamada potenciación a largo plazo (LTP). Los cambios a nivel celular se expresan a nivel conductual como: anhelo de droga, necesidad, búsqueda e ingesta voraz. La repetición misma de estas secuencias formalizan memorias que se repiten automáticamente; el glutamato activa las neuronas dopaminérgicas y facilita la generación de potenciación a largo plazo (LTP). La experiencia vivida bajo el efecto propio de la droga, generaría una reorganización del circuito; produciendo efectos de neuroplasticidad con aumento de las conexiones sinápticas que constituyen la base neural de nuevas memorias.<sup>18</sup>

Muchas investigaciones actuales se centran en el estudio de dos factores de transcripción, CREB y delta-fosB.

**CREB** (AMP<sub>c</sub> response element- binding) es una proteína que actúa como factor de transcripción. En varias investigaciones refieren que la administración crónica de drogas induce la activación de este factor en el núcleo accumbens. La activación de CREB se produce por diferentes vías de señalización y es responsable de los cambios adaptativos en sistemas de neurotransmisores y segundos mensajeros.

**Delta-fos B** es una proteína perteneciente a los factores de transcripción Fos. Esta proteína regula la transcripción que modula la síntesis de determinadas subunidades del receptor glutamatérgico AMPA, así como diferentes enzimas de señalización celular. Como DeltaFos B es muy estable, el consumo repetido de drogas hace que se convierta en proteína Fos, mayoritaria en distintas regiones como el núcleo accumbens, estriado dorsal, amígdala y corteza prefrontal, manteniéndose elevada su expresión durante semanas o meses.<sup>19</sup>

## 3.2 Dependencia

En 1982 la OMS definió la dependencia como síndrome caracterizado por un esquema de comportamiento en que se establece una gran prioridad para el uso de una o varias sustancias psicoactivas determinadas, frente a otros comportamientos considerados habitualmente como más importantes.

La dependencia del uso de sustancias comprende seis criterios según la clasificación CIE-10 (Clasificación internacional de enfermedades, décima versión).<sup>19</sup>

Se debe experimentar o presentar juntos tres o más de los siguientes criterios en algún momento del año anterior:

1. Fuerte deseo o sensación de compulsión de tomar la sustancia.
2. Dificultades para controlar la conducta de tomar la sustancia en términos de su inicio, finalización o niveles de uso.
3. Un estado de abstinencia fisiológica si se suspende o reduce el uso de la sustancia, evidenciado por el síndrome de abstinencia característico de la sustancia o el uso de la misma (o alguna estrechamente relacionada) con la intención de aliviar o evitar los síntomas de abstinencia.
4. Evidencias de tolerancia, de forma tal que se requieren dosis mayores de la sustancia psicoactiva para obtener los efectos originalmente producidos a dosis menores.
5. Abandonar progresivamente placeres o intereses alternativos debido al uso de la sustancia psicoactiva, invertir cada vez mayor tiempo para obtener o tomar la sustancia, o para recuperarse de sus efectos.
6. Persistir en el uso de la sustancia a pesar de haber claras evidencias de consecuencias abiertamente nocivas, como daño hepático por beber en exceso, estados de ánimo depresivos debidos al uso intenso de la sustancia o limitaciones en el funcionamiento cognitivo, relacionado con la droga. Se deberá hacer lo posible para determinar si el consumidor era consciente, o debía serlo, de la naturaleza y grado del daño.

Fuente OMS 1992.

Para que una persona se haga adicta a una droga se inicia con dosis pequeñas o también llamado **priming** (conductas adictivas que se reinstauran con facilidad cuando se vuelven a consumir la droga, aunque sea una dosis mínima) y la necesidad imperiosa de consumir (**craving**); de esta forma se desarrolla un proceso de dependencia además de tolerancia y abstinencia.

Algunos textos refieren dos tipos de dependencia la física y la psicológica, la primera se caracteriza por la existencia de un síndrome de abstinencia, mientras que la dependencia psicológica da lugar a la aparición del deseo compulsivo de la droga. Mientras que otros autores afirman que esa denominación es antigua y que la dependencia física actualmente se conoce como dependencia mientras que la dependencia psicológica se llama de manera más simple adicción.<sup>20,15</sup>

Los analgésicos opioides causan euforia, indiferencia ante estímulos y sedación, en especial cuando se inyectan por vía intravenosa, tienden a promover su uso compulsivo (dependencia psicológica). Además el adicto experimenta efectos abdominales que se han comparado con un orgasmo intenso. Estos factores constituyen los motivos primarios para el riesgo de abuso de opioides y son reforzados en forma intensa por la aparición de dependencia física.

### **Vías de recompensa**

Todas las drogas que generan dependencia activan la vía de recompensa- la vía dopaminérgica mesolímbica que circula a través del haz prosencefálico medial, desde el área tegmentaria ventral (ATV) del mesencéfalo hasta el núcleo accumbens y la región límbica. Todas ellas incrementan la concentración extracelular de dopamina en el núcleo accumbens. Los opioides potencian la descarga de las neuronas dopaminérgicas del ATV reduciendo el nivel de inhibición GABAérgica (desinhibición) en el ATV.

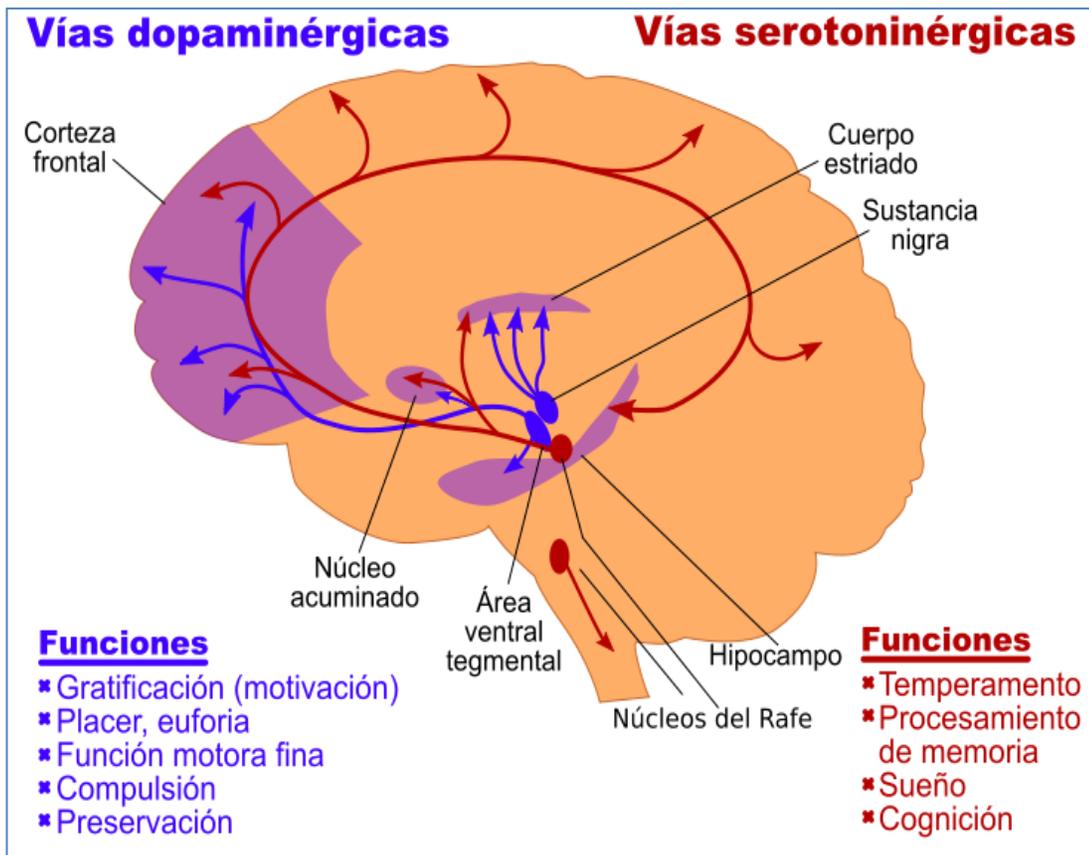


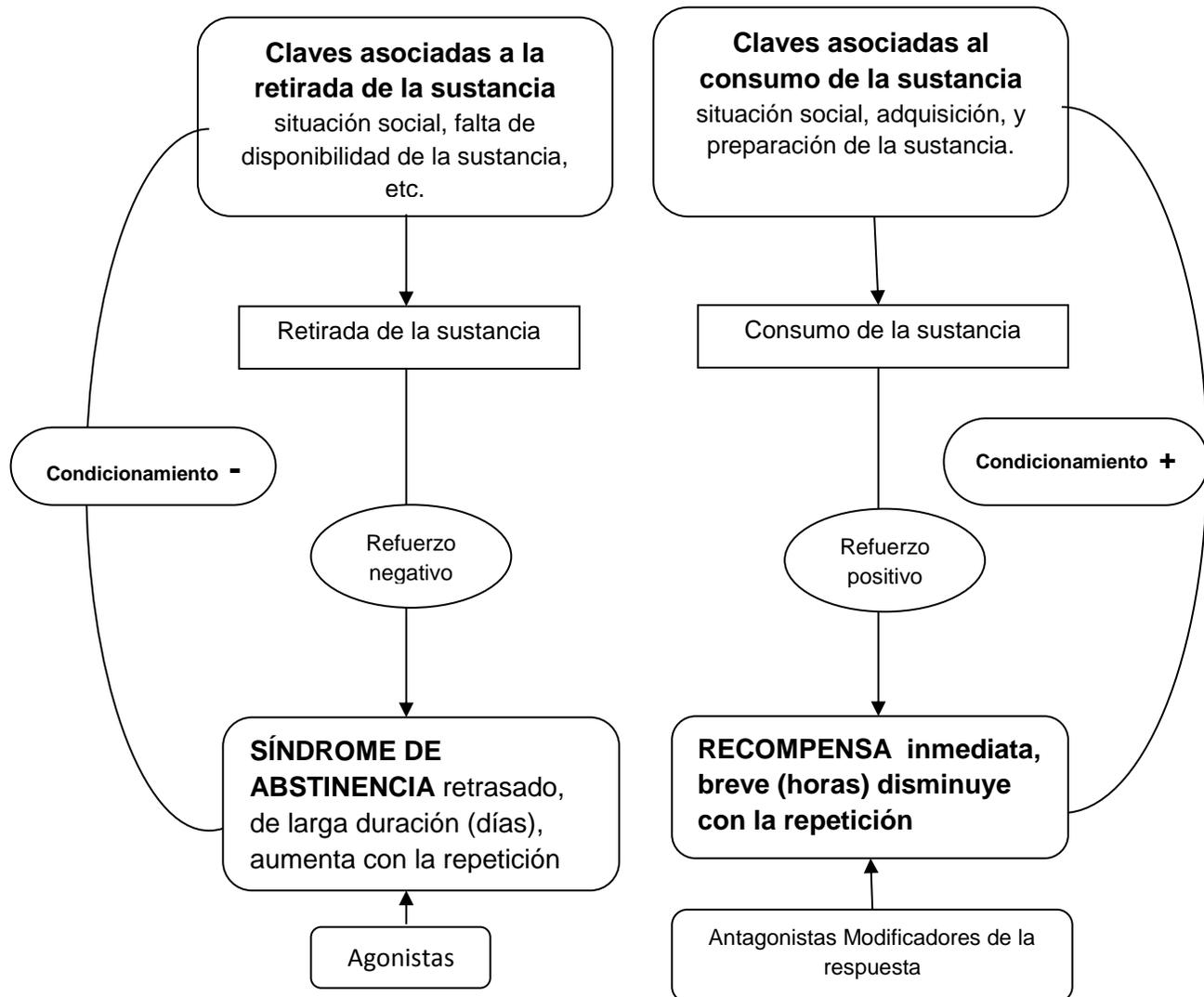
Figura 14. Vía dopaminérgica.<sup>21</sup>

Considerando que la liberación de dopamina en el núcleo accumbens también se ve reforzada por estímulos de recompensa naturales, como la comida, la nutrición o la actividad sexual, lo que hacen las drogas es activar o sobre activar, el sistema de percepción del organismo.

En una cepa de ratones transgénicos se eliminaron los receptores D<sub>2</sub> anulando las propiedades de recompensa de la administración de morfina sin eliminar otros efectos opioides, esto no evitó el desarrollo de síntomas de abstinencia física en estos animales. Esto indica que la vía dopaminérgica es responsable de la respuesta positiva, pero no de los efectos negativos de la abstinencia.<sup>20</sup>

Otros mediadores, en especial el glutamato y el GABA se han visto implicados en los mecanismos de condicionamiento que potencian la conducta de búsqueda compulsiva de droga.

Factores psicológicos que intervienen en la dependencia de fármacos.<sup>20</sup>



### 3.3 Tolerancia

Al ingerirse una sustancia, el organismo puede asimilarla o eliminarla. Las drogas, cualquiera que sea su composición, sufren un proceso de asimilación más o menos acelerado. Luego de la ingestión de una droga, el organismo corre el riesgo de acostumbrarse a la sustancia, de tal forma que luego serán necesarias cantidades cada vez mayores para lograr el efecto que ésta produjo inicialmente.

La tolerancia es entonces un fenómeno de adaptación del organismo a la droga, de manera que éste ya no responde a la cantidad recibida y exige volúmenes cada vez mayores para obtener el efecto deseado.

Aunque la aparición de tolerancia se inicia con la primera dosis de un opiode, las manifestaciones clínicas se hacen presentes después de dos a tres semanas de exposición frecuente a dosis terapéuticas ordinarias. La tolerancia aparece con mayor facilidad cuando se administran dosis grandes a intervalos breves y disminuye al mínimo por el uso de cantidades pequeñas del fármaco con intervalos más prolongados entre dosis.

Puede ocurrir tolerancia notoria a los efectos analgésicos, sedantes y depresión respiratoria, también a los defectos antidiuréticos, eméticos e hipotensores, pero no a los de miosis, convulsiones y estreñimiento.

### **3.4 Síndrome de abstinencia**

Son una serie de signos y síntomas generalmente contrarios a la acción que producía la droga que lo ha provocado. Se puede originar por supresión de la droga o al dar un antagonista de la droga consumida.

En el caso de los opioides el síndrome de abstinencia está condicionado por la cinética de eliminación del opio que se consuma. Tras el consumo de morfina, el síndrome de abstinencia comienza a las 6-8 horas después de la última toma.

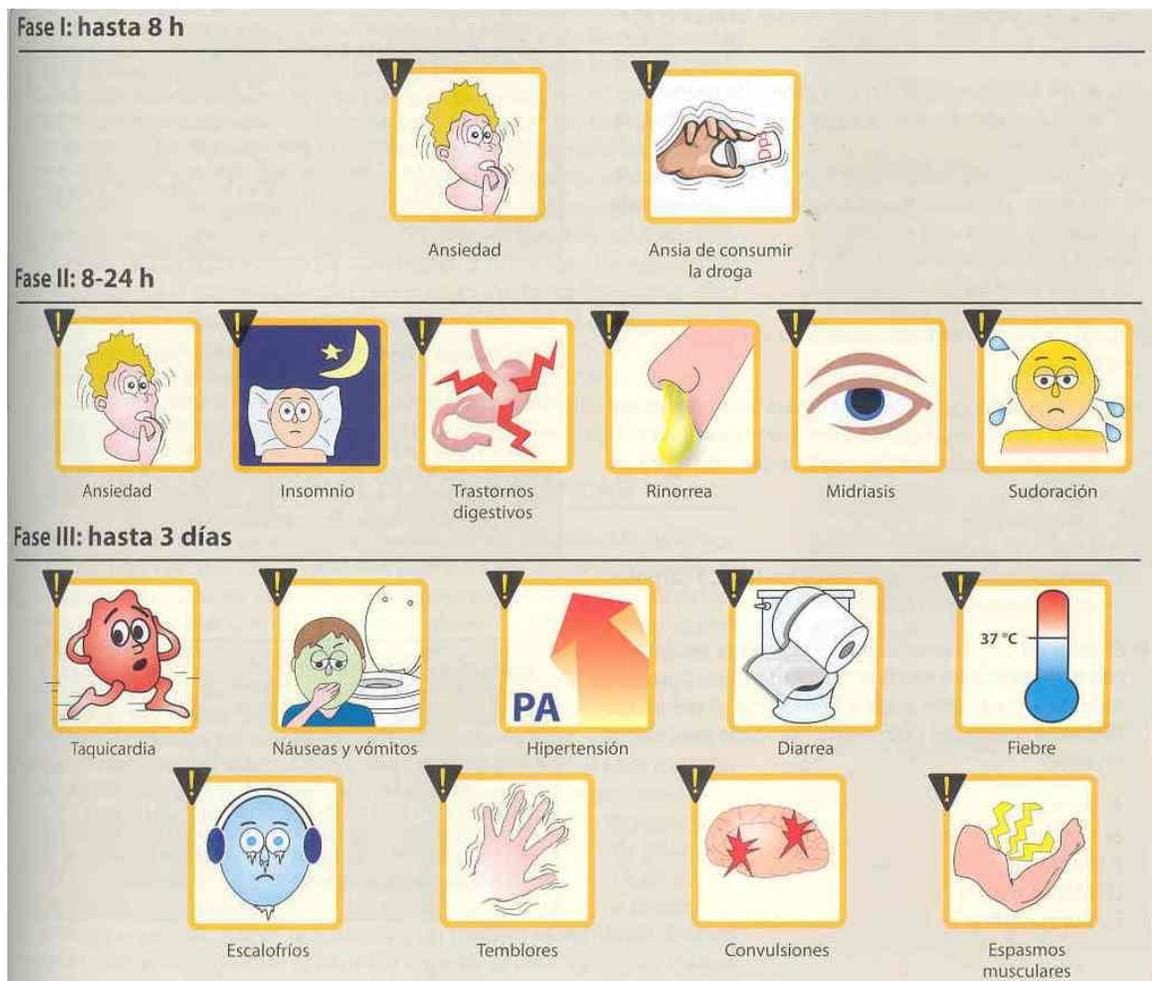


Figura 15. Síndrome de abstinencia de opiáceos.<sup>22</sup>

#### 4. OPIOIDES

Los opiáceos son fármacos que provienen del opio, un producto natural de la amapola. E incluyen los productos naturales como la morfina, codeína, tebaína y varios derivados sintéticos y semisintéticos.

Los opioides son coadyuvantes en el tratamiento del dolor intenso así como la ansiedad que puede producir éste, estos fármacos se caracterizan por ser afines a receptores opioides dando de esta manera señalizaciones al sistema nervioso central causando una inhibición del dolor; también pueden favorecer a instaurar una conducta de farmacodependencia.

Para nombrarlos pueden utilizarse distintos términos como los son:

**Opioide** es toda sustancia natural, sintética o semisintética que produzca un efecto similar a la morfina; al reaccionar con los receptores opioides ya sea como agonista o antagonista.

**Opiáceos** se refiere a las sustancias provenientes del opio así como a los derivados de la morfina.

#### 4.1 Péptidos opioides endógenos

En 1975 John Hughes y Kosterlitz lograron aislar del cerebro del cerdo dos sustancias peptídicas que poseían prácticamente la misma actividad opiácea que la morfina, a las que denominaron Leucínencefalina y Metionínencefalina (encefalinas).

Posteriormente se identificaron distintos péptidos, a los cuales reconocieron como opioides endógenos, en este grupo se encuentran las *encefalinas*, *endorfinas* y *dinorfinas*.<sup>23</sup> Cada familia tiene un polipéptido precursor preciso, y se designan como: preproopiomelanocortina (POMC), preproencefalina y prepodinorfina.

Dentro del principal derivado opioide peptídico de la POMC es la endorfina  $\beta$ . La cual da origen a la hormona estimulante de los melanocitos, hormona adrenocorticotrópica y lipoproteína  $\beta$ .

Tanto las encefalinas y endorfinas son péptidos opioides endógenos que se encuentran en una variedad de lugares en el cerebro (sistema límbico), también son producidos por la glándula pituitaria y liberados como hormonas como se mencionó con anterioridad. Están involucradas en la reducción del dolor, aumentan la secreción ácido gástrico, relajan la musculatura del estómago e íleon, bloquean la secreción exocrina pancreática de insulina y glucagón, inhiben la somatostatina y estimulan liberación de dopamina.<sup>24</sup> Las dinorfinas están relacionadas con el control del dolor y el registro de las emociones.

## 4.2 Receptores opioides

Los receptores opioides son sitios específicos que interactúan los agonistas opioides endógenos como exógenos; pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteínas G. Se han aislado cuatro tipos distintos de receptores opioides en humanos mu ( $\mu$ , OP3, MOR), delta ( $\delta$ , OP1, DOR), kappa ( $\kappa$ , OP2, KOR) y nociceptina (nociceptina/orfanina FQ, OP4, NOR).

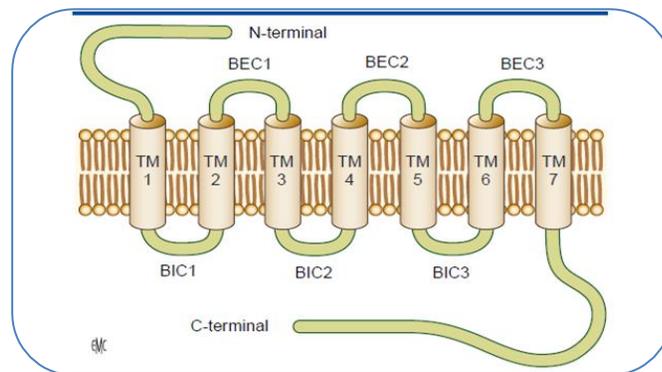


Figura 16. Estructura del receptor opioide.<sup>25, 26</sup>

Los receptores opioides se encuentran en una gran distribución anatómica en los ganglios de la raíz dorsal de la medula espinal y en numerosas estructuras supraespinales. La expresión de ARNm de receptores opioides en distintas regiones del SNC indica en dónde se sintetizan las cadenas proteicas, aunque esta localización no tiene por qué coincidir con las zonas donde se detecta el mayor grado de unión de los agonistas opioides.<sup>15</sup>

### Localización del ARNm de los receptores opioides en el SNC<sup>27</sup>

Receptor opioide	Ubicación
<b>Mu <math>\mu</math> OP3, MOR</b>	Caudado –putamen, tálamo, amígdala, núcleos del rafé, sustancia gris periacueductal, ganglios de la raíz dorsal de la médula I y II, V, VI (III y IV)

---

hipocampo.

**Delta  $\delta$ , OP1, DOR**

Corteza (capas II, III, V Y VI), caudado- putamen, tubérculo olfatorio, amígdala, ganglios de la raíz dorsal, médula (I a VIII y X), hipotálamo y mesencéfalo.

**Kappa  $\kappa$ , OP2, KOR**

Corteza (capa IV) no frontal, tubérculo olfatorio, amígdala, núcleo accumbens, tálamo, hipotálamo, sustancia negra, sustancia gris periacueductal, ganglios de la raíz dorsal, médula I y II, III a X, caudado-putamen.

---

Los receptores también se encuentran en células de tejidos paracrinos y exocrinos y células implicadas en procesos de inflamación e inmunidad. En el sistema nervioso periférico, los receptores se encuentran en sus fibras aferentes primarias y simpáticas, en los plexos mioentéricos y submucoso del aparato digestivo, en la vejiga urinaria, conductos deferentes, etc.<sup>28</sup>

<b>Acciones de los receptores opioides<sup>27</sup></b>	
<b>Acción</b>	<b>Receptor</b>
<b>Analgesia</b>	
<b>Suprarraquídea</b>	$\mu, \kappa, \delta$
<b>Raquídea</b>	$\mu, \kappa, \delta$
<b>Función respiratoria</b>	$\mu$
<b>Disminución de la motilidad gastrointestinal</b>	$\mu$
<b>Sedación</b>	$\mu, \kappa$
<b>Regulación hormonal</b>	
<b>Prolactina</b>	$\mu$
<b>Hormona del crecimiento</b>	$\mu$ y/o $\delta$
<b>Liberación de neurotransmisores</b>	
<b>Acetilcolina</b>	$\mu$
<b>Dopamina</b>	$\mu, \delta$

### 4.3 Mecanismos de acción de los opioides

Los opioides activan los receptores acoplados a proteína G con siete dominios transmembrana situados en neuronas presinápticas y postsinápticas; la unión del receptor opioide a la proteína G ( $\alpha \beta \gamma$ ), provoca una inhibición de la actividad de la adenilciclasa, responsable de la transformación de ATP en AMPc, disminuyendo así la concentración de AMPc. Lo que resulta en un descenso de la fosforilización de proteínas; Al abrirse los canales de potasio se producirá una hiperpolarización de la membrana, que provocará el cierre de los canales de calcio en las neuronas presinápticas, por lo que existe una reducción de la capacidad del terminal presináptico para la liberación de neurotransmisores. Y hay una inhibición de la actividad neuronal.<sup>27, 29,30</sup>

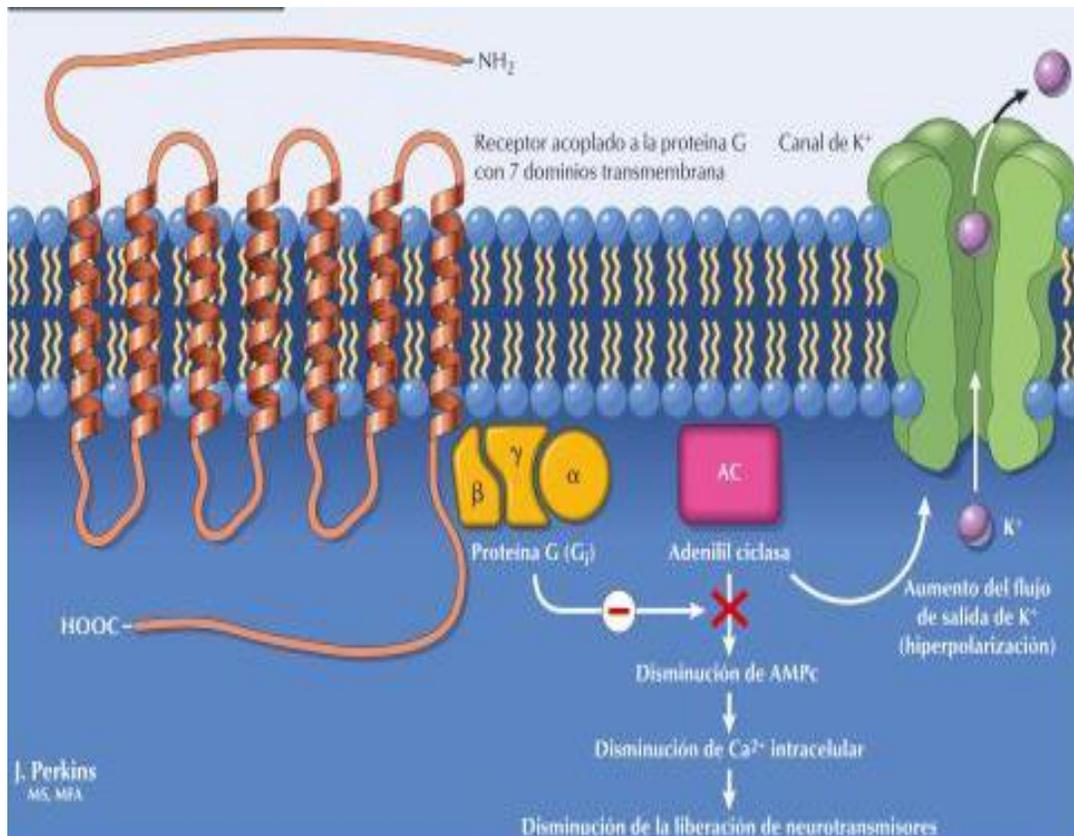


Figura 17. Acciones de los opioides a nivel celular.<sup>30</sup>

Los tres principales receptores están presentes en altas concentraciones en el asta dorsal de la médula espinal. Los receptores se encuentran tanto en neuronas de transmisión del dolor de la médula espinal como en las aferentes primarias con relevo del mensaje doloroso dirigido a ellas.

Cuando se administran opioides por vía sistémica actúan de forma simultánea en sitios diferentes. Esto incluye no solo a las vías ascendentes de transmisión del dolor que se inician en terminales sensoriales periféricas especializadas que hacen la transducción de los estímulos dolorosos (figura 13 y 14) sino también en las vías descendentes. En esos sitios y en otros los opioides inhiben de manera directa a las neuronas sin embargo; dicha acción produce activación de las neuronas inhibitoras descendentes que envían prolongaciones a la médula espinal e inhiben a las neuronas de transmisión dolorosa. En conjunto, las interacciones en estos sitios aumentan el efecto analgésico de los opioides.<sup>15</sup>

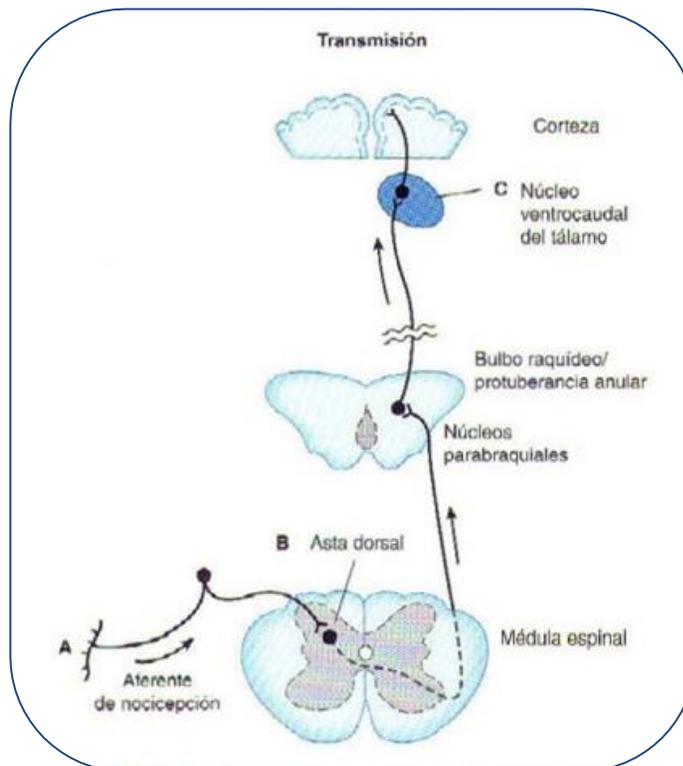


Figura 18. Sitios de acción de diferentes vías aferentes de transmisión del dolor de la periferia a los centros elevados. A: acción directa de los opioides en los tejidos periféricos inflamados o dañados. B: inhibición en la médula espinal. C: posibles sitios de acción en el tálamo.<sup>15</sup>

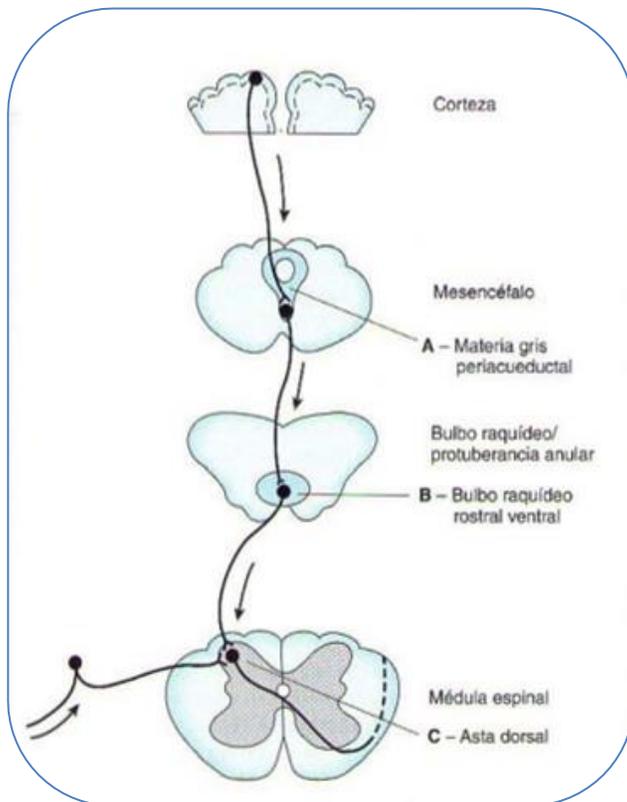


Figura 19. Acción de los opioides en la vía inhibitoria descendente. (A) zona rostral ventral del bulbo raquídeo. (B) y el locus cerúleo, controlan indirectamente las vías de transmisión del dolor por aumento de la inhibición descendente hacia el asta dorsal (C).<sup>15</sup>

#### 4.4 Mecanismos presinápticos y postsinápticos

Los analgésicos opioides endógenos, exógenos, naturales, sintéticos y semisintéticos tienen mecanismos de acción que muestran su participación a nivel presináptico y postsináptico. A nivel presináptico inhiben la liberación de la sustancia P, también inhiben la liberación de dopamina, noradrenalina y acetilcolina en el SNC.

##### Sustancia P

La sustancia P es la primera sustancia neuroactiva que se propone como neurotransmisor. Posteriormente, fue identificada como el primer neuropéptido activo y se propuso como neurotransmisor. En los años 70 se determinó su estructura que hoy se sabe que contiene once aminoácidos, de los cuales los seis correspondientes al extremo C-terminal son esenciales para su actividad biológica.

Se ha establecido la liberación de sustancia P relacionada con el estímulo y dependiente de calcio, al parecer es empleado como neurotransmisor por los ganglios para sinapsis sensitivas. Las endorfinas, morfina inhiben la

liberación de sustancia P de cortes del núcleo trigeminal. Las funciones de la sustancia P son estimular la contracción de los músculos lisos vasculares y extravasculares, provocar un intenso refuerzo de la salivación y otras acciones centrales. Se ha demostrado su presencia en intestino, glándulas salivares y en la mayor parte de las áreas del SNC, sobre todo en hipotálamo y sustancia negra, y en el asta dorsal de la médula espinal.<sup>31</sup>

### **Dopamina**

La dopamina, un neurotransmisor derivado del aminoácido tirosina, está estructuralmente relacionada con la norepinefrina y produce potenciales postsinápticos inhibitorios, lo que significa que cuando encuentra su camino a sus receptores, bloquea la tendencia de esa neurona a disparar. La dopamina está fuertemente asociada con los mecanismos de recompensa en el cerebro. Las drogas como la cocaína, el opio, la heroína, y el alcohol promueven la liberación de dopamina, al igual que lo hace la nicotina.

Mientras a nivel postsináptico disminuye la actividad de la adenilciclasa, inhibe el disparo eléctrico espontáneo inducido por la estimulación nerviosa nociceptiva y por la inyección de glutamato, reducen la velocidad de descarga neuronal e inhiben la despolarización postsináptica.

### **Noradrenalina**

En 1946 Von Euler descubrió la norepinefrina también llamada noradrenalina, es una catecolamina derivada de la tirosina. Los somas sintetizadores de norepinefrina se localizan en el locus cerúleo y se proyectan a todas partes del cerebro. La norepinefrina está implicada en las reacciones de excitación y estrés. Incrementa la tasa cardíaca y la presión sanguínea. Nuestras glándulas adrenales la liberan en el torrente sanguíneo. Es también importante para la formación de memorias.<sup>19</sup>

### **Acetilcolina**

Fue aislada en 1921 por un biólogo alemán llamado Otto Loewi, quien ganó posteriormente el premio Nobel por su trabajo.

La acetilcolina es un neurotransmisor formado de colina, que se obtiene de los siguientes alimentos:

Hígado de ternera, yemas de huevo, pescados y mariscos, leche y sus derivados, germen de trigo, salvado de trigo, avena, arroz, maíz, centeno, cebada, lentejas, habas, chícharos, cacahuates, soya, papas, cebolla, berenjenas, pimientos, zanahoria, ajo, apio, lechugas, naranjas y uvas.

Se estructura a través de una reacción enzimática con la coenzima A. La acetilcolina desempeña una función primordial en el aprendizaje y la memoria, Los somas están ubicados en los núcleos basales, pero se proyectan a toda la corteza. Los receptores de acetilcolina son canales de cationes conmutados por ligandos, de los cuales existen dos subtipos principales: los nicotínicos y los muscarínicos, que reciben su nombre por su reacción a la nicotina y a la muscarina, respectivamente.<sup>19</sup>

### **Adenilciclasa**

Es una enzima que forma parte de los sistemas de señalización intracelular y que, tras su activación por un sistema de proteínas G, puede catalizar la formación de adenosín monofosfato (AMP) cíclico a partir del adenosín trifosfato (ATP).

Existen cuatro formas distintas de la enzima han sido definitivamente identificadas; éstas se denominan como tipos I a IV. El tipo I de adenilciclasa se encuentra fundamentalmente en el cerebro. El tipo II es producido a los niveles más altos en el cerebro pero se encuentra también a niveles más bajos en los pulmones y en el tejido olfatorio. El tipo III está en grandes cantidades en el epitelio olfatorio. El tipo IV parece estar ampliamente distribuido y está presente a niveles altos en el cerebro.

## **4.5 Clasificación de los fármacos opioides**

<b>Clasificación de los fármacos opioides según su origen.<sup>23</sup></b>	
<b>Alcaloides naturales del opio</b>	Derivados del fenantreno: Morfina y codeína
	Derivados de la benzilisoquinolina: Papaverina Tebaína

<b>Derivados semisintéticos de los alcaloides del opio</b>	Derivados de la morfina: Oximorfona Hidromorfona Heroína (diacetilmorfina)
	Derivados de la tebaína: Buprenorfina Oxicodona
	Derivados de la codeína: Tramadol
<b>Opioides sintéticos</b>	Morfinanos: Levorfanol Nalbufina Naloxona Naltrexona
	Fenilheptilaminas: Metadona Propoxifeno
	Fenilpiperidinas: Meperidina Fentanil Sufentanil Alfentanil Remifentanil

Los opioides exógenos también pueden clasificarse de acuerdo a su afinidad por los receptores y se dividen en.

**Agonistas puros:** Principalmente afines al receptor  $\mu$ , y presentan mayor actividad intrínseca en este grupo se ubica la morfina, heroína, petidina, metadona, fentanilo y sufentanilo.

**Agonistas – antagonistas mixtos:** Capaces de actuar en más de un receptor diferente en especial  $\mu$  y  $\kappa$ . Si actúan en el receptor kappa pueden funcionar como agonistas y al interactuar con receptores  $\mu$  funcionan como antagonistas o agonistas parciales por lo tanto puede existir una supresión de la analgesia. En personas con dependencia al opio pueden presentar el síndrome de abstinencia. Y los representantes de este grupo son la pentazocina, el butorfanol y la nalbufina.

**Agonistas parciales:** Actúan sobre receptores  $\mu$  con actividad inferior a la de agonistas puros, pero en presencia de un agonista puro pueden reaccionar como un antagonista. El opioide más significativo de este grupo es la buprenorfina.

**Antagonistas puros:** poseen afinidad por los tres receptores opioides pero no ejercen actividad intrínseca, su afinidad se inclina más al receptor  $\mu$ . Impiden o revierten la acción y carecen de efectos analgésicos.

### Características de los principales analgésicos opiáceos<sup>20</sup>

Fármaco	Aplicaciones	Vías de administración	Aspectos farmacocinéticos	Efectos adversos	Observaciones
<b>Morfina</b>	Útil en dolores agudos y crónicos	Oral, IV, IM, subcutánea, epidural	Semivida de 3-4hrs.se convierte en un metabolito activo	Sedación depresión respiratoria estreñimiento , náuseas vómito prurito tolerancia dependencia euforia	La tolerancia y los efectos de la abstinencia no son frecuentes cuando se utiliza como analgésico.
<b>Diamorfina</b>	Dolor agudo y crónico	Oral inyección	Actúa con mayor rapidez debido a su penetración en el encéfalo. Se metaboliza a morfina	Como la morfina	No disponible en todos los países. Considerada (de forma irracional) como el último recurso analgésico. También conocida como heroína.
<b>Hidromorfona</b>	Dolor agudo y crónico	Oral Inyección	Semivida de 2-4 hrs. Sin metabolitos activos	Como la morfina, aunque es menos sedante	<b>Levofanol</b> es similar, con mayor duración de la acción

<b>Metadona</b>	Dolor crónico y mantenimiento de los adictos	Oral Inyección	Semivida larga (>24hrs) comienzo de acción lento	Como la morfina, pero con escaso efecto euforizante. Debido a sus larga semivida puede acumularse	La recuperación es lenta hace que el síndrome de abstinencia se atenué
<b>Petidina</b>	Dolor agudo	Oral Inyección intramuscular	Semivida de 2-4hrs metabolito activo (norpetidina) responsable de efectos estimulantes	Como la morfina, efectos anticolinérgicos, riesgo de excitación y convulsiones	Conocida como <b>mepetidina</b> en EE.UU.
<b>Buprenorfina</b>	Dolor agudo y crónico	Sublingual Inyección Intratecal	Semivida de 12hrs comienzo de acción lento. Se inactiva por vía oral	Como la morfina, pero menos pronunciados	Útil en el dolor crónico en pacientes con sistemas de inyección controlados
<b>Pentazocina</b>	Dolor agudo	Oral Inyección	Semivida de 2-4hrs.	Disforia, irritación en el lugar de la inyección, puede desencadenar un síndrome de abstinencia de morfina	<b>Nalbufina</b> es similar
<b>Fentanilo</b>	Dolor agudo anestesia	Intravenosa Epidural Parches transdérmicos	Semivida de 1-2hrs.	Como la morfina	Su elevada potencia permite la administración transdérmica <b>Sufentanilo</b> es similar

<b>Codeína</b>	Dolor leve	Oral	Actúa como pro-fármaco. Se metaboliza a morfina y a otros opiáceos activos	Sobre todo estreñimiento	Solo es eficaz en dolor leve Se usa como antitusígeno no <b>Dihidrocodeína</b> es similar
<b>Dextorpropoxifeno</b>	Dolor leve	Oral	Semivida de 4hrs metabolito activo (norpropoxifeno) con una semivida de 24hrs.	Depresión respiratoria puede producir convulsiones	Similar a la codeína
<b>Tramadol</b>	Dolor agudo (sobre todo postoperatorio y crónico)	Oral intravenosa	Buena absorción Semivida de 4-6hrs	Mareos puede producir convulsiones no produce depresión respiratoria	Mecanismo de acción dudoso metabolito de trazodona Agonista débil de los receptores opioides También inhibe la captación de noradrenalina
<b>Remifentanilo</b>	Anestesia	Intravenosa	Semivida de 5 min.	Depresión respiratoria	Inicio y recuperación muy rápida
<b>Oxicodona</b>	Dolor agudo crónico	Oral Inyección	Semivida de 3-4hrs.	Como la morfina	Los argumentos a favor de su menor potencial adictivo carecen de argumentos.

## 5. MORFINA

La morfina ( $C_{17}H_{19}NO_3$ ) es el alcaloide con mayor presencia en el opio se extrae por diversos procedimientos uno de ellos es al disolver el opio crudo en agua, al tratarlo con cal y luego filtrarlo. Se añade cloruro de amonio a la solución, lo que tiene como resultado la precipitación de una base cruda de morfina. Se separa y se purifica aún más con otros productos químicos. La morfina forma cristales rómbicos muy poco solubles en agua fría. Su uso en medicina es en forma de clorhidrato y sulfato. Principalmente se presenta como un polvo cristalino blanco, muy suave al tacto, siendo su olor ligeramente ácido teniendo un sabor amargo.<sup>32, 33</sup>



Figura 20. Izquierda: la morfina en polvo puede variar desde un color blanco sucio, hasta marrón. Derecha; gránulos de morfina.<sup>32</sup>

La morfina es un alcaloide fenantreno es decir es un hidrocarburo policíclico aromático que está compuesto por tres anillos bencenos fusionados. Ésta tiene un pH = 8.

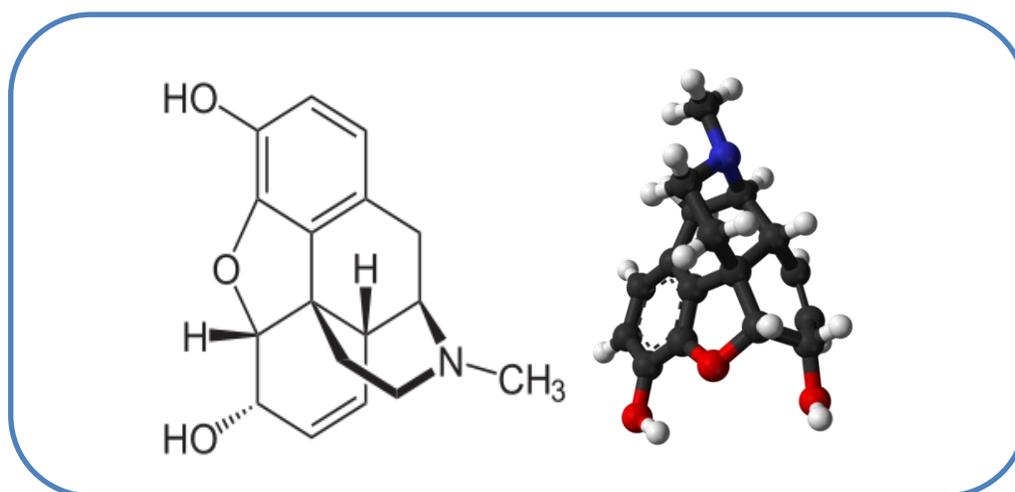


Figura 21. Estructura química de la morfina.<sup>34</sup>

## **5.1 Farmacodinamia**

La morfina al igual que el resto de los analgésicos opiáceos/opioides se une a receptores específicos en diversos sitios dentro del sistema nervioso central y periférico, alterando con ello la percepción del dolor y la respuesta emocional al mismo. La morfina ejerce su actividad agonista principalmente en los receptores  $\mu$ , y en menor medida, en los receptores  $\kappa$ ; ubicados en el sistema nervioso central. Los opioides interactúan con sitios de unión estereoespecíficos en el SNC y otros tejidos, cuya mayor densidad se encuentra en el sistema límbico, el tálamo, hipotálamo, el mesencéfalo y la médula espinal.<sup>35</sup>

Los mecanismos de acción de la morfina imitan la acción de las endorfinas; son complejos y no completamente precisados; actualmente, se conoce que se unen a la proteína G para actuar en los receptores opiáceos del organismo, presentando efectos a nivel presináptico y postsináptico. A nivel presináptico inhiben la liberación de ciertos neurotransmisores, como la dopamina, la noradrenalina, la acetilcolina y la sustancia P; a nivel postsináptico se observa inhibición de la actividad de la adenilciclasa, inhibición del disparo eléctrico espontáneo, disminución de la velocidad de la descarga neural, inhibe la despolarización postsináptica y altera los canales iónicos, y finalmente, se puede mencionar que la hiperpolarización de las neuronas, con la consiguiente inhibición de la respuesta neural, se traduce principalmente en un potente efecto analgésico.<sup>36</sup>

## **5.2 Farmacocinética**

### **5.2.1 Absorción**

En general la morfina se absorbe con facilidad en el tubo digestivo. Puede ser administrada por distintas vías, lo que repercutirá en la concentración máxima y el efecto analgésico.

La vía oral es la más utilizada en el dolor crónico, la absorción es buena, pero la biodisponibilidad es baja y variable, debido al intenso fenómeno del primer paso en el hígado y la pared del tubo digestivo. Pero si es administrado continuamente en un paciente su efecto puede prolongarse, al contrario si solo se realiza una sola toma.

### Vías de administración de la morfina.<sup>28,37</sup>

Vías de administración	Concentración máxima	Efecto analgésico
Oral	1-2hrs.	4-6hrs.
<b>Intramuscular y subcutánea</b>	30-60min.	4-6hrs.
<b>Intravenosa</b>	3-5min.	4-5hrs.
<b>Espinal</b>	1-4hrs.	12-24hrs.

### 5.2.2 Distribución, metabolismo y excreción

La elevada hidrofilia de la morfina hace que se una a proteínas plasmáticas con afinidad diversa, la morfina sale rápidamente del compartimiento sanguíneo y se localiza en concentraciones máximas en tejidos que tienen alta perfusión, como cerebro, pulmones, hígado, riñones y bazo.

Se elimina al 90% por metabolización hepática; en su mayor parte lo hace por conjugación con ácido glucorónico dando origen a dos metabolitos la morfina-3- glucorónido (M-3-G) y morfina-6-glucorónido (M-6-G). Ambos con capacidad de atravesar la barrera hematoencefálica

Morfina-3-glucorónido tiene poca afinidad por receptores opioides, pero puede contribuir a los efectos excitadores de la morfina.

La morfina-6-glucurónido, es el metabolito activo más importante de la morfina y tiene acciones iguales a la morfina. Las diferencias entre morfina y morfina-6-glucurónido se vuelven más acentuadas cuando se atraviesa la barrera hematoencefálica. Cuando se administra por vía intraventricular o subaracnoidea a ratas o ratones, el metabolito morfina-6-glucurónido resulta ser 100 veces más potente que la morfina original. Cuando se administra crónicamente morfina, este metabolito activo es responsable de una parte importante de las acciones analgésicas de la morfina. La morfina-6-glucurónido se excreta por filtración glomerular a través de los riñones. En casos de insuficiencia renal sus concentraciones se pueden incrementar dando origen a efectos indeseables potencialmente peligrosos como consecuencia de su acumulación. Esto explica su mayor potencia y la acción más prolongada en padecimientos renales. En adultos jóvenes, la vida media de la morfina es de 2 a 3 horas; la vida media del metabolito activo morfina-6-

glucurónido es de aproximadamente 6 horas. El 90% de la excreción total ocurre durante las primeras 24 horas.<sup>23</sup>

### 5.3 Acciones farmacológicas

Los principales efectos farmacológicos son el resultado de la interacción del receptor ( $\mu$ ) con la morfina. Este opioide es un fármaco muy importante ya que es un medicamento de referencia con el que se compara la potencia analgésica de cualquier nueva sustancia. Es útil para combatir el dolor crónico o agudo de intensidad fuerte, situándola en el tercer escalón de la escalera analgésica de la OMS.

Aunque la administración repetida puede causar farmacodependencia.

#### Analgesia

La analgesia es el resultado de la acción de la morfina sobre los receptores  $\mu$ , principalmente situados en diversos puntos del sistema nervioso central. Algunas de las características que hacen a la morfina un analgésico interesante son:

- a) Al aliviar el dolor no hay pérdida de conciencia.
- b) Actúa a nivel límbico y cortical mediante los receptores ahí localizados, es por esto que no solo hay una reducción del dolor sino que también atenúa la percepción de lo desagradable o angustioso que es la sensación del dolor. Lo que se traduce en mejora del ánimo, actitud y bienestar.
- c) Se produce una analgesia mediada por estimulación del sistema opioide endógeno.

#### Depresión respiratoria

La depresión respiratoria es el resultado de la reducción de la sensibilidad del centro respiratorio al  $\text{CO}_2$  y a la hipoxia; la acción de la morfina sobre el ritmo respiratorio es ejercida sobre la protuberancia, mientras que la reducción de la amplitud y de la respuesta al  $\text{CO}_2$  lo es sobre el bulbo.

A dosis terapéutica las fases de la actividad respiratoria se disminuyen y pueden producir respiración irregular y periódica.

En ciertas enfermedades que requieran mayor esfuerzo respiratorio de los músculos intercostales (enfisema, cifoscoliosis, obesidad y *cor pulmonale*) aumenta la respuesta depresora a la morfina y se eleva el riesgo de insuficiencia respiratoria grave.

Sobre las vías respiratorias tienen efectos diferentes. Disminuye el movimiento broncociliar, producen una disminución de la frecuencia

respiratoria con un aumento compensatorio del volumen corriente y aumenta la resistencia de las vías aéreas.<sup>28</sup>

### **Sedación**

En general, los agonistas puros producen sedación, que se expresará más o menos dependiendo del estado del paciente (grado de dolor e insomnio). A dosis mayores, producen estupor, sueño profundo y coma. Empeoran, por tanto, el rendimiento psicomotor. Si se administran dosis muy elevadas pueden aparecer convulsiones.<sup>29</sup>

### **Euforia**

La morfina ocasiona una profunda sensación de bienestar y satisfacción; esta acción puede producirse por desinhibición del segmento anterior.<sup>28</sup>

La morfina causa euforia y sensación de recompensa interactuando con la dopamina en zonas específicas como el núcleo accumbens, parte del cuerpo estriado implicada en la motivación y en el afecto.<sup>26</sup>

### **Miosis**

Las pupilas puntiformes, características de los consumidores de morfina, se produce por la estimulación de los receptores  $\mu$  y  $\kappa$ . Esta miosis se debe a la acción desinhibitoria sobre el núcleo de Edinger-Westphal del nervio motor ocular común y produce un aumento de la estimulación parasimpática sobre el ojo.

Es de utilidad conocer este efecto ya que patognomónico de los usuarios de morfina. En caso de grave hipoxia, la miosis se convierte en midriasis paralítica.<sup>22</sup>

### **Depresión del reflejo tusígeno**

Como la mayoría de los opioides la morfina deprime la tos debido a que se afecta al conjunto de neuronas respiratorias que integran y dirigen los movimientos convulsivos de la tos. Puede haber cierto grado de broncoconstricción, en parte por acción vagal y en parte por liberación de histamina.<sup>28</sup>

## **Náuseas y vómito**

Aparecen especialmente al inicio del tratamiento y se debe a la activación de la zona quimiorreceptora del área postrema. Incluso algunos pacientes pueden presentar boca seca.

## **Efectos en aparato cardiovascular**

A dosis altas la morfina puede producir hipotensión sobre el centro vasomotor (por la liberación de histamina) y bradicardia sinusal por estimulación del nervio vago a nivel del suelo del tercer ventrículo. Esta bradicardia se antagoniza con atropina.<sup>26</sup> La depresión respiratoria con retención de dióxido de carbono dilata los vasos cerebrales (aumento de la presión intracraneal) y aumenta la presión del líquido cefalorraquídeo. Por lo tanto la morfina está contraindicada en personas con lesiones cerebrales graves. Solo a dosis muy elevadas o en situación de shock.<sup>28</sup>

## **Efectos gastrointestinales y urinarios**

Suele disminuir la secreción gástrica de ácido, aunque en ocasiones la estimula. Se alteran la actividad del esfínter esofágico inferior. Se retrasan el vaciado gástrico mediante mecanismos centrales (nervio vago) y periféricos (receptores opioides del plexo mientérico y las terminaciones colinérgicas). Asimismo disminuyen el peristaltismo intestinal y se contraen los esfínteres. Clínicamente se manifiesta con la aparición de constipación y, un aumento de la presión en las vías biliares con hipertonia del esfínter de Oddi (coledocoduodenal), disminuyendo la secreción biliar y pancreática. Estas acciones tienen un componente central y otro periférico implican fundamentalmente a los receptores mu.<sup>29</sup>

La vía transdérmica expone menos al estreñimiento que la vía oral.

Incrementan el tono del músculo detrusor de la vejiga con sensación de urgencia miccional y, aumentan el tono del esfínter, por lo que dificultan la micción (retención urinaria). Reducen el flujo renal y poseen un efecto antidiurético.<sup>29</sup>

## **Termorregulación**

La morfina puede alterar el punto de equilibrio de los mecanismos hipotalámicos encargados de la regulación del calor, de manera que la temperatura corporal tiende a descender provocando una hipotermia.

## **Efectos neuroendocrinos**

La morfina actúa en el hipotálamo inhibiendo la liberación de la hormona liberadora luteinizante (LH), folículo estimulante (FSH) y hormona estimulante de la tiroides (TSH). Mientras que en la hipófisis estimula la secreción de (ACTH) hormona adrenocorticotropa, somatotropina, prolactina, hormona estimulante de melanocitos (MSH) y hormona antidiurética. También prolonga el trabajo de parto.

## **5.4 Contraindicaciones y precauciones**

En casos de hipersensibilidad a la morfina, depresión respiratoria, asma aguda o grave, presión intracraneal elevada, traumatismo craneoencefálico, cólico biliar, enfermedad hepática aguda, íleo paralítico, obstrucción gastrointestinal, ingestión de inhibidores de la monoaminoxidasa o de anfetaminas. Considerar la relación riesgo-beneficio en caso de ataque agudo de asma, enfermedad pulmonar obstructiva crónica, enfermedad del tracto biliar, enfermedad valvular aórtica, enfermedad coronaria, presión arterial comprometida, embarazo, dolor abdominal agudo, hipertrofia prostática. La administración simultánea de otros depresores del sistema nervioso central (anestésicos generales, antihistamínicos, barbitúricos, benzodiazepinas, alcohol) aumenta la depresión respiratoria, la depresión generalizada y los efectos cardiovasculares de la morfina.<sup>38</sup>

## **6. CODEÍNA**

La codeína (3- metoximorfina) es un derivado metilado y dihidrogenado de la morfina. Pertenece al grupo de los agonistas moderados; a dosis habituales, el fármaco tiene un potencial adictivo más bajo que la morfina.

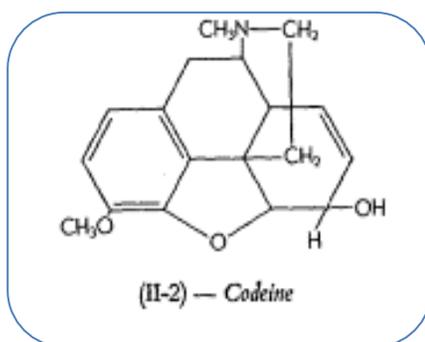


Figura 22. Estructura química de la codeína.<sup>39</sup>

## 6.1 Propiedades

Se absorbe de una manera más segura que la morfina por vía oral, pero su potencial analgésico solo es de un 20% o menor. Con una biodisponibilidad del 50%. La concentración máxima se alcanza en 1h. La codeína se elimina principalmente por metabolización en el hígado el 90% por N- y O-desmetilación y el resto por conjugación. Lógicamente, la N- desmetilación la convierte en morfina, claramente activa (2-10%). La excreción es renal, con una semivida de 3-4 horas.<sup>15, 28,40</sup>

Además, su efecto analgésico no aumenta de forma considerable con las dosis mayores. Por lo tanto, se utiliza principalmente como analgésico oral en dolores leves (Cefaleas, dolor de espalda, etc.) a diferencia de la morfina, apenas causa euforia, por lo que puede adquirirse libremente sin receta. Suele combinarse con paracetamol o ácido acetilsalicílico en formulaciones comerciales.

## 6.2 Reacciones adversas

Los efectos adversos más comunes son: mareos, sedación, náuseas y vómitos. La codeína puede causar en el nivel del SNC: somnolencia, letargia, disminución del rendimiento físico y mental, ansiedad, temor, disforia, cambio de carácter y dependencia física (menor poder adictivo que la morfina); en el tracto gastrointestinal: náuseas y vómitos que pueden requerir tratamiento con antieméticos. En caso de ser necesario, aumentar la dosis para lograr un

importante efecto analgésico. El uso crónico puede producir constipación. En el aparato respiratorio puede producir una depresión respiratoria dosis-dependiente al actuar directamente sobre el centro respiratorio. En el aparato genitourinario: espasmo uretral, espasmo del esfínter vesical y retención urinaria (raramente).<sup>40</sup>

### **6.3 Precauciones y advertencias**

Depresión respiratoria en pacientes susceptibles. Aumento de la presión intracraneal y lesión cerebral, por los efectos depresores respiratorios y su capacidad de elevar la presión del líquido cefalorraquídeo. Tratándose de un analgésico opioide debe ser usado con suma precaución en pacientes ancianos o debilitados y en aquellos con insuficiencia renal o hepática, enfermedad vesicular, daño respiratorio, arritmias cardíacas, trastornos en el tracto gastrointestinal, hipotiroidismo.

### **6.4 Interacciones**

Los pacientes que reciben otros analgésicos narcóticos, antipsicóticos, ansiolíticos u otros depresores del SNC (incluso alcohol) conjuntamente con codeína pueden mostrar un efecto aditivo a nivel de la depresión del SNC. El uso concomitante de anticolinérgicos puede producir íleo paralítico.

### **6.5 Contraindicaciones**

Embarazo, lactancia, hipersensibilidad o intolerancia a la codeína.

## 7. DESOMORFINA

La desomorfina conocida como dihidrodesoximorfina o Permonid (nombre comercial) es un isómero de la morfina de origen sintético al que se ha eliminado el grupo 6-hidroxilo y se ha reducido el doble enlace 7 y 8.

Su fórmula molecular es  $C_{17}H_{21}N_1O_2$  su peso molecular es de 271, 354 g/mol. Con un punto de fusión de  $189^{\circ}C$  y es un sólido a temperatura ambiente.<sup>41</sup>

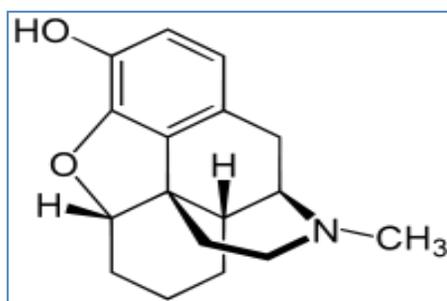


Figura 23. Estructura química de la desomorfina.<sup>42</sup>

Posee efectos sedantes y analgésicos, siendo entre 8 a 10 veces más potente que la morfina fue descrita como una droga de rápida actuación y corta duración, con poca náusea o depresión respiratoria al ser comparada con una dosis equivalente de morfina. La síntesis tradicional de la desomorfina parte de la  $\alpha$ -clorocodida, la cual a su vez es obtenida haciendo reaccionar cloruro de tionilo con codeína. Por reducción catalítica, la  $\alpha$ -clorocodida produce dihidrodesoxicodina, la cual conduce a la formación de desomorfina por desmetilación.<sup>43, 44</sup>

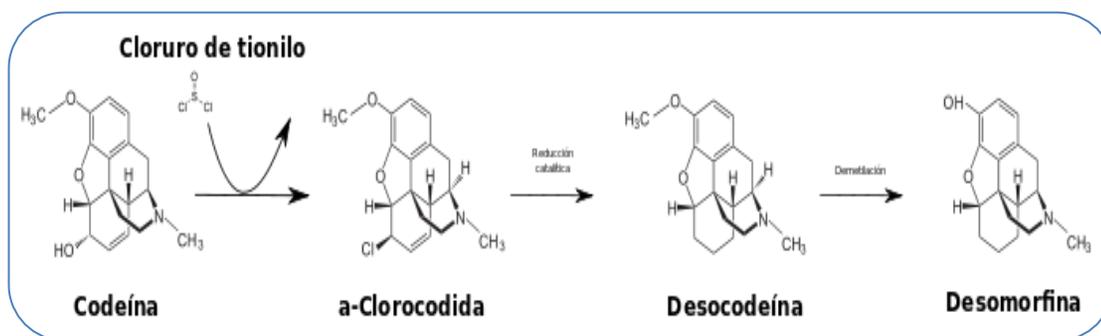


Figura 24. Síntesis de la desomorfina a partir de la codeína.<sup>42</sup>

## 8. KROKODIL

Krokodil es desomorfina, un opiáceo sintético muchas veces más potente que la heroína, se crea a partir de una compleja cadena de mezclas y reacciones químicas, que los adictos realizan de memoria varias veces al día. Mientras que los costos de heroína es desde \$300 a \$500 por dosis, la desomorfina pueden ser "cocinada" a base de tabletas para la tos, que contienen codeína y cuestan \$40 a \$50 por paquete y que se pueden conseguir sin una prescripción médica además de otros ingredientes disponibles en todos los hogares o a bajo precio en los mercados.<sup>44</sup>

A diferencia de la heroína, donde el efecto puede durar varias horas, el Krokodil sólo dura entre 40 y 90 minutos. Teniendo en cuenta que el proceso de "cocina" dura al menos media hora, el ser un adicto Krokodil es básicamente un trabajo de tiempo completo.<sup>45</sup>

En el 2013 el fotógrafo italiano Emanuele Satolli documentó la vida de varios adictos al krokodil en la ciudad de Yekaterinburgo, en los Montes Urales. Al igual que otras drogas duras, la vida de estos hombres y mujeres gira en torno al momento de su próxima dosis. Esta crónica fue publicada en la revista Time el día 5 de diciembre del 2013. Algunas de estas fotos se presentaran a continuación.<sup>46, 47</sup>

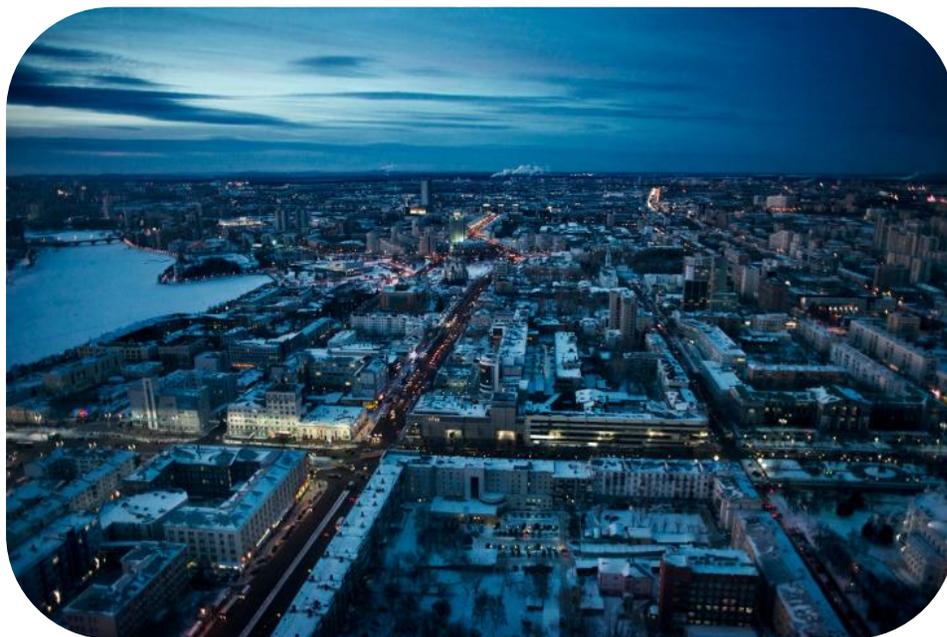


Figura 25. Una vista desde la parte superior de Ekaterimburgo. La ciudad, tiene alrededor de 1,5 millones de habitantes. En esta ciudad existen alrededor de unos 40.000 adictos.<sup>46, 47</sup>



Figura 26. Etapa de preparación krokodil. Las pastillas de codeína se trituran y se mezclan con yodo, ácido clorhídrico y otros productos químicos.<sup>46, 47</sup>



Figura 27. Andrey prepara las píldoras que contienen codeína. El ingrediente principal de krokodil es desomorfina, un opiáceo que se obtiene a través de la síntesis de la codeína.<sup>46, 47</sup>



Figura 28. Zhanna, bajo la influencia de krokodil, intenta levantarse mientras Andrey drena el agua de una olla para obtener azufre seco.<sup>46, 47</sup>



Figura 28. Una etapa de preparación de krokodil.<sup>46, 47</sup>



Figura 29. La codeína se hierve en una botella cerrada durante unos minutos como parte de la preparación de krokodil.<sup>46, 47</sup>



Figura 30. De izquierda a derecha Alexey, Natalya, 34 años, y su esposo, Ilya, 34 años, prepara krokodil en una cocina.<sup>46, 47</sup>



Figura 31. Alexey, 30 años, sopla el aire en una botella para empujar el líquido a través de un filtro para preparar el krokodil.<sup>46, 47</sup>



Figura 32. Una dosis de krokodil esta lista para ser inyectada.<sup>46,47</sup>



Figura 29. Andrey se inyecta Krokodil, Zhanna en el fondo ya bajo la influencia de la droga.<sup>46, 47</sup>



Figura 30. Oxana, 33 años, inyectándose krokodil.<sup>46, 47</sup>



Figura 32. Pavel 31 años los efectos de la krokodil en su piel. Los productos químicos utilizados en la preparación del krokodil causan profundas heridas y llagas.<sup>46, 47</sup>



Figura 33. Elman, 40 años, muestra las lesiones en las piernas que fueron causados por el uso de krokodil.<sup>46, 47</sup>



Figura 34. Intensa inflamación a causa de krokodil.<sup>46, 47</sup>

### 8.1 Producción de krokodil

La producción de krokodil se lleva a cabo utilizando pastillas o jarabes que contengan codeína básicamente, por lo que es bastante fácil producir krokodil en casa.

Se utilizan de 5 a 10 tabletas que contengan codeína además de yodo, fosforo rojo (este se obtiene de las cabezas de los cerillos o de las superficies para encenderlos) esto se hierve con agentes de dilución como: disolventes de pintura (que pueden contener plomo, zinc, agentes ferrosos y de antimonio) gasolina, ácido clorhídrico.<sup>8</sup>



Figura 35. Laboratorio de drogas ilegales.<sup>43</sup> © RIA Novosti. Pavel Lisitsyn

En este proceso, se genera desomorfina teniendo como precursor la codeína (3-metilmorfina) 2 a través de pasos intermedios ( $\alpha$ -chlorocodide y desocodeine). Chloromorphide ( $\alpha$ -chloromorphide) es un opiáceo análogo, derivado de la morfina, en el que el grupo 6-hidroxil ha sido sustituido por cloro. Desarrollado en 1933 en Alemania, tiene aproximadamente diez veces la potencia de la morfina.<sup>39</sup>

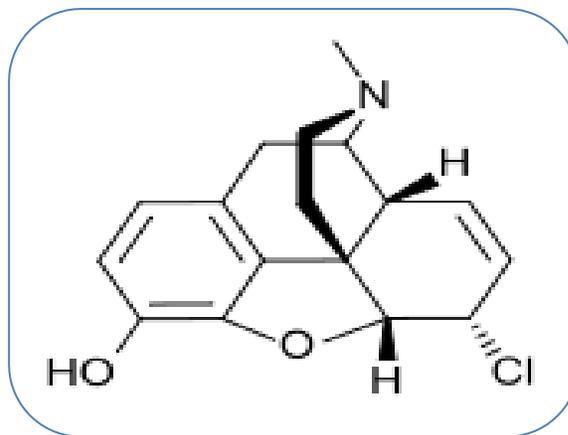


Figura 36. Estructura química de  $\alpha$ -chloromorphide.<sup>48</sup>

El resultado final de este proceso es el krokodil una sustancia altamente impura y contaminada con varios subproductos tóxicos y corrosivos.

Desafortunadamente en la actualidad no hay un examen químico cualitativo o cuantitativo que muestre con certeza los componentes químicos o contaminantes exactos de esta droga ya que el krokodil varia en su formulación dependiendo de los usuarios que la “cocinan”.

## 8.2 Daños relacionados al uso de krokodil

Debido a que esta mezcla se inyecta rutinariamente prácticamente sin ningún proceso de purificación, el "krokodil" ha ganado una terrible popularidad al ser responsable de la producción de gravísimos daños como:



Figura 37. Piel de apariencia escamosa debido al uso de krokodil.<sup>49</sup>

## Efectos en el organismo por uso de krokodil. <sup>8,42,43,44,49</sup>

Daños por metales pesados y otros elementos	
El uso a largo plazo de yodo ocasiona: hipertiroidismo, malestar estomacal, diarrea, debilidad, depresión, problemas en la piel	El zinc a altas cantidades produce: úlcera de estómago, irritación de la piel, vómitos, náuseas, anemia, daños en el páncreas y causar arterioesclerosis
El fósforo rojo al calentarse puede transformarse a fosforo blanco, y provoca una necrosis de los huesos de la mandíbula (debido a la deposición de fósforo en el hueso), además de daños cerebrales	Plomo causa perturbación al sistema nervioso, daño en los riñones, incremento de la presión sanguínea, alteración en la biosíntesis de hemoglobina, anemia
Daños en la piel	
Amputaciones de dedos, piernas, brazos	Coloración verdosa y descamación de la piel
Úlceras	Desprendimiento de la piel en zonas de tejido ulcerado
Daños en los vasos sanguíneos	
Hemorragias	Ulceración de las venas y estallamiento de las arterias
Trombosis	Flebitis causada por la acumulación del krokodil que no logra disolverse en la sangre
Gangrena	Tromboflebitis
Daños en cabeza y cuello	
Osteomielitis de la mandíbula	Úlceras en la frente y cráneo
Necrosis de orejas, nariz y labios	Xerostomía, pérdida de órganos dentales
Creación de depósitos de plomo en las encías que forman una línea de color gris claro azulado llamada "la línea del plomo" o "la línea de Burton"	El yodo provoca en la boca un sabor metálico, dolor dental, ardor en la boca y la garganta, aumento de la salivación, inflamación de la garganta
Otros	
Fallo múltiple de órganos	Neumonía
Septicemia	Meningitis
Fallo renal	Fallo hepático
VIH	Hepatitis C

### 8.3 Difusión geográfica y grado de utilización

En el primer trimestre del 2011, 65 millones de dosis de desomorfina se incautaron en Rusia se estima que en 2.5 millones de personas 100,000 tienen adicción a la desomorfina en Rusia y alrededor de 20,000 personas en Ucrania se inyectaron la droga en 2011, según en un estudio que se publicó en el *International Journal of Drug Policy*. Sin embargo, el número podría ser mayor que el reportado. Ya que casi todos los ex consumidores de heroína se cambiaron a krokodil.<sup>8, 42</sup>

A partir del 1 de junio del 2012 en Rusia entro en vigor la regulación de over-the-counter en la venta de medicamentos que contienen codeína, con esta regulación se busca el descenso en el consumo del krokodil, ya que la codeína es una parte esencial de esta droga.

En octubre del 2011 fueron reportados en Bochum Alemania los primeros cuatro casos de uso del krokodil en dependientes de heroína, se supone que estaban usando heroína pero esta estaba contaminada con krokodil. La revista no científica *Spiegel Online* informó que krokodil ya se ha ofrecido en el mercado negro en Frankfurt. Otros dos posibles caso se reportaron en noviembre del 2011 en Bremerhaven.<sup>8</sup>

Aunque hasta ahora no hay reportes oficiales de que se haya extendido a otros países de Europa o Asia.

En marzo de 2013 se encontraron rastros de utilización de la droga en Argentina.<sup>42</sup>

En octubre de 2013 personal médico en los estados de Arizona e Illinois, en los Estados Unidos, reportó cinco casos de pacientes que mostraron lesiones en piel y músculos compatibles con el uso de esta droga. A principios de este año, ocurrieron otros presuntos casos de krokodil en Utah y nuevamente en Arizona.<sup>51</sup>

En enero del 2014 se confirma el primer uso de esta droga en México, en el estado de Sonora.

A principios del 2014 en Ecuador en las ciudades de Guayaquil, Cuenca, Quito y Ambato, se han reportado una docena de casos por el uso de krokodil.<sup>52</sup>

## 8.4 Casos en México

Es poco probable que este tipo de droga se consuma en México debido a que los precios de la heroína no son tan altos como en Rusia mas aparte no se cuenta con una gran población de adictos que se suministren drogas de forma parental pero no hay que olvidar que lo mismo se pensaba de las metanfetaminas como el cristal que en su tiempo se creía era imposible que se consumiera en nuestro país y que a la larga no solo se está volviendo una pandemia en México sino que además México es el principal exportador de esta droga hacia Estados Unidos.<sup>53</sup>

El pronóstico de que la droga krokodil llegaría a la frontera norte de México en unos meses se cumplió, luego de que en los primeros días del mes de enero del presente año las autoridades de salud del estado de Sonora confirmaran el primer caso de adicción al krokodil. En la ciudad de Nogales, fronteriza con Arizona, Estados Unidos.

La dirección de Salud Mental de Nogales atendió a un hombre adulto que presentaba los síntomas de haber consumido la droga conocida como krokodil.

La titular de esa dependencia, Leticia Amparano Gámez, indicó que el paciente presentaba escoriaciones en la planta de los pies, producto de la inyección de la droga, aunque estaba en la etapa inicial del consumo de 'krokodil', el hombre es un antiguo adicto a otras sustancias químicas, como cristal, cocaína y heroína.<sup>54, 55,56</sup>

Actualmente, el individuo recibe una atención médica integral que incluye la rehabilitación y desintoxicación, junto con ayuda psicológica.

También a principios del 2014 en Puerto Vallarta Jalisco se presentó un nuevo caso de krokodil la afectada es una mujer de 17 años, residente de Houston, Texas. La joven llego de visita a Puerto Vallarta donde tiene familiares. Poco tiempo después, se internó en una clínica local por problemas gástricos y fue ahí donde los médicos le detectaron lesiones cutáneas severas. La paciente dijo a las autoridades que consumió la droga en Houston, de acuerdo con Enrico Sotelo, secretario técnico del Consejo Estatal Contra las Adicciones en Jalisco. El estado de salud actual de la

joven se desconoce porque ella ya no regresó a la clínica para seguir con el tratamiento.<sup>57</sup>

Actualmente el diputado Rodolfo Ondarza solicitó al Ejecutivo federal implementar acciones para regular la venta de fármacos que contienen codeína, base para producir la droga conocida como "Krokodril", que provoca daños acelerados al organismo y de cuya ingesta ya se detectaron casos en México.

El también presidente de la Comisión de Salud de la Asamblea Legislativa del Distrito Federal (ALDF), propuso por ello que las autoridades de Salud elaboren y publiquen una Norma Oficial Mexicana (NOM) de Emergencia "que regule la comercialización de productos farmacéuticos con codeína, y se incluya en el grupo de psicotrópicos". Por eso su llamado a elaborar una NOM Emergente que regule la venta de productos farmacéuticos con codeína, para que sólo se expenda con receta y bajo el concepto de producto psicotrópico, dado que a la fecha se puede adquirir libremente.

En opinión del asambleísta capitalino, serían acciones iniciales para que las autoridades federales emprendan "una estrategia de colaboración que permita actuar a tiempo, y no cuando el problema haya crecido de tal manera que sea incontrolable".<sup>58</sup>

## **8.5 Problemática en el tratamiento a farmacodependientes de krokodil**

No todos los adictos a krokodil eligen la rehabilitación aunque esté disponible, algunos adictos dicen que es imposible dejar de consumir; con la aparición del síndrome de abstinencia se presentan convulsiones, una temperatura de 40 grados y vómitos, además del dolor que puede durar hasta un mes, y es insoportable. Se necesitan tranquilizantes extremadamente fuertes para evitar que se desmayen del dolor. Quizás esta sea una de las razones por la cuales su consumo continua para evitar este proceso doloroso.

Para tratar una adicción tan severa como es la producida por el krokodil es necesario diversos servicios: desintoxicación, rehabilitación médica, orientación educativa y profesional, capacitación, consultas y psicoterapia

individual y de grupo, comunidades autónomas, residencias, servicios sociales para los pacientes y sus familias, asesoramiento y terapéutica familiar, servicios de observación prolongada, etc. Aunque es inevitable que esos servicios sean más o menos completos y de calidad profesional variable.<sup>59</sup>

La rehabilitación a estos pacientes debe ser dada por profesionales especializados que se involucre en conocer el medio en que se desenvuelve el enfermo así como los factores locales que pueden predisponer a una recaída, y mantener una relación de confianza entre el profesional, el consumidor y su familia.

Pero la forma más importante para combatir el abuso del krokodil es contar con programas de prevención.

Pero si embargo eso no siempre se lleva a cabo en Rusia y Ucrania que son los países con más incidencia de esta droga y que la adicción a krokodil se ha vuelto un problema de salud pública la atención medica no es lo que se espera.

En la ciudad de Odessa Ucrania se realizó un estudio, para observar la atención brindada por parte del sistema de salud hacia los adictos a krokodil y se obtuvo como resultado que el buscar ayuda es algo discriminatorio y degradante; ya que varios de los participantes refirieron sus experiencias en cuanto al trato médico, varios concluyeron en que se les negó la atención por motivos económicos, y por ser adictos. Estas violaciones han sido documentadas, pero no se ha hecho nada al respecto.<sup>60</sup>

Aunque en Rusia el panorama no es diferente la organización transformación de Rusia, organismo que funge como centro de rehabilitación para alcohólicos y drogadictos se ha ganado la reputación de una secta totalitaria en toda Rusia los adictos que se han unido a este centro son constantemente violentados, humillados y esclavizados (ya que trabajan para empresas de esta organización y los beneficios económicos son destinados a la sede de la organización en la región de Kemerovo) En el 2009 un adicto murió en uno de sus centros de rehabilitación. La actividad de la organización fue suspendida en noviembre de 2010, aunque varias de sus divisiones regionales continuaron trabajando como si nada hubiera pasado.<sup>61</sup>

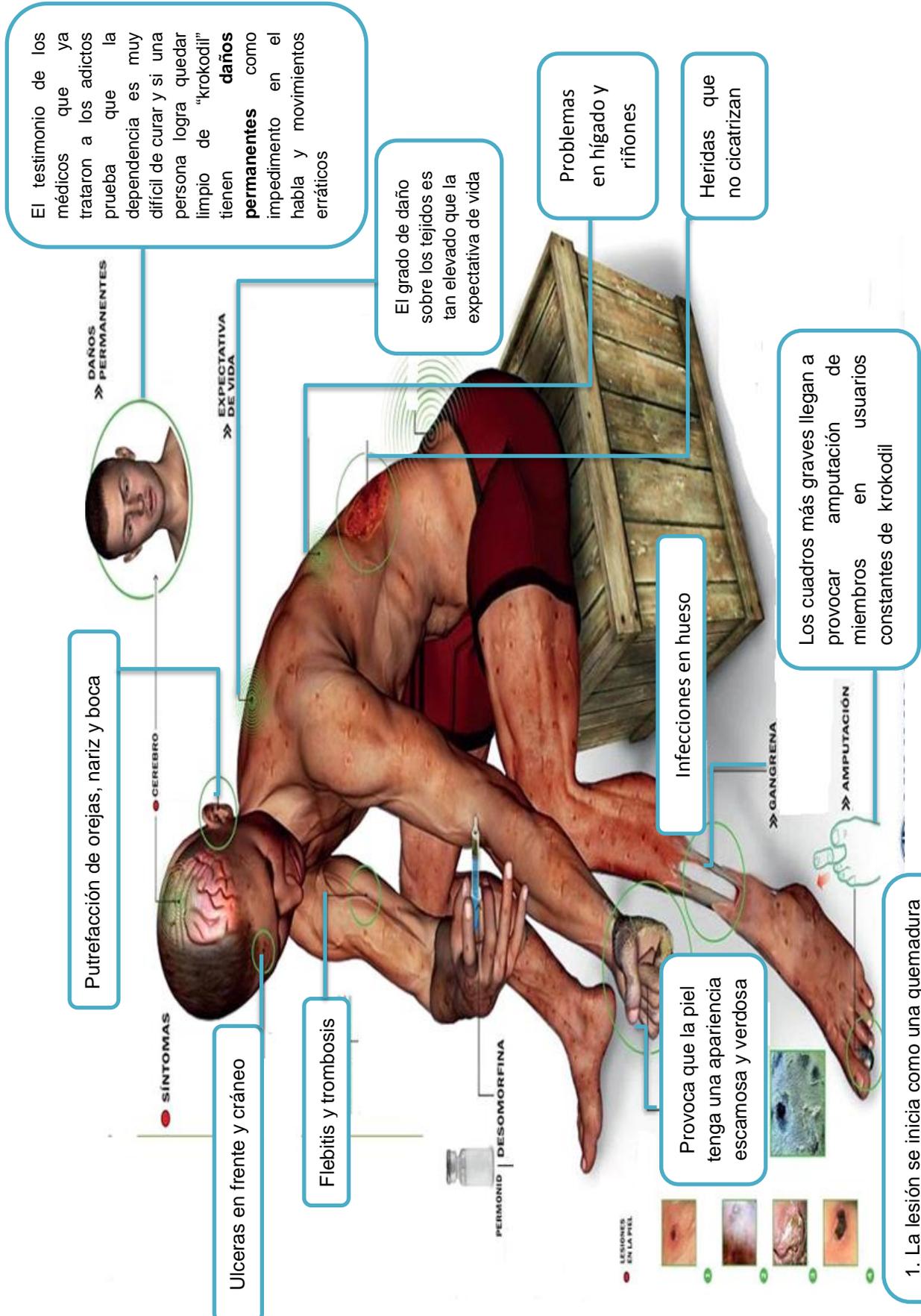


Figura 38. The Cannibal Drua | Estefan Cuanalo | Xinhua News Infoaraphic.<sup>50</sup>

En México la atención del reciente caso de krokodil se le brindó ayuda integral (la rehabilitación y desintoxicación, junto con ayuda psicológica). Aunque lo mejor es contar con una prevención para este tipo de adicciones.

En resumen la atención a los adictos a krokodil debe ser inmediata porque esta sustancia es mortal, la vida de un adicto a esta sustancia es mucho más corta, dos años como máximo pero muchas personas mueren después de inyectarse su primera dosis de krokodil.

## CONCLUSIONES

La adicción como bien lo menciona el autor chileno León Danilo “es una enfermedad física, primaria, progresiva, crónica, adictiva, recuperable en parte y mortal; una vez presente, puede ser enterrada, estará ahí latente, peligrosa como los residuos nucleares; amenazante, como una alergia mal curada, arrogante como un luchador profesional. La adicción tapa lo bueno, nuestros dones, nuestras motivaciones y talentos únicos, nuestra creatividad; así como lo perjudicial e indeseable de la enfermedad, es decir, ella mantiene encerrados nuestros tesoros porque su poder es sobrecogedor”.

Desafortunadamente las investigaciones científicas sobre el krokodil no han sido las suficientes, ya que se sabe que existe pero aún no se profundiza en su estudio. La mayoría de los reportes son hechos por periodistas y por algunos médicos que tienen conocimiento sobre esta problemática. Por lo tanto aún quedan algunas dudas sin resolver.

La población más prevalente para el uso del krokodil son los adultos de entre 30 y 40 años. Esto se debe a que varios de los consumidores de krokodil, han tenido experiencias previas de consumo con otras sustancias psicoactivas, o manifiestan problemas de diversa índole.

El uso del krokodil es extremadamente peligroso ya que sus efectos son devastadores para los usuarios de esta droga llevándolos hasta la muerte. Aunque muchos de los adictos saben las consecuencias del uso de krokodil lo siguen utilizando debido a lo altamente adictivo que es.

Otro punto relevante es la importancia de la implementación de regulaciones adecuadas, por parte de los gobiernos para la venta de ciertos medicamentos, que como la codeína, pueden ser precursores de nuevas drogas. No solo es la elaboración de dichas regulaciones sino la aplicación de estas; ya que como se mencionó en Rusia se elaboró una regulación para la venta de pastillas que contienen codeína; sin embargo esta aplicación a la ley no ha dado resultado ya que las pastillas se siguen vendiendo sin ningún problema y el número de adictos ha ido en aumento.

En México el diputado Rodolfo Ondarza solicitó al Ejecutivo federal implementar acciones para regular la venta de fármacos que contienen codeína, esto es que se expendan con receta médica y bajo el concepto de productos psicotrópicos. Esta acción de ser aceptada sería una medida de prevención ante un problema tan impactante como es el uso del krokodil.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Homero en la Odisea.  
[http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/130/html/sec\\_35.html](http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/130/html/sec_35.html). Consultado el día 03 de febrero del 2014 a las 22:30hrs.
2. Traducción del Nuevo Mundo de las Santas Escrituras. Editores Watchtower Bible and tract society of New York, Inc. Brooklyn, New York, U.S.A. publicada en 1987.
3. Duarte Freire Danilo, **Una Breve História do Ópio e dos Opióides**. Revista Brasileira de Anestesiología 2005; vol. 55 1: 135 – 146.
4. Láudano.  
<http://es.wikipedia.org/wiki/L%C3%A1udano>. Consultado el día 03 de febrero del 2014 a las 18:00hrs.
5. The Mysteries of Opium Revealed (1701)  
<https://archive.org/details/mysteriesopiumr00jonegoog>. Consultado el día 03 de febrero del 2014 a las 19:00hrs.
6. Tratado de Materia Medica del doctor Guillermo Collen.  
<http://fondosantiguos.com/obra/211/tratado-de-materia-medica>. Consultado el día 03 de febrero a las 20:30 hrs.
7. Acosta Arango Gabriel Jaime. **Manual de Alcaloides y compuestos nitrogenados**. Universidad de Antioquia. Medellín 2008.
8. Gahr Maximilian. **Desomorphine goes “crocodile”**. Journal of Addictive Diseases 2012; Vol. 31: 407–412.
9. Grund Jean-Paul, Alisher Latypov, Harris Magdalena. **Breaking worse: The emergence of krokodil and excessive injuries among people who inject drugs in Eurasia**. International Journal of Drug Policy 2013; 24 265– 274.
10. Thekkemuriyi Dany V, Santhosh Gheevarghese John, Unnikrishnan Pillai. **‘Krokodil’-A Designer Drug from Across the Atlantic, with Serious Consequences**. The American Journal of Medicine, 2013.
11. Tortora. Derrickson. **Principios de anatomía y fisiología**. 11ª edición. México. Editorial Médica panamericana; 2007.
12. Herrera Patricia, Barrientos Tomás, Fuentes Rogelio. Alva Mario. **Anatomía integral**. México. Editorial Trillas. 2008
13. Estructura de los canales en las uniones hendidas  
<http://www.ugr.es/~ramirezr/Templates/apuntes%203.pdf> . Consultado el día 12 de marzo a las 6:00hrs
14. Conceptos básicos sobre adicciones  
[http://www.conadic.salud.gob.mx/pdfs/nueva\\_vida/prevad\\_cap1.pdf](http://www.conadic.salud.gob.mx/pdfs/nueva_vida/prevad_cap1.pdf). Consultado el día 12 marzo a las 5:45hrs.
15. Bertram G. Katzung. **Farmacología basica y clinica**. 11ª edición. Editorial Mc Graw-Hill. 2010.
16. Becaña Iglesias Elisardo, Cortés Tomás Maite. **Manual de adicciones**. Valencia España. Editorial. Martin Impresores 2010.

17. Lutz Pierre Eric, Kieffer L. Brigitte. **The multiple facets of opioid receptor function: implications for addiction.** Current Opinion in Neurobiology. 2013, 23: 473-479.
18. Pereira Teresa. **Neurobiología de la adicción.** Revista de Psiquiatría Urug. 2008;73(1), 9-24
19. Organización Mundial de la Salud/ Organización Panamericana de la Salud. **Neurociencia del consumo y dependencia de sustancias psicoactivas.** E.E.U.U. Editorial. Signature Book Printing. 2005.
20. H.P.Rang, M.M.Dale, J.M.Ritter, P.K.Moore. **Farmacología.** 5ª edición. Editorial Elsevier, 2004.
21. Vía mesolímbica  
<http://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/2/26/Dopamine-serotonin-es.svg/740px-Dopamine-serotonin-es.svg.png>. Consultado el día 12 de marzo a las 7:24hrs.
22. Michelle A, Richard Finkel, Jose A., Karen W. **Farmacología.** 5ª Edición. Editorial Wolters Kluwer; 2012 p 169-180.
23. Villarejo Díaz Mario, Murillo Zaragoza José, Alvarado Hernández Hilario. **Farmacología de los agonistas y antagonistas de los receptores opioides.** Educación e Investigación Clínica. Mayo-Agosto; 2000,1(2):106-137.
24. Encefalinas y endorfinas  
<http://www.javeriana.edu.co/Facultades/Ciencias/neurobioquimica/libros/neurobioquimica/encefalinasendorfinas.htm> Consultado el día 11 de febrero a la 1:54hrs.
25. Trescot AM, Helm S, Hansen H, Benyamin R, Glaser SE, Adlaka R, et al. **Opioids in the management of chronic noncancer pain: an update of American Society of the Interventional Pain Physicians' (ASIPP) Guidelines.** Pain Physician 2008; 11(suppl2):S5-S62.
26. Fletcher D. **Pharmacologie des opioïdes.** EMC (Elsevier Masson SAS, Paris), Anesthésie-Réanimation;2011,1-A-10:36-37
27. Lorenzo P, Moreno A, Leza JC, Lizasoain I, Moro MA, eds **Velázquez "Farmacología Básica y Clínica"** 18ª edición. Editorial Médica Panamericana; 2008
28. Flores Jesús. **Farmacología humana.** 5ª edición. Editorial Elsevier Masson; 2008 p. 523-541.
29. Álvarez Yolanda, Farré Magi. **Farmacología de los opioides. Adicciones** 2005; 17, (supl.2) 21-40.
30. Robert B. Raffa, Rawis, S.M. Beyzarov, E.P, eds. **Netter "Farmacología ilustrada"** Editorial Elsevier Masson; 2008 p. 89
31. Sustancia P.  
<http://www.javeriana.edu.co/Facultades/Ciencias/neurobioquimica/libros/neurobioquimica/sustanciaP.htm>. Consultado el día 11 de febrero a las 4:05 hrs.

32. Morfina. [http://karin.fq.uh.cu/~cnv1/qf/uclv/quim\\_y\\_adic/Drogas/opiodes/LA%20MORFINA.htm](http://karin.fq.uh.cu/~cnv1/qf/uclv/quim_y_adic/Drogas/opiodes/LA%20MORFINA.htm) Consultado el día 10 de febrero del 2014 a las 23:48hrs.
33. Morphine. <http://www.emsb.qc.ca/laurenhill/science/morphine.html>. Consultado el día 10 de febrero del 2014 a las 23:15hrs
34. Estructura química de la morfina [http://es.wikipedia.org/wiki/Morfina#Mol.C3.A9cula\\_de\\_la\\_morfina](http://es.wikipedia.org/wiki/Morfina#Mol.C3.A9cula_de_la_morfina) Consultado el día 11 de febrero del 2014 a las 24:21hrs.
35. ANALFIN-S.I. ® <http://www.medicamentosplm.com/> Consultado el día 11 de febrero a las 4:30 hrs.
36. Graten Li ® <http://www.medicamentosplm.com/> Consultado el día 11 de febrero a las 4:27 hrs.
37. Goodman & Gilman. **Manual de farmacología y terapéutica**. 11<sup>a</sup> edición. Editorial Mc Graw- Hill; 2009 p349-371.
38. Rodríguez Carranza Rodolfo. **Vademécum Académico de medicamentos**. 6<sup>a</sup> edición. México. Editorial Mc Graw-Hill. 2013.
39. Estructura química de la codeína. <http://www.psicofarmacos.info/images/drogas/formula/alcaloides-opio.gif>. Consultado el 26 de febrero del 2014 a las 2:26 hrs.
40. Codeína <http://mx.prvademecum.com/droga.php?droga=1049>. Consultado el día 26 de febrero del 2014 a las 3:04hrs
41. Desomorphine [http://www.deadiversion.usdoj.gov/drug\\_chem\\_info/desomorphine.pdf](http://www.deadiversion.usdoj.gov/drug_chem_info/desomorphine.pdf). Consultado el día 26 de febrero del 2014 a las 3:51hrs.
42. Estructura química de desomorfina. <http://es.wikipedia.org/wiki/Desomorfina> Consultado el día 26 de febrero del 2014 a las 20:09hrs.
43. Desomorphine Reference. <http://en.ria.ru/russia/20100603/159292501.html> consultado el día 7 de febrero a las 24:00hrs.
44. Krokodil: The drug that eats junkies <http://www.independent.co.uk/news/world/europe/krokodil-the-drug-that-eats-junkies-2300787.html>. Consultado el día 26 de febrero a las 23:00hrs
45. Una radiografía del Krokodil: origen, antecedentes, precio, efectos y estadísticas alrededor de esta sustancia [http://www.drogasmexico.org/index.php?nota=11949&tipo=5&nombre=#Krokodil-Desomorfina&id\\_ext=206](http://www.drogasmexico.org/index.php?nota=11949&tipo=5&nombre=#Krokodil-Desomorfina&id_ext=206). Consultado el día 30 de enero del 2014 a las 24:05hrs.
46. The World's Deadliest Drug: Inside a Krokodil Cookhouse <http://lightbox.time.com/2013/12/05/the-worlds-deadliest-drug-inside-a-krokodil-cookhouse/#3>. Consultado el día 5 de marzo a las 23:58hrs.

47. Krokodil, the Russian home-made drug <http://www.emanuelesatolli.com/stories.php?project=17> .Consultado el día 5 de marzo a las 24hrs.
48. Chloromorphide <http://en.wikipedia.org/wiki/Chloromorphide>. Consultado el día 4 de marzo a las 24:47hrs.
49. Flesh-Rotting Drug, Krokodil, Has Made Its Way to the US <http://www.alltreatment.com/blog/2013/krokodil-drug-in-the-us/>. Consultado el día 5 de marzo a las 22:30hrs.
50. The Cannibal Drug | Estefan Cuanalo | Xinhua News Infographic - <http://visualoop.com/15616/this-is-visual-journalism-42>. Consultado el día 26 de febrero a las 20:30.
51. Flesh eating drug makes it way to the Midwest – The Gazette: Eastern Iowa Breaking News and Headlines <http://desomorphine.com/tag/switzerland/> Consultado el día 6 de marzo a las 2:56hrs.
52. Krokodil, la droga que mata en tres años <http://www.eldiario.ec/noticias-manabi-ecuador/306356-krokodil-la-droga-que-mata-en-tres-anos/> Consultado el día 6 de marzo a las 3:00hrs.
53. Krokodil desomorfinas casera. <http://www.clinicaderehabilitacionvallarta.com/2011/12/krokodil-desomorfinas-casera.html> Consultado el día 27 de febrero a las 1:08hrs.
54. Sospechan de caso por droga *krokodil* en Sonora <http://www.eluniversal.com.mx/estados/2014/sospechan-de-caso-por-droga-cocodrilo-en-sonora-977591.html> Consultado el día 6 de marzo a las 3:10hrs.
55. Confirman primer caso de adicción de krokodil en México <http://diariocorreo.pe/ultimas/noticias/8496327/confirman-primer-caso-de-adiccion-de-krokodil> Consultado el día 6 de marzo a las 3:20hrs.
56. Confirman primer caso de adicción al 'krokodil' en Sonora <http://www.proceso.com.mx/?p=361763> Consultado el día 6 de marzo a las 3:35hrs.
57. Víctima de krokodil en Puerto Vallarta no es mexicana <http://www.vertigopolitico.com/articulo/27458/Victima-de-krokodil-en-Puerto-Vallarta-no-es-mexicana#sthash.qvRXNXwu.dpuf> Consultado el día 27 de febrero a las 2:00hrs.
58. Diputados solicitan implementar acciones para regular la venta de fármacos que contienen codeína, base para producir la droga conocida como Krokodril [http://www.drogasmexico.org/index.php?nota=11986&tipo=5&nombre=#Krokodil-Desomorfinas&id\\_ext=206](http://www.drogasmexico.org/index.php?nota=11986&tipo=5&nombre=#Krokodil-Desomorfinas&id_ext=206) Consultado el día 27 de enero del 2014 a las 24:00hrs.
59. La juventud y las drogas. Informe de un grupo de estudio de la OMS. [http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO\\_TRS\\_516\\_spa.pdf](http://whqlibdoc.who.int/trs/WHO_TRS_516_spa.pdf). Consultado el día 11 de marzo a las 3:35hrs.

60. Booth Robert E. ***“krokodil” and other home-produced drugs for injection: A perspective from Ukraine.*** International Journal of Drug Policy 2013;24: 275– 280.
61. Desomorphine, drug for the poor, kills all of its victims <http://english.pravda.ru/hotspots/crimes/23-06-2011/118296-desomorphine-0/#> Consultado el día 6 de febrero a las 23:12hrs.