

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Carrera de Medicina

Trabajo Final

"Variación anual en las consultas por dependencia a Opioides durante el periodo 2012-2022 en un consultorio de Toxicología de Rosario"

Alumna: Pikula, Paula Ivana

Tutor: Dra. Martínez, Silvia Susana

-Rosario 2023-

INDICE

RESUMEN **3**
INTRODUCCION **4**
MARCO TEORICO **6**
Historia 6
Fisiopatología del dolor 7
Farmacocinética 8
Farmacodinamia 9
Efectos farmacológicos 11
Usos terapéuticos de los analgésicos opioides 14
Toxicidad 15
Contraindicaciones 16
Escala de analgésicos de la organización Mundial de la salud 16
Desensibilización, tolerancia, dependencia, adicción y abstinencia 17
Tratamiento 18
La crisis de los opioides en Estados Unidos 19
Situación actual en Argentina 21
Situación actual en Santa Fe 23
OBJETIVOS **25**
Objetivo 25
Objetivos específicos 25
MATERIAL Y METODO **26**
Diseño 26
Ámbito 26
Muestreo y tamaño muestral 26
Instrumentos 27
Definiciones 27
Variables: 27
Análisis de datos 28
Consideraciones éticas 28
RESULTADOS **29**
DISCUSION **36**
Limitaciones: 38
Conclusiones: 38

REFERENCIAS **40**
ANEXO 1 ..... **48**
ANEXO 2 ..... **49**
ANEXO 3 ..... **50**

RESUMEN

Introducción: el consumo de analgésicos opioides produce dependencia, adicción y en ocasiones la muerte de los pacientes. Dichas situaciones han crecido de forma exponencial en el mundo. En nuestro país dicha problemática no posee gran relevancia pero en los estudios realizados podemos observar cómo presenta una tendencia en aumento al igual que el resto del mundo.

Objetivo: Identificar la variación anual en las consultas por adicción a opioides en los pacientes mayores de 18 años en el centro de Toxicología de Rosario "TAS: Toxicología, Asesoramiento y Servicios" en el periodo 2012-2022.

Material y métodos: se llevó a cabo un estudio cuantitativo, de tipo descriptivo, observacional de corte transversal. La recolección de datos fue retrospectiva en base a historias clínicas de pacientes del centro de Toxicología.

Resultados: se analizaron historias clínicas de 185 pacientes que consumen opioides, de los cuales el 77,3% fueron Masculinos y 22,7% Femeninos. El rango etario que prevalece es de 30 a 39 años. El 82% no consumio el opioide bajo prescripción inicial. La Morfina es el opioide más consumido. El 40% consumio el opioide asociado a otra droga, y la droga prevalente en un 58,1% fue la marihuana.

Conclusiones: los resultados dan cuenta de un aumento del 350% en relación al número de consultas en el plazo de los 10 años, mostrando una tendencia en aumento, escalonada y persistente en la atención por dependencia a analgésicos opioides. A su vez la mayoría de los pacientes no consumieron el fármaco bajo prescripción médica demostrando que existe un mercado ilegal el cual requiere estricto control para evitar llegar a un consumo masivo como ocurre en el resto del mundo.

Palabras clave: opioides, dependencia, adicción, drogas.

INTRODUCCION

Los analgésicos opioides, derivan de la planta de Amapola y sirven para controlar el dolor, pero a su vez generan bienestar y placer, siendo esta gratificación la responsable del elevado riesgo de provocar dependencia física y psicológica.

El sistema nervioso central (SNC) produce endorfinas, las cuales son sustancias endógenas que logran reducir e incluso hacer desaparecer el dolor y de esta misma forma actúan los opioides. Cuando se le administra morfina a un paciente, se produce una potenciación del efecto de las endorfinas y así se mitiga la sensación de dolor. Dichos mecanismos no solo producen su alivio, sino que también inducen al placer, ya que además activan el sistema de motivación y recompensa. Por esta causa el sujeto se expone al riesgo de la búsqueda compulsiva de la gratificación que dichos fármacos le generan, incluso sin una necesidad real de emplearlos.

La función de los opioides se realiza a través de la unión específica con los receptores MOR *(mu opioid receptor*), DOR *(delta opioid receptor)* y KOR *(kappa opioide receptor)* del cerebro. Al producirse dicha unión se ejerce un efecto analgésico y también un efecto promotor de la adicción principalmente a través del receptor MOR, aunque también los receptores KOR tienen una función muy importante en su desarrollo (Herrera Solís et al., 2023).

Los resultados de las investigaciones actuales permiten comprender la adicción a opioides como una enfermedad cerebral de origen multifactorial. Se ha demostrado que un historial de abuso o dependencia de drogas, la presencia de una enfermedad psiquiátrica, un entorno social inadecuado y prescripciones en dosis elevadas, aumentan el riesgo de desarrollar dependencia. Por otro lado, la prescripción indiscriminada de estas drogas en distintos países poseen un impacto grave en la población general, lo que lleva a un aumento de la adicción, la mortalidad por sobredosis y el tráfico de drogas en todo el mundo.

Antes de recetar un opioide debemos evaluar si los beneficios del tratamiento son mayores que el riesgo de desarrollar tolerancia, dependencia y adicción. El desarrollo de la adicción a opioides trae consecuencias sobre la salud mental, empeora el control del dolor y deteriora la calidad de vida del paciente (Acuña, 2019).

En junio de 2021, la Oficina de Naciones Unidas contra la Droga y el Delito (UNODC) publicó que, durante el último año y a nivel global, alrededor de 275 millones de personas (5,5% de la población mundial) habían consumido alguna droga ilegal, cifra que en 2006 era del 4,6%. Según las proyecciones del organismo, para 2030 se prevé un alza del 11% en la cantidad de usuarios en el planeta. Al mismo tiempo que aumentó el consumo de sustancias a nivel global, los derivados sintéticos del opio, tales como el fentanilo y sus variantes, fueron cobrando una gran relevancia (Parajon et al., 2023).

En Estados Unidos (EE. UU) el número de muertes causadas por sobredosis de opioides prescritos entre 1999 y 2017 fue de 218.000. El Instituto Nacional sobre el Abuso de Drogas (NIDA) estima que entre el 21% y el 29 % de los pacientes a los que se les recetan opioides los utilizan de forma incorrecta, y que otro 8 % a 12 % desarrolla problemas de adicción (Alonso Santos, 2021).

En Argentina, según un estudio realizado a nivel nacional por la Secretaría de Políticas Integrales sobre Drogas de la Nación Argentina (SEDRONAR) en el año 2017 sobre consumo de sustancias psicoactivas en edades comprendidas entre 12 y 65 años, se obtuvo que el número de personas que consumieron alguna vez en su vida drogas ilegales fue de 3,5 millones, lo que equivale a un 18,3% de la población. Dentro de las sustancias más consumidas podemos encontrar en primer lugar al alcohol (81%), seguido por el tabaco (51,3%), la marihuana (17,4%), los analgésicos opiáceos sin prescripción médica (6,2%), la cocaína (5,3%) y los tranquilizantes y estimulantes (3,4%). De dichas drogas cuatro son de comercialización legal, incluidos los analgésicos opiáceos comercializados por la industria farmacéutica (Parajon et al., 2023).

Dicho estudio realizado en 2017 a nivel nacional arrojó datos de la provincia de Santa Fe donde se visualizó que la droga más consumida era la marihuana (17,4%), en segundo lugar, los analgésicos opiáceos sin prescripción médica (7,2%), en tercer lugar, la cocaína (6,4%) y por último los tranquilizantes sin prescripción médica (3,9%).

Dichas cifras dan cuenta de que la fuerte crisis que sufre EE. UU se ve reflejada en Argentina donde los opioides se colocan como la 3er droga más consumida y en la provincia de Santa Fe ocupan el 2do lugar. En relación a lo antedicho surge el siguiente interrogante: ¿Cuál fue la variación anual en las consultas por dependencia a opioides durante el periodo 2012-2022 en el consultorio de Toxicología de Rosario "TAS Toxicología, Asesoramiento y Servicios" en pacientes mayores de 18 años?

MARCO TEORICO

La ausencia de enfermedad no es la única condición de salud, sino también la presencia de bienestar. Por ello, la búsqueda del placer y evitar el dolor o el sufrimiento, es una tarea que el ser humano ha intentado superar (Herrera Solís et al., 2023).

Los opioides son fármacos que tienen efectos analgésicos y sedantes, y se utilizan por lo general para el tratamiento del dolor moderado a severo (Organización Mundial de la Salud, 2020).

El termino Opiáceo hace referencia a los opioides naturales derivados de los alcaloides de la adormidera (*Papaver somniferum*) como la heroína, morfina y codeína a diferencia del término opioide que se refiere a todos los opioides naturales, semisintéticos y sintéticos (Katzung et al., 2022).

Existen tres grupos de opioides, los naturales como morfina, codeína, tebaína y papaverina, los semisintéticos como la heroína, naloxona, dihidrocodona, y oximorfona entre otros, y los sintéticos como fentanilo, loperamida, metadona, etc. (Osorio, 2009).

A pesar de ser un pilar muy importante para el tratamiento del dolor agudo, en los últimos años se ha cuestionado la eficacia y la seguridad de su utilización a largo plazo para tratar el dolor crónico, ya que han aumentado los casos de adicción y muerte por indebido uso. (Yaksh & Wallace, 2018).

Historia

El término opioides deriva de *opos* que es la palabra griega para "jugo" refiriéndose al látex que exuda la planta al cortarla. Los opioides naturales surgen del jugo, el denominado Opio, de una planta llamada adormidera o amapola, donde se obtienen alcaloides naturales vegetales (Yaksh & Wallace, 2018).

La primera referencia de los opioides surge en el siglo III a.C por Teofrasto, un filósofo y botánico griego, que hizo mención de las virtudes de estos. Los médicos árabes eran partidarios de su uso y los mercaderes lo introdujeron en Oriente, donde se utilizó contra la disentería. Paracelso popularizó el empleo del opio en Europa, que había caído en desuso por su toxicidad.

En China, se popularizó la costumbre de los árabes del consumo recreativo del opio, volviéndose tan popular que las grandes importaciones de adormidera terminaron desequilibrando sus finanzas. En 1729, se prohibió la importación del opio, pero se introdujo clandestinamente. En 1796, se decretó la pena capital a contrabandistas y dueños de fumaderos, pero a pesar de ello prosiguió el contrabando de opio. Comprobando que era imposible impedir su ilegal entrada, el emperador optó por negociar con los británicos y pactar que la cuantía de las importaciones de opio seria compensada con los ingresos de la exportación de té. El opio de contrabando era cambiado en el litoral chino por lingotes de oro, plata y obras de arte antiguas, que estaban de moda en Europa. Esta prohibición ocasionó graves eventos de corrupción entre la burocracia civil y militar. Para remediar la situación, en nombre del emperador se le envió una carta dirigida a la reina Victoria, con argumentos morales sobre las consecuencias del consumo en la población. Ante esto el Reino Unido, consideró inoportuno abandonar una fuente de ingresos tan importante como el monopolio del opio declarándole la guerra a China expresando que era un intolerable atentado contra la libertad de comercio. El emperador chino, vencido, suscribió en 1843 el Tratado de Nankín donde se acordaba la apertura al libre comercio de cinco puertos, una indemnización de 21 millones de dólares y la cesión a Inglaterra de Hong-Kong y Amoy. Veinte años después, el tráfico inglés de opio a China supera las 2.000 toneladas y se produce un nuevo incidente debido a que la autoridad China se niega a pagar sus deudas a los ingleses. Francia formó una coalición con Inglaterra para atacar el territorio chino. Tras una breve guerra, se firma el Tratado de Tietsing en 1857. Los ganadores imponen libertad completa para las misiones cristianas y la legalización de las importaciones de opio a cambio de un impuesto del 5%. A estos sucesos se lo denominaron “Las guerras del Opio” (Esteva de Sagrera, 2005).

Fisiopatología del dolor

Para comprender el mecanismo de acción de los opioides debemos conocer cómo se origina y transmite el dolor. Al mismo lo podemos clasificar en agudo o crónico, nociceptivo o neuropático, y según la velocidad de conducción en rápido o lento. Los estímulos causantes del dolor son detectados por receptores llamados nociceptores, los cuales son identificados como fibras C y fibras Aδ. El proceso neural del dolor comprende: La transducción, relacionada con el proceso por el cual el estímulo

nociceptivo es convertido en señal eléctrica en los nociceptores, la transmisión que es el proceso por el cual los estímulos nociceptivos son referidos al asta dorsal de la médula espinal, donde se liberan los neurotransmisores del dolor: Glutamato, sustancia P y péptido relacionado al gen de la calcitonina. Seguidamente el estímulo cruza al lado contralateral de la medula espinal y viaja por el haz espinotalámico hasta el tálamo y luego a la corteza cerebral. Por último, la modulación que es el proceso por el cual la señal nociceptiva en el asta dorsal de la medula puede ser inhibida y modificada para los centros superiores del dolor. Los opioides endógenos y exógenos dan lugar a un bloqueo indirecto de los canales de calcio y apertura de los canales de potasio, con hiperpolarización celular e inhibición de la liberación de mediadores del dolor (Zegarra Piérola, 2007).

Farmacocinética

La farmacocinética se encuentra compuesta por los procesos de absorción, distribución, metabolismo o biotransformación y excreción de un fármaco a través del cuerpo (Rodríguez Palomares & Obrador Vera 2013).

En el caso de los opioides:

Absorción: en general se absorben correctamente por vía oral, aunque algunos presentan un primer paso hepático que sustrae de la circulación sistémica una porción variable, influyendo en su ulterior biodisponibilidad. Las vías subcutánea e intramuscular van a depender de la circulación local. Por vía transmucosa y transdérmica sólo son posibles en los opiáceos con elevada liposolubilidad, elevada potencia y bajo peso molecular como el fentanilo. La vía intravenosa es la que ofrece una mayor biodisponibilidad y es la más adecuada para el tratamiento con opioides del dolor agudo (Valdivielso Serna, 1988).

Distribución: los opioides en su totalidad, se unen a proteínas plasmáticas con afinidad variable, pero abandonan con rapidez el compartimiento sanguíneo y se localizan en las concentraciones más altas en tejidos muy perfundidos como el cerebro, pulmones, hígado, riñones y bazo. El acceso a los receptores de opioides tiene lugar durante la distribución inicial y depende de la cantidad de fármaco disponible para atravesar la barrera hematoencefálica (BHE) y de su capacidad para atravesarla, lo que depende, en gran parte, de sus propiedades fisicoquímicas. La mayoría de los opioides son altamente

liposolubles y por eso poseen gran distribución por el SNC produciendo efectos de acción central marcados (Schumacher et al., 2021; Osorio, 2009).

Metabolismo: la biotransformación se da por el metabolismo hepático oxidativo del CYP450 que es la ruta principal de degradación de los opioides dejando solo pequeñas cantidades del compuesto original inalterado para la excreción.

Eliminación: se excretan principalmente por vía renal. También se pueden encontrar pequeñas cantidades de medicamento sin modificar en la orina. Además, los conjugados glucurónicos se encuentran en la bilis, pero la circulación enterohepática es escasa. En los pacientes con insuficiencia renal, los efectos de los metabolitos polares activos deben considerarse antes de la administración de opioides potentes, en especial cuando se administran en dosis altas, debido al riesgo de sedación y depresión respiratoria (Schumacher et al., 2021).

Farmacodinamia

La farmacodinamia es el estudio de los efectos bioquímicos, celulares y fisiológicos de los fármacos y sus mecanismos de acción.

Una molécula biológica que se encuentra dentro del cerebro, que actúa a través de un receptor opioide, es un opioide endógeno. Se han definido varias familias distintas de péptidos opioides endógenos, las principales son: *las encefalinas, las endorfinas y las dinorfinas.*

El cuerpo humano posee tres clases de receptores de opioides, ellos son: MOR, DOR y KOR. Se encuentran distribuidos en la periferia, el neuroeje del soma y en los terminales de las células neuronales, pero principalmente en las áreas y trayectos asociados con la percepción del dolor. También se encuentran receptores en algunos nervios sensitivos, en los macrófagos, astrocitos y en algunas células del tubo digestivo (Yaksh & Wallace, 2018).

Dichos receptores poseen distintas funciones, los receptores MOR se subdividen en dos grupos y se localizan en la corteza cerebral, tálamo y zona periacueductal; los receptores MU-1 son los responsables de la analgesia supraespinal y la euforia; y los MU-2 de la depresión respiratoria y de los efectos gastrointestinales y la dependencia física. Los

receptores DOR se localizan en la corteza frontal, sistema límbico y tubérculo olfatorio y su estimulación produce analgesia espinal, supraespinal y sedación; y los receptores KOR, que se encuentran localizados en la médula espinal producen analgesia espinal, sedación, disforia y efectos psicomiméticos (Osorio, 2009).

Tales receptores poseen ligandos que definen sus funciones, pudiendo ser agonistas y antagonistas en el receptor particular (Yaksh & Wallace, 2018).

Mecanismo de acción: los fármacos opioides se unen a receptores específicos de opioides que participan en la transmisión y modulación del dolor (Schumacher et al., 2021).

Los receptores pertenecen a la familia de receptores acoplados a proteína G; de esta manera, inhiben la adenilciclasa y canales de calcio dependientes de voltaje y estimulan canales de potasio y la fosfodiesterasa C. Al disminuir el AMPc intracelular, los opioides modulan la liberación de neurotransmisores como la sustancia P, GABA, dopamina, acetilcolina y norepinefrina y ejercen una variedad de efectos dependiendo del tipo de receptor estimulado (Nava-Mesa et al., 2015).

Tipos de receptores:

- Agonistas plenos: fármacos que activan algunos o todos los subtipos de receptores de opioides y no bloquea ninguno. Se han desarrollado agonistas altamente selectivos para los tres sitios de unión, pero los agonistas clínicamente útiles están dirigidos principalmente al receptor MOR. Los cuales están directamente relacionados con los fenómenos de dependencia y abstinencia. Por ejemplo: la Morfina, el Fentanilo, la Meperidina, etc.

- Agonistas parciales: fármacos que se unen específicamente, pero tienen actividad intrínseca limitada con una respuesta submáxima a dosis plena. Como, por ejemplo: la Buprenorfina (Katzung et al., 2022; Yaksh & Wallace, 2018).

- Antagonista: fármacos que bloquean algunos o todos los subtipos de receptores de opioides. Como por ejemplos la Naloxona o Naltrexona (Katzung et al., 2022).

- Agonista-Antagonista: fármacos que activan algunos subtipos de receptores de opioides y bloquea otros subtipos. Como por ejemplo Nalbufina (agonista KOR y

DOR y antagonista MOR), Butorfanol (agonista KOR y DOR y antagonista MOR) (Katzung et al., 2022; Yaksh & Wallace, 2018).

Efectos farmacológicos

- **Efectos a nivel del sistema nervioso central:**

A- Analgesia: el tratamiento del dolor de carácter constante y de intensidad moderada a intensa es la principal indicación. Las formulaciones parenteral y oral se utilizan con mayor frecuencia, pero en situaciones agudas, los agonistas fuertes se administran por vía parenteral. Es posible lograr una analgesia prolongada, con cierta reducción de los efectos adversos por medio de la administración epidural de algunos fármacos agonistas fuertes como el fentanilo y la morfina. Para el dolor de menor intensidad y en situaciones crónicas, los agonistas moderados se administran por vía oral, en ocasiones en combinación con paracetamol o un antiinflamatorio no esteroideo (AINE) (Katzung et al., 2022).

B- Sedación: los opioides pueden producir somnolencia y deterioro cognitivo pero menor grado de amnesia. Estos efectos se producen a dosis más bajas que las requeridas para una analgesia máxima (Katzung et al., 2022; Yaksh & Wallace, 2018).

C- Euforia: algunos pacientes experimentan efectos eufóricos con mayor frecuencia con los opioides agonistas del receptor KOR en dosis mayores. Por lo general, los pacientes que reciben morfina intravenosa experimentan una agradable sensación con disminución de la ansiedad y la angustia. Sin embargo, también puede ocurrir disforia, un estado desagradable caracterizado por inquietud y malestar general.

D- Efectos respiratorios: fármacos antitusivos orales útiles como codeína y dextrometorfano presentan grandes beneficios para la supresión de la tos. Pero hay que tener en cuenta que la principal causa de muerte secundaria a la terapia con opioides es la depresión respiratoria, aunque esto raramente ocurre en dosis analgésicas normales y sin demás variables que contribuyan. Las acciones de los

opioides en la médula inhiben el centro respiratorio, esta inhibición se produce por la falta de detección de dióxido de carbono (PCO2) en el organismo. El aumento de la PCO2 causa dilatación vascular cerebral, llevando a un aumento del flujo sanguíneo y también de la presión intracraneal por eso es muy importante tener en cuenta que los analgésicos opioides están relativamente contraindicados en pacientes con traumatismo craneoencefálico. La depresión suele ser menos marcada con los agonistas selectivos del receptor KOR (Katzung et al., 2022; Yaksh & Wallace, 2018).

E- Efectos a nivel de las pupilas: los agonistas MOR inducen constricción pupilar, es decir, la miosis en estado de vigilia y bloquean la dilatación pupilar refleja durante la anestesia. A altas dosis de agonistas, la miosis es notable, y las pupilas puntiformes son patognomónicas (Yaksh & Wallace, 2018).

F- Rigidez troncal: diversos opioides pueden intensificar el tono en los músculos grandes del tronco, reduciendo el desempeño torácico y, por tanto, interfiere con la ventilación.

G- Temperatura: la regulación homeostática de la temperatura corporal está controlada en parte por la acción de péptidos opioides endógenos en el cerebro. La administración de agonistas del receptor opioide MOR produce hipertermia, mientras que la administración de agonistas KOR provoca hipotermia.

H- Fisiología del sueño: los opioides logran disminuir el porcentaje de las etapas 3 y 4 del sueño, lo cual pueden causar fatiga y otros trastornos del sueño, como anomalías de la respiración y apnea central del sueño (Schumacher et al., 2021).

I- Anestesia: los opioides son utilizados como medicamentos preoperatorios y adyuvantes intraoperatorios en protocolos de anestesia equilibrada. Los opioides intravenosos en dosis altas (por ej.: morfina, fentanilo) suelen ser el componente principal de la anestesia para la cirugía cardiaca (Katzung et al., 2022).

J- Hiperalgesia: existe un aumento paradójico en los estados de dolor en respuesta a exposición aguda y crónica a opioides, pudiéndose reflejar en aumentos inexplicables del dolor, niveles de dolor aumentados al incrementar las dosis de

opioides o una sensibilidad difusa no asociada con el dolor original (Yaksh & Wallace, 2018).

- **Efectos a nivel periférico:**

K- Efectos cardiovasculares: la mayoría de los opioides no generan efectos directos notables sobre el corazón, además de la bradicardia no causa efectos importantes sobre el ritmo cardiaco. La meperidina es una excepción a esta generalización porque su acción antimuscarínica puede provocar taquicardia. Los analgésicos opioides afectan mínimamente la circulación cerebral, excepto cuando la PCO2 aumenta como consecuencia de la depresión respiratoria (Schumacher et al., 2021).

L- Efectos gastrointestinales: los receptores opioides están densamente distribuidos en las neuronas entéricas entre los plexos mientérico y submucoso y en una variedad de células secretoras. En el colon, las ondas peristálticas de propulsión disminuyen y el tono aumenta, retrasado el paso de la materia fecal y permitiendo mayor absorción de agua, lo que causa el estreñimiento. Siendo este el principal efecto gastrointestinal de los opioides. Este efecto no disminuye con el uso continuado. Es decir, la tolerancia no se desarrolla para el estreñimiento por opioides. Esto genera una utilidad para el tratamiento de la diarrea, como por ejemplo con los opioides difenoxilato y loperamida (Katzung et al., 2022; Schumacher et al., 2021; Yaksh & Wallace, 2018).

M- Efectos en el musculo liso: los opioides, con excepción de la meperidina, generan la contracción del músculo liso del árbol biliar, lo que puede originar un cólico o espasmo biliar, pudiendo también provocan aumento del tono del esfínter ureteral y de la vejiga, pero reducción del tono uterino, lo que se refleja en la prolongación del trabajo de parto (Katzung et al., 2022).

N- Efectos renales: la función renal se deprime con los opioides. Se cree que en los humanos esto se debe principalmente a la disminución del flujo plasmático renal. Además, los opioides MOR tienen un efecto antidiurético en los humanos. Los

mecanismos pueden involucrar tanto el SNC como los sitios periféricos. Los opioides también mejoran la reabsorción de sodio tubular renal.

O- Efectos endocrinos: los opioides estimulan la liberación de la hormona antidiurética (ADH), prolactina y somatotropina, pero inhiben la liberación de la hormona luteinizante. Los pacientes que reciben tratamiento opioide prolongado pueden tener valores bajos de testosterona, provocando disminución de la libido, la energía y el estado de ánimo. Las mujeres quizá experimenten dismenorrea o amenorrea (Schumacher et al., 2021).

Usos terapéuticos de los analgésicos opioides

El principal uso es la **analgesia**, donde los agonistas opioides se unen a receptores específicos del cerebro y la médula espinal que participan en la transmisión y la modulación del dolor.

En la mayoría de los casos, los opioides se administran de manera sistémica y, por lo tanto, actúan simultáneamente en múltiples sitios. Éstos incluyen no sólo las vías ascendentes de transmisión del dolor, comenzando con terminales sensoriales periféricas especializadas que transducen estímulos dolorosos, sino también vías descendentes. En estos sitios, los opioides inhiben de manera directa las neuronas; esta acción da como resultado la activación de neuronas inhibidoras descendentes que envían axones a la médula espinal e inhiben las neuronas que transmisión del dolor.

Los opioides también puede aplicarse directamente en la medula espinal y ejercer un poderoso efecto analgésico regional directamente sobre ella y al mismo tiempo reducir la depresión respiratoria no deseada, las náuseas, el vómito y la sedación que puede producirse a partir de las acciones supraespinales de los opioides administrados por vía sistémica (Schumacher et al., 2021).

Otros de los usos terapéuticos son: **supresión de la tos**, **tratamiento de la diarrea**, **tratamiento del edema agudo de pulmón** y **anestesia**.

Un situación que puede generar confusión es su uso en el **tratamiento para dependencia a Opioides**. La metadona, uno de los opioides de acción más prolongada, se utiliza como tratamiento de los estados de abstinencia a dichos fármacos y en programas de

mantenimiento para adictos. En situación de desintoxicación, la metadona permite una disminución gradual del efecto opioide que reduce, a su vez, la intensidad de los síntomas de abstinencia (Katzung et al., 2022).

Toxicidad

La mayoría de los efectos adversos de los analgésicos opioides son predecibles de sus efectos farmacológicos. Pero la toxicidad generalmente sucede por sobredosis o interacción farmacológica (Katzung et al., 2022).

La toxicidad por opioides puede asociarse a una sobredosis clínica, una sobredosis accidental o intento de suicidio (Yaksh & Wallace, 2018).

La toxicidad por interacciones farmacológicas involucran el consumo en conjunto de analgésicos opioides con etanol, sedantes hipnóticos, anestésicos, fármacos antipsicóticos, antidepresivos tricíclicos y antihistamínicos. El uso concomitante de ciertos opioides (por ej., meperidina) con inhibidores de la monoamino oxidasa aumenta la incidencia de coma hiperpirético, situación a la que se la denomina síndrome serotoninérgico. Lo mismo sucede con el tramadol que también se ha relacionado con dicho síndrome (Katzung et al., 2022).

La triada típica de intoxicación consta de *coma, pupilas puntiformes y respiración deprimida*. El paciente que ingirió una sobredosis generalmente presenta estupor o, puede estar en coma profundo si consumio dosis aún mayores. La frecuencia respiratoria se encontrará altamente disminuida pudiendo llegar a presentarse apnea y posiblemente cianosis. Si se restablece temprano la oxigenación adecuada, la presión sanguínea mejorará; si la hipoxia persiste sin tratamiento, puede haber daño capilar, y pueden requerirse medidas para combatir el shock. Las pupilas estarán simétricas y puntiformes, aunque si la hipoxia es grave, pueden estar dilatadas. La formación de orina estará deprimida. La temperatura corporal disminuye y la piel se vuelve fría y húmeda. Los músculos esqueléticos están flácidos, la mandíbula relajada y la lengua puede retroceder y bloquear las vías respiratorias. En ocasiones, se pueden observar convulsiones en bebés y niños. Cuando ocurre la muerte, la mayoría de las veces es por insuficiencia respiratoria (Yaksh & Wallace, 2018).

La dosis tóxica es muy variable, dependiendo del compuesto específico, la vía y el ritmo de administración, así como de la tolerancia a los efectos del fármaco como resultado del uso crónico. Algunos derivados nuevos del fentanilo tienen potencia hasta 2000 veces superior a la de la morfina.

El diagnostico de una intoxicación es sencillo cuando existen las manifestaciones típicas de la intoxicación con opioide y se puede confirmar cuando el paciente despierta con rapidez después de la administración de un antagonista de opioides como la naloxona (Albertson, 2022).

Contraindicaciones

Se encuentra contraindicado su uso en pacientes con hipersensibilidad a los narcóticos, íleo paralítico, asma bronquial aguda y obstrucción de vías aéreas superiores, enfisema, obesidad severa, cifoescoliosis, convulsiones, delirium tremens, tétanos, toxicidad por estricnina, acidosis diabética, mixedema, enfermedad de Addison, cirrosis hepática (Rodríguez Palomares & Obrador Vera 2013).

Escala de analgésicos de la Organización Mundial de la Salud (OMS)

Primer escalón: el dolor es leve, el fármaco debe administrarse lo antes posible y a dosis máxima. Se administrarán AINE. En este escalón, también es fármaco de referencia el paracetamol. Se pueden sumar fármacos adyuvantes.

Segundo escalón: el dolor es de carácter moderado. Se administran **opioides débiles** como la codeína o el tramadol, a los que se pueden sumar analgésicos del primer escalón.

Tercer escalón: el dolor es de tipo severo y para paliarlo se administran **opioides potentes** como: morfina, metadona o fentanilo (este último en forma de parches transdérmicos). Se le pueden sumar AINE y/o fármacos adyuvantes (Ojeda González, 2021).

Desensibilización, tolerancia, dependencia, adicción y abstinencia

Desensibilización: frente a una activación transitoria del receptor que puede ser de minutos a horas, se produce una desensibilización aguda y temporal que es específica de ese receptor y esto desaparece con el aclaramiento del agonista.

Tolerancia: es una disminución en la efectividad del agonista opioide por una administración agonista continua o repetida durante días a semanas, que, después de la eliminación del agonista, desaparece. Esta tolerancia se refleja en una reducción en el efecto máximo alcanzable o un cambio en la curva de dosis-respuesta (Yaksh & Wallace, 2018).

Dependencia: la dependencia representa un estado de adaptación manifestado por un síndrome de abstinencia que se produce al interrumpir la exposición al fármaco o ante la administración de un antagonista. Esto ocurre con el uso continuo de una droga, que conlleva a que las neuronas se adapten de tal manera que solo funcionan normalmente en presencia de esta. Algunos pacientes con dolor crónico tienen dependencia de los opioides y necesitan ayuda médica para dejar de consumir la droga.

Adicción: comportamiento que se caracteriza por el uso compulsivo de un fármaco. Los efectos positivos y de recompensa de los opioides se consideran el componente impulsor para iniciar su uso recreativo. Cuando el impulso para adquirir el fármaco ocasiona conductas de búsqueda de la sustancia que ocurren a pesar del daño físico, emocional o social que sufre el solicitante de la droga, entonces la obsesión o compulsión por adquirir y consumir dicho fármaco se considera reflejo de un estado de adicción, de la misma forma para la persona que lo consume de forma recetada o de forma ilegal (NIDA, 2021; Yaksh & Wallace, 2018).

Abstinencia: conjunto de síntomas y signos que se producen al suspender bruscamente la administración de un fármaco una vez se haya establecido dependencia física (Ríos Gálvez & Alvarado 2017).

La abstinencia de opioides se manifiesta por un importante flujo somatomotor y autonómico que se refleja en agitación, hiperalgesia, hipertermia, hipertensión arterial, diarrea, dilatación pupilar y liberación de prácticamente todas las hormonas hipofisarias y de la médula suprarrenal y por síntomas afectivos como disforia, ansiedad y depresión (Yaksh & Wallace, 2018).

Tratamiento

Según NIDA, (2022), los estudios indican que las personas que sufren un trastorno por dependencia al consumo de opioides y luego de la desintoxicación se encuentran sin consumo tienen una gran probabilidad de sufrir una recaída y volver a consumir la droga. Si bien las recaídas son un paso normal en el camino hacia la recuperación, también pueden poner en peligro la vida y elevar el riesgo de una sobredosis mortal. Por eso, una forma importante de apoyar la recuperación del trastorno por consumo de heroína u opioides recetados es mantener la abstinencia de dichas drogas.

Una persona en recuperación también puede utilizar medicamentos que reducen los efectos negativos de la abstinencia y los deseos intensos de consumo sin producir la euforia que causaba la droga de abuso original. La metadona y la buprenorfina son medicamentos aprobados para este fin.

La metadona es un agonista opioide sintético de acción prolongada que elimina los síntomas de abstinencia y alivia el deseo intenso de consumir al actuar sobre los receptores opioides en el cerebro siendo los mismos receptores que se activan con otras drogas opioides como la heroína, la morfina y los analgésicos opioides recetados. Si bien la metadona ocupa y activa estos receptores opioides, lo hace en forma más lenta que otros opioides, y las dosis de tratamiento no produce euforia en una persona con dependencia de opioides. Se ha utilizado con éxito durante más de 40 años para el tratamiento del trastorno por consumo de estos y se debe distribuir por medio de programas especializados de tratamiento para opioides (NIDA, 2022; Yaksh & Wallace, 2018).

La buprenorfina es un agonista opioide parcial, es decir, se adhiere a esos mismos receptores opioides pero los activa de manera más leve que los agonistas plenos. Al igual que la metadona, puede reducir el deseo intenso de la droga y los síntomas de abstinencia en una persona que sufre de un trastorno por consumo de opioides sin producir euforia, y tiene buena tolerancia en los pacientes. Se ha demostrado que la buprenorfina tiene una eficacia similar a la de la metadona en el tratamiento de la dependencia de opioides, siempre y cuando se administre en dosis y tiempo suficiente (NIDA, 2022).

Los efectos secundarios son similares a los descritos para el resto de opioides. Hay que tener en cuenta que fármacos como la rifampicina y la fenitoína aceleran el metabolismo de la metadona y pueden precipitar los síntomas de abstinencia.

A diferencia de otros opioides, la metadona puede provocar un prolongamiento del intervalo QT.

Aquellos pacientes que poseen una sobredosis de opioides pueden ser tratados con Antagonistas del receptor de opioides como lo es la Naloxona, especialmente cuando presenten depresión respiratoria. Debe evaluarse su uso, ya que precipitará la abstinencia en sujetos dependientes y causará efectos secundarios cardiovasculares indeseables como hipertensión y taquicardia. La duración de la acción es relativamente corta, y a menudo debe administrarse en dosis repetidas o mediante infusión continua para prevenir la renarcotización (Yaksh & Wallace, 2018).

La crisis de los opioides en Estados Unidos

En EE. UU se han prescrito de forma indiscriminada opioides que han generado mal uso, abuso y adicción con consecuencias devastadoras. El problema es tan grave que ya se considera una epidemia y es una de las emergencias de salud pública más grave de la historia del país (Madrigal-Renteria, 2019; Pique-Buisan & Cambra-Badii, 2023).

El Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) identifica tres olas en la epidemia de opioides que atraviesa EE. UU, definidas por los cambios en las tendencias de las tasas de mortalidad según los diferentes tipos de opioides consumidos por la población.

A principios de los años 80, los opioides se recetaban principalmente para el dolor agudo, el fármaco utilizado era la Oxicodona y una parte importante de las muertes se atribuía al desvío de estas sustancias para uso no médico. En 2010, la segunda se dio por el aumento de las muertes por sobredosis de Heroína. Desde 2013, sin embargo, lo que se observa como tercer ola es un crecimiento de la incidencia de opioides sintéticos, entre los que destaca el Fentanilo.

Las empresas farmacéuticas aparecen, como las principales responsables de la primera ola de la epidemia ya que aseguraban a la comunidad médica que los pacientes no

desarrollarían ninguna dependencia a estos analgésicos. Esto incrementó exponencialmente el número de prescripciones, especialmente desde 2006, hasta alcanzar su pico en 2012 con más de 255 millones. Luego, dicha cifra disminuyó a casi la mitad en 2019, pero la proporción sigue siendo increíblemente alta en la mayor parte del país.

De este modo, cuando finalmente se descubrió la verdadera naturaleza dañina de los opioides, muchos de ellos ya estaban siendo mal utilizados por un amplio espectro de la población. Al mal uso le siguieron la adicción y, en última instancia, las sobredosis.

En EE. UU entre 1999 y 2017 hubo un numero de 218.000 de muertes por sobredosis de opioides. El NIDA estimo que entre el 21% y el 29 % de los pacientes a los que se les recetan opioides no los utilizan correctamente, y que otro 8 % a 12 % tendrán problemas de adicción.

Los consumidores adictos, tras ver reducido su suministro de opioides legales, empezaron a buscar otras opciones fuera del sistema sanitario, en los mercados ilegales fomentando el aumento del consumo de opioides alternativos más baratos, como la heroína o el fentanilo, dando paso a la segunda y tercera ola de la epidemia.

La heroína es una sustancia enormemente adictiva que se obtiene de la morfina. Su consumo no es nuevo, pero ha aumentado en los últimos años junto con las muertes por sobredosis, casi quintuplicadas, ya que la heroína suele mezclarse con otras drogas. Se estima que, del 8% a 12% de los pacientes que desarrollan una adicción a causa de los opioides prescritos, el 4 % a 6 % acaba consumiendo heroína.

En la última década, además de los analgésicos recetados y la heroína, EE. UU. ha visto la introducción de una nueva droga en sus mercados: el Fentanilo. Esta sustancia puede ser producida por empresas farmacéuticas, siendo recetada a pacientes con dolor postoperatorio, dolor crónico o a personas con un alto nivel de tolerancia a otros opioides. Sin embargo, en su mayoría, el fentanilo se produce de forma económica en laboratorios clandestinos, situados principalmente en China y México para su posterior comercialización en mercados ilegales. El fentanilo es un opioide sintético 100 veces más potente que la morfina y 50 más que la heroína. Precisamente, son la potencia y los efectos analgésicos casi inmediatos los que hacen del fentanilo una sustancia altamente adictiva. En 2017, el fentanilo causó casi el 60 % de las muertes relacionadas con opioides, frente al 14 % de 2010.

En el caso de la heroína y otras drogas inyectables, las agujas contaminadas contribuyen a la propagación de enfermedades infecciosas de la sangre como la hepatitis B y C o el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV). Además, los opioides también tienen un impacto en la salud de los recién nacidos. El consumo durante los meses de embarazo afecta a muchos niños con el llamado síndrome de abstinencia neonatal (Alonso Santos, 2021).

El CDC afirma que un 20% de las personas que reciben una prescripción inicial para 10 días de analgésicos opioides, seguirá tomando los fármacos más allá de un año o incluso de por vida y que a su vez el consumo simultáneo de analgésicos opioides y benzodiacepinas cuadruplica el riesgo de muerte por sobredosis, en comparación con el consumo de opioides solamente (Cardozo-Ortiz et al., 2021).

Situación actual en Argentina

En 2019, el SEDRONAR, con el apoyo de la Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD) implementó el proyecto "Amenazas Emergentes de Drogas" para realizar una investigación sobre el consumo de opioides.

La información de las entrevistas a profesionales tratantes, como de las encuestas a pacientes en tratamiento, demostró que la magnitud de la demanda de tratamiento por opioides en Argentina es baja, pero es mayor cuando se circunscribe a los trabajadores de la salud, de los cuales prevalecen en los trabajadores de menor edad, que comienzan a consumirlo en los inicios de su carrera.

El estudio identificó cuatro características que definen el perfil de los pacientes en tratamiento por trastornos por consumo de opioides: 1- Pacientes provenientes de países con elevada prevalencia de consumo de opioides. 2- Trabajadores del ámbito de la salud con fácil acceso a sustancias opioides. 3- Personas que fueron tratadas con opioides por alguna condición médica y continuaron el consumo aun cuando ya no lo requerían. 4- Pacientes con prolongado policonsumo de sustancias psicoactivas.

Del estudio se obtuvo que los pacientes que demandan tratamiento por consumo de opioides son mayores de treinta años y predominan los hombres.

De acuerdo con SEDRONAR, en Argentina la circulación de opioides de manufactura ilícita como la heroína, nuevas sustancias psicoactivas con efectos opioides u otras sustancias de este tipo pareciera ser muy infrecuente. De acuerdo con los entrevistados, quienes consumieron heroína lo hicieron fuera de Argentina, la mayoría provenían de países de Europa o América del Norte, donde el consumo de opioides es mucho más frecuente.

Los opioides consumidos sin prescripción médica en Argentina tienen la característica de ser fármacos de uso médico provenientes del mercado legal. Entre las modalidades identificadas se destacaron la compra en farmacias sin receta médica de forma clandestina y a través de la compra o falsificación de recetas prescritas por un profesional para un paciente que no requiere dicho medicamento.

El tramadol y la morfina fueron las sustancias que con más frecuencia se refirieron como consumidas sin prescripción médica. También se mencionó consumo de oxicodona, hidrocodona, meperidina, nalbufina y codeína. El consumo sin prescripción médica de fentanilo o sus derivados, así como la vía de administración inyectada en población ajena al sector salud, fueron prácticamente nulos. En esta población, la vía de administración predominante es la oral. En pacientes del sector de salud, por el contrario, la presencia de consumo indebido de fentanilo y sus derivados fue habitual, al igual que la vía de administración inyectable.

En Argentina, la oferta de tratamiento para trastornos por consumo de opioides es diversa. Existen distintos tipos de dispositivos que dan respuesta a esta problemática, tales como: hospitales públicos, comunidades terapéuticas, consultorios externos y otros centros públicos y privados. El trabajo interdisciplinario es el patrón común en todos los tipos de establecimientos relevados, al igual que la presencia de profesionales de la salud mental.

El enfoque de tratamiento que prevalece para los trastornos por consumo de opioides no difiere del que se utiliza para los trastornos debidos al consumo de otras sustancias psicoactivas. Excepciones a esto son las experiencias de tratamiento sustitutivo con metadona o buprenorfina.

Los profesionales de la salud consultados cuestionaron el lugar central que ocupa la metadona en la modalidad de tratamiento sustitutivo, principalmente en el de mantenimiento a largo plazo. Refirieron que es habitual la búsqueda de la receta de este medicamento y no se le dé importancia al consumo de la metadona como un sustituto de

la heroína o de cualquier otro opioide. Por el contrario, otros profesionales entrevistados relataron casos de mejoras sustanciales en la calidad de vida de los pacientes con prescripción de dosis mínimas de metadona, por tiempo indefinido (Araneda et al., 2021).

En argentina los opioides pertenecen al grupo de Estupefacientes Lista II y III y esta regidos por la según la Ley Penal N.º 23737 y sus modificaciones. El término Estupefaciente comprende a las sustancias susceptibles de producir dependencia física o psíquica que se incluyan en las listas que se elaboren y actualicen periódicamente por decreto del Poder Ejecutivo nacional (Decreto 560/2019. Estupefacientes. 14 de agosto de 2019).

La Ley N.º 17818 argentina posee dos artículos muy importantes a tener en cuenta ante la prescripción de opioides:

El art. 6º hace mención de que la receta será extendida por triplicado y se le dará el siguiente destino: a) Original, se entregará al interesado; b) Duplicado, lo remitirá la autoridad sanitaria nacional a los organismos competentes del país exportador c) Triplicado, será archivado por la autoridad sanitaria nacional.

El art. 18º refiere que en ningún caso podrán expenderse recetas cuya cantidad de estupefacientes exceda la necesaria para administrar, según la dosis diaria instituida, hasta diez (10) días de tratamiento (Ley 17818 de 1968. Estupefacientes. 8 de agosto de 1968).

Situación actual en Santa Fe

Según el SEDRONAR, a través de un estudio llamado “Estudio nacional en población de 12 a 65 años sobre consumo de sustancias psicoactivas” realizado en 2017 con la colaboración de la Agencia de Prevención de Consumo de Drogas y Tratamiento Integral de las Adicciones (APRECOD), en Santa fe, las sustancias legales como el alcohol y el tabaco son las que presentaron mayor tasa de consumo de alguna vez en la vida, de igual forma que en el resto del país. Respecto del consumo de drogas ilícitas, el 18,4% de la población en la provincia probó alguna vez alguna droga ilícita con igual valor que a nivel nacional, 18,3%. De estas últimas, las sustancias de mayor prevalencia de vida coinciden en orden de importancia en el consumo en Santa Fe y en el total país: marihuana (17,4% provincia / 17,4% nación), analgésicos opiáceos sin prescripción médica (7,2% provincia / 6,2% nación), cocaína (6,4% provincia / 5,3% nación) y

tranquilizantes sin prescripción médica (3,9% provincia / 3,2% nación) (SEDRONAR, 2017 a).

El consumo de analgésicos opiáceos es la 2da sustancia mayormente consumida y son las mujeres quienes muestran valores más altos de consumo, igual que a nivel nacional. La diferencia entre los datos nacionales y provinciales muestran valores de consumo más entre las edades de 18 a 65 años a nivel nacional, en cambio en Santa Fe, los consumos más elevados se muestran en los grupos de 18 a 24 años y de 50 a 65 años.

OBJETIVOS

Objetivo:

Identificar la variación anual en las consultas por adicción a opioides en los pacientes mayores de 18 años en el centro de Toxicología de Rosario "TAS: Toxicología, Asesoramiento y Servicios" en el periodo 2012-2022.

Objetivos específicos:

1. Cuantificar el número de consultas anuales entre el periodo 2012-2022 por adicción a opioides.
2. Clasificar cuales fueron los distintos tipos de opioides consumidos.
3. Identificar características asociadas al consumo de la droga opioide.
4. Identificar la edad y sexo en la cual prevalece el consumo de opioides.

MATERIAL Y METODO

Diseño: se llevó a cabo un estudio cuantitativo, de tipo descriptivo, observacional de corte transversal. La recolección de datos fue retrospectiva. El estudio fue realizado desde el mes de agosto hasta el mes de noviembre del año 2023.

Ámbito: se llevó a cabo en un centro de Toxicología llamado "TAS: Toxicología, Asesoramiento y Servicios" ubicado en la calle Tucumán 1544 de la Ciudad de Rosario, Provincia de Santa Fe, Argentina. Es un centro privado, que posee atención telefónica las 24hs a efectores de salud públicos y privados, y atención personal en los efectores si fuera necesario. También posee consultorios externos para quien lo solicite.

Población y Criterios de Selección de Muestra: pacientes de ambos sexos, mayores de edad, que hayan consultado por consumo de fármacos en el centro de toxicología TAS.

Criterios de Inclusión:

- Pacientes mayores de 18 años de ambos sexos.
- Consultas realizadas por consultorio externo en el "TAS"
- Dependencia a opioide asociada o no a otras sustancias.
- Primera consulta.
- Consulta realizada entre los años 2012 y 2022.

Criterios de Exclusión:

- Pacientes que consultaron por dependencia a opioides por primera vez en el "TAS" pero que ya estén bajo tratamiento por otro profesional.

Muestreo y tamaño muestral: se utilizó un muestreo no probabilístico por conveniencia con incorporación consecutiva de las historias clínicas de los pacientes.

Instrumentos: se realizó una selección de historias clínicas realizadas en papel del consultorio externo del centro de toxicología correspondiente a los pacientes que consultaron desde el año 2012 hasta el 2022, luego se seleccionaron aquellas en las cuales había consumo de opioides. Una vez identificados los pacientes se realizó una tabla de Excel donde se completó por paciente todas la variables necesarias para la realización del estudio.

Definiciones:

Dependencia: estado de adaptación manifestado por un síndrome de abstinencia que se produce al interrumpir la exposición al fármaco o ante la administración de un antagonista. Se tomará en cuenta cualquier paciente que consuma opioides de forma prolongada y que ya no sean necesario para tratar una patología o aquellos que lo consumen de forma ilegal, que le genere un síndrome de abstinencia al intentar abandonarlo, que le genere un problema en su vida, pacientes que no sepan como abandonar el consumo, aquellos pacientes que no lo consideren como un problema, pero sus familiares si lo noten. No se estima un tiempo mínimo de consumo ya que va a depender de la situación particular de cada paciente.

Opioides: se incluyeron los siguientes opioides: Fentanilo, Morfina, Tramadol, Metadona, Dihidrocodona, Codeína, Nalbufina, Heroína, Oxicodona.

Características asociadas al consumo: en el objetivo las características asociadas al consumo de opioides que se evaluaron fueron:

1) Identificar si el consumo del opioide en su inicio fue a partir de una prescripción médica o no.
2) Identificar si el consumo del opioide está asociado o no al consumo de otra droga.

Variables:

Variables Cualitativas

Nominales:

- *Dicotómicas:*

- Consumo inicial del opioide bajo prescripción médica: SI – NO
- Consumo de otra droga de abuso: SI – NO

- *Politómicas:*

- Sexo: Femenino, Masculino, otro.
- Opioide consumido: Fentanilo, Morfina, Tramadol, Metadona, Hidrocodona, Codeína, Nalbufina, Heroína, Oxicodona.
- Otras drogas de abuso consumidas: Cocaína, Alcohol, Marihuana, Éxtasis, Ketamina.

Variables Cuantitativas

Discretas:

- Edad en que consulto: En años.

Análisis de datos: se realizó un análisis descriptivo de los resultados de las variables registradas y los datos obtenidos. Las variables cuantitativas se analizaron a través de frecuencias absolutas y relativas porcentuales y se resumieran a través de medidas de posición centrales: media, mediana y modo y no centrales: cuartiles 1 y 3 y medidas de dispersión: rango y desvío estándar. Mientras que las variables cualitativas se analizaron a través de frecuencias absolutas y relativas porcentuales. A partir de los resultados se realizaron gráficos con el programa Excel y tablas para una fácil visualización.

Consideraciones éticas: la presente investigación se realizó con un fin académico, preservando la identidad de las personas respetando el derecho a la confidencialidad de los datos de los pacientes, de acuerdo con lo dispuesto en la ley N 25.326. También se respetaron los principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos de acuerdo con la declaración de Helsinki. Se adjunta en el Anexo 3 la autorización del Centro de Toxicología.

RESULTADOS

Se revisaron historias clínicas de 185 pacientes, de los cuales el 77,3% eran de sexo masculino y 22,7% de sexo femenino. La edad promedio fue de 42 años con un Desvío Estándar de ±20,8 años.

En el siguiente grafico Nº1 se muestra la variación en la cantidad de consultas en los distintos años estudiados.

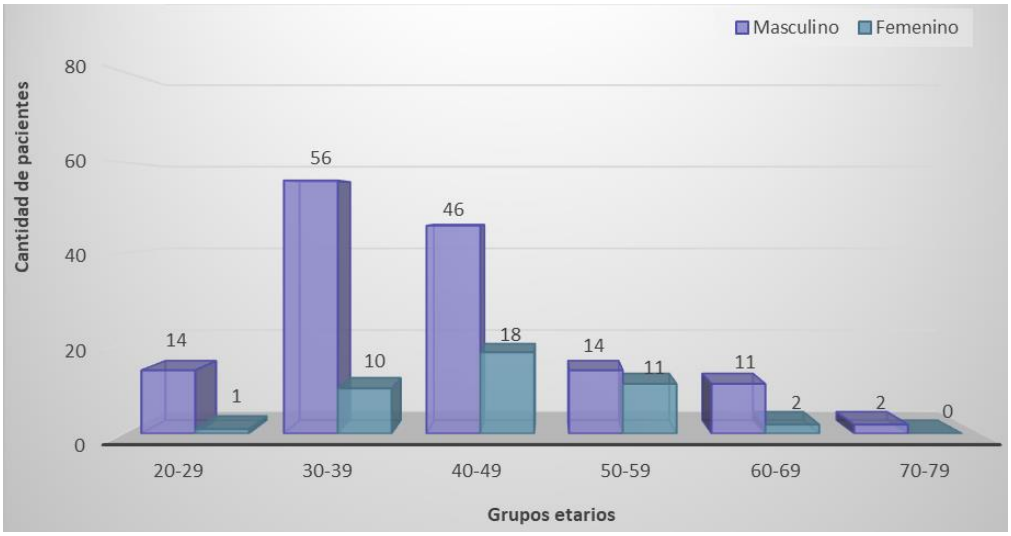
Gráfico Nº1: Pacientes que consultaron según año de primera consulta.



La cantidad de consultas de primera vez por dependencia en el consumo de opioides se fue incrementando año tras año. En promedio este incremento fue de 2 consultas nuevas por año con un desvío estándar de ±1,1 consultas. El menor incremento se observó en el 2017 y el mayor en el 2020.

En el grafico Nº2 que se encuentra a continuación se presenta la distribución según sexo y edad de los pacientes.

Gráfico Nº2: Pacientes que consultaron según edad y sexo



El 77,3% de los pacientes que consultaron eran de sexo masculino siendo el grupo etario más numeroso entre 30 a 39 años.

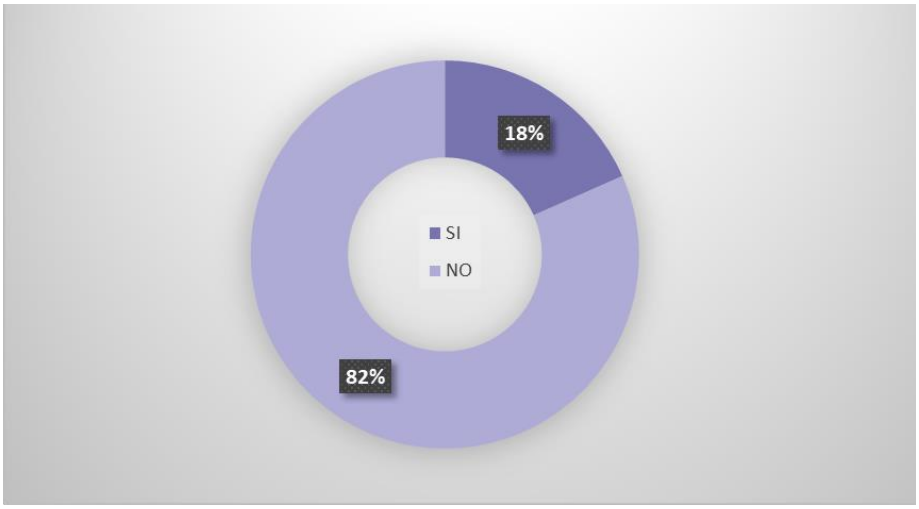
El 22,7% de los pacientes que consultaron eran de sexo femenino siendo el grupo etario más numeroso entre 40 a 49 años.

Estadísticos descriptivos acerca de la edad de los pacientes que consultaron:

En Promedio cada paciente tenía 42 años con un Desvío Estándar de ±20,8 años. La Mediana se ubicó en 41 años. La edad mínima fue de 25 y la máxima de 72, representando un Rango de variación de 47 años. Las edades más frecuente fueron 36 y 41 años

A continuación se presenta el grafico Nº3 que permite observar el porcentaje de pacientes que consumieron el opioide en su inicio bajo prescripción médica y aquellos que lo hicieron sin dicha prescripción.

Gráfico Nº3: Pacientes que consultaron según consumo inicial bajo prescripción médica.

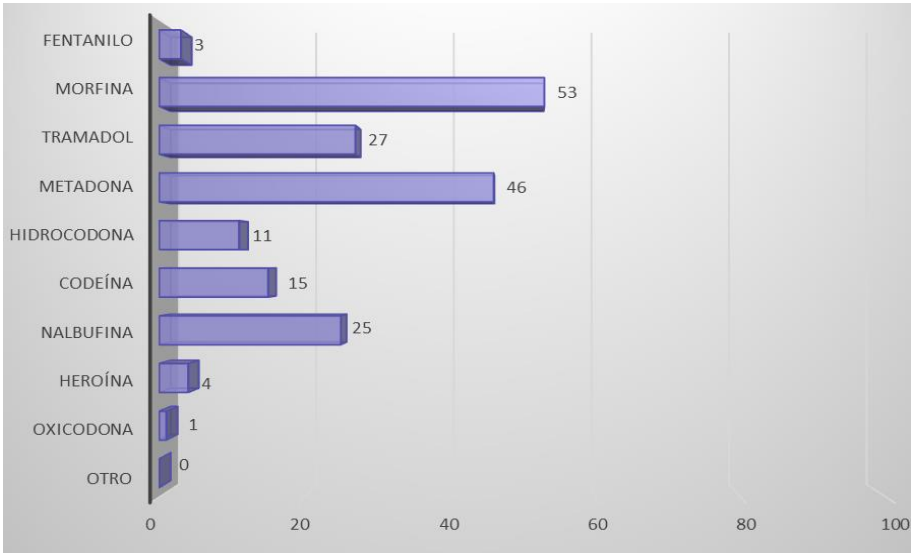


El 82% de los pacientes que consultaron no registraban un consumo inicial bajo prescripción médica.

De los que sí manifestaron un consumo con prescripción médica inicial: 7 de cada 10 eran de varones (de 23 totales) y su edad más frecuente fue entre 30 a 39 y 40 a 49 años mientras que 3 de cada 10 eran mujeres (de 11 totales) siendo la edad más frecuente entre 40 a 49 años.

En el siguiente grafico Nº4 se presentan los diversos opioides que fueron consumidos.

Gráfico Nº4: Pacientes que consultaron según opioides consumidos.



La morfina se consumio asociada al opioide en un 53%, la metadona en un 46%, el tramadol un 27%, la nalbufina el 25%, la codeína 15%, la hidrocodona 11%, la heroína 4%, el fentanilo 3%, y la oxicodona 1%. No hubo consumo de otro opioide.

Seguidamente se puede observar la tabla Nº1 que expone la cantidad de pacientes que consumieron los distintos opioides según el año.

Tabla Nº1: Opioides consumidos en años relevados.

Tipos	2012	2013	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022
Fentanilo	0	0	0	0	0	0	0	0	0	1	2
Morfina	2	3	3	3	4	4	5	6	8	7	8
Tramadol	0	0	1	2	1	2	3	3	4	6	5
Metadona	0	1	2	3	3	4	4	5	6	8	10
Hidrocodona	4	3	2	1	1	0	0	0	0	0	0
Codeína	0	0	0	2	3	1	3	1	2	1	2
Nalbufina	1	3	2	2	2	3	2	3	3	3	1
Heroína	1	0	1	0	1	0	0	1	0	0	0
Oxicodona	0	0	0	0	0	1	0	0	0	0	0
Otro	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0

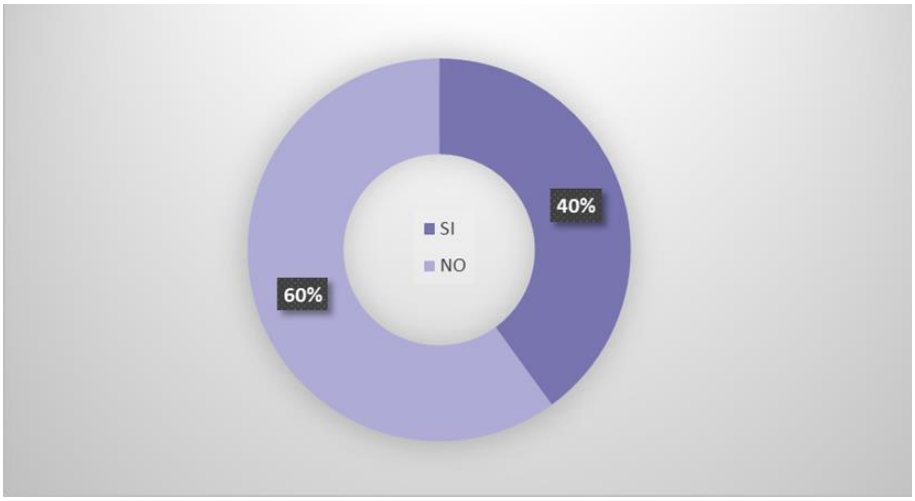
Se puede observar que:

- El consumo de Morfina se ha mantenido a lo largo del período observado con tendencia al alza en los últimos años.
- El Tramadol, que no se consumió en los primeros años del período analizado, lo hace hacia el final de este.
- La Metadona observa un incremento año a año, haciéndose más importante en los tres últimos.
- La Hidrocodona se muestra en los cuatro primeros años del período estudiado para luego dejar de ser consumida.

- La Codeína no fue consumida en los primeros años y se observa en años posteriores un consumo constante que no supera 3 pacientes por año.
- La Nalbufina se consume durante todo el período de manera casi constante, no superando los 3 pacientes por año.

El próximo grafico Nº5 revela el porcentaje de pacientes que consumieron alguna droga de abuso asociada al consumo del opioide.

Gráfico Nº5: Pacientes que consultaron según consumo asociado a otra droga de abuso.

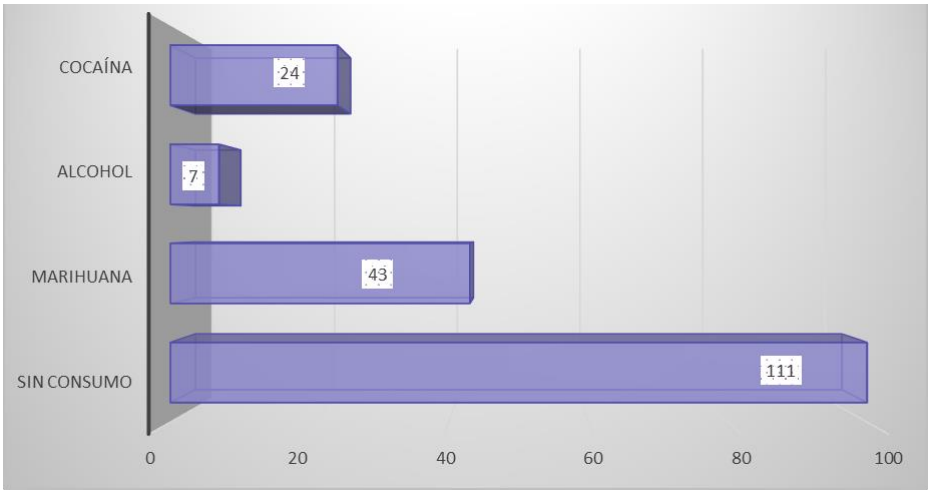


El 60% de los pacientes manifestaron no registrar un consumo asociado de otra droga de abuso.

De los que sí manifestaron un consumo asociado a otra droga de abuso: 8 de cada 10 eran de varones (de 59 totales) y su edad más frecuente fue entre 30 a 39 años mientras que 2 de cada 10 eran mujeres (de 15 totales) siendo la edad más frecuente entre 40 a 49 años.

Seguidamente se encuentra el grafico Nº6 que enseña que drogas de abuso fueron consumidas por los pacientes en conjunto con el opioide.

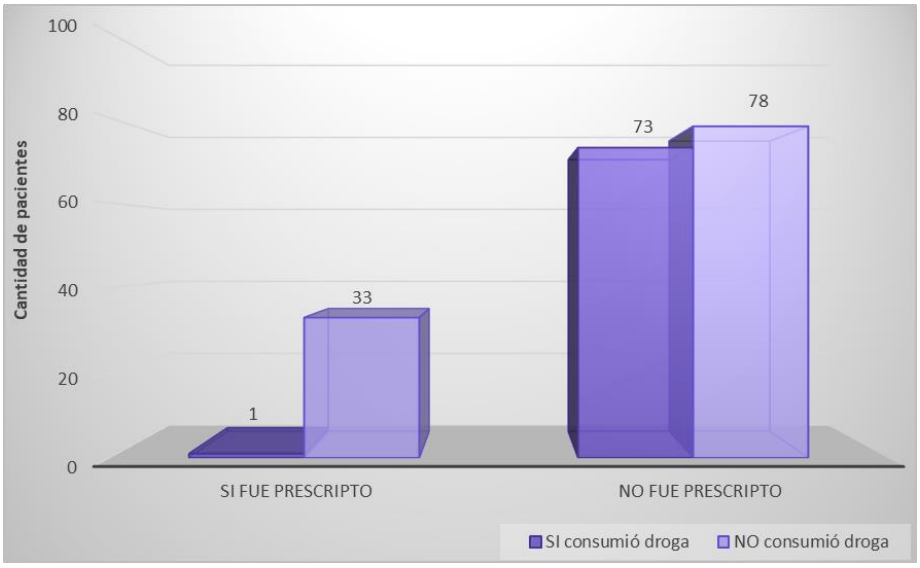
Gráfico Nº6: Tipo de droga asociadas al consumo de opioides



De los pacientes que consumieron otra droga asociada al opioide se vio la marihuana en un 58,1%, la cocaína en un 32,4% y el alcohol en un 9,4%. No se observó consumo de éxtasis ni ketamina.

Por último se encuentra el grafico Nº7 que muestra cuantos pacientes consumieron otra droga de abuso según si el opioide fue bajo prescripción inicial o no.

Gráfico Nº7: Pacientes según prescripción médica y consumo de drogas de abuso



El 18% de los pacientes que consultaron consumieron el opioide bajo prescripción médica inicial, de los cuales el 2,9% (1 paciente) consumio otra droga asociada.

El 82% de los pacientes que consultaron consumieron el opioide sin prescripción médica inicial, de los cuales el 51,6% (78 pacientes) si consumieron otra droga.

DISCUSION

A lo largo de los años estudiados las cifras dan cuenta de la existencia de un aumento del 350% de las consultas por consumo de analgésicos opioides, hecho que ocurrió de forma escalonada año tras año, siendo el máximo ascenso en el 2020 pudiéndose asociar a la pandemia Covid-19. En España se realizó un trabajo similar llamado "Estudio del consumo de Opioides en la comunidad de Madrid entre 2004 y 2014" que nos muestra que el consumo se multiplicó un 305%, cifra muy similar a nuestros resultados. Estudios realizados en Argentina por el SEDRONAR, arrojaban en 2012 una demanda de atención por dependencia a opioides del 1,1% y en 2017 del 6,2%. Con estos resultados podemos observar la tendencia mundial en aumento, escalonada y persistente de las consultas por dependencia a analgésicos opioides (Ruiz López, 2017; SEDRONAR, 2012; SEDRONAR, 2017 b).

Los resultados obtenidos demuestran que el opioide más consumido fue la morfina, la cual se mantuvo estable durante los 10 años estudiados, seguida por la metadona, y luego el tramadol que fue adquiriendo protagonismo a partir del año 2017. A diferencia de ello, encontramos estudios realizados en España que exponen que el tramadol fue el opioide más consumido durante 2004 a 2014, pudiendo tener relación con el aumento que vemos en el tramadol a partir de 2017. En relación a otros opioides como la Hidrocodona se vió que en los primeros años fue frecuente como motivo de consulta por excesivo consumo y luego comenzó a descender. Esta situación pudo deberse a que en cierta época se comercializaba un fármaco de "venta libre" con dicho opioide como principio activo con la indicación de antitusivo, cuyo nombre comercial es *Aseptobron Unicap*®. A partir de 2014 se lo incluyó en la lista II de Estupefacientes lo que endureció los controles y por ende comenzó a descender su consumo. No obstante se generaron, en nuestro medio, cantidades de individuos adictos a esta sustancia. Con respecto al Fentanilo, no se mostró evidencia de consumo generalizado y difundido comparado con la crisis actual de los opioides que está atravesando EE. UU; solo se presentaron 3 casos en los últimos años. Esto significa que está circulando en nuestro medio por lo cual se debería ejercer un control estricto sobre su uso para que no se transforme en una situación de consumo problemático como ocurre en el resto del mundo. Con respecto a la heroína y la oxicodona fueron casos fortuitos que se pueden asociar a personas que proceden del exterior relacionadas a las crisis pasadas que atravesaron los países norteamericanos con dichos

opioides (Ruiz López, 2017; Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Buenos Aires, 2014).

Con respecto al sexo y edad de los pacientes que consultaron prevaleció ampliamente el sexo masculino y la edad con mayor frecuencia de consultas fue del grupo etáreo comprendido entre 30-39 años seguido por el grupo de 40-49 años. Según un estudio del SEDRONAR realizado en 2019 llamado "Estudio Epidemiológico sobre Consumo de Sustancias Psicoactivas en personas universitarias de Argentina" las tasas de consumo de medicamentos opioides con prescripción médica aumentan con la edad observando que a partir de los 35 años promedian el 12,7%, mientras que entre los menores el consumo de estas sustancias se reduce a un 3,7 %. Otra investigación llevada a cabo también por el SEDRONAR denominada "Estudio nacional sobre perfiles de pacientes en tratamiento por consumo de sustancias psicoactivas boletín Nº1" realizado también en 2019 arrojó que entre las personas mayores de 41 años las tasas de consumo de cocaína, marihuana y tabaco presentan proporciones inferiores de consumo en relación con los demás tramos etarios analizados, pero por lo contrario, esta población tiene tasas más elevadas de consumo de morfina, otros tipos de opioides, estimulantes y heroína. Ambos estudios al igual que los resultados obtenidos en la presente investigación demuestran que este tipo de drogas fueron consumidas fundamentalmente por rangos etarios de población de mayor edad pudiéndose deberse a que por alguna situación física relacionada con dolor, les fueron recetadas o consumidas en forma de automedicación lo que llevó a generar dependencia y adicción (SEDRONAR, 2019 a; SEDRONAR, 2019 b).

En los resultados de esta investigación se visualiza que el 82% de los pacientes que consumieron opioides lo hicieron sin prescripción médica inicial, número que podemos comparar con el SEDRONAR a través de una investigación realizada en 2017 llamada "Estudio nacional en población de 12 a 65 años, sobre Consumo de Sustancias Psicoactivas" donde muestra que la droga más consumida era el alcohol, seguida por el tabaco, la marihuana y en 4to lugar los analgésicos opiáceos sin prescripción médica ocupando el 6,2%. Con ambos resultados podemos observar que existe un mercado ilegal y que en parte son de circulación libre en nuestro medio a pesar de que son fármacos o sustancias controladas por considerarse Estupefacientes según la ley y la dispensación debe ser con Receta Oficial (SEDRONAR, 2017 b).

Los pacientes que si consumieron el opioide bajo prescripción inicial nos manifiesta el potencial de dependencia que poseen. En función de esta característica se debe considerar

seriamente el riesgo que representa para un paciente la prescripción de un opioide cuando este no es necesario respecto a la intensidad del cuadro doloroso o reemplazable por otro fármaco no opioide. En el caso de ser necesario, se debe considerar el uso racional con respecto a la dosis y la duración del tratamiento.

El 60% de los paciente refirió no haber consumido otra droga de abuso en relación al 40% que si lo hizo. En los pacientes en que se observó esto último, vemos que la droga mayormente consumida fue la marihuana, seguida por la cocaína y alcohol; comparado a estudios del SEDRONAR realizados en Santa Fe en 2017, se obtuvo que la marihuana era la droga más consumida, los analgésicos opiáceos sin prescripción médica ocupan el 2do. lugar y la cocaína el siguiente. Ambos estudios dejan en evidencia como el consumo de marihuana es altamente frecuente en nuestro medio. La cocaína aparece también con frecuencia pero siendo casi la mitad que la marihuana. El alcohol se encontró de forma ocasional. No se encontró consumo de éxtasis ni ketamina asociado al consumo de opioides (SEDRONAR, 2017 a).

De los 34 pacientes que consumieron opioides bajo prescripción inicial solo uno lo hizo asociado a otra droga. Esto podría demostrar que la mayoría no tenían problemáticas adictivas sino que eran pacientes que por alguna razón médica, por ejemplo cirugías, traumatismos, patologías oncológicas, etc., fueron tratados con estos analgésicos y no pudieron suspender su consumo. Por esto cabe recalcar la importancia de evaluar rigurosamente la ecuación riesgo-beneficio previo a su uso.

Limitaciones: el estudio fue realizado en un efector del ámbito privado lo que pudo causar un sesgo en los sujetos evaluados. A su vez el carácter retrospectivo de la investigación y la utilización de fuentes secundarias pudo limitar la información que ya fue recolectada con la posibilidad de que exista un subregistro de casos.

Conclusiones:

La variación que se obtuvo en relación al número de consultas mostró un aumento del consumo de analgésicos opioides del 350% en el plazo de 10 años. El consumo de opioides prevaleció en el sexo masculino en el cual el rango etario predominante fue de 30 a 39 años y en el sexo femenino, de 40 a 49 años. El opioide más consumido fue

Morfina, seguida por Metadona, Tramadol, Nalbufina, Codeína, Hidrocodona, Heroína y Fentanilo. La mayoría de los pacientes que consultaron no consumieron el opioide en su inicio bajo prescripción médica. Se demostró que más de la mitad de los pacientes no registraron un consumo asociado con otra droga de abuso. La marihuana predominó como droga asociada en el porcentaje restante.

REFERENCIAS

Acuña, J.P., (2019). Riesgo de adicción a analgésicos opioides en el tratamiento de dolor crónico no oncológico, *Revista Médica Clínica Las condes 30*(6) 466-479. https://doi.org/10.1016/j.rmclc.2019.10.0041

Albertson, T.E. (2022). Opiáceos y opioides. En Olson, K.R., Smollin, C.G., Anderson, I.B., Benowitz, N.L., Blanc, P.D., Kim-Katz, S.Y., Lewis, J.C., & Wu, A.B.(Eds.), *Envenenamientos e intoxicaciones, 8e*. McGraw Hill. https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3227&sectionid=272191697

Alonso Santos, P. (2021). La epidemia de opioides en Estados Unidos. *bie3: Boletín IEEE,22*(2021) 405-420. https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=8153038

Decreto 560/2019. Estupefacientes. 14 de agosto de 2019. https://www.mpf.gob.ar/procunar/files/2019/09/Decreto-560-19-listado-de-estupefacientes-grupos-qu%C3%ADmicos.pdf

Araneda, J. C., Clarke, P., Demassi, P., Hynes, M. & Ocaña, D. (2021). Boletín Informativo N°2: Resumen de los Principales Hallazgos del Proyecto Amenazas Emergentes: Nuevas Sustancias Psicoactivas, Heroína, Fentanilo y otros Opioides. *Comisión Interamericana para el Control del Abuso de Drogas (CICAD), Organización de los Estados Americanos (OEA), 2.* 2-4.

http://www.cicad.oas.org/oid/pubs/Bolet%C3%ADn%20No2%20Abril%2026%202021_ESP%20final.PDF

Cardozo-Ortiz, J., López-Luna, M. A., Lor, K. B., Cuevas-Flores, M. R., Flores de la Torre, J. A. & Covarrubias, S. A. (2020). Farmacología y Epidemiología de Opioides. *Revista bio ciencias,7*e955 https://doi.org/10.15741/revbio.07.e955

Colegio de Farmacéuticos de la provincia de Buenos Aires (2014). *Drogas Farmacéuticas: Condiciones de prescripción, preparación y dispensación.* https://www.colfarma.info/colfarma/wp-content/uploads/2020/05/drogas-oct2014.pdf

Esteva de Sagrera, J. (2005). El opio. *Offarm, 24*(10). 97-100. https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-articulo-el-opio-13081751

Herrera Solís, A., Ostos Valverde, A., Ruiz Contreras, A. E., Méndez Diaz, M., Cortés Moreias, J., del Carmen Chavira Estefan, S., Prospéro García, O. E. (2023). Amapola, lindísima amapola: de los opiáceos y los opioides, utilidad y riesgos. *Revista de la facultad de medicina UNAM*, 66(3):8-26. 10.22201/fm.24484865e.2023.66.3.02

Katzung, B.G., Kruidering-Hall, M., Tuan, R., Vanderah, T.W. & Trevor A.J. (2022). *Katzung & Trevor, Farmacología. Examen & revisión*, 13e. McGraw Hill.

https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3116&sectionid=265805757

Ley Argentina 17818 de 1968. Estupefacientes. 8 de agosto de 1968. https://www.argentina.gob.ar/normativa/nacional/ley-17818-20883/actualizacion

Madrigal-Rentería, K. M. (2019). La crisis de opioides en Norteamérica. *Revista Mexicana de Anestesiología,42*(1) 78-79 https://www.medigraphic.com/pdfs/rma/cma-2019/cmas191aa.pdf

Nava-Mesa, M.O., Tellez-Arevalo, A., Roja-Kozhakin, D., Calderón-Ospina, C. A. (2015). Usos terapéuticos potenciales de los antagonistas opioides: Fisiopatología y evidencia preclínica. *Rev. colomb. cienc. quim. Farm, 44(3)* 322-358 https://doi.org/10.15446/rcciquifa.v44n3.56284

NIDA. (2021). *Opioides de prescripción médica* https://nida.nih.gov/es/publicaciones/drugfacts/opioides-de-prescripcion-medica

NIDA. (2022). *¿Cómo actúan los medicamentos para tratar la dependencia de los opioides?* https://nida.nih.gov/es/publicaciones/serie-de-reportes/medicamentos-para-el-tratamiento-del-trastorno-por-consumo-de-opioides/como-actuan-los-medicamentos-para-tratar-la-dependencia-de-los

Ojeda Gonzales, J. (2021). Dolor en pacientes con padecimientos oncológicos. *Revista Finlay,11*(4). 10. https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/1064

Organización Mundial de la Salud (2020). *Sobredosis de opioides*. https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/opioid-overdose

Osorio, J. H. (2009). Opiáceos: Mecanismos de acción, metabolismo, y relación con el síndrome de abstinencia neonatal. *Biosalud,8*(1) 153-165 http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1657-95502009000100018

Parajón, A., Baez, C., Barrio, A. L., Forlani, R. N., Diaz Mena, S. S., D´Agostino, M. E., Varela, T. V. (2023). Cocaína adulterada con opioides en la provincia de Buenos Aires: análisis epidemiológico para pensar una nueva política de drogas. *Revista Argentina de salud pública, 15*: e91 http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1853-810X2023000100091&lng=es&nrm=iso&tlng=es#aff11

Piqué-Buisan, J. & Cambra-Badii, I. (2023). La narrativa sobre las responsabilidades de la crisis de los opioides en Dopesick. *Revista Española de Drogodependencias, 48*(2), 152-166. https://doi.org/10.54108/10054

Proyecto LMC Latam (29 de febrero 2020) *El consumo de Opioides en América Latina.* *https://cml-latam-project.com/el-consumo-de-opioides-en-america-latina/*

Ríos Gálvez, B. & Alvarado, M. (2017). Incidencia de síndrome de abstinencia secundario a opioides y/o benzodiacepinas en dos unidades de cuidados intensivos pediátricos. https://doi.org/10.48713/10336_12833

Rodríguez Palomares, C. & Obrador Vera, G. T. (2013). Fichero farmacológico. 1e. McGraw-Hill. https://accessmedicina.mhmedical.com/book.aspx?bookID=1510

Ruiz López, D. (2017) *Estudio del consumo de opioides en la Comunidad de Madrid entre 2004 y 2014*. Tesis Doctoral, Universidad Autónoma de Madrid, Facultad de Medicina, Departamento de Medicina. UAM_Biblioteca. http://hdl.handle.net/10486/681341

SEDRONAR (2012) *La situación epidemiológica en Argentina al 2012*. *https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2020/10/oad_2012._la_situacion_epidemiologica_en_la_argentina_al_2012.pdf*

SEDRONAR (2017 a) *Estudio nacional en población de 12 a 65 años sobre consumo de sustancias psicoactivas: resultados Santa Fe.* https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2020/10/oad_2017._estud

io_nacional_en_poblacion_de_12_a_65_anos_sobre_consumo_de_sustancias_psicoactivas_resultados_santa_fe.pdf

SEDRONAR. (2017 b) *Estudio nacional en población de 12 a 65 años sobre consumo de sustancias psicoactivas. Argentina, 2017.* https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2018/05/oad_2017._estudio_nacional_en_poblacion_sobre_consumo_de_sustancias_psicoactivas_magnitud_del_consumo_de_sustancias_0.pdf

SEDRONAR (2019 a) *Estudio Epidemiológico sobre Consumo de Sustancias Psicoactivas en personas universitarias de Argentina.* https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2020/10/oad_2019_estudio_epidemiologico_sobre_el_consumo_de_sustancias_psicoactivas_en_universitarios_de_argentina_-_informe_general.pdf

SEDRONAR (2019 b) *Estudio Nacional sobre Perfiles de Pacientes en Tratamiento por Consumo de Sustancias Psicoactivas. Boletín N 1: Principales resultados*. *https://www.argentina.gob.ar/sites/default/files/2020/10/oad_2019_estudio_nacional_sobre_perfiles_de_pacientes_en_tratamiento_por_consumo_de_sustancias_psicoactivas_boletin_no1.pdf*

Schumacher, M.A., Basbaum A.I., & Naidu R.K. (2021). Agonistas y antagonistas de opioides. B. G. Katzung, & T. W. Vanderah (Eds.), *Farmacología*

básica y clínica, 15e. McGraw Hill. https://accessmedicina.mhmedical.com/content.aspx?bookid=3038&sectionid=256094609

UNODC (2022) Informe Mundial Sobre Drogas 2022. *El Informe Mundial sobre las Drogas 2022 de la UNODC destaca las tendencias del cannabis posteriores a su legalización, el impacto ambiental de las drogas ilícitas y el consumo de drogas entre las mujeres y las personas jóvenes.* Naciones Unidas. https://www.unodc.org/unodc/es/press/releases/2022/June/unodc-world-drug-report-2022-highlights-trends-on-cannabis-post-legalization--environmental-impacts-of-illicit-drugs--and-drug-use-among-women-and-youth.html

Valdivielso Serna, A. (1998). Dolor agudo, analgesia y sedación en el niño (IIIa): Farmacocinética y farmacodinamia de los analgésicos opioides. *Anales españoles de pediatría,48*(4). 429-440. https://www.aeped.es/sites/default/files/anales/48-4-22.pdf

Yaksh, T. L. & Wallace, M. S. (2019). Opioides, analgesia y tratamiento del dolor. En L.L. Brunton, R. Hilal-Dandan & B.C. Knollmann (Eds.). *Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica* (13e., 358-359). McGraw-Hill.

Zegarra Piérola, J. W. (2007) Bases fisiopatológicas del dolor. *Acta méd. Peruana*,*24*(2) 35-38

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172007000200007#:~:text=El%20dolor%20resulta%20de%20la,a%20una%20serie%20de%20est%C3%ADmulos8

ANEXO 1

Rosario, 26 de febrero de 2024

Dr. Jorge Kilstein

Director de la carrera de Medicina

Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud

Universidad Abierta Interamericana

De mi mayor consideración:

Quien suscribe, Dra. Silvia Susana Martínez, expreso por medio de la presente que me hago cargo como tutor del trabajo final de carrera llamado "Variación anual en las consultas por dependencia a Opioides durante el periodo 2012-2022 en un consultorio de Toxicología de Rosario" cuya autora es Paula Ivana Pikula, alumna de la carrera de medicina de la UAI. Autorizo su presentación para la evaluación correspondiente y me comprometo a acompañarla en el acto de defensa del mismo ante las autoridades del tribunal evaluador, según las reglas dispuestas por la facultad.

Sin otro particular, lo saludo atentamente.

Paula Ivana Pikula

DNI: 42.204.317

Alumna de la carrera de Medicina

DR. SILVIA S. MARTINEZ
MEDICA TOXICOLOGA
Mat. 10634

Dra. Silvia Susana Martínez

Medica Toxicóloga

Docente de Farmacología y Toxicología

ANEXO 2

Rosario, 15 de agosto de 2023

Centro de toxicología TAS: Toxicología, Asesoramiento y servicios.

Sra. directora Medica

Dra. Silvia Susana Martínez

De mi mayor consideración:

Quien suscribe Paula Ivana Pikula, por medio de la presente me dirijo a Ud. a fin de solicitar su autorización para recabar datos de historias clínicas de pacientes atendidos por consultorio en el Centro de Toxicología que usted dirige, a fin de poder realizar mi trabajo final para obtener mi título de Medico en la Universidad Abierta Interamericana.

Dicho trabajo tendrá como objetivo evaluar la variaciones en las consultas por adicción a opioides en relación con la cantidad, tipo y origen del consumo comparando los años comprendidos entre 2012 y 2022.

En espera a su respuesta a mi pedido, aprovecho para saludarla con mi consideración más distinguida.

DR. SILVIA S. MARTINEZ
MEDICA TOXICOLOGA
Mat. 10534

Paula Ivana Pikula	Dra. Silvia Susana Martínez
DNI: 42.204.317	Medica Toxicóloga
Alumna de la carrera de Medicina	Directora medica de "TAS"

ANEXO 3

Rosario, 15 de septiembre de 2023

Alumna Pikula, Paula:

Desde la dirección medica de nuestra Centro de Toxicología TAS (Toxicología, Asesoramiento y Servicios) le brindamos la autorización para acceder a nuestras historias clínicas de los pacientes atendidos por consultorio externo en el periodo comprendidos por los años 2012 – 2022 con el fin académico de su trabajo final de carrera de la Universidad Abierta Interamericana.

Se pedirá que se respete la confidencialidad de los datos de nuestros pacientes de acuerdo con la Ley N 25.326.



Directora Medica de TAS